

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

*Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para o tratamento do
Transtorno do Espectro Autista (TEA)*

NATS responsável

*Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Hospital Sírio Libanês
(NATS-HSL)*

Dezembro de 2023

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Derivados da cannabis e seus análogos sintéticos para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Local e data: São Paulo, 1º de dezembro de 2023

Nome do NATS elaborador do PTC: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Hospital Sírio Libanês (NATS-HSL)

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração deste Parecer Técnico-Científico.

CONTEXTO

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

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
1. RESUMO EXECUTIVO	8
2. OBJETIVO.....	11
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO.....	11
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	11
3.2 Tratamento recomendado atualmente para a condição de saúde	13
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	15
4.1 Descrição técnica	15
4.2 Tecnologias comparadoras.....	21
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS	23
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores	23
5. MÉTODOS.....	24
5.1 Pergunta estruturada	24
5.2 Critérios de elegibilidade.....	25
5.3 Desfechos de interesse	25
5.4 Busca por estudos.....	26
5.5 Seleção dos estudos	27
5.6 Extração de dados.....	27
5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	28
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados	28
5.9 Avaliação da certeza da evidência.....	28
6. RESULTADOS.....	29
6.1 Resultados da busca	29
6.2 Características dos estudos incluídos.....	30
6.3 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos	35
6.4 Resultados dos estudos incluídos.....	37
6.5 Avaliação da certeza da evidência.....	40
7. DISCUSSÃO	45
8. CONCLUSÕES	46
9. REFERÊNCIAS	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRACE	Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança
ADAPT	Adaptador
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Humana)
AMSTAR-2	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - 2
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	American Psychological Association
APSI	Autism Parenting Stress Index
ASD	Autism Spectrum Disorder
ATEC	Autism Treatment Evaluation Checklist
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CBD	Canabidiol
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CID-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª revisão)
CGI-I	Clinical Global Impressions - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COMET	Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DM	Diferença de médias
DP	Desvio-padrão
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição)
ECR	Ensaio clínico randomizado

EMA	European Medicines Agency
ESDM	Early Start Denver Mode
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HSQ-ASD	Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorders
IC	Intervalo de confiança
LEAP	Liverpool Adverse Events Profile
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTDA	Sociedade Empresarial Limitada
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PECS	Picture Exchange Communication System
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos), <i>study design</i> (tipo de estudo)
PTC	Parecer Técnico-Científico
PTS	Projeto Terapêutico Singular
RoB 2.0	Risk of Bias tool 2.0
RoB ME	Risk of Bias due to Missing Evidence
RR	Risco relativo
SRS-2	Social Responsiveness Scale - 2ª edição
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
THC	Tetrahydrocannabinol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	29
Figura 2. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘avaliação global dos sintomas’	35
Figura 3. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘gravidade dos sintomas’	35
Figura 4. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘eventos adversos graves’	36
Figura 5. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘quaisquer eventos adversos’	36
Figura 6. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘comportamento adaptativo’	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Medicamento com cannabis.....	15
Quadro 2. Produtos de <i>cannabis</i> identificados na Anvisa.....	16
Quadro 3. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.....	23
Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.....	24
Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	32
Quadro 6. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos.....	37
Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: extrato de <i>cannabis</i> – planta integral (abordagem GRADE).....	41
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: extrato de <i>cannabis</i> - purificado (abordagem GRADE).....	43

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I. Estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas consideradas (07/12/2023).....	54
ANEXO II. Estudos excluídos após a leitura de texto completo e justificativas para exclusão...63	
ANEXO III. Características dos estudos em andamento (n=9).....	65
ANEXO IV. Julgamento do risco de viés por desfecho através da ferramenta RoB 2.0.....	70
ANEXO V. RoB ME – Risco de viés devido à ausência de evidência.....	102

1. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos são eficazes e seguros para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA)?

Contextualização sobre a condição: TEA são um grupo diverso de condições caracterizadas por algum grau de dificuldade com interações sociais e comunicação, padrões atípicos de atividades e comportamento, como dificuldade de transição de uma atividade para outra, foco em detalhes e reações incomuns a sensações. De acordo com orientações do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), estima-se que a prevalência de pessoas com TEA no Brasil seja 1% da prevalência global e dados do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam que pessoas com TEA realizaram 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais em 2021. Os sintomas de TEA podem começar a manifestar-se entre 6 e 18 meses de vida e o diagnóstico precoce é importante, pois o início dos cuidados pode levar à melhora de alguns dos sintomas relacionados ao comportamento, capacidade funcional e comunicação.

Caracterização da tecnologia: o uso terapêutico de derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos é proposto com base no potencial efeito dos componentes da planta *cannabis* e têm sido avaliado por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para diferentes tipos de condições clínicas como demência, epilepsia, fibromialgia, HIV/AIDS, náusea e vômitos relacionados à quimioterapia em adultos e crianças, esquizofrenia e síndrome de Tourette. De acordo com a Anvisa, os produtos de *cannabis* devem ser derivados da *Cannabis sativa*, predominando o canabidiol (CBD) e até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Tais produtos podem ser prescritos quando outras opções disponíveis se mostrarem inefetivas.

Comparadores: abordagens terapêuticas para o TEA envolvem terapias multissensoriais e multidisciplinares isoladas ou combinadas de acordo com o estágio de desenvolvimento e a idade. Opções farmacológicas são voltadas para sintomas-alvo, situações de não responsividade à terapia não farmacológica ou com objetivo de tratar um comportamento que apresenta impacto negativo funcionalmente. Opções farmacológicas incluem antipsicóticos (convencionais e atípicos), estimulantes, antidepressivos – inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agonistas alfa 2, anticonvulsivantes e estabilizadores de humor, ansiolíticos e benzodiazepínicos e medicamentos indutores do sono. No Brasil, a tecnologia indicada para a esse fim é a risperidona, sendo disponibilizada via SUS na forma de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg ou em solução oral de 1 mg/mL.

Avaliações prévias da tecnologia: Atualmente, os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no SUS. Em 2023, foi submetido para aprovação um Projeto de Lei de número 89/2023, com o intuito de aprovar a disponibilização no SUS de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinoides, incluindo o tetrahidrocanabinol para indicações como epilepsia, TEA, Alzheimer, fibromialgia e outras doenças crônicas.

Delineamento de estudos elegíveis: foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplassem o PICOS deste PTC. **Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS e Epistemonikos, e busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes e bases de registros de protocolos. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando as ferramentas Cochrane RoB 2.0 e a RoB-ME. A certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR que avaliaram a *cannabis* em forma de extrato ou extrato purificado *versus* placebo para crianças e adolescentes com idade entre 5 e 21 anos. Os principais resultados foram:

Quando comparado ao placebo:

- O extrato da *cannabis* (planta integral) pode resultar em aumento de 2,2 vezes proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I, quando comparada ao placebo (evidência de baixa certeza).
- O efeito do extrato da *cannabis* (purificado) na proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I é incerto (evidência de muito baixa certeza).
- O efeito do extrato da *cannabis* (planta integral ou purificado) é incerto na proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave.
- Gravidade dos sintomas, comportamento adaptativo, e quaisquer eventos adversos graves: os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.
- Qualidade de vida: desfecho não avaliado pelos estudos incluídos.

A certeza da evidência foi rebaixada, de modo geral, pelo alto risco de viés e pela imprecisão (pequeno tamanho amostral e baixo número de eventos).

Conclusão: Foi identificada evidência de baixa certeza de que o extrato de planta integral de *cannabis* pode aumentar a proporção de pacientes com melhor escore global de sintomas em 12 semanas quando comparado ao placebo. O efeito do extrato purificado neste mesmo desfecho é incerto. A certeza da evidência foi rebaixada devido problemas metodológicos e baixo tamanho amostral nos estudos incluídos.

O efeito na proporção de pacientes com eventos adversos graves é incerto tanto para o extrato de planta integral quanto para o extrato purificado.

Os desfechos gravidade dos sintomas, quaisquer eventos adversos e comportamento adaptativo não puderam ser avaliados pois foram relatados pelos estudos incluídos de maneira insuficiente para análise adequada. O desfecho qualidade de vida não foi avaliada em nenhum dos estudos incluídos.

Adicionalmente, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos da *cannabis* quando comparada a outras tecnologias, como a risperidona, presente no SUS.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e a segurança dos (as) dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para o tratamento do TEA. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos quando comparados a qualquer opção terapêutica farmacológica ou não farmacológica disponível no SUS ou saúde suplementar, placebo ou nenhuma intervenção.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do(a) derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos especificamente para o tratamento do TEA, devendo considerar-se que a avaliação destas intervenções para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICOS) deste parecer.

3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

Os TEA são um grupo diverso de condições caracterizadas por algum grau de dificuldade com interações sociais e comunicação, padrões atípicos de atividades e comportamento, como dificuldade de transição de uma atividade para outra, foco em detalhes e reações incomuns a sensações³. As características do TEA podem ser identificadas no início da infância, porém frequentemente ele não é diagnosticado até muito tempo depois quando essas características ficam mais evidentes³.

As habilidades e necessidades de pessoas com TEA variam e podem evoluir ao longo do tempo³. Enquanto algumas pessoas conseguem viver de forma independente, outras apresentam muitas dificuldades e necessitam de acompanhamento e apoio ao longo de toda a vida, o que pode impactar no nível educacional e nas oportunidades de emprego³. O suporte proporcionado pela sociedade e políticas públicas é considerado um fator determinante para a qualidade de vida das pessoas com TEA e seus familiares cuidadores que também apresentam demandas significativas³.

As pessoas com TEA podem apresentar comorbidades incluindo epilepsia, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) problemas com o sono e autoagressividade. Podem ser observados movimentos estereotipados e repetitivos, como movimento em pêndulo em que a criança se move para frente e para trás sem parar, bater a cabeça, correr em círculos ou girar⁴. O nível de comprometimento intelectual pode variar amplamente, de um impacto profundo a muito leve³.

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

- dificuldade de desenvolvimento de habilidades de comunicação social antes dos dois anos de idade^{5,6,7};
- retrocesso ou interrupção gradual ou aguda do desenvolvimento de habilidades sociais, de linguagem ou comunicação adquiridas previamente^{8,9,10};
- dificuldade em desenvolver empatia, falta de interesse em outras pessoas, resistência a mudanças, interesses limitados¹¹;
- familiares, professores ou cuidadores podem identificar um repertório reduzido de comportamentos ou comorbidades associadas, como déficit de atenção, hiperatividade ou ansiedade antes das dificuldades de interações sociais⁸.

Estima-se que a prevalência de TEA no mundo seja de uma em cada 100 crianças, porém ela varia substancialmente entre os estudos³. De acordo com o DSM-V, a prevalência de pessoas com TEA no Brasil é de 1% da prevalência global¹². Dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS apontam que pessoas com TEA realizaram 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais e 4,1 milhões deles foram para crianças até 9 anos¹³. Além disso, meninos são diagnosticados com TEA cerca de três vezes mais do que meninas^{14,15}, e quando um primeiro filho é diagnosticado com TEA, o risco do segundo também desenvolver esse transtorno é aparentemente maior¹⁶.

Até o momento, não há uma única causa conhecida para o desenvolvimento do TEA. Pode ser considerado um transtorno com causas multifatoriais, ambientais e genéticas^{3,17}. Possivelmente interações genéticas combinadas a exposição a ambientes considerados como modificadores, como substâncias tóxicas ou infecções pré-natais, podem contribuir para o seu desenvolvimento¹⁸.

Existem duas principais classificações de critérios diagnósticos para o TEA: o DSM-V e o CID-11 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª revisão). De acordo com o DSM-V, o TEA pode ser identificado em pessoas com ou sem impactos genéticos, neurocognitivos ou de comportamento, mas precisa apresentar todos os seguintes aspectos¹⁹: dificuldades constantes em comunicações e interações sociais, como dificuldades em reconhecer comunicações não-verbais, em corresponder a interações socioemocionais, e em iniciar e manter relações; e padrões repetitivos de comportamento, como interesse fixado em algo específico, fixação em rotinas, movimentos ou falas repetitivas ou estereotipadas ou reações desproporcionais a sons, toques, temperatura ambiente.

No CID-11, o TEA pode ser identificado em uma pessoa com dificuldade persistente nas habilidades de iniciar e sustentar interações e comunicações sociais, e padrões rígidos de comportamento ou interesses repetitivos com atividades incomuns para o contexto social. Os sintomas surgem logo no início do desenvolvimento da criança, mas podem aparecer com mais clareza quando as interações sociais são mais necessárias²⁰.

3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

Não há cura para o TEA. Considerando sua complexidade e variedade de sintomas neurocognitivos, de humor e habilidades sociais, diversos tratamentos têm sido desenvolvidos em diferentes áreas, da medicamentosa à comportamental. As estratégias terapêuticas devem ser individualizadas, reavaliadas periodicamente quanto à sua efetividade e devem ser modificadas conforme as necessidades da pessoa com TEA mudam²¹.

Aparentemente, estratégias apropriadas de tratamento iniciadas logo na identificação dos sintomas, se possível antes dos quatro anos de idade, podem minimizar problemas maiores para as crianças e suas famílias. Além do início precoce, a pessoa com TEA deve ser acompanhada por uma equipe de especialistas para monitorar seu desenvolvimento (pediatra, a depender da idade), neurologista, psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, assistente social). Considera-se também que, como o TEA afeta principalmente a forma como a pessoa se relaciona com o mundo, as estratégias em escolas podem complementar o tratamento individual^{22,23}.

O objetivo principal de qualquer tratamento deve ser proporcionar uma vida de maior independência e funcionalidade possível e qualidade de vida através do manejo e

aprimoramento das habilidades sociais, da capacidade de comunicação e adaptação a diferentes contextos e assuntos, da capacidade cognitiva e do controle de comportamentos indesejados (como movimentos estereotipados)²⁴.

O método ABA (*Applied Behavioral Analysis*, Análise Aplicada do Comportamento), e outros métodos correlatos como Denver e Early Start Denver Model (ESDM), é baseado em intervenções comportamentais logo no início do diagnóstico e em alta intensidade, com treinos realizados em casa e na escola. Integra estratégias para o desenvolvimento individual, para a socialização da criança e geração de novas habilidades para lidar com questões do dia a dia. Todo o ambiente da criança deve ser avaliado e a participação da família é essencial para o controle dos comportamentos indesejados e a estimulação dos comportamentos desejados. Como as estratégias utilizadas pelo método ABA são individualizadas para abordar de forma específica o problema que mais afeta cada criança com TEA, não é possível padronizar um conjunto de estratégias mais efetivo²⁵.

Outro modelo de cuidado é o Tratamento e Educação para Crianças com Transtornos do Espectro do Autismo (TEACCH) que tem como objetivo proporcionar o máximo de independência possível para a pessoa com TEA através da educação²⁶. Além de estratégias globais, sintomas específicos como as dificuldades de fala podem ser tratados com modelos como a Comunicação Suplementar Alternativa (CSA) que envolve a linguagem de sinais e o uso de figuras e de símbolos²⁷.

Porém, dependendo do tipo e da gravidade dos sintomas apresentados pela pessoa com TEA, é necessário integrar tratamentos medicamentosos, como ansiolíticos, antidepressivos, estimulantes ou antipsicóticos^{24,25}. Em 2016, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) recomendou a incorporação no SUS da risperidona para o manejo do comportamento agressivo em crianças e adultos com TEA e reiterou que estratégias farmacológicas não são suficientes para o tratamento de pessoas com TEA.

Em 2022 a Conitec não recomendou a incorporação da eletroconvulsoterapia (ECT) e da estimulação magnética transcraniana (EMT) para o tratamento desses comportamentos¹².

No SUS, a Atenção Primária é fundamental para o acompanhamento das pessoas com TEA. Em 2014, foi publicado o documento “Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com Transtorno de Espectro Autista” que tem como objetivo orientar os profissionais envolvidos no cuidado de

peças com TEA e seus familiares sobre os pontos de atenção da Rede SUS, desde sinais iniciais do problema, instrumentos de rastreio, avaliação diagnóstica, até o momento da comunicação do diagnóstico e acolhimento da família²⁸. De acordo com essa diretriz, o fluxograma de acompanhamento e atendimento da pessoa com TEA na Rede SUS está dividido em ações de identificação precoce, que englobam acompanhamento do desenvolvimento infantil, uso de indicadores e instrumentos de rastreamento e identificação de sinais de alerta e desenvolvimento de ações de estimulação por equipes de saúde e educação; e ações de tratamento, habilitação e reabilitação que englobam o desenvolvimento de PTS (plano terapêutico singular), intervenções para o ganho funcional e de autonomia.

Além das diretrizes de atenção, o SUS também publicou o documento “Linha de cuidado do Transtorno do Espectro Autista (TEA) na criança”, com o objetivo de melhorar a qualidade da atenção à criança com TEA por meio da ampliação do acesso aos dispositivos de cuidado e serviços disponíveis no SUS²⁹. Uma rede ampliada e articulada seria o cenário ideal de acompanhamento para uma criança com TEA no Brasil.

Na saúde suplementar, desde julho de 2022, qualquer método comportamental indicado pelo médico assistente como necessário para o tratamento de uma criança ou adulto com TEA, como ABA, ESDM e PECS, passou a ser coberto pelas operadoras de saúde sem limite quanto ao número de atendimentos³⁰.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

4.1 Descrição técnica

Atualmente, na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), existe o registro de **um** medicamento a base de *cannabis* e a autorização sanitária de **34** produtos de *cannabis* e canabidiol (consulta realizada em 24 de novembro de 2023). No **Quadro 1** estão apresentados os dados do medicamento e no **Quadro 2** as informações dos produtos identificados.

Quadro 1. Medicamento a base de *cannabis* com registro vigente na Anvisa.

#	Nome do medicamento	Número do registro	Data do registro e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação
---	---------------------	--------------------	----------------------------------	----------------------	--------------

1	Mevatyl®	16977000300 14	Registro: 16/01/2017 Vencimento: 01/2027	BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTI CA LTDA	THC 27 mg/mL + CBD 25 mg/mL), solução oral (spray).
---	----------	---	---	---	---

Legenda: AMB, âmbar; BUC, bucal; CT, cartucho; FR, frasco; LTDA, Sociedade Empresarial Limitada; MG/ML, miligramas por mililitro; ML, mililitro; SOL, solução; SPR, spray; VD, vidro.

Quadro 2. Produtos de *cannabis* com autorização sanitária vigente na Anvisa.

#	Nome do produto	Número da Autorização Sanitária	Data da Autorização Sanitária e do vencimento	Detentor do registro	Apresentação
1	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> CANNABR	148490001	Autorização: 21/11/2022 Vencimento: 11/2027	CANNABR distribuidora de medicamentos Ltda	10 mg/ mL SOL GOT CT FR VD OPC X 30 mL + CGT
2	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Cannten 200 mg/mL	179280001	Autorização: 13/04/2023 Vencimento: 04/2028	CANNTEN LTDA	200 mg/mL SOL OR CT FR GOT VD AMB X 10 mL
3	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Greencare 160,32 mg/mL	145000003	Autorização: 09/05/2022 Vencimento: 05/2027	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENT OS E COSMETICOS LTDA	160,32 mg/mL SOL GOT OR CT FR VD AMB X 10 mL + CGT
4	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Greencare 79,14 mg/mL	145000001	Autorização: 07/01/2022 Vencimento: 01/2027	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENT OS E COSMETICOS LTDA	79,1 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
5	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL	178170926	Autorização: 12/05/2022 Vencimento: 05/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENT OS S.A.	160,32 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT

6	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Promediol	143130001	Autorização: 04/11/2021 Vencimento: 11/2026	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10 mL 200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
7	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Zion Medpharma 200 mg/mL	142730001	Autorização: 04/11/2021 Vencimento: 11/2026	ZION MEDPHARMA IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10 mL 200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
8	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Ease Labs 79,14 mg/mL	105290018	Autorização: 18/01/2022 Vencimento: 01/2027	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTIC O LTDA	79,14 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
9	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> HERBARIUM 43 mg/mL	118600104	Autorização: 12/12/2022 Vencimento: 12/2027	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA	43 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 30 mL
10	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> L. AURA PHARMA	169490002	Autorização: 05/12/2022 Vencimento: 12/2027	AURA PHARMA LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR GOT VD AMB X 10mL
11	Extrato de <i>Cannabis sativa</i> Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL	178170927	Autorização: 12/05/2022 Vencimento: 05/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENT OS S.A.	79,14 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
12	Canabidiol Active Pharmaceutica 20 mg/mL	145590001	Autorização: 25/04/2022 Vencimento: 04/2027	ACTIVE PHARMACEUT ICA LTDA ME	20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
13	Canabidiol Aura Pharma	169490001	Autorização: 21/02/2022 Vencimento: 02/2027	AURA PHARMA LTDA	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 10 mL + SER DOS
14	Canabidiol Belcher	178310001	Autorização: 21/02/2022	BELCHER FARMACEUTIC	150 mg/mL SOL CT FR VD

			Vencimento: 02/2027	A DO BRASIL LTDA ME	AMB X 10 mL + SER DOS
15	Canabidiol Collect	151890017	Autorização: 18/07/2022 Vencimento: 07/2027	COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA	20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER
16	Canabidiol Ease Labs	105290019	Autorização: 28/11/2022 Vencimento: 11/2027	EASELABS LABORATORIO FARMACEUTIC O LTDA	100 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + CTG 100 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 10 mL + CTG
17	Canabidiol Eurofarma 100mg/ml	100431485	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIO S S.A.	100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 ML + SER DOS 100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 100 mL + SER DOS
18	Canabidiol Eurofarma 200mg/ml	100431486	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIO S S.A.	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
19	Canabidiol Eurofarma 20mg/ml	100431483	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIO S S.A.	20 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
20	Canabidiol Eurofarma 50mg/ml	100431484	Autorização: 06/11/2023 Vencimento: 11/2028	EUROFARMA LABORATÓRIO S S.A.	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
21	Canabidiol Farmanguinhos	110630158		FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	200 mg/ml SOL CT FR VD AMB X 30 ML + SER DOS
22	Canabidiol Greencare 23,75 mg/mL	145000002	Autorização: 21/02/2022 Vencimento: 02/2027	GREENCARE PHARMA COMERCIO ATACADISTA DE MEDICAMENT	23,75 mg/L SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT

				OS E COSMETICOS LTDA.	
23	Canabidiol Herbarium	118600106	Autorização: 07/08/2023 Vencimento: 08/2028	HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA	200 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS + ADAPT
24	Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75 mg/mL	178170941	Autorização: 07/10/2022 Vencimento: 10/2027	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENT OS S.A.	23,75 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 10 mL + CGT
25	Canabidiol Nunature 17,18 mg/mL	159910001	Autorização: 15/04/2021 Vencimento: 04/2026	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA	17,18 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
26	Canabidiol Nunature 34,36 mg/mL	159910002	Autorização: 15/04/2021 Vencimento: 04/2026	NUNATURE DISTRIBUICAO DO BRASIL LTDA	34,36 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL + CGT
27	Canabidiol Prati- donaduzzi	125680313	Autorização: 22/04/2020 Vencimento: 04/2025	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 2 SER DOS 20 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 3 SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB

					X 30 mL + 2 SER DOS 50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + 3 SER DOS
28	Canabidiol Promediol	143130002	Autorização: 06/06/2022 Vencimento: 06/2027	PROMEDIOL DO BRASIL LTDA	200 mg/mL SOL GOT CT FR VD AMB X 30 mL
29	Canabidiol Verdemed	165990005	Autorização: 26/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	50 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
30	Canabidiol Verdemed 100 mg/mL	165990003	Autorização: 10/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 100 mL + SER DOS 100 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
31	Canabidiol Verdemed 20 mg/mL	165990006	Autorização: 01/08/2023 Vencimento: 08/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	20 mg/mL SOL OR CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
32	Canabidiol Verdemed 200 mg/mL	165990004	Autorização: 10/07/2023 Vencimento: 07/2028	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	200 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS
33	Canabidiol Verdemed 23,75 mg/mL	165990002	Autorização: 01/12/2021 Vencimento: 12/2026	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	23,75 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 10 mL + SER DOS
34	Canabidiol Verdemed 50 mg/mL	165990001	Autorização: 29/10/2021 Vencimento: 10/2026	VERDEMED FARMACEUTIC A LTDA	50 mg/mL SOL CT FR VD AMB X 30 mL + SER DOS

Legenda: ADAPT, adaptador; AMB, Âmbar; CGT, conta-gotas; CT, cartucho; FR, frasco; GOT, gotas; LTDA, Sociedade Empresarial Limitada; mg/mL, miligrama/mililitro; OPC, opaco; SER DOS, Seringa dosadora; SOL, solução; SOL OR, solução oral; VD, vidro.

De acordo com a Anvisa, os produtos de *cannabis* devem ser derivados da *Cannabis sativa*, predominando o canabidiol (CBD, fitocanabinoide de nome químico 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletetil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenodiol, número CAS 13956-29-1 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂) e até 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC, fitocanabinoide de nome químico (6AR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahydro-6Hbenzo[c]chromen-1-ol, CAS 1972-08-3 e fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂)³¹.

Disponibilidade no SUS

Atualmente, os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis no SUS. No ano de 2023, foi submetido para aprovação um Projeto de Lei de número 89/2023, com o intuito de aprovar a disponibilização no SUS de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras substâncias canabinoides, incluindo o tetrahydrocannabinol para indicações como a epilepsia, TEA, o Alzheimer e fibromialgia, além de outras doenças crônicas. (<https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=9251801&ts=1681737802431&disposition=inline>).

Disponibilidade na saúde suplementar

Os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos não se encontram disponíveis na saúde suplementar.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos associados ao CBD ou extratos de *cannabis* são referidos, em sua maioria, como eventos leves a moderados^{32,33}. A segurança do canabidiol foi analisada por um estudo realizado em Israel, com uma população de 188 pacientes com diagnóstico de TEA, que utilizaram óleo com 30% de CBD e 1,5% de THC. Dos 93 pacientes que responderam ao questionário de acompanhamento aos seis meses, 23 relataram pelo menos um efeito colateral (25,2%). Dentre os efeitos mais comuns estão: inquietação (6 pacientes, 6,6%), sonolência (3, 3,2%), efeito psicoativo (3, 3,2%), aumento do apetite (3, 3,2%), problemas de digestão (3, 3,2%), boca seca (2, 2,2%) e falta de apetite (2, 2,2%) [Bar-Lev Schleider et al., 2019]. Além disso, cinco pacientes descontinuaram devido aos efeitos colaterais (29,4%, n = 5/23).

4.2 Tecnologias comparadoras

Abordagens terapêuticas para o TEA envolvem terapias e tratamentos multissensoriais e multidisciplinares. Estes perpassam uma variedade de abordagens comportamentais, psicossociais, educacionais, farmacológicas e complementares, sendo utilizadas de forma isolada ou combinada de acordo com o estágio de desenvolvimento e idade. Opções farmacológicas são voltadas para sintomas-alvo, situações de não responsividade à terapia não farmacológica ou com objetivo de tratar um comportamento que apresenta impacto negativo funcionalmente. Opções farmacológicas incluem antipsicóticos (convencionais e atípicos), estimulantes, antidepressivos – inibidores seletivos da recaptção de serotonina, agonistas alfa 2, anticonvulsivantes e estabilizadores de humor, ansiolíticos e benzodiazepínicos e medicamentos indutores do sono³⁴.

Atualmente, a risperidona e o aripiprazol são medicamentos utilizados para manejo de sintomas em pessoas com TEA³⁴. No Brasil, a tecnologia indicada para a esse fim é a risperidona, sendo disponibilizada via SUS na forma de comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg ou em solução oral de 1 mg/mL³⁵.

A risperidona possui registro ativo na Anvisa e indicação prevista em bula para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo sintomas de agressividade, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor. Para o uso pediátrico (13 a 17 anos), a bula apresenta a recomendação de uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária. Se indicado, o ajuste da dose deve ser em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. Especificamente para TEA, de uso pediátrico entre 5 e 17 anos, o tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso <20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥20 kg. No quarto dia de uso, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso <20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥20 kg. [Fonte: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-risperidona.pdf>].

Eventos adversos comuns ao uso da risperidona incluem: sedação, enurese, constipação, salivação, fadiga, tremores, taquicardia, aumento de apetite, ganho de peso, vômitos, apatia e discinesia³⁵.

4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS

O uso terapêutico da *cannabis* é proposto com base no potencial efeito dos componentes canabinoides da planta *cannabis*. Existem diferentes tipos de canabinoides, como os fitocanabinoides (derivados das plantas *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*); os endocanabinoides, neurotransmissores produzidos pela ação dos receptores dos canabinoides; e os canabinoides análogos sintéticos, feitos em laboratório, similares em substância e forma de ação aos fitocanabinoides e endocanabinoides³⁶.

Os efeitos terapêuticos dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos têm sido estudados por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para diferentes tipos de condições clínicas como demência, epilepsia, fibromialgia, HIV/AIDS, náusea e vômitos relacionados à quimioterapia em adultos e crianças, esquizofrenia e síndrome de Tourette³⁷⁻⁴³. Para pessoas em cuidados paliativos podem ser autorizados o uso de produtos com mais de 0,2% de THC³¹.

4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores

O custo do tratamento para uma das possíveis intervenções incluídas (Mevatyl®) neste PTC está apresentado no **Quadro 3**, incluindo os preços unitários, os preços das apresentações, o custo do tratamento semanal e o custo do tratamento anual. As informações de preços foram coletadas a partir da lista contendo preços dos medicamentos regulados, publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O Mevatyl® é o único composto de *cannabis* identificado na lista da CMED, a partir da consulta na sua última atualização em outubro de 2023. Ressalta-se que indicação de bula do Mevatyl® é para tratar os sintomas de pacientes adultos que apresentam espasmos de moderados a graves associados à esclerose múltipla. Não há indicação em bula do Mevatyl® para TEA ou quaisquer outros transtornos de comportamento.

Quadro 3. Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores.

Medicamento	Dosagem unitária	Preço unitário (R\$)	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento semanal (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Paciente adultos (acima de 18 anos):					
	27 mg/mL + 25 mg/mL	R\$428,85 ^{PF}	R\$ 3001,98 ^{PF}	R\$ 3001,98 ^{PF}	R\$156.102,96 ^{PF}

Mevatyl®(BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA)	(10 mL, 90 pulverizações por frasco/ 12 pulverizações ao dia)				
--	---	--	--	--	--

Legenda: mg/mL, miligramas por mililitro; PF, preço de fábrica, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) a 18%, publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

5. MÉTODOS

5.1 Pergunta estruturada

Os(as) derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos são eficazes e seguros(as) para o tratamento do transtorno do espectro autista?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 4**:

Quadro 4. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Pessoas de qualquer idade diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista (TEA) em qualquer gravidade.
I (intervenção)	Derivados da <i>cannabis</i> ou seus análogos sintéticos em qualquer dose, esquema, duração ou via de administração, associados ou não ao tratamento padrão ou co-intervenção.
C (comparador(es))	Nenhuma intervenção, placebo, a mesma co-intervenção ou tratamento padrão oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pela saúde suplementar.
O (desfechos – outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Desfechos primários: <ul style="list-style-type: none"> (I) Avaliação global dos sintomas. (II) Gravidade dos sintomas do autismo. (III) Eventos adversos graves. • Desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> (IV) Qualidade de vida. (V) Quaisquer eventos adversos. (VI) Comportamento adaptativo.

S (tipo de estudo)	Ensaio Clínico Randomizado (ECR). Na ausência de ECR que contemplassem o PICOS deste PTC, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudo, nesta sequência: ensaios clínicos <i>quasi</i> -randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).
---------------------------	--

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado; FDA, Food and Drug Administration; PTC, parecer técnico científico; SUS, Sistema Único de Saúde; TEA, Transtornos do Espectro Autista.

5.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** pessoas com diagnóstico de TEA, em qualquer idade ou gravidade, que nunca receberam tratamento para TEA, que estão em tratamento atual ou que obtiveram alguma forma de tratamento prévio para o transtorno.
- **Intervenção:** derivados da *cannabis* ou seus análogos sintéticos, como os extratos de *cannabis* sativa, canabidiol e o tetraidrocanabidiol associado ao canabidiol, em qualquer dose, esquema, duração ou via de administração, associados ou não a co-intervenção ou ao tratamento padrão para TEA já oferecido pelo SUS ou saúde suplementar.
- **Comparador(es):** nenhuma intervenção, placebo, a mesma co-intervenção isolada ou tratamento padrão oferecido pelo SUS ou pela saúde suplementar.
- **Tipo de estudo incluídos no PTC:** foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplassem o PICOS deste PTC. Para ensaios clínicos do tipo crossover, apenas a primeira fase foi considerada. Na ausência de ECR que contemplassem o PICOS deste PTC, seriam considerados os resultados dos seguintes desenhos de estudo, nesta sequência: ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle).

5.3 Desfechos de interesse

- **Desfechos primários:**
 - (I) Avaliação global dos sintomas avaliada por meio das ferramentas Autism Treatment Evaluation Checklist⁴⁴, Behavioral Summarized Evaluation⁴⁵ ou qualquer outra ferramenta validada e específica para acompanhamento clínico.

- (II) Gravidade dos sintomas avaliada por qualquer ferramenta validada.
- (III) Eventos adversos graves avaliados por meio da frequência de pessoas que apresentaram pelo menos um evento adverso grave conforme definição do FDA⁴⁶ ou dos autores do estudo.

- **Desfechos secundários:**

- (IV) Qualidade de vida avaliada por qualquer ferramenta validada.
- (V) Quaisquer eventos adversos: avaliados por meio da frequência de pessoas que apresentaram pelo menos um evento adverso conforme definição do FDA⁴⁶ ou dos autores do estudo.
- (VI) Comportamento adaptativo avaliado por qualquer ferramenta validada.

5.4 Busca por estudos

Fontes e bases de dados

- Busca eletrônica:

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas seguintes bases de dados eletrônicas:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier).
- Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley).
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]).
- Epistemonikos.
- ADOLEC (via Biblioteca Virtual e Saúde [BVS]).
- PsycINFO (via American Psychological Association [APA]).

Também foram consideradas:

- Bases de dados de registros de protocolos: Clinicaltrials.gov e WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform).
- Base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em lista de referências relevantes e dos estudos incluídos.

Estratégias de busca

Todas as buscas foram realizadas no dia 07 de dezembro de 2023. A estratégia combinou a população (pessoas com transtorno do espectro autista) e a intervenção (*cannabis* e seus derivados ou análogos sintéticos). Não foram aplicados filtros de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação.

As estratégias de busca para cada uma das bases de dados consideradas, bem como o número de resultados, estão apresentadas no **Anexo I**.

5.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em duas etapas, ambas por dois revisores independentes para avaliar a elegibilidade dos estudos. A primeira etapa consistiu na avaliação dos títulos e resumos de cada referência obtida através das estratégias de busca, utilizando a plataforma Rayyan QCRI⁴⁷. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos incluídos na fase anterior de seleção, mantendo-se ensaios clínicos randomizados que avaliassem a *cannabis* e seus derivados ou análogos sintéticos para TEA. As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

5.6 Extração de dados

A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Foi utilizada uma planilha de extração de dados padronizada, no software Microsoft Excel, para extração das seguintes informações dos estudos incluídos:

- a) Participantes: número de participantes (n), idade média, gravidade do TEA, status do tratamento (se já fez algum tratamento prévio, se faz no momento ou se nunca fez).
- b) Intervenção/comparador: nome, dose, via de administração e número de participantes dos grupos intervenção e controle, e tempo de seguimento.

- c) Desfechos: nome, ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p para cada desfecho).

5.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos neste PTC foi realizada por dois revisores de forma independente por meio da ferramenta validada para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados RoB 2.0^{48,49}, e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

Devido à falta de avaliação de viés de relato na RoB 2.0, foi planejado utilizar, em conjunto com a RoB 2.0, a RoB-ME (Risco de viés devido a evidências faltantes)⁵⁰ para avaliar o risco de viés relacionado a dados faltantes.

5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas de forma narrativa as características dos estudos incluídos, número de participantes, braços dos estudos, desfechos avaliados, dose utilizada. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC.

Metanálises com modelo de efeitos randômicos foram planejadas quando os estudos incluídos fossem considerados clínica e metodologicamente homogêneos usando o software Review Manager (RevMan 5.4) ou StataCorp® versão 18. Para dados dicotômicos foi planejado utilizar o risco relativo como medida de estimativa de tamanho do efeito e, para dados contínuos, foi planejado utilizar a diferença de média, ambos com intervalos de confiança de 95%. Além da avaliação da diferença estatística, a relevância clínica também foi considerada na interpretação dos resultados.

5.9 Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a abordagem GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)⁵¹ para avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos deste PTC. A

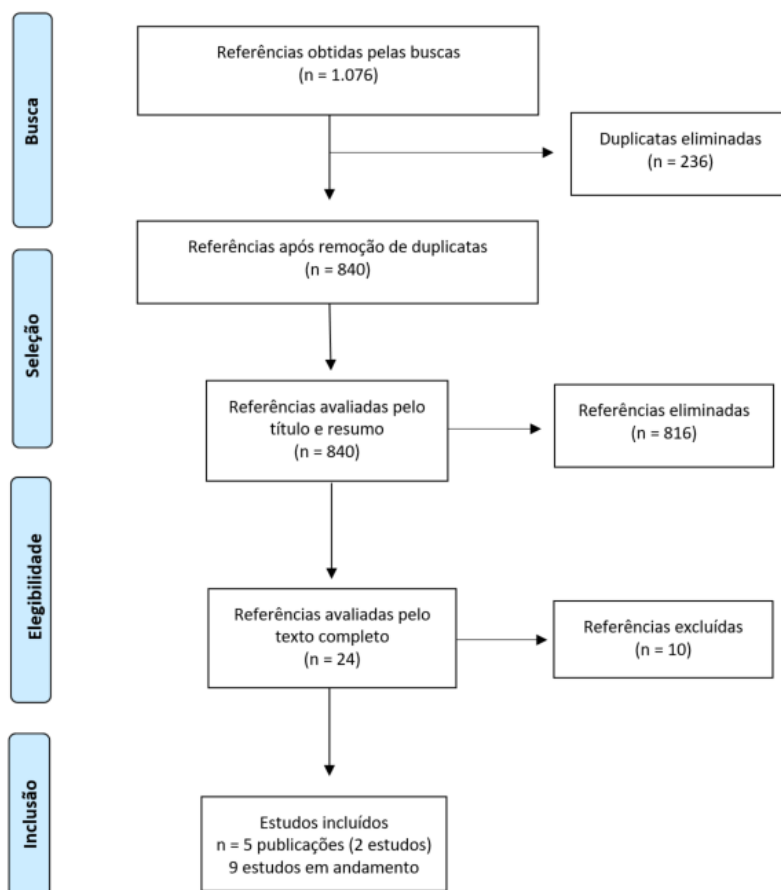
avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (Summary of Findings Table), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 1.076 referências. Após a eliminação das duplicatas (n = 236) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 24 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Após análise da elegibilidade, 2^{52,53} estudos publicados em 5 referências foram incluídos. Por fim, 10 referências foram excluídas e 9 referências foram classificadas como ‘estudos em andamento’⁵⁴⁻⁶². As listas dos estudos excluídos e justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**, e o quadro com os estudos em andamento e suas características está apresentado no **Anexo III**. O fluxograma do processo de seleção de ensaios clínicos está apresentado na **Figura 2**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



6.2 Características dos estudos incluídos

As características dos dois estudos incluídos^{52,53} estão apresentadas no **Quadro 5**.

- Derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para crianças com TEA

Para avaliação dos derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para crianças com TEA, o estudo incluído neste PTC considerou os resultados do ECR Silva-Júnior, 2021⁵³, conduzido no Brasil. Este ECR incluiu 60 crianças, com idade entre 5 e 12 anos incompletos, com diagnóstico confirmado de TEA pelo médico assistente (atestado médico), independente da gravidade e que morassem no estado da Paraíba ou nos estados vizinhos, Pernambuco ou Rio Grande do Norte. Foram selecionadas crianças dessa faixa etária, pois aparentemente elas apresentam um maior grau de similaridade com relação ao desenvolvimento cerebral, tornando a amostra mais homogênea.

Os participantes foram randomizados da proporção de 1:1, estratificados por gravidade para tratamento com CBD rico em extrato de *cannabis* 5mg/ml e taxa de 9:1 de CBD e THC fornecido pela Associação Brasileira de Assistência às Famílias de Crianças Portadoras de Câncer e Hemopatias (ABRACE) adicionado ao tratamento usual já realizado pela criança no seguinte esquema de administração:

- Grupo 1: iniciar com 3 gotas de CBD 5mg/ml a cada 12 horas antes das refeições e com 1 hora de intervalo de outros medicamentos (n = 32).
- Grupo 2: placebo (n = 32).

- Derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para crianças e adolescentes com TEA

O estudo Aran 2021⁵² é um ECR do tipo cross-over, portanto apenas a primeira fase será considerada para análise neste PTC. Este ECR foi conduzido em Israel, incluiu 150 crianças, com idade entre 5 e 21 anos, com diagnóstico confirmado de TEA de acordo com os critérios do DSM-V e grau moderado a grave de acordo com a ferramenta Clinical Global Impression-Severity (CGI-S).

Os participantes foram randomizados 1:1:1 para tratamento por 12 semanas com derivados da *cannabis* nos seguintes esquemas de administração:

- Grupo 1: placebo (n = 50).
- Grupo 2: extrato da integral planta *cannabis* imediatamente dissolvido em azeite de oliva contendo uma razão 20:1 de CBD e THC (n = 50).
- Grupo 3: extrato da planta *cannabis* que passou por processo de purificação e depois foi dissolvido em azeite de oliva com CBD e THC na mesma razão (n = 50).

A concentração final de CBD e THC nas soluções oferecidas para os grupos 2 e 3 foram 167mg/ml de CBD e 8,35mg/ml de THC. Uma mesma substância foi acrescentada às soluções oferecidas para os três grupos para que tivessem mesmo sabor e aroma. A dose inicial dos dois grupos foi 1mg/kg/dia de tratamento de CBD, aumentando 1mg/kg/dia de CBD em dias alternados até o máximo de 10mg/kg/dia para crianças/adolescentes entre 20 e 40kg e aumentando 7,5mg/kg/dia de CBD até o máximo de 420mg/kg/dia para crianças/adolescentes com mais de 40kg.

Quadro 5. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo (Autor, ano)	Aran 2021 ⁵² NCT02956226	Silva Júnior 2022 ⁵³ RBR-5wr2cqq
Delineamento do estudo	Ensaio clínico randomizado (<i>crossover</i>).	Ensaio clínico randomizado paralelo.
Local / período	Israel. Janeiro de 2017 a abril de 2018.	Brasil. Janeiro a março de 2020.
Participantes	Crianças e adolescentes entre 5 e 21 anos com diagnóstico de TEA pelo DSM-V com problemas de comportamento moderados a graves. (n = 150)	Crianças de 5 a 12 anos incompletos com diagnóstico de TEA por meio de atestado médico, independentemente do nível de comprometimento (leve, moderado ou grave). (n = 64)
Tecnologia	Grupo 1: extrato de <i>cannabis</i> – planta integral (167 mg/ml CBD e 8,35 mg/ml THC) dissolvido em azeite de oliva (solução oral). Dose inicial: 1 mg/kg de CBD por dia. Para crianças com peso 20k a 40kg: aumento de 1mg/kg/dia de CBD em dias alternados até o máximo de 10mg/kg/dia ou intolerância. Para crianças com peso >40kg: Aumento de 7,5mg/kg/dia de CBD em dias alternados até o máximo de 420mg/kg/dia ou intolerância (n = 50).	Extrato de <i>cannabis</i> rico CBD na concentração de 0,5% (5mg/mL), na proporção 9:1 (CBD: THC) (n = 32). Dose inicial: 6 gotas por dia. Aumento de 2 gotas por dia, duas vezes por semana, se necessário até intolerância ou um máximo de 70 gotas/dia. Período de tratamento: 12 semanas.

	<p>Grupo 2: extrato de <i>cannabis</i> (167 mg/ml CBD e 8,35 mg/ml THC) purificado (99% CBD) e dissolvido em azeite de oliva (solução oral). Dose inicial: 1 mg/kg de CBD por dia. Para crianças com peso 20k a 40kg: aumento de 1mg/kg/dia de CBD em dias alternados até o máximo de 10mg/kg/dia ou intolerância. Para crianças com peso >40kg: Aumento de 7,5mg/kg/dia de CBD em dias alternados até o máximo de 420mg/kg/dia ou intolerância (n = 50).</p> <p>Período de tratamento: 2 semanas. Período 1 de 12 semanas -> 4 semanas <i>washout</i> -> Período 2 de 12 semanas.</p>	
<p>Comparador</p>	<p>Grupo 3: placebo: azeite em solução oral, com sabor e textura semelhantes à tecnologia (n = 50).</p> <p>Período: 12 semanas.</p>	<p>Placebo: mesma consistência, cor, odor e outras características organolépticas que a intervenção. Dose inicial: 6 gotas por dia (n = 32).</p> <p>Período: 12 semanas.</p>

<p>Desfechos e <i>time point</i> de avaliação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Questionário de Situações Domésticas - Transtorno do Espectro do Autismo (HSQ-ASD). • Impressão Clínica Global – Melhora (CGI-I). • Escala de Responsividade Social - 2ª edição (SRS-2, classificação de pais e professores). • Índice de Estresse Parental do Autismo (APSI). • Perfil de Eventos Adversos de Liverpool (LEAP) acrescido de mais 15 itens relacionados ao uso de CBD e THC em estudos prévios em crianças. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC, Avaliação do Tratamento do Autismo: sintomas agressividade, agitação psicomotora, dificuldade de concentração, distúrbios alimentares, distúrbios do sono e ansiedade). • Childhood Autism Rating Scale (CARS, Avaliação do Autismo Infantil): interação social, fala e estereótipos. • Entrevista semi-estruturada. • Tolerabilidade e segurança. <p>Desfechos avaliados na semana 12</p>
<p>Fontes de financiamento</p>	<p>BOL Pharma, Revadim, Israel e o Instituto Nacional de Psicobiologia de Israel (#203-17-18).</p>	<p>Nenhuma declarada.</p>

Legenda: APSI, Autism Parenting Stress Index; ATEC, Autism Treatment Evaluation Checklist; CARS, Childhood Autism Rating Scale; CBD, Canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição); HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire-ASD; kg, quilogramas; LEAP, Liverpool Adverse Events Profile; mg, miligramas; ml, mililitro; n, número de participantes; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição; TEA, Transtorno do Espectro Autista; THC, tetrahidrocanabidiol.

6.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés do ensaio clínico paralelo e da primeira fase do ensaio clínico do tipo *crossover* incluídos neste PTC foi analisado com a ferramenta Cochrane RoB 2.0^{48,49}. Os quadros com os detalhes dos julgamentos de cada domínio por desfecho estão apresentados no **Anexo IV**. O desfecho ‘qualidade de vida’ não foi avaliado por nenhum dos estudos incluídos. As **Figuras 2 a 6** apresentam os julgamentos do risco de viés, por desfecho, por domínio.

Figura 2. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘avaliação global dos sintomas’.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Aran 2021	Cannabis	Placebo	Avaliação global dos sintomas CGI-I	1	+	⊖	+	+	⊖	⊖
Silva Junior 2022	Cannabis	Placebo	Avaliação global dos sintomas ATC-T	1	+	⊖	+	!	⊖	⊖

+	Low risk
!	Some concerns
⊖	High risk
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Legenda: ATEC-T, Autism Treatment Evaluation Checklist; CGI-I, Clinical Global Impressions - Improvement. Tradução: study ID, identificação do estudo; comparator, comparador; outcome, desfecho; weight, peso; low risk, baixo risco de vies; some concerns, alguma preocupação; high risk, alto risco de vies; randomisation process, vies decorrente do processo de randomização; deviation from the intended interventions, vies devido a desvios das intervenções planejadas; missing outcome data, vies devido à ausência de dados dos desfechos; measurement of the outcome, vies na mensuração do desfecho; selection of the reported result, vies na seleção do resultado relatado.

Figura 3. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘gravidade dos sintomas’.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Aran 2021	Cannabis	Placebo	Gravidade dos sintomas SRS-2	1	+	⊖	⊖	+	⊖	⊖
Silva Junior 2022	Cannabis	Placebo	Gravidade dos sintomas CARS	1	+	⊖	+	!	⊖	⊖

+	Low risk
!	Some concerns
⊖	High risk
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Legenda: CARS, Childhood Autism Rating Scale; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição. Tradução: study ID, identificação do estudo; comparator, comparador; outcome, desfecho; weight, peso; low risk, baixo risco de vies; some concerns, alguma preocupação; high risk, alto risco de vies; randomisation process, vies decorrente do processo de randomização; deviation from the intended interventions, vies devido a desvios das intervenções planejadas; missing outcome data, vies devido à ausência de dados dos desfechos; measurement of the outcome, vies na mensuração do desfecho; selection of the reported result, vies na seleção do resultado relatado.

Figura 4. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘eventos adversos graves’.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Aran 2021	Cannabis	Placebo	Eventos adversos graves	1							Low risk
Silva Junior 2022	Cannabis	Placebo	Eventos adversos graves	1							Some concerns
											High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Legenda: SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição. Tradução: study ID, identificação do estudo; comparator, comparador; outcome, desfecho; weight, peso; low risk, baixo risco de vies; some concerns, alguma preocupação; high risk, alto risco de vies; randomisation process, vies decorrente do processo de randomização; deviation from the intended interventions, vies devido a desvios das intervenções planejadas; missing outcome data, vies devido à ausência de dados dos desfechos; measurement of the outcome, vies na mensuração do desfecho; selection of the reported result, vies na seleção do resultado relatado.

Figura 5. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘quaisquer eventos adversos’.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Aran 2021	Cannabis	Placebo	Quaisquer eventos adversos	1							Low risk
Silva Junior 2022	Cannabis	Placebo	Quaisquer eventos adversos	1							Some concerns
											High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Tradução: study ID, identificação do estudo; comparator, comparador; outcome, desfecho; weight, peso; low risk, baixo risco de vies; some concerns, alguma preocupação; high risk, alto risco de vies; randomisation process, vies decorrente do processo de randomização; deviation from the intended interventions, vies devido a desvios das intervenções planejadas; missing outcome data, vies devido à ausência de dados dos desfechos; measurement of the outcome, vies na mensuração do desfecho; selection of the reported result, vies na seleção do resultado relatado.

Figura 6. Avaliação do risco de viés do desfecho ‘comportamento adaptativo’.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Ara 2021	Cannabis	Placebo	Comportamento adaptativo (HSQ-ADS)	1							Low risk
											Some concerns
											High risk
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Legenda: HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorders. Tradução: study ID, identificação do estudo; comparator, comparador; outcome, desfecho; weight, peso; low risk, baixo risco de vies; some concerns, alguma preocupação; high risk, alto risco de vies; randomisation process, vies decorrente do processo de randomização; deviation from the intended interventions, vies devido a desvios das intervenções planejadas; missing outcome data, vies devido à ausência de dados dos

desfechos; measurement of the outcome, vies na mensuraçã do desfecho; selecton of the reported result, vies na seleção do resultado relatado.

A avaliação do risco de viés devido a resultados faltantes foi realizada pela ferramenta Risk of Bias due to Missing Evidence - RoB-ME⁵⁰ e está apresentada em detalhes no **Anexo V**. As duas sínteses obtidas foram analisadas: avaliação global dos sintomas através da ferramenta CGI-I e quaisquer eventos adversos. Em ambas o risco de viés devido a resultados faltantes foi considerado baixo.

Aparentemente existem alguns resultados ausentes nos estudos, mas é improvável que houvesse uma mudança importante na estimativa de efeito caso esses dados fossem adicionados à estimativa e as circunstâncias não indicam que houve uma perda de estudo em potencial.

6.4 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados para cada desfecho estão apresentados no **Quadro 6** para cada um dos estudos incluídos.

Quadro 6. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos.

Desfecho	Aran 2021 ⁵²	Silva Junior 2022 ⁵³
	Crianças e adolescentes entre 5 e 21 anos	Crianças entre 5 e 12 anos incompletos
Avaliação global dos sintomas	<p>Ferramenta de avaliação: proporção de participantes que relaram melhora ou melhora importante com a escala CGI-I.</p> <p><i>Extrato da planta integral vs. Placebo:</i></p> <p>Risco Relativo [RR]: 2,29 (Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%] 1,22 a 4,29); 1 ECR, 92 participantes</p> <p>IC 95% compatível com aumento de 1,2 a 4,29 vezes na proporção de participantes que relataram</p>	<p>Ferramenta de avaliação: ATEC-T.</p> <p>Os dados para este desfecho não puderam ser analisados.</p> <p>Os dados apresentados nas duas publicações identificadas para este estudo estão inconsistentes, assim não foi possível ter confiança na informação relatada.</p>

	<p>melhora/melhora importante dos sintomas em 12 semanas de seguimento.</p> <p><i>Extrato da planta purificado vs. Placebo:</i></p> <p>Risco Relativo [RR]: 1,77 (Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%] 0,91 a 3,45); 1 ECR, 92 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 9% a aumento de 3,45 vezes na proporção de participantes que relataram melhora/melhora importante dos sintomas em 12 semanas de seguimento.</p>	
Gravidade dos sintomas	<p>Ferramenta de avaliação: SRS-2</p> <p>Escore de 0 a 195, com valores próximos de 0 indicando menor gravidade de sintomas</p> <p>Mudança do início do estudo após 12 semanas</p> <p>(mediana, amplitude, [n]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo extrato da planta integral: -14,9 (-45 a 15) [34]. • Grupo extrato purificado: -8,2 (-69 a 45) [28]. • Grupo placebo: -3,6 (-63 a 35) [36]. <p>Não foi possível realizar um cálculo de DM com os dados apresentados.</p>	<p>Ferramenta de avaliação: CARS</p> <p>Os dados para este desfecho não puderam ser analisados.</p> <p>Os dados apresentados nas duas publicações identificadas para este estudo estão inconsistentes, assim não foi possível ter confiança na informação relatada.</p>
Eventos adversos graves	<p>Número de participantes que apresentou eventos adversos graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>cannabis</i> – planta integral: 2/95 	<p>O estudo relatou não ter observado eventos adversos graves.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>cannabis</i> purificado: 3/93 • Grupo placebo: 1/94 <p><i>Extrato da planta integral vs. Placebo:</i></p> <p>Risco Relativo [RR]: 1,98 (Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%] 0,18 a 21,45); 1 ECR, 189 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 82% a aumento de 21,45 vezes na proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave.</p> <p><i>Extrato da planta purificado vs. Placebo:</i></p> <p>Risco Relativo [RR]: 3,03 (Intervalo de Confiança de 95% [IC 95%] 0,32 a 28,62); 1 ECR, 187 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 58% a aumento de 28,62 vezes na proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave.</p>	
Qualidade de vida	Desfecho não avaliado pelo estudo.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Quaisquer eventos adversos	<p>Estudo não apresentou a contagem de participantes com qualquer evento adverso.</p> <p>No entanto, a taxa de participantes com qualquer evento adverso foi alta para os três grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>cannabis</i> – planta integral: 89/95 • Grupo <i>cannabis</i> purificado: 79/93 • Grupo placebo: 78/94 	<p>Número de participantes que apresentou eventos adversos</p> <p>RR: 0,75 (IC 95%, 0,22 a 2,52); 1 ECR, 60 participantes</p> <p>IC 95% compatível com redução de 78% ou aumento de 2,5 vezes não risco de eventos adversos com o uso de canabinoides, em 12 semanas de seguimento.</p>

Comportamento adaptativo	<p>Ferramenta de avaliação: HSQ-ASD</p> <p>Escore de 0 a 9, com valores próximos de 0 indicando melhor comportamento adaptativo</p> <p>Mudança do início do estudo após 12 semanas (mediana, amplitude, [n]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>cannabis</i> – planta integral: -1,1 (-3,8 a 1,6) [40]. • Grupo <i>cannabis</i> purificado: -0,7 (-4,4 a 3,8) [42]. • Grupo placebo: -0,5 (-3,7 a 2,5) [39]. <p>Não foi possível realizar um cálculo de DM com os dados apresentados.</p>	<p>Desfecho não avaliado pelo estudo.</p>
---------------------------------	--	---

Legenda: ATEC-T, Autism Treatment Evaluation Checklist; CARS, Childhood Autism Rating Scale; CGI-I, Clinical Global Impression – Improvement Scale; DM, diferença de medias; DP, desvio-padrão; EA, eventos adversos; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire – Autism Spectrum Disorder; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; n, número de participantes; RR, risco relativo; SRS-2, Social Responsiveness Scale - second edition.

6.5 Avaliação da certeza da evidência

A certeza no conjunto final das evidências foi avaliada por meio da abordagem GRADE⁵¹ para as comparações extrato de *cannabis* (planta integral) *versus* placebo (**Quadro 7**) e extrato de *cannabis* (purificado) *versus* placebo (**Quadro 8**).

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: extrato de *cannabis* - planta integral (abordagem GRADE).

Extrato de *cannabis* (planta integral para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA))

População: Crianças e adolescentes (entre 5 e 21 anos) com TEA

Contexto: Ambulatorial / domiciliar

Intervenção: Extrato de *cannabis* (planta integral) dissolvido em azeite de oliva contendo uma razão 20:1 de CBD e THC

Comparação: Placebo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participante (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com <i>cannabis</i>				
Avaliação global dos sintomas CGI-I (12 semanas)	213 por 1.000	487 por 1.000 (260 para 913)	RR 2,29 (IC 95% 1,22 a 4,29)	92 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	O extrato da <i>cannabis</i> (planta integral) pode resultar em aumento da proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I, quando comparada ao placebo.
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.
Eventos adversos graves (12 semanas)	-	-	RR 1,98 (IC 95% 0,18 a 21,45)	189 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	O efeito do extrato da <i>cannabis</i> (planta integral) nos eventos adversos graves é incerto.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos incluídos.
Quaisquer eventos adversos (12 semanas)	-	-	-	-	-	Estudo não apresentou a contagem de participantes com qualquer evento adverso. No entanto, a taxa de participantes com qualquer evento adverso foi alta para os três grupos, o que leva a conclusão de que a maior parte ou todos os participantes tiveram pelo menos um evento adverso qualquer.

Comportamento adaptativo

- - - - -

Os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CGI-I, Clinical Global Impressions - Improvement; ECR, ensaio clínico randomizado; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC, Intervalo de confiança; N, número; RR, Risco relativo; TEA, transtorno do espectro autista.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Risco de viés: alto risco de viés para o domínio 'viés na seleção do resultado relatado' e 'desvio das intervenções pretendidas' (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: resultado consistente com diminuição ou aumento substancial da taxa de eventos (redução em dois níveis)

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências: extrato de *cannabis* - purificado (abordagem GRADE).

Extrato de <i>cannabis</i> (purificado) para o tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA)						
População: Crianças e adolescentes (entre 5 e 21 anos) com TEA						
Contexto: Ambulatorial / domiciliar						
Intervenção: Extrato da planta <i>cannabis</i> purificado dissolvido em azeite de oliva contendo uma razão 20:1 de CBD e THC						
Comparação: Placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participante (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com <i>cannabis</i>				
Avaliação global dos sintomas CGI-I (12 semanas)	213 por 1.000	377 por 1.000 (194 para 734)	RR 1,77 (IC 95% 0,91 a 3,45)	92 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	O efeito do extrato da <i>cannabis</i> (purificado) na proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I é incerto.
Gravidade dos sintomas	-	-	-	-	-	Os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.
Eventos adversos graves (12 semanas)	-	-	RR 3,03 (IC 95% 0,32 a 28,62)	187 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	O efeito do extrato da <i>cannabis</i> (purificado) nos eventos adversos graves é incerto.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelos estudos incluídos.
Quaisquer eventos adversos (12 semanas)	-	-	-	-	-	Estudo não apresentou a contagem de participantes com qualquer evento adverso. No entanto, a taxa de participantes com qualquer evento adverso foi alta para os três grupos, o que leva a conclusão de que a maior parte ou todos os

participantes tiveram pelo menos um evento adverso qualquer.

Comportamento adaptativo

- - - - -

Os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
CGI-I, Clinical Global Impressions - Improvement; ECR, ensaio clínico randomizado; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; IC, Intervalo de confiança; N, número; RR, Risco relativo; TEA, transtorno do espectro autista.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações

a. Risco de viés: alto risco de viés para o domínio 'viés na seleção do resultado relatado' e 'desvio das intervenções pretendidas' (redução em dois níveis).

b. Imprecisão: resultado consistente com diminuição ou aumento substancial da taxa de eventos (redução em dois níveis).

7. DISCUSSÃO

Este PTC identificou dois ensaios clínicos randomizados, com um total de 210 participantes com idades entre cinco e 21 anos, que avaliaram os derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos para TEA^{52,53}. Foi realizada uma busca ampla e sensível e um processo de seleção por pares, portanto ressalta-se a escassez de estudos que avaliam a utilização da *cannabis* para pessoas com este diagnóstico.

De forma geral, quando comparada ao placebo:

- O extrato da *cannabis* (planta integral) pode resultar em aumento de 2,2 vezes proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I, quando comparada ao placebo (evidência de baixa certeza).
- O efeito do extrato da *cannabis* (purificado) na proporção de participantes com melhor escore global dos sintomas pela ferramenta CGI-I é incerto (evidência de muito baixa certeza).
- O efeito do extrato da *cannabis* (planta integral ou purificado) é incerto na proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave.
- Gravidade dos sintomas, comportamento adaptativo, e quaisquer eventos adversos graves: Os dados apresentados de maneira insuficiente para análise apropriada do desfecho.
- Qualidade de vida: desfecho não avaliado pelos estudos incluídos.

Limitações: não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos da *cannabis* quando comparada a outras tecnologias, como a risperidona, presente no SUS. Além disso, apenas dois dos seis desfechos planejados puderam ser avaliados e os dois estudos foram avaliados como alto risco de viés para seu julgamento global.

Destaca-se a necessidade de estabelecer a comparação da *cannabis* com outras tecnologias já incorporadas no SUS, como a risperidona, e de estudos com populações adultas. Dos nove estudos classificados como ‘em andamento’, apenas um está recrutando participantes maiores de 18 anos⁶⁰, porém em todos os estudos o grupo controle recebe placebo.

Os estudos diferem principalmente quanto à população (um estudo incluiu crianças e adolescentes com TEA de acordo com o DSM-V moderada a grave e o outro apenas crianças com TEA de acordo com o médico assistente em qualquer grau de comprometimento), intervenção (um estudo fez o cálculo da dose de acordo com o peso do participante e o outro avaliou uma quantidade fixa de gotas) e desfechos (variedade de ferramentas e formas de avaliação utilizadas para os desfechos o que afetou a capacidade de análise deste PTC).

Quanto aos aspectos metodológicos, os principais problemas relacionados aos estudos incluídos são o alto risco de viés, principalmente quanto ao domínio ‘viés relacionado ao resultado relatado’, o pequeno tamanho de amostra e o baixo número de eventos.

Em relação ao registro sanitário em outros países, não foram encontradas avaliações de derivados da *cannabis* e seus análogos sintéticos especificamente para TEA na agência de avaliação de tecnologias Canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), no NICE (National Institute for Healthcare and Excellence) do Reino Unido e na EMA (European Medicines Agency). Em 2019 o FDA publicou uma carta advertindo a indústria sobre propagandas de produtos com canabidiol não aprovados para o tratamento de dor de dente e ouvido em crianças, autismo, TDAH e doenças de Parkinson e Alzheimer⁶³.

No Brasil, até a finalização deste PTC, havia 34 registros de produtos com *cannabis* ou canabidiol aprovados pela ANVISA sendo apenas um deles registrado como medicamento (Mevatyl[®], tetraidrocanabinol (THC), 27 mg/mL + canabidiol (CBD), 25 mg/mL). Nenhum deles está disponível no SUS nem na saúde suplementar para qualquer indicação ou sintoma em específico.

8. CONCLUSÕES

Foi identificada evidência de baixa certeza de que o extrato de planta integral de *cannabis* pode aumentar a proporção de pacientes com melhor escore global de sintomas em 12 semanas quando comparado ao placebo. O efeito do extrato purificado neste mesmo desfecho é incerto. A certeza da evidência foi rebaixada devido problemas metodológicos e baixo tamanho amostral nos estudos incluídos.

O efeito na proporção de pacientes com eventos adversos graves é incerto tanto para o extrato de planta integral quanto para o extrato purificado.

Os desfechos gravidade dos sintomas, quaisquer eventos adversos e comportamento adaptativo não puderam ser avaliados, pois foram relatados pelos estudos incluídos de maneira insuficiente para análise adequada. O desfecho qualidade de vida não foi avaliada em nenhum dos estudos incluídos. Adicionalmente, não foram encontrados estudos que avaliaram os efeitos da *cannabis* quando comparada a outras tecnologias, como a risperidona, presente no SUS.

9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Organização Mundial da Saúde. Autismo. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
4. Rapin I. Autism. *N Engl J Med*. 1997; 337:97-104.
5. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(6):629-38. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x. PMID: 16712640.
6. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):853-64. doi: 10.1001/archpsyc.64.7.853. PMID: 17606819.
7. Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev*. 2013;84(2):429-42. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x. PMID: 23110514; PMCID: PMC4105265.
8. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447. PMID: 31843864.
9. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. *Pediatrics*. 1991;88(6):1211-8. PMID: 1956739.
10. Turner LM, Stone WL, Pozdol SL, Coonrod EE. Follow-up of children with autism spectrum disorders from age 2 to age 9. *Autism*. 2006;10(3):243-65. doi: 10.1177/1362361306063296. PMID: 16682397.
11. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI).

Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):931. PMID: 24472258.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e insumos estratégicos em saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação e Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

13. Brasil. Ministério da Saúde. TEA: saiba o que é o Transtorno do Espectro Autista e como o SUS tem dado assistência a pacientes e familiares. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/tea-saiba-o-que-e-o-transtorno-do-espectro-autista-e-como-o-sus-tem-dado-assistencia-a-pacientes-e-familiares>

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

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

16. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-95. doi: 10.1542/peds.2010-2825. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844053; PMCID: PMC3164092.

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

18. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76. PMID: 21727249; PMCID: PMC4440679.

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

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

21. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C; Technical Expert Panel; HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S169-78. doi: 10.1542/peds.2012-09000. PMID: 23118248.

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

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

24. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet. 2014;383(9920):896-910. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1. PMID: 24074734.
25. Fernandes FD, Amato CA. Applied behavior analysis and autism spectrum disorders: literature review. Cogas. 2013;25(3):289-96. doi: 10.1590/s2317-17822013000300016. PMID: 24408342.
26. Kwee CS, Sampaio TMMA, Ciriaco CT. Autismo: uma avaliação transdisciplinar baseada no programa TEACCH. Revista CEFAC [online]. 2009;11(2):217-226. doi: 10.1590/S1516-18462009000600012.
27. Chun RYS. Comunicação suplementar e/ou alternativa: abrangência e peculiaridades dos termos e conceitos em uso no Brasil. Pró-Fono. 2009;21(1):69-74.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Transtornos do Espectro do Autismo (TEA) / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Linha de cuidado para a atenção às pessoas com transtornos do espectro do autismo e suas famílias na Rede de Atenção Psicossocial do Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa ANS Nº 539, de 23 de junho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/noticias/pdfs-para-noticias/NotaTcnica1.pdf>
31. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20os%20procedimentos%20para,medicinas%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%Aancias>.
32. Bilge S, 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;3:1-1.
33. Food and Drug Administration (FDA). FDA, FTC warn company marketing unapproved cannabidiol products with unsubstantiated claims to treat teething and ear pain in infants, autism, ADHD, Parkinson's and Alzheimer's disease. 2019b. Acessado em 29 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-ftc-warn-company-marketing-unapproved-cannabidiol-products-unsubstantiated-claims-treat-teething>
34. Subramanyam AA, Mukherjee A, Dave M, Chavda K. Clinical Practice Guidelines for Autism Spectrum Disorders. Indian J Psychiatry. 2019;61(Suppl 2):254-269. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_542_18. PMID: 30745701; PMCID: PMC6345133.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 123. 2014. Acessado em 22 de setembro de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/risperidona_final.pdf

36. Madras MK. Update of cannabis and its medical use. World Health Organization. 37th ECDD. 2015.
37. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(3):CD009270. doi: 10.1002/14651858.CD009270.pub3. PMID: 24595491; PMCID: PMC7120304.
38. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(2):CD007204. doi: 10.1002/14651858.CD007204.pub2. PMID: 19370677; PMCID: PMC7197039.
39. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD005175. doi: 10.1002/14651858.CD005175.pub3. PMID: 23633327.
40. McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, et al. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004837. doi: 10.1002/14651858.CD004837.pub3. PMID: 25314586.
41. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD007786. doi: 10.1002/14651858.CD007786.pub3. PMID: 26836199; PMCID: PMC7073407.
42. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12;2015(11):CD009464. doi: 10.1002/14651858.CD009464.pub2. PMID: 26561338; PMCID: PMC6931414.
43. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD011694. doi: 10.1002/14651858.CD011694.pub2. PMID: 27428009; PMCID: PMC6457965.
44. Rimland B, Edelson M. The Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) San Diego, CA: Autism Research Institute; 1999. Disponível em: <https://autism.org/autism-treatment-evaluation-checklist/>
45. Barthelemy C, Adrien J, Tanguay P, Garreau B, Fermanian J, Roux S, et al. The Behavioral Summarized Evaluation: validity and reliability of a scale for the assessment of autistic behaviors. *J Autism Dev Disord* 1990;20:189–204. 10.1007/BF02284718.
46. Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? 2023. Acessado em 22 de setembro de 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event#:~:text=An%20adverse%20event%20is%20any,medical%20product%20in%20a%20patient.>
47. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
48. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>

49. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.

50. Page MJ, Sterne JAC, Boutron I, Hróbjartsson A, Kirkham JJ, Li T, et al. ROB-ME: a tool for assessing risk of bias due to missing evidence in systematic reviews with meta-analysis. *BMJ*. 2023;383:e076754. doi: 10.1136/bmj-2023-076754. PMID: 37984978.

51. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

52. Aran 2021

- 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*. 2021;12(1):1-1.
- 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*. 2022;10(7):1685.
- Castellanos F. A placebo-controlled double-blind trial of cannabinoids in children and adolescents with atism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2019;44:1-77.

53. Silva Junior 2022

- Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Santos JPMD, Sousa JMM, Costa FBD, Pontes KM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother*. 2022;44. doi: 10.47626/2237-6089-2021-0396. Epub ahead of print. PMID: 35617670.
- Silva EAD Junior. Avaliação da eficácia e segurança do extrato de cannabis rico em canabidiol em crianças com o transtorno do espectro autista: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado / Estácio Amaro Silva Junior. - João Pessoa, 2020. 149 f. Orientação: Marine Raquel Diniz da Rosa. Coorientação: Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque. Tese (Doutorado) - UFPB/CCHLA.

54. ACTRN12622000437763. Effects of cannabidiol in children with autism. 2022. Disponível em: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12622000437763>

55. ACTRN12622001398796. Evaluating the Efficacy of Full-Spectrum Medicinal Cannabis Plant Extract 0.08% THC (NTI164) in Young People with Autism Spectrum Disorder, a Double-Blind, Randomised and Controlled-to-Open-Label Study. 2022. Disponível em: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12622001398796>

56. NCT03202303. Cannabidivarin (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD). 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03202303>

57. NCT04517799. Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism. 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04517799>

58. NCT04520685. CASCADE: CAnnabidiol Study in Children With Autism Spectrum DisordEr (CASCADE). 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04520685>

59. NCT04745026. Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04745026>
60. NCT05015439. Cannabidiol (CBD) in Adults With ASD. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015439?tab=table>
61. NCT05212493. The Effects of Medical Cannabis in Children With Autistic Spectrum Disorder. 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212493>
62. NCT05626959. Evaluating the Efficacy of NT1164 in Young People With Autism Spectrum Disorder. 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05626959?tab=table>
63. Food and Drug Administration (FDA). Safety of CBD in Humans – A Literature Review (As of December 12, 2019). Acessado em 24 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/152317/download>

ANEXO I

Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas (07/12/2023).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE via PubMed	<p>#1 "Autistic Disorder"[Mesh] OR (Autistic Disorder) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early)</p> <p>#2 "Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Autistic Children) OR (Autistic People)</p> <p>#3 "Asperger Syndrome"[Mesh] OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's)</p> <p>#4 "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh] OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders)</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 "Cannabinoids"[Mesh] OR Cannabinoid OR Cannabinoids</p> <p>#7 "Cannabidiol"[Mesh] OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex</p> <p>#8 "Cannabinol"[Mesh] OR Cannabinol</p> <p>#9 "Dronabinol"[Mesh] OR " delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol"</p> <p>#10 "Cannabis"[Mesh] OR Cannabis OR Cannabi OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa) OR Hemp OR Hemps OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas</p> <p>#11 "Cannabaceae"[Mesh] OR Cannabaceae</p> <p>#12 "cannabidivarin" [Supplementary Concept] OR cannabidivarin</p> <p>#13 "Medical Marijuana"[Mesh] OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries)</p> <p>#14 "cannabis full spectrum" OR "cannabis full-spectrum" OR "full-spectrum cannabis" OR "full spectrum cannabis"</p> <p>#15 "Full-Spectrum Hemp Extracts" OR "Full Spectrum Hemp Extracts" OR "Full-Spectrum Hemp Extract" OR "Full Spectrum Hemp Extract" OR "Full-Spectrum Hemp Oils" OR "Full Spectrum Hemp Oils" OR "Full-</p>	299

	<p>Spectrum Hemp Oil" OR "Full Spectrum Hemp Oil" OR "full-spectrum cannabis plant extract" OR "full spectrum cannabis plant extract" OR "full-spectrum cannabis plant extracts" OR "full-spectrum cannabis plant extracts"</p> <p>#16 Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros</p> <p>#17 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</p> <p>#18 #5 AND #17</p>	
<p>Cochrane Library via Wiley</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Autistic Disorder] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Child Development Disorders, Pervasive] explode all trees</p> <p>#5 (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders)</p> <p>#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Cannabinol] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Dronabinol] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Cannabaceae] explode all trees</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Medical Marijuana] explode all trees</p> <p>#14 Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hems OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR</p>	<p>33</p>

	<p>(Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros #15 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 #16 #6 AND #15 In Cochrane CENTRAL</p>	
--	---	--

<p>EMBASE via Elsevier</p>	<p>#1 'asperger syndrome'/exp OR 'asperger disorder' OR 'asperger's disorder' OR 'asperger's syndrome' OR 'aspergers disorder' OR 'aspergers syndrome' OR 'high functioning autism' OR 'asperger syndrome'</p> <p>#2 'autism'/exp OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'kanner syndrome' OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism' OR 'autism' OR 'autistic people'</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoids' OR 'cannabinoid'</p> <p>#5 'cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5` methyl 4 pentyl 2` (prop 1 en 2 yl) 1`, 2`, 3`, 4` tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR 'cannabidiol'</p> <p>#6 'cannabinol'/exp OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl (6h) dibenzopyran 1 ol' OR 'cannabinol'</p> <p>#7 'dronabinol'/exp OR '1 trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR '3 pentyl 6, 6, 9 trimethyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydro 6h dibenzo [b, d] pyran 1 ol' OR '6, 6, 9 trimethyl 3 pentyl 6a, 7, 8, 10a tetrahydrobenzo [c] chromen 1 ol' OR 'adversa' OR 'bx 1' OR 'bx1' OR 'delta 1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta 1, 2 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 3, 4 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 cis tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 tetrahydrocannabinol' OR 'delta1 thc' OR 'delta1 trans tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 tetrahydrocannabinol' OR 'delta9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'ea 1477' OR 'ea1477' OR 'l delta 9 trans tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 1 tetrahydrocannabinol' OR 'levo delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'marinol' OR 'ppp 002' OR 'ppp002' OR 'qcd 84924' OR 'reduvo' OR 'relivar' OR 'syndros' OR 'tetrahydrocannabinol 1 ene' OR 'tetrahydrocannabinol delta1' OR 'tetrahydrocannabinol delta9' OR 'tetranabinex' OR 'trans delta 9 tetrahydrocannabinol' OR 'u1 tetrahydrocannabinol' OR 'u9 tetrahydrocannabinol' OR 'dronabinol'</p> <p>#8 'cannabis'/exp OR 'bhang' OR 'cannabis alkaloid' OR 'cannabis constituent' OR 'cannabis extract' OR 'cannabis herba' OR 'cannabis leaf' OR 'cannabis sativa extract' OR 'cannabis sativa leaf' OR 'cannabis sativa resin' OR 'cannador' OR 'charas' OR 'ganja' OR 'ganjah' OR 'hashish' OR 'hashish oil' OR 'hemp extract' OR 'herba cannabis' OR</p>	<p>376</p>
----------------------------	--	------------

	<p>'indian bhang' OR 'indian ganja' OR 'marihuana' OR 'marijuana' OR 'mexican marihuana' OR 'cannabis'</p> <p>#9 'cannabaceae'/exp OR 'cannabaceae'</p> <p>#10 'cannabidivarin'/exp OR '2 (3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 enyl) 5 propylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methyl 2 cyclohexen 1 yl) 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 propyl 1, 3 benzenediol' OR 'gwp 42006' OR 'gwp42006' OR 'cannabidivarin'</p> <p>#11 'medical cannabis'/exp OR 'medical marihuana' OR 'medical marijuana' OR 'medicinal cannabis' OR 'medicinal marihuana' OR 'medicinal marijuana' OR 'medical cannabis'</p> <p>#12 'cannabis full spectrum' OR 'cannabis full-spectrum' OR 'full-spectrum cannabis' OR 'full spectrum cannabis' OR 'full-spectrum hemp extracts' OR 'full spectrum hemp extracts' OR 'full-spectrum hemp extract' OR 'full spectrum hemp extract' OR 'full-spectrum hemp oils' OR 'full spectrum hemp oils' OR 'full-spectrum hemp oil' OR 'full spectrum hemp oil' OR 'full-spectrum cannabis plant extract' OR 'full spectrum cannabis plant extract' OR 'full-spectrum cannabis plant extracts'</p> <p>#13 sativex OR nabilone OR nabiximols OR dexanabinol OR marinol OR namisol OR syndros</p> <p>#14 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</p> <p>#15 #3 AND #14</p> <p>#16 #15 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
--	--	--

LILACS via BVS	<p>#1 MH:"Transtorno Autístico" OR MH:"Trastorno Autístico" OR MH:"Autistic Disorder" OR (Transtorno Autístico) OR (Trastorno Autístico) OR (Autistic Disorder) OR (Síndrome de Kanner) OR (Autismo Infantil) OR Autismo OR (Early Infantile Autism) OR Autism OR (Infantile Autism) OR (Kanners Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanner's Syndrome) OR MH:F03.625.164.113.500\$ OR MH:"Transtorno do Espectro Autista" OR MH:"Trastorno del Espectro Autista" OR MH:"Autism Spectrum Disorder" OR (Transtorno do Espectro Autista) OR (Trastorno del Espectro Autista) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Transtorno de Espectro Autista) OR (Transtorno do Espectro do Autismo) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR MH:F03.625.164.113\$ OR MH:"Síndrome de Asperger" OR MH:"Asperger Syndrome" OR (Síndrome de Asperger) OR (Asperger Syndrome) OR (Asperger Disorders) OR (Aspergers Syndrome) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Disorder) OR (Asperger's Disorder) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Diseases) OR (Asperger Disease) OR (Aspergers Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Asperger's Disease) OR MH:F03.625.164.113.250\$ OR MH:"Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil" OR MH:"Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil" OR MH:"Child Development Disorders, Pervasive" OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento Infantil) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo Infantil) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento da Criança) OR (Transtornos Globais do Desenvolvimento) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo del Niño) OR (Trastornos Generalizados del Desarrollo) OR MH:F03.625.164\$</p> <p>AND</p> <p>#2 MH:Canabinoides OR MH:Cannabinoides OR MH:Cannabinoids OR Canabinoides OR Cannabinoides OR Cannabinoids OR Canabinoide OR Cannabinoid OR Cannabinoide OR MH:D02.455.849.090\$ OR MH:Canabidiol OR MH:Cannabidiol OR Canabidiol OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenodiol, 2- (3-metil-6- (1-metiletenil) -2-cicloexen-1-il) -5-pentil-, (1R-trans) -" OR Epidiolex OR MH:D02.455.849.090.100\$ OR MH:Cannabinol OR MH:Canabinol OR Cannabinol OR Canabinol OR MH:D02.455.849.090.110\$ OR MH:Dronabinol OR Dronabinol OR "delta (9)-THC" OR Tetraidrocanabinol OR "Tetra-Hidrocanabinol" OR THC OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer" OR Tetrahydrocannabinol OR Tetrahydrocanabinol OR MH:D02.455.849.090.810\$ OR MH:Cannabis OR Cannabis OR Cannabi OR Cãnabe OR Cãnabis OR Cãnave OR "Linho-Cãnhamo" OR Maconha OR (Cannabis indica) OR (Cannabis sativa indica) OR "Cãnhamo-da-Índia" OR Ganja OR Haxixe OR Cãnhamo OR Banguê OR (Cannabis sativa) OR (Cannabis chinensis) OR (Hemp Plant) OR (Hemp Plants) OR Marihuana OR Marijuana OR Ganjas OR Hashish OR Hashishs OR Hemp OR Hems OR Bhang OR Bhangs OR Mariguana OR Ganga OR Hachís OR Cãnamo OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055.500\$ OR</p>	17
----------------	---	----

	<p>MH:HP4.018.189.205\$ OR MH:Cannabaceae OR Cannabaceae OR Canabidáceas OR Canabáceas OR MH:B01.875.800.575.912.250.859.937.055\$ OR MH:"Maconha Medicinal" OR MH:"Marihuana Medicinal" OR MH:"Medical Marijuana" OR (Maconha Medicinal) OR (Marihuana Medicinal) OR (Medical Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Marijuana) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR MH:D26.528\$ OR cannabidivarin OR (cannabis full spectrum) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl</p> <p><i>In</i> LILACS, BRISA, BDEF, IBECs, Coleciona SUS</p>	
<p>PsycINFO via APA</p>	<p>((IndexTermsFilt: ("Autism Spectrum Disorders")) OR (Any Field: (Autistic Disorder)) OR (Any Field: (Autism Spectrum Disorder)) OR (Any Field: (Asperger Syndrome)) OR (Any Field: (Disorder, Autistic)) OR (Any Field: (Disorders, Autistic)) OR (Any Field: (Kanner's Syndrome)) OR (Any Field: (Kanner Syndrome)) OR (Any Field: (Kanners Syndrome)) OR (Any Field: (Autism, Infantile)) OR (Any Field: (Infantile Autism)) OR Any Field: (Autism) OR (Any Field: (Autism, Early Infantile)) OR (Any Field: (Early Infantile Autism)) OR (Any Field: (Infantile Autism, Early)) OR (Any Field: (Autism Spectrum Disorders)) OR (Any Field: (Autistic Spectrum Disorder)) OR (Any Field: (Autistic Spectrum Disorders)) OR (Any Field: (Disorder, Autistic Spectrum)) OR (Any Field: (Syndrome, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger's Disease)) OR (Any Field: (Asperger's Diseases)) OR (Any Field: (Aspergers Disease)) OR (Any Field: (Disease, Asperger's)) OR (Any Field: (Diseases, Asperger's)) OR (Any Field: (Asperger Disease)) OR (Any Field: (Asperger Diseases)) OR (Any Field: (Disease, Asperger)) OR (Any Field: (Diseases, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger Disorder)) OR (Any Field: (Asperger Disorders)) OR (Any Field: (Disorder, Asperger)) OR (Any Field: (Disorders, Asperger)) OR (Any Field: (Asperger's Disorder)) OR (Any Field: (Aspergers Disorder)) OR (Any Field: (Disorder, Asperger's)) OR (Any Field: (Asperger's Syndrome)) OR (Any Field: (Aspergers Syndrome)) OR (Any Field: (Syndrome, Asperger's)) OR (Any Field: (Child Development Disorders, Pervasive)) OR (Any Field: (Pervasive Child Development Disorders)) OR (Any Field: (Pervasive Development Disorders))) AND ((IndexTermsFilt: ("Cannabinoids") OR IndexTermsFilt: ("Endocannabinoids") OR IndexTermsFilt: ("Cannabis") OR IndexTermsFilt: ("Cannabidiol") OR IndexTermsFilt: ("Tetrahydrocannabinol") OR IndexTermsFilt: ("Medical Marijuana")) OR (Any Field: (Cannabinoid) OR Any Field: (Cannabinoids) OR Any Field: (Cannabidiol) OR Any Field: ("1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-") OR Any Field: (Epidiolex) OR Any Field: (Cannabinol) OR Any Field: ("delta(9)-THC") OR Any Field: ("9-ene-Tetrahydrocannabinol") OR Any Field: ("9 ene Tetrahydrocannabinol") OR Any Field: (THC) OR Any Field: ("delta(1)-Tetrahydrocannabinol") OR Any Field: ("delta(1)-THC") OR Any Field: ("delta(9)-Tetrahydrocannabinol") OR Any Field:</p>	<p>243</p>

	(Tetrahydrocannabinol) OR Any Field: ("Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer") OR Any Field: ("Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer") OR Any Field: ("Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer") OR Any Field: ("Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer") OR Any Field: ("Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer") OR Any Field: (Marinol) OR Any Field: (Tetrahydrocannabidiol) OR Any Field: (Mevatyl) OR Any Field: ("delta-9-tetrahydrocannabinol") OR Any Field: (Cannabis) OR Any Field: (Cannabi) OR Any Field: ("Hemp Plant") OR Any Field: ("Hemp Plants") OR Any Field: (Marihuana) OR Any Field: (Marijuana) OR Any Field: ("Cannabis indica") OR Any Field: ("Cannabis sativa") OR Any Field: (Hemp) OR Any Field: (Hempes) OR Any Field: (Hashish) OR Any Field: (Hashishs) OR Any Field: (Bhang) OR Any Field: (Bhangs) OR Any Field: (Ganja) OR Any Field: (Ganjas) OR Any Field: (Cannabaceae) OR Any Field: (cannabidivarin) OR (Any Field: (Medical Cannabis)) OR (Any Field: (Medicinal Cannabis)) OR (Any Field: (Marijuana Treatment)) OR (Any Field: (Medicinal Marijuana)) OR (Any Field: (Medical Cannabis)) OR (Any Field: (Marijuana Dispensaries)) OR (Any Field: (cannabis full-spectrum)) OR (Any Field: (full-spectrum cannabis)) OR (Any Field: (full spectrum cannabis)) OR (Any Field: (Full-Spectrum Hemp Extracts)) OR (Any Field: (Full Spectrum Hemp Extracts)) OR (Any Field: (Full-Spectrum Hemp Extract)) OR (Any Field: (Full Spectrum Hemp Extract)) OR (Any Field: (Full-Spectrum Hemp Oils)) OR (Any Field: (Full Spectrum Hemp Oils)) OR (Any Field: (Full-Spectrum Hemp Oil)) OR (Any Field: (Full Spectrum Hemp Oil)) OR (Any Field: (full-spectrum cannabis plant extract)) OR (Any Field: (full spectrum cannabis plant extract)) OR (Any Field: (full-spectrum cannabis plant extracts)) OR Any Field: (Sativex) OR Any Field: (Nabilone) OR Any Field: (Nabiximols) OR Any Field: (Dexanabinol) OR Any Field: (Marinol) OR Any Field: (Namisol) OR Any Field: (Syndros))	
ADOLEC via BVS	Autismo OR Autism	3
Epistemonikos	(Cannabinoid OR Cannabinoids OR Cannabidiol OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR Epidiolex OR Cannabinol OR "delta(9)-THC" OR "9-ene-Tetrahydrocannabinol" OR "9 ene Tetrahydrocannabinol" OR THC OR "delta(1)-Tetrahydrocannabinol" OR "delta(1)-THC" OR "delta(9)-Tetrahydrocannabinol" OR Tetrahydrocannabinol OR "Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)-Isomer" OR "Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer" OR Marinol OR Tetrahydrocannabidiol OR Mevatyl OR "delta-9-tetrahydrocannabinol" OR Cannabis OR Cannabi OR "Hemp Plant" OR "Hemp Plants" OR Marihuana OR Marijuana OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa" OR Hemp OR Hempes OR Hashish OR Hashishs OR Bhang OR Bhangs OR Ganja OR Ganjas OR Cannabaceae OR cannabidivarin OR (Medical Cannabis) OR (Medicinal Cannabis) OR (Marijuana Treatment) OR (Medicinal Marijuana) OR (Medical Cannabis) OR (Marijuana Dispensaries) OR (cannabis full-spectrum) OR (full-spectrum cannabis) OR (full spectrum cannabis) OR (Full-Spectrum Hemp Extracts) OR (Full Spectrum Hemp Extracts) OR (Full-Spectrum Hemp Extract) OR (Full Spectrum Hemp Extract) OR (Full-Spectrum Hemp Oils) OR (Full Spectrum Hemp Oils) OR (Full-Spectrum Hemp Oil) OR (Full Spectrum Hemp Oil) OR (full-spectrum cannabis plant extract) OR (full spectrum	69

	cannabis plant extract) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR (full-spectrum cannabis plant extracts) OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Marinol OR Namisol OR Syndros) AND ((Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Disorder, Autistic) OR (Disorders, Autistic) OR (Kanner's Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Kanners Syndrome) OR (Autism, Infantile) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Autism, Early Infantile) OR (Early Infantile Autism) OR (Infantile Autism, Early) OR (Autism Spectrum Disorders) OR (Autistic Spectrum Disorder) OR (Autistic Spectrum Disorders) OR (Disorder, Autistic Spectrum) OR (Syndrome, Asperger) OR (Asperger's Disease) OR (Asperger's Diseases) OR (Aspergers Disease) OR (Disease, Asperger's) OR (Diseases, Asperger's) OR (Asperger Disease) OR (Asperger Diseases) OR (Disease, Asperger) OR (Diseases, Asperger) OR (Asperger Disorder) OR (Asperger Disorders) OR (Disorder, Asperger) OR (Disorders, Asperger) OR (Asperger's Disorder) OR (Aspergers Disorder) OR (Disorder, Asperger's) OR (Asperger's Syndrome) OR (Aspergers Syndrome) OR (Syndrome, Asperger's) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Pervasive Child Development Disorders) OR (Pervasive Development Disorders))	
DANS	("Autistic Disorder" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Asperger Syndrome" OR "Kanner's Syndrome" OR "Kanner Syndrome" OR "Kanners Syndrome" OR "Infantile Autism" OR Autism OR "Asperger's Disease") AND (Cannabidiol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Cannabidivarin)	4
Clinicaltrials.gov	Condition or disease: (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR Autistic OR (Pervasive Child Development Disorders) Intervention/treatment: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR "Medicinal Cannabis" OR Cannabidivarin	16
WHO-ICRTP	Condition: (Autistic Disorder) OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Asperger Syndrome) OR (Kanner Syndrome) OR (Infantile Autism) OR Autism OR (Early Infantile Autism) OR Autistic OR (Pervasive Child Development Disorders) Intervention: Cannabidiol OR Cannabinol OR Cannabinoid OR Dronabinol OR Cannabis OR Cannabinoids OR Cannabaceae OR Epidiolex OR Tetrahydrocannabinol OR Marinol OR Marijuana OR Marihuana OR Hemp OR Hashish OR Bhang OR Ganja OR "Medicinal Cannabis" OR "Medical marijuana" OR Cannabidivarin OR Sativex OR Nabilone OR Nabiximols OR Dexanabinol OR Namisol OR Syndros OR Mevatyl Recruitment status: ALL	16
Total		1.076

ANEXO II

Estudos excluídos por leitura de texto completo e justificativas para exclusão.

Tipo de estudo

<ol style="list-style-type: none"> 1. Aung-Din, R. Cannabinoid therapy neurodirect effectstm cbd: non-systemic cannabidiol for autism spectrum disorder. 2020. Disponível em: https://drug-dev.com/cannabinoid-therapy-neurodirect-effectstm-cbd-non-systemic-cannabidiol-for-autism-spectrum-disorder/ 2. Castellanos et al. Preliminary observations from an open phase II trial of cannabidiol in children with autism spectrum disorder. In ACNP 61st Annual Meeting: Poster Abstracts P1 - P270. Neuropsychopharmacology. 2022;47(Supl 1):63-219. doi:10.1038/s41386-022-01484-1 3. Hacoen M, Stolar OE, Berkovitch M, Elkana O, Kohn E, Hazan A, Heyman E, Sobol Y, Waissengreen D, Gal E, Dinstei I. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. Transl Psychiatry. 2022;12(1):375. doi: 10.1038/s41398-022-02104-8. PMID: 36085294; PMCID: PMC9461457. 4. Heussler H, Duhig M, Hurst T, O'Neill C, Gutterman D, Palumbo JM, Sebree T. Longer term tolerability and efficacy of ZYN002 cannabidiol transdermal gel in children and adolescents with autism spectrum disorder (ASD): an open-label phase 2 study (BRIGHT [ZYN2-CL-030]). Adolescent Psychiatry (AACAP). 2020;12:24. 5. Heussler H, Fracp DM, Duhig M, Hurst T, O'Neill C, Gutterman D, Palumbo JM. [Bright (ZYN2-CL-030)] Tolerability and efficacy of ZYN002 cannabidiol transdermal gel in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label phase 2 study. 2020 Virtual Meeting 2020 - AACAP. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020;S264 – S265. doi: 10.1016/j.jaac.2020.08.463 6. Heussler H, Duhig M, Hurst T, O'Neill C, Agnese W, Palumbo J. Phase 2 BRIGHT (an Exploratory Open-Label Tolerability and Efficacy Study of ZYN002 Administered as a Transdermal Gel to Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder): Baseline Characteristics. J Neurotherapeutics. 2020;1321 – 1322. doi: 10.1007/s13311-020-00896-5 7. Lawson J, Conlon G, Cervantes P, Shalev R, Castellanos FX. 6.32 Assessing the effect of youth involvement in adverse event reporting during a clinical trial of cannabidiol for youth with autism spectrum disorder with complex verbal language. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021;60(10):S168-9. 8. Palumbo JM, Heussler H, Duhig MJ, Hurst T, O'Neill C, Sebree T. Longer-term Tolerability and Efficacy of ZYN002 Cannabidiol Transdermal Gel in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An Open-label Phase 2 Study (BRIGHT [ZYN2-CL-030]). Pediatrics. 2022;149.
População de interesse
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pretzsch CM, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, Wichers R, Ajram L, Ivin G, Heasman M, Edden RAE, Williams S, Murphy DGM, Daly E, McAlonan GM. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without Autism Spectrum Disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. Transl Psychiatry. 2019;9(1):313. doi: 10.1038/s41398-019-0654-8. PMID: 31748505; PMCID: PMC6868232.
Intervenção realizada
<ol style="list-style-type: none"> 1. Khalaj M, Saghadzadeh A, Shirazi E, Shalbafan MR, Alavi K, Shoostari MH, Laksari FY, Hosseini M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. J Psychiatr Res. 2018;103:104-11.

ANEXO III

Características dos estudos em andamento (n=9).

	Número de registro	Tipo de ECR/ Status	Título	Data do registro	População	Intervenção (n)	Controle (n)	Desfecho primário	Financiamento
1	ACTRN12622000437763	Ensaio clínico randomizado crossover Fase I/ II Ativo, não recrutando	<i>A randomised crossover trial examining behavioural and neurophysiological effects of cannabidiol (CBD) in children with autism.</i>	18/03/2022	Crianças com idade entre 5 e 12 anos com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo.	Canabidiol (Medigrowth CBD100) durante 12 semanas (administrado por via sublingual).	Óleo TCM (coco) fornecido por via sublingual.	Escala de Responsividade Social Medida neurofisiológica, eletroencefalografia.	Universidade de Deakin
2	ACTRN12622001398796	Ensaio clínico randomizado crossover Fase II/ III Ainda não está recrutando	<i>A Phase II/III Double-Blind, Randomised and Controlled-to-Open-Label Study Assessing the Efficacy of Full-Spectrum Medicinal Cannabis Plant Extract 0.08% THC (NTI164) on the Severity of Autism Spectrum Disorder in Young People.</i>	01/11/2022	Participantes com idade entre 8 e 17 anos, com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo nível 2 ou 3 confirmado pelos critérios do Cronograma Observacional de Diagnóstico do Autismo (ADOS-2).	Extrato de planta de cannabis medicinal de espectro total com 0,08% de THC (NTI164) administrado por via oral por 8 semanas.	Placebo.	Mudança na gravidade da impressão clínica global (CGI-S).	Neurotech International Limited
3	NCT03202303	Ensaio clínico randomizado Fase II Recrutando	<i>Cannabidivarin (CBDV) vs. Placebo in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD).</i>	12/04/2019	Participantes de 5 a 18 anos com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista.	Dosagem baseada no peso de 10 mg/kg/dia de canabidivarin	Dosagem baseada no peso de 10 mg/kg/dia de placebo por 12 semanas.	Subescala de lista de verificação de comportamento aberrante - irritabilidade (ABC-I).	Montefiore Medical Center

						por 12 semanas.			
4	NCT04517799	Ensaio clínico randomizado crossover Fase II/ III Ativo, não recrutando	<i>A Double-Blind, Crossover Trial of Cannabidiol to Treat Severe Behavior Problems in Children With Autism.</i>	01/06/2020	Meninos com idades entre 7 e 14 anos, com diagnóstico confirmado de autismo com base em testes da Escala de Observação Diagnóstica de Autismo - 2 e gravidade do autismo avaliada como grave, com problemas comportamentais substanciais.	EPIDIOLEX, uma solução oral de cannabidiol purificada. Semana 1: 5 mg/kg/dia, divididos em 2 doses; Semana 2: 10 mg/kg/dia, divididos em 2 doses; Semanas 3-8: 20 mg/kg/dia, divididos em 2 doses.	Solução oral placebo. Mesma administração que intervenção.	Pontuação total na escala de comportamento repetitivo revisada (RBS-R); Pontuação total na lista de verificação de comportamento infantil (CBCL); Escala de Observação Diagnóstica de Autismo - 2 (ADOS-2).	Universidade da Califórnia, San Diego
5	NCT04520685	Ensaio clínico randomizado crossover Fase II Recrutando	<i>CASCADE: Cannabidiol Study in Children With Autism Spectrum Disorder (CASCADE)</i>	20/08/2020	Crianças e adolescentes do sexo masculino ou feminino com idade entre 5 e 17 anos, avaliados pelo Investigador como sendo moderadamente a gravemente impactados devido ao transtorno do espectro do autismo.	Os indivíduos receberam cannabidiol oral 100 mg/mL durante as primeiras 12 semanas do estudo e placebo durante as últimas 15 semanas.	Placebo.	Lista de verificação de comportamento aberrante - 2ª edição (ABC-2): pontuação bruta da subescala de irritabilidade.	Universidade do Colorado, Denver

6	NCT04745026 / 2020-002819-21 / GWND19189	Ensaio clínico randomizado Fase II Recrutando	<i>Trial to Investigate the Safety and Efficacy of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P; CBD-OS) in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder.</i> <i>An exploratory, Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the safety and efficacy of cannabidiol oral solution (GWP42003-P; CBD-OS) in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder.</i>	09/02/2021	Participantes com idade entre 6 e 17 anos, com diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo conforme Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5), confirmado pelos critérios do Cronograma Observacional de Diagnóstico do Autismo (ADOS-2).	Solução oral GWP42003-P (100 miligramas por mililitro [mg/mL] canabidiol [CBD] em óleo de gergelim com etanol anidro, etanol [10% v/v] adoçante [sucralose] e aroma de morango), administrada duas vezes ao dia (manhã e noite).	Placebo oral correspondente à solução oral GWP42003-P.	Mudança da linha de base nas pontuações da subescala da lista de verificação de comportamento aberrante (ABC); Mudança da linha de base nas pontuações da Vineland Adaptive Behavior Scales-3 (VABS-3); Pontuações de Melhoria da Impressão Clínica Global (CGI-I); Mudança da linha de base nas pontuações de gravidade da impressão clínica global (CGI-S).	Jazz Pharmaceuticals
7	NCT05015439 / IRB00267739	Ensaio clínico randomizado Fase I Recrutando	<i>Crossover Trial of Cannabidiol (CBD) Versus Placebo for Psychiatric Presentations in Adults With Autism Spectrum Disorder.</i>	20/08/2021	Adultos acima de 18 anos, com diagnóstico de Transtorno do espectro autista baseado nos critérios do	Os participantes receberão canabidiol, começando com 100 mg duas vezes ao dia e	Placebo (6 semanas).	Mudança em comportamentos aberrantes conforme avaliado pela Lista de Verificação de Comportamento Aberrante.	Universidade Johns Hopkins

					<p><i>Diagnostic Statistical Manual 5 (DSM-5);</i> um transtorno de humor significativo, distúrbio do sono ou exibição de agitação, agressão ou outro comportamento aberrante que esteja interferindo na função e na qualidade de vida.</p>	<p>aumentando para 200 mg duas vezes ao dia na semana 3. Este braço durará seis semanas.</p>			
8	NCT05212493	<p>Ensaio clínico randomizado</p> <p>Fase III</p> <p>Ativo, não recrutando</p>	<p><i>The Effects of Medical Cannabis in Children With Autistic Spectrum Disorder.</i></p>	14/11/2019	<p>Participantes de 5 a 25 anos, com diagnóstico de transtorno do espectro do autismo (TEA) pelo DSM e QI abaixo de 70. O investigador pode incluir pacientes com QI acima de 70 se apresentarem TEA significativo. E com problemas de comportamento significativos durante pelo menos 6 meses</p>	<p>Óleo de cannabis contendo proporção CBD:THC de 20:1. O material vegetal é cultivado pela Seach LTD e o óleo fabricado pela Nextar Pharma LTD.</p>	<p>Óleo de cannabis contendo proporção CBD:THC de 20:1. O material vegetal é cultivado pela Candoc LTD e o óleo fabricado pela Panaxia LTD.</p>	<p>Os níveis de canabinóides; Mudanças na capacidade de atenção; Mudanças no nível cognitivo; Comparação da eficácia entre dois produtos diferentes de óleo de cannabis; Mudanças no comportamento adaptativo; e Mudanças no comportamento violento.</p>	<p>Assaf-Harofeh Medical Center</p>

					antes do recrutamento.				
9	NCT05626959	Ensaio clínico randomizado Fase II/III Ativo, não recrutando	<i>Evaluating the Efficacy of NTI164 in Young People With Autism Spectrum Disorder.</i>	15/11/2022	Participantes com idade entre 8 e 17 anos, com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista de nível 2 ou 3 confirmado pelos critérios do Cronograma Observacional de Diagnóstico do Autismo (ADOS-2).	Extrato de planta de cannabis medicinal de espectro total com menos de 0,08% de THC (NTI164). Parte A: 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg (1 semana cada, duração total = 4 semanas). Parte B: 20mg/kg ou dose máxima tolerada (duração total = 4 semanas). Fase aberta 20mg/kg ou dose máxima tolerada (duração total = 8 semanas). Fase de extensão 20mg/kg ou	Placebo. Mesma administração que a intervenção da Parte A.	Mudança na gravidade da impressão clínica global (CGI-S).	Fenix Innovation Group

						dose máxima tolerada (duração total = 36 semanas).			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Legenda: ABC, *Autistic Behavior Checklist*; ADOS-2, *Autism Diagnostic Observation Schedule*; ASD, *Autism Spectrum Disorder*; CBCL, *Child Behavior Checklist*; CBD, Canabidiol; CBVD, Cannabidivarin; CGI-I, *Clinical Global Impressions scale - Global Improvement*; CGI-S, *Clinical Global Impressions scale - Severity of illness*; DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais); HSQ-ASD, *Home Situations Questionnaire-Autism Spectrum Disorder*; TCM, Triglicérides de cadeia média; QI, Quociente de inteligência; RBS-R, *Repetitive Behaviors Scale – Revised*; TEA, Transtorno do espectro autista; THC, Δ9-tetrahidrocanabinol; VABS-3, *Vineland Adaptive Behavior Scales*

ANEXO IV

Julgamento do risco de viés por desfecho de acordo com a ferramenta RoB 2.0.

- Desfecho: avaliação global dos sintomas

Pergunta guia	Aran 2021 Ferramenta CGI-I	Silva Junior 2022 Ferramenta ATEC-T
Domínio 1. Risco de viés devido ao processo de randomização		
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	<p>Sim</p> <p>Citação: "Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size. The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator." (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same</p>

	<p><i>encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator."</i> (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p><i>child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</i></p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 "Características dos participantes". Apesar de algumas pequenas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, uso de antipsicóticos, de estimulantes e de benzodiazepínicos, nada sugere que houve desbalanço grave entre os grupos.</p>	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 "Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participando do estudo". Apesar de algumas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, tipo de tratamento público ou privado e uso de psicotrópicos, aparentemente não houve desbalanço grave entre os grupos.</p>
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas		
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar)</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two.</i>"</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>

	<p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters). The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study."</i> (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	PN	PN
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na	PS	PS

implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?		
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	PN	PN
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	S	S
Julgamento do risco de viés	Alto risco	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho		
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Comentário: de acordo com a figura 3, cerca de 91,3% dos participantes randomizados contribuíram com dados para este desfecho e as perdas parecem equilibradas entre os grupos.	Principalmente sim Citação: <i>"During recruitment and laboratory testing prior to the start of the clinical trial, four children dropped out of the study, three were recruited for the control group and one for the cannabis group, thus resulting in a final sample of 60 children (31 in the treatment group and 29 in the placebo group). The reason was that they did not live in the city where the clinical trial was executed and had difficulty travelling there."</i> Comentário: 64 crianças foram randomizadas e, de acordo com a tabela 3, 60 (93,7%) contribuíram com dados.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-	-

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho		
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Comentário: a ferramenta CGI-I é adequada para avaliar o desfecho.	Não Comentário: a ferramenta ATEC-T é adequada para avaliação do desfecho.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Comentário: apesar da avaliação da ferramenta poder ser considerada subjetiva, um mesmo avaliador mascarado para a alocação dos participantes avaliou todos no início do estudo e após 12 semanas.	Provavelmente sim Citação: " <i>Eles preenchem esse roteiro semiestruturado, com auxílio do psiquiatra, antes de iniciar o tratamento e após as 12 semanas.</i> " (tese) " <i>whether the caregiver was in doubt, did not notice or could not see improvement with the test product, at the final consultation, before researcher and participants knew if the child was in the treated or placebo group.</i> " (publicação) Comentário: as ferramentas ATEC-T e CARS foram avaliadas por meio de entrevista semiestruturada realizada entre o psiquiatra atendente e o familiar ou responsável.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: " <i>Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i> " Comentário: aparentemente o avaliador do desfecho foi mascarado.	-
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido	-	-

influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo	Algumas preocupações
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?	Não Comentário: o desfecho foi planejado como secundário, mas após dois meses do final do recrutamento dos participantes houve uma mudança para desfecho primário, pois os pesquisadores consideraram que a ferramenta que haviam escolhido como desfecho primário não estava adequada.	Não Citação: "A coleta de dados da pesquisa teve duração de cinco meses e foi iniciada em janeiro de 2020." (tese) "Date of first enrolment: 02/12/2019. Date of registration: 17/12/2020. Prospective registration: No." (protocolo RBR-5wr2cq) Comentário: não é possível confirmar se os dados do desfecho foram avaliados conforme planejado, pois o protocolo foi registrado de forma retrospectiva.
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Sim Comentário: a ferramenta previamente selecionada (HSQ-ASD) foi considerada como inadequada para a população pelos pesquisadores.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	NI
Julgamento do risco de viés	Alto	Alto

Julgamento do risco de viés geral do estudo	Alto	Alto
--	-------------	-------------

Legenda: ATEC-T, Autism Treatment Evaluation Checklist; ASD, Autism Spectrum Disorder; CARS, Childhood Autism Rating Scale; CBD, canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire-ASD; N/A, não aplicável; N, não; NI, nenhuma informação; PN, provavelmente não; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; THC, Tetrahydrocannabinol; Y, sim.

- Desfecho: gravidade dos sintomas

Pergunta guia	Aran 2021 Ferramenta SRS-2	Silva Junior 2022 Ferramenta CARS
Domínio 1. Risco de viés devido ao processo de randomização		
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	<p>Sim</p> <p>Citação: "Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size. The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator." (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options).</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who</p>

	<p><i>Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator.</i>" (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p><i>was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered.</i>"</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Características dos participantes. Apesar de algumas pequenas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, uso de antipsicóticos, de estimulantes e de benzodiazepínicos, nada sugere que houve desbalanço grave entre os grupos.</p>	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participando do estudo. Apesar de algumas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, tipo de tratamento público ou privado e uso de psicotrópicos, aparentemente não houve desbalanço grave entre os grupos.</p>
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas		
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team</i></p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>

	<p><i>member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora	PN	PN

do protocolo foram equilibradas entre os grupos?		
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	PS	PS
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	PN	PN
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	S	S
Julgamento do risco de viés	Alto risco	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho		
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não Comentário: 150 participantes foram randomizados, porém apenas 98 forneceram informações para este desfecho.	Sim Citação: " <i>During recruitment and laboratory testing prior to the start of the clinical trial, four children dropped out of the study, three were recruited for the control group and one for the cannabis group, thus resulting in a final sample of 60 children (31 in the treatment group and 29 in the placebo group). The reason was that they did not live in the city where the clinical trial was executed and had difficulty travelling there.</i> " Comentário: 64 crianças foram randomizadas e, de acordo com a tabela 3, 60 (93,7%) contribuíram com dados.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	Provavelmente não Comentário: não é possível afirmar que os dados faltantes alterariam o resultado.	-

3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	NI	-
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	NI	-
Julgamento do risco de viés	Alto	Baixo
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho		
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Comentário: a ferramenta SRS-2 é adequada para avaliar o desfecho.	Não Comentário: a ferramenta CARS é adequada para avaliação do desfecho.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Comentário: apesar da avaliação da ferramenta poder ser considerada subjetiva, um mesmo avaliador mascarado para a alocação dos participantes avaliou todos no início do estudo e após 12 semanas.	Provavelmente sim Citação: " <i>Eles preenchem esse roteiro semiestruturado, com auxílio do psiquiatra, antes de iniciar o tratamento e após as 12 semanas.</i> " (tese) " <i>whether the caregiver was in doubt, did not notice or could not see improvement with the test product, at the final consultation, before researcher and participants knew if the child was in the treated or placebo group.</i> " (publicação) Comentário: as ferramentas ATEC-T e CARS foram avaliadas por meio de entrevista semiestruturada realizada entre o psiquiatra atendente e o familiar ou responsável.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: " <i>Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i> " Comentário: aparentemente o avaliador do desfecho foi mascarado.	-

4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo	Algumas preocupações
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?	Provavelmente não Comentário: aparentemente o desfecho foi avaliado com a ferramenta planejada, mas apenas um tempo de seguimento foi relatado no artigo.	Não Citação: "A coleta de dados da pesquisa teve duração de cinco meses e foi iniciada em janeiro de 2020." (tese) "Date of first enrolment: 02/12/2019. Date of registration: 17/12/2020. Prospective registration: No." (protocolo RBR-5wr2cq) Comentário: não é possível confirmar se os dados do desfecho foram avaliados conforme planejado, pois o protocolo foi registrado de forma retrospectiva.
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	NI
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente sim
		NI

	Comentário: no protocolo NCT0295626 foi planejado que o desfecho seria avaliado no início do estudo e nas semanas 4, 8 e 12, porém a medida apresentada no artigo refere-se à mudança do início do estudo após 12 semanas.	
Julgamento do risco de viés	Alto	Alto
Julgamento do risco de viés geral do estudo	Alto	Alto

Legenda: ATEC-T, Autism Treatment Evaluation Checklist; ASD, Autism Spectrum Disorder; CARS, Childhood Autism Rating Scale; CBD, canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire-ASD; N/A, não aplicável; N, não; NI, nenhuma informação; PN, provavelmente não; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição; THC, Tetrahydrocannabinol; Y, sim.

- Desfecho: Eventos adversos graves

Pergunta guia	Aran 2021 Ferramenta LEAP	Silva Junior 2022 Contagem de participantes
Domínio 1. Risco de viés devido ao processo de randomização		
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	<p>Sim</p> <p>Citação: "Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size. The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator." (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>

<p>1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?</p>	<p style="text-align: center;">Sim</p> <p>Citação: <i>"The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator."</i> (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p style="text-align: center;">Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</i></p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
<p>1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?</p>	<p style="text-align: center;">Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Características dos participantes. Apesar de algumas pequenas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, uso de antipsicóticos, de estimulantes e de benzodiazepínicos, nada sugere que houve desbalanço grave entre os grupos.</p>	<p style="text-align: center;">Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participando do estudo. Apesar de algumas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, tipo de tratamento público ou privado e uso de psicotrópicos, aparentemente não houve desbalanço grave entre os grupos.</p>
<p>Julgamento do risco de viés</p>	<p style="text-align: center;">Baixo</p>	<p style="text-align: center;">Baixo</p>
<p>Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas</p>		
<p>2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?</p>	<p style="text-align: center;">Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration</i></p>	<p style="text-align: center;">Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p>

	<p><i>was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>
<p>2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>

	de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.	
2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	PN	PN
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	PS	PS
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	PN	PN
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	S	S
Julgamento do risco de viés	Alto risco	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho		
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Comentário: considerando que os dados apresentados contemplam os participantes das duas fases do <i>crossover</i> , aparentemente todos os participantes randomizados nas duas fases contribuíram com dados.	NI
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-	PN
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-	NI

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-	NI
Julgamento do risco de viés	Baixo	Alguma preocupação
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho		
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Comentário: o método de contagem de eventos adversos é adequado.	Não Comentário: aparentemente foi utilizada a contagem de participantes que relataram eventos adversos.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Comentário: aparentemente o método de contagem foi utilizado nos 3 grupos.	Provavelmente sim Citação: " <i>whether the caregiver was in doubt, did not notice or could not see improvement with the test product, at the final consultation, before researcher and participants knew if the child was in the treated or placebo group.</i> " (publicação) Comentário: é possível que a contagem do desfecho tenha sido afetada pela percepção dos pais ou responsáveis.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: " <i>Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i> " Comentário: aparentemente o avaliador do desfecho foi mascarado.	-
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha	-	-

<p>seu resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...</p>	<p>5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Comentário: o tipo de avaliação proposto foi a ferramenta LEAP, porém foi apresentada apenas informação da contagem de participantes que tiveram eventos adversos graves.</p>	<p>NI</p>
<p>Julgamento do risco de viés</p>	<p>Alto</p>	<p>Alguns</p>	<p>Alguns</p>
<p>Julgamento do risco de viés geral do estudo</p>	<p>Alto</p>	<p>Alguns</p>	<p>Alguns</p>
<p>Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado</p>			
<p>5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?</p>	<p>Não</p> <p>Comentário: de acordo com o protocolo, este desfecho seria avaliado através a ferramenta Liverpool Adverse Events Profile (LAEP), porém nenhuma menção a ela é feita nas seções de resultados, discussão ou conclusão do artigo ou do material suplementar. O desfecho foi avaliado através de contagem de participantes que tiveram o evento.</p>	<p>Não</p> <p>Citação: "A coleta de dados da pesquisa teve duração de cinco meses e foi iniciada em janeiro de 2020." (tese) "Date of first enrolment: 02/12/2019. Date of registration: 17/12/2020. Prospective registration: No." (protocolo RBR-5wr2cq)</p> <p>Comentário: não é possível confirmar se os dados do desfecho foram avaliados conforme planejado, pois o protocolo foi registrado de forma retrospectiva.</p>	<p>NI</p>
<p>5.3 ... várias análises elegíveis?</p>	<p>NI</p>	<p>NI</p>	<p>NI</p>
<p>Julgamento do risco de viés</p>	<p>Alto</p>	<p>Alguns</p>	<p>Alguns</p>
<p>Julgamento do risco de viés geral do estudo</p>	<p>Alto</p>	<p>Alguns</p>	<p>Alguns</p>

Legenda: ASD, Autism Spectrum Disorder; CBD, canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire; LEAP, Liverpool Adverse Events Profile; N/A, não aplicável; N, não; NI, nenhuma informação; PN, provavelmente não; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição; THC, Tetrahydrocannabinol; Y, sim.

- Desfecho: qualidade de vida*

*O desfecho qualidade de vida não foi avaliado por nenhum dos estudos incluídos.

- Desfecho: quaisquer eventos adversos

Pergunta guia	Aran 2021 Ferramenta LEAP	Silva Junior 2022 Contagem de participantes
Domínio 1. Risco de viés devido ao processo de randomização		
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	<p>Sim</p> <p>Citação: "<i>Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size. The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator.</i>" (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p>Sim</p> <p>Citação: "<i>The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered.</i>"</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	<p>Sim</p> <p>Citação: "<i>The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list</i></p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the</i></p>

	<p><i>included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator."</i> (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p><i>researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</i></p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Características dos participantes. Apesar de algumas pequenas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, uso de antipsicóticos, de estimulantes e de benzodiazepínicos, nada sugere que houve desbalanço grave entre os grupos.</p>	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participando do estudo. Apesar de algumas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, tipo de tratamento público ou privado e uso de psicotrópicos, aparentemente não houve desbalanço grave entre os grupos.</p>
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas		
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two.</i>"</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência</p>

	<p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>
<p>2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i>" (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>

2.3 [Se aplicável:] Se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	PN	PN
2.4. [Se aplicável:] Houve falhas na implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?	PS	PS
2.5. [Se aplicável:] Houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	PN	PN
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	S	S
Julgamento do risco de viés	Alto risco	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho		
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente sim Comentário: considerando que os dados apresentados contemplam os participantes das duas fases do <i>crossover</i> , aparentemente todos os participantes randomizados nas duas fases contribuíram com dados.	Provavelmente sim Comentário: dados extraídos da tabela 2.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	-	-
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	-	-

3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho		
4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Comentário: o método de contagem de eventos adversos é adequado.	Não Comentário: a contagem de participantes que relataram eventos adversos é um método adequado de avaliação do desfecho.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Comentário: aparentemente o método de contagem foi utilizado nos 3 grupos.	Provavelmente sim Citação: " <i>whether the caregiver was in doubt, did not notice or could not see improvement with the test product, at the final consultation, before researcher and participants knew if the child was in the treated or placebo group.</i> " (publicação) Comentário: é possível que a contagem do desfecho tenha sido afetada pela percepção dos pais ou responsáveis.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: " <i>Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i> " Comentário: aparentemente o avaliador do desfecho foi mascarado.	-
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha	-	-

<p> sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?</p>		
<p> Julgamento do risco de viés</p>	<p> Baixo</p>	<p> Algumas preocupações</p>
<p>Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado</p>		
<p> 5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?</p>	<p> Não</p> <p> Comentário: de acordo com o protocolo, este desfecho seria avaliado através a ferramenta Liverpool Adverse Events Profile (LAEP), porém nenhuma menção a ela é feita nas seções de resultados, discussão ou conclusão do artigo ou do material suplementar. O desfecho foi avaliado através de contagem de eventos relatados pelos participantes.</p>	<p> Não</p> <p> Citação: "A coleta de dados da pesquisa teve duração de cinco meses e foi iniciada em janeiro de 2020." (tese) "Date of first enrolment: 02/12/2019. Date of registration: 17/12/2020. Prospective registration: No." (protocolo RBR-5wr2cq)</p> <p> Comentário: não é possível confirmar se os dados do desfecho foram avaliados conforme planejado, pois o protocolo foi registrado de forma retrospectiva.</p>
<p> É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...</p>	<p> 5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?</p> <p> Provavelmente sim</p> <p> Comentário: o tipo de avaliação proposto foi a ferramenta LEAP, porém foi apresentada apenas informação da contagem de participantes que tiveram eventos adversos graves.</p>	<p> Provavelmente não</p> <p> Comentário: mesmo com um protocolo retrospectivo, dificilmente o desfecho "eventos adversos" é avaliado de outra forma.</p>
<p> 5.3 ... várias análises elegíveis?</p>	<p> NI</p>	<p> NI</p>
<p> Julgamento do risco de viés</p>	<p> Alto</p>	<p> Algumas preocupações</p>
<p> Julgamento do risco de viés geral do estudo</p>	<p> Alto</p>	<p> Algumas preocupações</p>

Legenda: ASD, Autism Spectrum Disorder; CBD, canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire; LEAP, Liverpool Adverse Events Profile; N/A, não aplicável; N, não; NI, nenhuma informação; PN, provavelmente não; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição; THC, Tetrahydrocannabinol; Y, sim.

- Desfecho: comportamento adaptativo

Pergunta guia	Aran 2021 Ferramenta HSQ-ADS	Silva Junior 2022
Domínio 1. Risco de viés devido ao processo de randomização		
1.1 A sequência de randomização foi randômica?	<p>Sim</p> <p>Citação: "Randomization scheme was generated by BioStats Statistical Consulting Ltd. (an external biostatistical consulting firm). The blocked randomization was performed using SAS statistical software V9.4 via the plan procedure with a fixed block size. The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator." (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.2 Houve sigilo da sequência de randomização até que os participantes fossem recrutados e alocados para suas intervenções?	<p>Sim</p> <p>Citação: "The randomization scheme and lists were sent to the center for both periods of the study. The randomization list included sequential numbers and an assigned 3-letter code (several codes were assigned for each of the 3 treatment options). Randomization was kept at 1:1:1 ratio. The randomization list was</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "The randomization was done using the True Random Number Service, available at: www.random.org. All the researchers who had direct contact with the patients were blinded to the treatment provided, except the pharmacy student, who was assigned with delivering the vials, weekly, to the researching physician. Finally, baseline evaluations, performed by the same</p>

	<p><i>encrypted by password and was sent prior to first dosing to the principal investigator."</i> (material suplementar 1)</p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>	<p><i>child and adolescent psychiatrist responsible for this research, were scheduled with all children participating in this study, to whom the products for the test were also delivered."</i></p> <p>Comentário: os métodos de geração de sequência de randomização e sigilo de alocação foram julgados como adequados.</p>
1.3 As diferenças no início do estudo entre os grupos sugerem que houve algum problema com o processo de randomização?	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Características dos participantes. Apesar de algumas pequenas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, uso de antipsicóticos, de estimulantes e de benzodiazepínicos, nada sugere que houve desbalanço grave entre os grupos.</p>	<p>Provavelmente não</p> <p>Comentário: foram avaliadas as informações fornecidas na Tabela 2 Dados sociodemográficos e informações sobre as crianças participando do estudo. Apesar de algumas diferenças entre os grupos quanto a porcentagem de mulheres, escore APSI total, tipo de tratamento público ou privado e uso de psicotrópicos, aparentemente não houve desbalanço grave entre os grupos.</p>
Julgamento do risco de viés	Baixo	Baixo
Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções planejadas		
2.1 Os participantes estavam cientes da intervenção que lhes foi designada durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters).</i></p> <p><i>The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study."</i> (material suplementar 1)</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: "<i>The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>

	<p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	
2.2 Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção designada aos participantes durante o estudo?	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The study whole-plant extract, the pure cannabinoids as well as placebo were packed in similar bottles and had similar color, taste and smell characteristics. The treatment products and placebo were both dissolved in olive oil. Addition of paprika color and oleoresin oregano to the placebo solution disguised the color completely. Addition of oleoresin oregano at high concentration was applied to mask the tastes of CBD and THC and raspberry flavor was added to mask the aroma (confirmed by a group of experienced tasters). The code key was kept by BioStats Statistical Consulting Ltd. until study end. Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study."</i> (material suplementar)</p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>	<p>Provavelmente sim</p> <p>Citação: <i>"The CBD-rich cannabis extract and the product without it had the same consistency, color, odor, and other organoleptic characteristics, making it impossible for patients and the multidisciplinary team accompanying them to discern between the two."</i></p> <p>Comentário: apesar do estudo utilizar uma estratégia para mascarar os participantes e equipe, a utilização de aumento de dose gradual em curto período de tempo aumenta a probabilidade de quebra de mascaramento devido à ocorrência de eventos adversos que foram frequentes entre os grupos e são característicos da intervenção.</p>
2.3 [Se aplicável:] se Y/PY/NI para 2.1 ou 2.2: As intervenções ocorridas fora do protocolo foram equilibradas entre os grupos?	PN	PN
2.4. [Se aplicável:] houve falhas na	PS	PS

implementação da intervenção que poderiam ter afetado o resultado?		
2.5. [Se aplicável:] houve não adesão ao regime de intervenção designado que poderia ter afetado os resultados dos participantes?	PN	PN
2.6. Se N/PN/NI para 2.3, ou Y/PY/NI para 2.4 ou 2.5: Foi usada uma análise apropriada para para estimar o efeito da adesão à intervenção?	S	S
Julgamento do risco de viés	Alto risco	Alto risco
Domínio 3: Viés devido à ausência de dados do desfecho		
3.1 Os dados para esse desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, participantes randomizados?	Provavelmente não Comentário: de acordo com a tabela 4, cerca de 80,6% dos participantes randomizados contribuíram com dados para este desfecho, porém as perdas foram equilibradas entre os 3 grupos (10/50 grupo extrato de cannabis, 8/50 grupo cannabis pura, 11/50 grupo placebo).	Desfecho não avaliado pelo estudo.
3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi enviesado por dados faltantes de desfechos?	Provavelmente não Comentário: não é possível afirmar que os dados faltantes alterariam o resultado.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
3.3 Se N/PN para 3.2: A ausência do dado pode estar relacionada ao seu valor real?	NI	Desfecho não avaliado pelo estudo.
3.4 Se Y/PY/NI para 3.3: É provável que a ausência do dado dependa do seu valor real?	NI	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Julgamento do risco de viés	Alto	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Domínio 4: Risco de viés devido a mensuração do desfecho		

4.1 O método de medição do desfecho foi inadequado?	Não Comentário: a ferramenta HSQ-ADS é adequada para avaliar o desfecho.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
4.2 A medição ou apuração do desfecho poderia ter sido diferente entre os grupos de intervenção?	Provavelmente não Comentário: apesar da avaliação da ferramenta poder ser considerada subjetiva, um mesmo avaliador mascarado para a alocação dos participantes avaliou todos no início do estudo e após 12 semanas.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
4.3 Se N/PN/NI para 4.1 e 4.2: Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não Citação: " <i>Neither the principal investigator nor any other team member or individual had access to the codes until study end. No unblinding occurred during the study.</i> " Comentário: aparentemente o avaliador do desfecho foi mascarado.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
4.4 Se Y/PY/NI para 4.3: A avaliação do desfecho poderia ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
4.5 Se Y/PY/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Julgamento do risco de viés	Baixo	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado		
5.1 Os dados que produziram esse desfecho foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes	Não Comentário: aparentemente o desfecho foi avaliado com a ferramenta planejada, mas apenas um tempo de seguimento foi relatado no artigo e não três, como planejado. Além disso, após o	Desfecho não avaliado pelo estudo.

que os dados não mascarados estivessem disponíveis para análise?		início do estudo, os pesquisadores consideraram que esta ferramenta não seria suficiente para avaliar a efetividade da intervenção dada a gravidade dos participantes.	
É provável que o resultado numérico que está sendo avaliado tenha sido selecionado, com base nos resultados, de...	5.2. ... várias medições de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, tempos de seguimento) no domínio do desfecho?	Provavelmente sim Citação: " <i>It became clear that in our cohort of low-functioning children, many participants had 4 or more items which were not applicable on the HSQ-ASD, invalidating the questionnaire.</i> " (material suplementar). Comentário: foi acrescentada uma outra ferramenta ao longo do estudo, pois os pesquisadores consideraram que a HSQ-ADS não seria suficiente para avaliar a efetividade da intervenção.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
	5.3 ... várias análises elegíveis?	Provavelmente sim Comentário: de acordo com o protocolo NCT02956226, foram planejadas 3 medidas de tempo de seguimento (4, 8 e 12 semanas), porém apenas a medida de diferença entre o início do estudo e a semana 12 foi apresentada.	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Julgamento do risco de viés		Alto	Desfecho não avaliado pelo estudo.
Julgamento do risco de viés geral do estudo		Alto	Desfecho não avaliado pelo estudo.

Legenda: ASD, Autism Spectrum Disorder; CBD, canabidiol; CGI-I, Clinical Global Impressions – Improvement; HSQ-ASD, Home Situations Questionnaire; N/A, não aplicável; N, não; NI, nenhuma informação; PN, provavelmente não; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; SRS-2, Social Responsiveness Scale - 2ª edição; THC, Tetrahydrocannabinol; Y, sim.

ANEXO V





RoB ME – Risco de viés devido à ausência de evidência.



Seleção e definição das sínteses que serão avaliadas quanto ao risco de viés devido à falta de evidências

ID	Síntese	Método de análise
1	Avaliação global dos sintomas	Risco relativo Ferramenta CGI-I Número de participantes que apresentaram melhora substancial ou apresentaram melhora notável/total de participantes
2	Quaisquer eventos adversos	Risco relativo Contagem de participantes: número de participantes que relataram eventos adversos/total de participante

Legenda: CGI-I, Clinical Global Impressions - Improvement; ID, identificação do estudo; RR, risco relativo.

Matriz

ID do estudo	Número de participantes	Síntese 1 Disponibilidade de resultados	Síntese 2 Disponibilidade de resultados
Aran 2021	150	 O resultado do estudo está disponível para inclusão na análise.	 Não é possível utilizar a informação disponível.
Silva Junior 2022	60	 Não é possível utilizar a informação disponível.	 O resultado do estudo está disponível para inclusão na análise.

Legenda: ID, identificação do estudo;  , resultado disponível;  , resultado não disponível.

Considere a possibilidade de haver estudos faltantes na revisão.

3.1. Os estudos registrados prospectivamente ou os estudos identificados para uma meta-análise prospectiva foram o único tipo de estudo elegível para inclusão na revisão?	Não
3.2. Se N para 3.1: Você esperaria que as informações sobre cada estudo elegível fossem disponibilizadas publicamente, independentemente de seus resultados?	Provavelmente sim
3.3. Se Y/PY para 3.2: É provável que você tenha encontrado todos os estudos elegíveis, independentemente de seus resultados?	Sim
<p>Forneça qualquer informação relevante para apoiar as respostas</p> <p>Foram realizadas buscas amplas e sensíveis em bases de dados eletrônicas e bases da literatura cinzenta, busca manual por estudos e contato com especialistas da área. Além disso, data de publicação ou registro do protocolo, idioma ou tipo de publicação não foram critérios de exclusão para esta revisão.</p>	

Legenda: N, não; PY, provavelmente sim; Y, sim.

Risco de viés devido à falta de evidências na síntese 1 (avaliação global dos sintomas CGI-I)

Detalhes da síntese avaliada quanto ao risco de viés		
Especificar a síntese	Risco relativo do efeito da cannabis pura + extrato de cannabis versus placebo na avaliação global dos sintomas em crianças e adolescentes autistas	
Especificar o resultado da síntese	RR: 2,04 (IC 95% 1,12 a 3,71)	
Especificar o número de estudos e participantes incluídos	1 estudo (150 participantes randomizados)	
Avaliação do risco de viés		
Pergunta	Comentário	Resposta
As perguntas a seguir se referem à avaliação intra-estudo do viés de não relato ("desconhecidos conhecidos")		
4.1. Dos estudos identificados, houve algum para o qual não havia resultado disponível para inclusão na meta-análise, provavelmente devido ao valor P, à magnitude ou à direção do resultado gerado (consulte a Etapa 2)?	O resultado disponível não pôde ser utilizado pela diferença da síntese utilizada (DM em vez de RR).	Não
4.2. Se Y para 4.1: É provável que houvesse uma mudança notável na estimativa do efeito resumido se os resultados omitidos tivessem sido incluídos?	-	-
4.3. Dos estudos identificados, houve algum para o qual não ficou claro se foi gerado um resultado elegível (consulte a Etapa 2)?	Apenas dois estudos foram incluídos e ambos com resultados disponíveis.	Não
4.4. Se Y para 4.3: É provável que houvesse uma mudança notável na estimativa do efeito resumido se os resultados potencialmente omitidos tivessem sido incluídos?	-	-
As perguntas a seguir se referem à avaliação de viés de não relato em todos os estudos ("desconhecidos desconhecidos")		
4.5 As circunstâncias (identificadas na Etapa 3) indicam a possibilidade de alguns estudos elegíveis não serem identificados devido ao valor P, à magnitude ou à direção dos resultados gerados?	Foram realizadas buscas amplas e sensíveis em bases de dados eletrônicas e bases da literatura cinzenta, busca manual por estudos e contato com especialistas da área. Além disso, data de publicação ou registro do protocolo, idioma ou tipo de publicação não foram critérios de exclusão para esta revisão.	Não

4.6. Se Y para 4.5: É provável que os estudos não identificados tenham resultados elegíveis para inclusão na meta-análise?	-	-
4.7. Se Y para 4.1, 4.3 ou 4.5: O padrão dos resultados dos estudos observados sugere que a meta-análise provavelmente não contém resultados sistematicamente diferentes (em termos de valor de P, magnitude ou direção) dos observados?	-	-
4.8. Se Y/PY/NI para 4.2, 4.4, 4.6 ou 4.7: As análises de sensibilidade sugeriram que a estimativa do efeito resumido foi distorcida devido à falta de resultados?	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco de viés	

Legenda: CGI-I, *Clinical Global Impressions - Improvement*; DM, diferença de médias; IC, intervalo de confiança; NI, não há informação; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; Y, sim.

Quadro 5. Risco de viés devido à falta de evidências na síntese 2 (quaisquer eventos adversos).

Detalhes da síntese avaliada quanto ao risco de viés		
Especificar a síntese	Qual o risco relativo da cannabis versus placebo produzir eventos adversos em crianças autistas	
Especificar o resultado da síntese	RR: 0,75 (IC 95%, 0,22 a 2,52)	
Especificar o número de estudos e participantes incluídos	1 estudo (60 participantes randomizados)	
Avaliação do risco de viés		
Pergunta	Comentário	Resposta
As perguntas a seguir se referem à avaliação intra-estudo do viés de não relato ("desconhecidos conhecidos")		
4.1. Dos estudos identificados, houve algum para o qual não havia resultado disponível para inclusão na meta-análise, provavelmente devido ao valor P, à magnitude ou à direção do resultado gerado (consulte a Etapa 2)?	O resultado disponível não pôde ser utilizado, pois o estudo apresentou os dados das duas fases do <i>crossover</i> em conjunto não sendo possível extrair os dados apenas da 1ª fase do <i>crossover</i> (número de relatos de EA leves a moderados).	Não

4.2. Se Y para 4.1: É provável que houvesse uma mudança notável na estimativa do efeito resumido se os resultados omitidos tivessem sido incluídos?	-	-
4.3. Dos estudos identificados, houve algum para o qual não ficou claro se foi gerado um resultado elegível (consulte a Etapa 2)?	Apenas dois estudos foram incluídos e ambos com resultados disponíveis.	Não
4.4. Se Y para 4.3: É provável que houvesse uma mudança notável na estimativa do efeito resumido se os resultados potencialmente omitidos tivessem sido incluídos?	-	-
As perguntas a seguir se referem à avaliação de vies de não relato em todos os estudos ("desconhecidos desconhecidos")		
4.5 As circunstâncias (identificadas na Etapa 3) indicam a possibilidade de alguns estudos elegíveis não serem identificados devido ao valor P, à magnitude ou à direção dos resultados gerados?	Foram realizadas buscas amplas e sensíveis em bases de dados eletrônicas e bases da literatura cinzenta, busca manual por estudos e contato com especialistas da área. Além disso, data de publicação ou registro do protocolo, idioma ou tipo de publicação não foram critérios de exclusão para esta revisão.	Não
4.6. Se Y para 4.5: É provável que os estudos não identificados tenham resultados elegíveis para inclusão na meta-análise?	-	-
4.7. Se Y para 4.1, 4.3 ou 4.5: O padrão dos resultados dos estudos observados sugere que a meta-análise provavelmente não contém resultados sistematicamente diferentes (em termos de valor de P, magnitude ou direção) dos observados?	-	-
4.8. Se Y/PY/NI para 4.2, 4.4, 4.6 ou 4.7: As análises de sensibilidade sugeriram que a estimativa do efeito resumido foi distorcida devido à falta de resultados?	-	-
Julgamento do risco de vies	Baixo risco de vies	

Legenda: EA, eventos adversos; IC, intervalo de confiança; NI, não há informação; PY, provavelmente sim; RR, risco relativo; Y, sim.