

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

MARIA EDUARDA LENHARO DELTORTO

O USO DO CANABIDIOL E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA
NO TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

BAURU

2023

MARIA EDUARDA LENHARO DELTORTO

O USO DO CANABIDIOL E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA
NO TRANSTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.^a Ma. Ana Lígia Pagnan.

BAURU

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de
acordo com ISBD

D366u	<p>Deltorto, Maria Eduarda Lenharo</p> <p>O uso do canabidiol e sua aplicação terapêutica no transtorno de espectro autista / Maria Eduarda Lenharo Deltorto. -- 2023. 33f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a M.^a Ana Lígia Pagnan</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. 1. Autismo. 2. TEA. 3. Canabidiol. 4. Tratamento. 5. Cannabis. I. Pagnan, Ana Lígia. II. Título.</p>
-------	---

MARIA EDUARDA LENHARO DELTORTO

O USO DO CANABIDIOL E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Ana Lígia Pagnan (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Dr. Danilo Antonini Alves
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho ao meu pai, que não está mais entre nós, mesmo assim nunca deixou de estar ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe que sempre me apoiou e me deu suporte quando necessário, e por todo amor, carinho e cuidado incondicionais.

Aos meus avós e madrinha, por todo apoio, o qual me ajudaram a definir meu caráter hoje.

A minha professora e coordenadora Dra. Ana Paula F. T. Garlet por sempre estar disponível e disposta a me ajudar inúmeras vezes durante estes anos.

Ao meu professor Dr. Danilo Antonini Alves, meu primeiro professor da graduação, que tenho um carinho especial, obrigado por sempre me ajudar em inúmeros momentos e assuntos, obrigada pois além de transmitir conhecimento você contribuiu na minha formação pessoal como profissional.

A minha professora Ma. Thainá Valente Bertozzo, por toda dedicação, paciência, carinho e por todo conhecimento passado dentro e fora de sala de aula, não há palavras que demonstrem o quão agradecida sou a você.

Quero agradecer a minha orientadora e professora, Ma. Ana Lúcia Pagnan, por ser uma fonte de motivação, incentivo e apoio ao longo de todo processo, obrigada por cada conselho e conversa os quais levarei para sempre comigo, obrigada por nunca medir esforços para nos ajudar e ensinar, obrigada por nunca perder a confiança e por fim obrigada por exigir de mim mais do que eu acreditava que seria capaz, sem você não conseguiria ter realizado este trabalho. Muito obrigada por tudo.

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”

(Max Weber)

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é uma condição neurológica que afeta o desenvolvimento social, comportamental e comunicativo de uma pessoa, é caracterizado por apresentar uma ampla variedade de sintomas e níveis de gravidade. Essa condição é provocada por fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos e pode trazer graves consequências para a saúde, por isso o interesse em estudar tratamentos que melhorem a qualidade de vida do autista, neste estudo, tendo em foco o tratamento com canabidiol (CBD). Para alcançar os objetivos propostos, foi desenvolvida uma pesquisa qualitativa baseada em uma revisão de literatura, para tanto, buscou-se artigos científicos nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde. Os artigos selecionados ponderaram sobre a significativa necessidade de adquirir um entendimento mais aprofundado acerca desses transtornos, visando proporcionar aos indivíduos autistas e outros com diversos transtornos uma qualidade de vida aprimorada e uma assistência mais eficaz em seu desenvolvimento. A partir desse estudo, verificou-se que apesar de não trazer cura, o uso do canabidiol em grande parte dos casos está se mostrando o mais eficaz para uma melhor qualidade de vida, reforçando assim, a importância de mais investigações nesse sentido.

Palavras-chave: Autismo, TEA, Canabidiol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ASD is a neurological condition that affects a person's social, behavioural and communicative development and is characterized by a wide variety of symptoms and levels of severity. This condition is caused by genetic, environmental and neurobiological factors and can have serious health consequences, hence the interest in studying treatments that improve the quality of life of autistic people, in this study focusing on treatment with cannabidiol (CBD). In order to achieve the proposed objectives, a qualitative study was carried out based on a literature review, which searched for scientific articles in the Virtual Health Library databases. The articles selected reflected on the significant need to acquire a more in-depth understanding of these disorders, with a view to providing autistic individuals and others with various disorders with an improved quality of life and more effective assistance in their development. From this study, it emerged that although there is no cure, the use of cannabidiol in most cases is proving to be the most effective for a better quality of life, thus reinforcing the importance of further research in this direction.

Keywords: Autism; ASD; Cannabidiol; cannabis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - anormalidades do processamento vocal cortical no autismo.	22
Figura 2 - Estrutura molecular do THC.	30

SUMÁRIO

1	OBJETIVOS	9
1.1	OBJETIVO GERAL.....	9
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
2	INTRODUÇÃO	12
3	METODOLOGIA	14
4	DESENVOLVIMENTO	15
4.1	HISTÓRICO DO AUTISMO	15
4.2	FISIOPATOLOGIA DO AUTISMO.....	17
4.1.1	Aspectos Imunológicos.....	18
4.1.2	Aspectos Bioquímicos	20
4.1.3	Aspectos Genéticos.....	21
4.1.4	Aspectos Anatômicos	22
4.3	SINAIS E SINTOMAS DO AUTISMO	23
4.4	DIAGNÓSTICO DO AUTISMO.....	24
4.5	TRATAMENTO	25
4.5.1	Tratamento Não Farmacológico	25
4.5.2	Tratamento Farmacológico.....	27
4.5.3	Uso do Canabidiol no Autismo	29
6	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Compreender de forma abrangente e aprofundada o uso do canabidiol como uma intervenção terapêutica para o TEA.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os diferentes modelos teóricos e hipóteses explicativas relacionadas à etiologia do TEA, incluindo fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos.
- Descrever a fisiologia e compreender as causas, fatores de risco e epidemiologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA)
- Investigar as abordagens de diagnóstico e triagem utilizadas para identificar o TEA em crianças e adultos, bem como os desafios e limitações associados a esses métodos.
- Analisar as intervenções terapêuticas e estratégias de apoio disponíveis para pessoas com TEA, abrangendo terapias comportamentais, farmacológicas, educacionais e outras abordagens.
- Analisar os efeitos terapêuticos do canabidiol e como o seu uso influencia nos sintomas associados ao TEA.

2 INTRODUÇÃO

O autismo, também conhecido como Transtorno do Espectro Autista (TEA), é uma condição neurológica que afeta o desenvolvimento social, comportamental e comunicativo de uma pessoa. Caracteriza-se por uma ampla variedade de sintomas e níveis de gravidade, tornando cada caso único. Embora não exista uma cura definitiva para o autismo, diversas abordagens terapêuticas são utilizadas para ajudar indivíduos a lidar com os desafios associados ao TEA (Zuardi, 2017; Guimarães 2017).

Conforme a versão atualizada do manual, os sinais e sintomas comportamentais que caracterizam o transtorno autista envolvem déficits qualitativos no desenvolvimento socio-comunicativo, juntamente com a presença de comportamentos estereotipados e uma gama restrita de interesses e atividades. Quando esses sintomas são considerados em conjunto, podem restringir ou dificultar o funcionamento cotidiano do indivíduo (APA. 2013).

O transtorno do espectro autista tem uma etiologia pouco clara. É de conhecimento que o desenvolvimento desse transtorno pode ser influenciado por fatores hereditários, devido às fortes associações genéticas. Além disso, existem evidências de que a idade dos pais, prematuridade, baixo peso ao nascer, condições pré-natais e ambientais também podem contribuir para o desenvolvimento do TEA. A falta de um padrão-ouro de instrumento de diagnóstico que confirme essa condição, juntamente com a falta de compreensão da etiologia, torna o diagnóstico desafiador (Ranieri, 2020).

No tratamento do autismo, as terapias farmacológicas são consideradas coadjuvantes e são utilizadas para amenizar comportamentos indesejáveis de acordo com padrões estabelecidos. Elas são empregadas quando os principais sintomas prejudicam o desenvolvimento do indivíduo autista, podendo até afetar a eficácia de outras abordagens como terapias comportamentais. Em alguns casos a terapia farmacológica é necessária para controlar sintomas específicos (Ranieri, 2020).

Uma área de pesquisa que tem ganhado atenção é o uso do canabidiol (CBD) como uma possível intervenção no tratamento de sintomas relacionados ao autismo. O CBD é um dos principais compostos encontrados na planta de cannabis e não possui os efeitos psicoativos associados ao tetrahidrocanabinol (THC). Estudos

iniciais sugerem que o CBD pode influenciar os sistemas neurológicos e imunológicos, o que poderia ter efeitos benéficos para pessoas com autismo (Aran *et al.*, 2019).

É importante ressaltar, no entanto, que a pesquisa sobre o uso do CBD no tratamento do autismo ainda está em estágios iniciais, e mais estudos são necessários para compreender completamente os benefícios, dosagens ideais e possíveis efeitos colaterais. Além disso, a utilização de qualquer intervenção, incluindo o CBD, deve ser feita sob a supervisão e orientação de profissionais de saúde qualificados (Pelc, 2019; Cheron, 2019; Dan, 2019).

A pesquisa explora o uso do canabidiol (CBD), um componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, devido às suas propriedades neuroprotetoras e ansiolíticas. Estudos indicam que o CBD pode ser uma abordagem terapêutica complementar para o TEA.

O estudo visa analisar a literatura científica sobre o uso do CBD no TEA, incluindo estudos clínicos e experimentais, para entender seus efeitos e possíveis efeitos adversos. O objetivo é fornecer informações atualizadas para profissionais de saúde e familiares, visando um manejo mais informado e individualizado do TEA.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em artigos científicos indexados entre janeiro 2000 e janeiro de 2023 na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde. A busca se deu por meio dos termos “autismo”, “canabidiol”, “transtorno do espectro autista”, presentes nos artigos encontrados. Foram selecionadas as publicações de todas as áreas de conhecimento.

Esse levantamento vem a confirmar que, dentro dos estudos sobre o tratamento do autismo, persiste uma falta de estudos na área. As fontes foram analisadas por meio do método de Análise de Conteúdo (BARDIN, 2010). Trata-se de uma metodologia de pesquisa utilizada para descrever e fazer interpretações dos conteúdos de falas, documentos, textos – é possível fazer uso de qualquer material do qual provenha comunicação, verbal ou não-verbal. Decorre da descrição sistemática (quantitativa ou qualitativa) na qual se reinterpretem mensagens, no sentido de encontrar significados não perceptíveis em uma leitura usual.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 HISTÓRICO DO AUTISMO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é um complexo distúrbio do neurodesenvolvimento que afeta a comunicação, interação social e comportamentos repetitivos em indivíduos. Para compreender plenamente este fenômeno, é essencial traçar sua evolução histórica, desde suas primeiras observações até os avanços contemporâneos (Kanner, 1943).

As definições do autismo são baseadas em critérios clínicos e diagnósticos estabelecidos por organizações de saúde mental e profissionais especializados na área. Um dos principais sistemas de classificação utilizado é o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) o qual é utilizado internacionalmente para diagnósticos psiquiátricos. De acordo com o manual o autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por dificuldades de interação social, comunicação e comportamentos repetitivos e restritos (DSM-5, 2014).

Kanner descreveu um grupo de crianças com dificuldades marcantes na comunicação e interação social, além de comportamentos repetitivos e restritos. Seu trabalho pioneiro foi documentado no artigo seminal "*Autistic Disturbances of Affective Contact*" (Kanner, 1943).

Em paralelo, Hans Asperger, em 1944, também realizava estudos independentes na Áustria, descrevendo características semelhantes em um grupo de crianças, embora tenha empregado o termo "psicopatia autística" para denominar o fenômeno (Asperger, 1944).

Essas observações iniciais estabeleceram os fundamentos para a identificação e categorização do autismo como um distúrbio distinto. Posteriormente, ao longo das décadas, pesquisadores, clínicos e comunidades afetadas colaboraram para expandir e refinar a compreensão do TEA, levando a avanços significativos nos critérios de diagnóstico e intervenções (Kanner, 1943; Asperger, 1944).

Em termos epidemiológicos, a prevalência do TEA varia em diferentes populações e regiões do mundo. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, a prevalência do TEA é estimada em aproximadamente 1 em 54 crianças, com uma tendência crescente ao longo das últimas décadas (CDC, 2021).

Outras pesquisas globais também demonstram uma tendência semelhante. Uma meta-análise publicada na revista "*JAMA Pediatrics*" em 2018 indicou uma prevalência média global de TEA de cerca de 1 em 160 crianças, embora haja variações consideráveis em diferentes partes do mundo (Elsabbagh *et al.*, 2012).

Quanto à incidência, o autismo é diagnosticado com maior frequência em meninos do que em meninas, com uma proporção de aproximadamente 4 meninos para cada menina afetada. As razões para essa diferença de gênero ainda não foram completamente elucidadas (Loomes *et al.*, 2017).

Segundo a atualização feita em setembro de 2021 a incidência do autismo no Brasil está estimada aproximadamente em 1 em cada 160 crianças de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde, 2021).

As pesquisas sobre o autismo tiveram início no século XX, marcando uma jornada crucial para compreender esse complexo distúrbio neurodesenvolvimento. Os primeiros estudos significativos sobre o autismo datam das décadas de 1940 e 1950, quando pesquisadores como Leo Kanner e Hans Asperger deram passos importantes na caracterização e identificação do transtorno (Kanner, 1943; Asperger, 1944).

Esses primeiros estudos pioneiros foram fundamentais para estabelecer as bases da pesquisa sobre o autismo. A partir das décadas de 1980 e 1990, houve uma expansão considerável no entendimento e diagnóstico do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA), com avanços significativos em diversas áreas, incluindo genética, neurociência e intervenções terapêuticas (Kanner, 1943; Asperger, 1944).

Leo Kanner, em 1943, publicou um influente artigo descrevendo uma série de casos de crianças com comportamentos peculiares e desafios significativos na comunicação e interação social, introduzindo o termo "autismo infantil precoce". Paralelamente, na Áustria, Hans Asperger observou e descreveu um grupo de crianças com padrões semelhantes, introduzindo o que hoje é conhecido como Síndrome de Asperger. (Kanner, 1943).

Dentre as principais diferenças entre o autismo e a síndrome de Asperger observa-se a ausência de atraso significativo na fala no desenvolvimento da criança em geral na síndrome de Asperger, normalmente pessoas portadoras desta síndrome tem desenvolvimento normal na fala ou avançado para a idade e não há presença de atrasos no geral (DSM-5. 2014).

Essas estimativas epidemiológicas são essenciais para direcionar recursos e intervenções apropriadas para indivíduos afetados pelo TEA e para promover uma

compreensão mais ampla e precisa deste distúrbio de neurodesenvolvimento (Kanner, 1943; Asperger, 1944).

4.2 FISIOPATOLOGIA DO AUTISMO

O autismo está associado a diversas alterações no cérebro. Estudos de neuroimagem revelaram diferenças estruturais e funcionais em regiões cerebrais específicas, como o córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior, o cerebelo e o sistema límbico (Arberas *et al.*, 2019).

No ano de 1944, Kanner observou semelhanças entre pais e filhos com o transtorno do espectro autista, e introduzindo o conceito de “fenótipo mais amplo do autismo”. Posteriormente, estudos com gêmeos foram os pioneiros ao demonstrar a hereditariedade do autismo, com estimativas de variam 64% a 93% de hereditariedade. Outro fator que está relacionado com a probabilidade de uma criança nascer com a TEA é a quantidade de genoma compartilhado com parentes que portam o transtorno (Havdahl *et al.*, 2021).

Após realização de estudos na área foi observado que parentes biológicos de indivíduos com autismo podem apresentar traços autistas elevados, mesmo que não se enquadrem dentro dos critérios de diagnóstico. Há uma forte herança dos traços de comunicação social e comportamentos repetitivos. Além destes aspectos, é possível notar sintomas de outras condições psiquiátricas como por exemplo, o atraso na linguagem e TDAH (transtorno do déficit de atenção com hiperatividade) (Havdahl *et al.*, 2021)

Em estudos realizados com crianças autistas foi observado uma maior taxa de recorrência do autismo entre irmãos homens, ou seja, sendo apresentado com menor entre irmãs, sugerindo desta forma um possível efeito protetor feminino na preponderância masculina no diagnóstico do autismo (Havdahl *et al.*, 2021).

Após realização de estudos na área, a instituição Kaiser Permanent of - Northern California descobriu uma que a febre durante a gravidez, especialmente quando não tratada corretamente, pode levar a um aumento no risco de o feto desenvolver o TEA. Foi evidenciado também que infecções maternas diagnosticadas em ambiente hospitalar, aparentemente mais graves, estão ligadas à um maior risco do autismo. Posteriormente, com a análise de substâncias inflamatórias de amostras de sangue materno e líquido amniótico essa hipótese ficou reforçada. Apesar de apresentar resultados variáveis, o estudo mostrou que para algumas mulheres, a

exposição a agentes infecciosos durante a gravidez pode aumentar significativamente o risco do TEA (Carega *et al.*, 2017)

No que se diz respeito a possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento desse transtorno, o estudo dos fatores ambientais é muito desafiador. Entretanto, é crucial para implementar medidas de prevenção que possam reduzir a ocorrência do TEA tanto a nível populacional quanto a nível individual. Nesse sentido, foi observada uma elevada incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer e complicações perinatais. Estudos indicam que 30% das crianças nascidas extremamente prematuras (com menos de 28 semanas de gestação) apresentam sintomas do autismo. Além disto, outros fatores perinatais como eclampsia, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e hemorragia intraparto aguda demonstram uma forte associação com a predisposição ao transtorno do espectro autista (Arberas *et al.* 2019).

Além disso, o autismo está associado a um desequilíbrio dos neurotransmissores no cérebro. Essas substâncias químicas são responsáveis por transmitir os sinais entre as células nervosas. Estudos têm apontado para níveis anormais de neurotransmissores como serotonina, dopamina e glutamato em indivíduos com autismo (Mostafa *et al.*, 2012).

Outra alteração fisiopatológica comum no autismo é a inflamação cerebral. Pesquisas mostraram que pessoas com autismo apresentam níveis mais elevados de proteínas inflamatórias no cérebro, indicando uma resposta imunológica anormal. Essa inflamação pode contribuir para os déficits cognitivos e comportamentais observados na condição (Gupta, 2006).

4.1.1 Aspectos Imunológicos

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) engloba um conjunto variado de distúrbios de desenvolvimento caracterizados por déficits precoces em comportamento social e comunicação, além de padrões repetitivos e interesses específicos. Embora as causas genéticas e ambientais ainda sejam, em grande parte desconhecidas, estudos recentes indicaram que o ambiente imunológico durante a gestação pode desempenhar um papel importante na origem do TEA. Alterações nesses ambientes podem afetar o desenvolvimento cerebral fetal e estão relacionados ao aumento da incidência de distúrbios como o autismo (Careaga *et al.*, 2017).

O TEA está associado a diversas alterações no sistema imunológico, que incluem a presença de anticorpos reativos ao cérebro, respostas anormais, proliferação e ativação de células T, níveis alterados de citocinas no cérebro, líquido cefalorraquidiano e sangue periférico, aumento de monócitos circulantes e desregulação na atividade das células Natural Killer (NK). Estudos recentes também indicam que adultos com autismo de alto funcionamento apresentam níveis elevados de ativação das células NK, juntamente com outras alterações no seu funcionamento, como a superexpressão do receptor NKG2C (Kaminski *et al.* 2023).

Além disso, a pesquisa na área sugere que um subgrupo de indivíduos com TEA pode experimentar uma ativação imunológica anormal, levando a um aumento na produção de citocinas IL-6 e IL-12p40, bem como outras moléculas envolvidas na resposta do sistema imunológico. Essa resposta imunológica alterada pode afetar o desenvolvimento do cérebro em estágios críticos (Ashwood *et al.*, 2011).

Em relação à autoimunidade, foi observado que em alguns casos, a interrupção do desenvolvimento serotoninérgico, afetar permanentemente as funções cerebrais de indivíduos com autismo. Uma alta concentração de serotonina pode contribuir para problemas relacionados à autoimunidade devido à redução das citocinas do tipo Th1 (Mostafa *et al.* 2012).

Além do mais, foram identificadas anormalidades nas células do sistema imunológico em pessoas com autismo. Por exemplo, algumas pesquisas encontraram uma diminuição no número de células Natural Killer, que desempenham um papel importante na resposta imune antiviral e antitumoral. Outros estudos também apontaram anormalidades nas células T, que desempenham um papel fundamental na resposta imune adaptativa (Gupta, 2000).

Após realização de estudos na área, foram observadas alterações no perfil imunológico de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista. Essas alterações incluem a diminuição de IgA sérica, aumento de IgM plasmática, elevação de IgG plasmática, aumento de IgG1 em homens e mulheres com TEA, juntamente com o aumento de IgG2, IgG4 e IgE total. Essas atividades anormais durante fases críticas do neurodesenvolvimento podem contribuir para a disfunção neurológica característica do TEA (Spiroski *et al.*, 2009).

4.1.2 Aspectos Bioquímicos

Um dos aspectos bioquímicos mais estudados do autismo envolve os neurotransmissores, que são substâncias químicas responsáveis pela comunicação entre os neurônios. Alterações nos níveis de neurotransmissores como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA) têm sido observadas em pessoas com autismo. Essas alterações podem afetar a maneira como o cérebro processa e transmite informações, impactando o funcionamento social, a linguagem e o comportamento (Silva *et al.* 2009)

Estudos conduzidos por Panksepp e colaboradores (1979) identificaram que o excesso de casomorfina, um fragmento peptídico semelhante a um opioide encontrado na caseína do leite, causava isolamento social e apatia em animais. Panksepp propôs a teoria do excesso de opioides para explicar a causa do Transtorno De Espectro Autista, sugerindo que os peptídeos opioides provenientes do glúten e da caseína poderiam atravessar a mucosa e a barreira hematoencefálica, afetando o sistema nervoso central e a função cerebral (Panksepp *et al.*, 1979)

No entanto, a literatura atual não sustenta a teoria do excesso de opioides no TEA, uma vez que não foram identificados níveis anormais de peptídeos opioides no sistema nervoso central de indivíduos com este transtorno. Em vez disso, o estresse oxidativo pode estar relacionado à deficiência metabólica do enxofre, ao crescimento anormal de bactérias intestinais e ao aumento da permeabilidade intestinal em pessoas com TEA. Isso sugere uma possível ligação entre anormalidades gastrointestinais e sintomas do transtorno (Lazaro *et al.*, 2016).

Os dados indicam que pode ser viável melhorar os sintomas do autismo ao modular a interação entre microbiota intestinal e cérebro em indivíduos com um perfil específico. Embora as evidências que apoiam dietas sem opioides (sem glúten e sem caseína) sejam limitadas e não muito robustas, as restrições alimentares devem ser consideradas apenas em caso de sintomas gastrointestinais ou após o diagnóstico de intolerância ou alergia. (Lazaro, *et al.* 2016).

Além disso, pesquisas indicam que pessoas com autismo também podem apresentar desregulação nas vias metabólicas, incluindo o metabolismo dos aminoácidos e do ácido fólico. Essas alterações podem levar a deficiências nutricionais e desequilíbrios químicos no cérebro, o que pode afetar o desenvolvimento e o funcionamento dos circuitos neuronais (Fernandes, 2020).

4.1.3 Aspectos Genéticos

Embora Leo de Kanner tenha sido associado à visão do autismo como um distúrbio inato (Rutter, 2013; Harris, 2018), uma influência significativa da tradição psicanalítica levou a crescente crença de que as mães poderiam ser as culpadas, um conceito muitas vezes referido como “mães geladeiras”. No entanto, o estudo pioneiro sobre autismo com gêmeos realizado por Folstein e Rutter foi inovador ao demonstrar de forma clara uma contribuição predominantemente genética para o autismo (Thaparet *et al.*, 2020).

Estudos envolvendo famílias têm demonstrado que a presença de parentes de primeiro grau com autismo aumenta a probabilidade de uma pessoa desenvolver a condição. Além disso, pesquisas com gêmeos têm fornecido evidências substanciais para a contribuição genética no autismo. Gêmeos monozigóticos, que compartilham 100% de seu material genético, têm uma maior concordância de diagnóstico para autismo em comparação com gêmeos dizigóticos, que compartilham cerca de 50% de seu material genético (Arberas *et al.*, 2019).

Nos últimos dez anos, tem havido um notável aumento nas descobertas genéticas relacionadas ao autismo. Estudos abrangentes do genoma foram conduzidos em diversos campos, incluindo a medicina, com o objetivo de identificar conexões entre variações genéticas específicas e características ou distúrbios associados ao autismo. A variação genômica pode ser definida pela sua frequência na população, bem como pela sua influência na sua estrutura ou influência no DNA (State *et al.*, 2015).

O autismo apresenta uma responsabilidade genética que varia em um contínuo de risco na população, com pessoas que têm o transtorno situando-se no extremo de maior risco. A principal fonte desse risco são as variantes genéticas comuns, embora

fatores ambientais também desempenhem um papel significativo. Além disso, variantes genéticas raras interagem com esses fatores, afetando a responsabilidade individual e a probabilidade de desenvolver o transtorno ao longo do contínuo de risco em direção ao autismo (Thapar *et al.*, 2020).

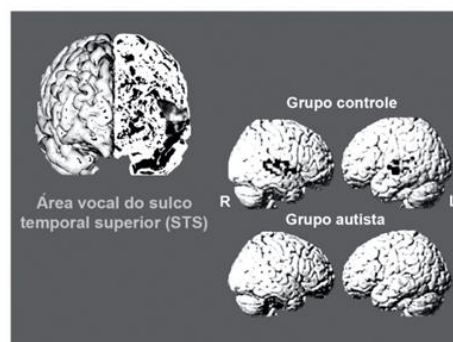
É importante destacar que o autismo é uma condição complexa e heterogênea, e a contribuição genética pode variar amplamente entre indivíduos. Alguns casos podem ser causados por mutações de novo, que ocorrem espontaneamente no desenvolvimento do espermatozoide ou óvulo, enquanto outros podem ser resultado de combinações complexas de variantes genéticas (Thapar *et al.*, 2020).

Além dos aspectos genéticos, estudos também têm investigado a interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do autismo. Por exemplo, certos fatores pré-natais, como exposição a toxinas ou infecções durante a gestação, podem interagir com predisposições genéticas para aumentar o risco de autismo (Gupta, 2006).

4.1.4 Aspectos Anatômicos

Uma das áreas do cérebro que tem sido extensivamente estudada em relação ao autismo é o córtex frontal conforme é mostrado na Figura 1. Essa região cerebral desempenha um papel fundamental no controle executivo, tomada de decisões e processamento de informações sociais. Pesquisas indicam que pessoas com autismo frequentemente apresentam diferenças na estrutura e nas conexões do córtex frontal, o que pode resultar em dificuldades na adequada interpretação de informações sociais e na regulação das emoções (Zilbovicius *et al.*, 2006).

Figura 1 - anormalidades do processamento vocal cortical no autismo.



Fonte: Zilbovicius, *et al.* (2006)

Outra área importante que tem sido associada ao autismo é o corpo caloso,

uma estrutura que conecta os dois hemisférios cerebrais e permite a comunicação entre eles. Estudos descobriram que o corpo caloso pode apresentar menor tamanho em pessoas com autismo, sugerindo que pode haver uma disfunção na conectividade entre os hemisférios cerebrais. Isso pode explicar por que algumas pessoas com autismo têm dificuldade em integrar informações de diferentes partes do cérebro e em processar de forma eficiente estímulos visuais e auditivos (Silva *et al.*, 2009).

Além disso, as pesquisas também sugerem que o tamanho e a organização das áreas cerebrais associadas à linguagem podem estar alterados em indivíduos autistas. A área de Broca, responsável pela produção da fala, pode ser menor ou apresentar uma organização anômala em pessoas com autismo. Essas alterações podem impactar a capacidade de comunicação verbal e dificultar a expressão das emoções e pensamentos (Zilbovicius *et al.*, 2006).

4.3 SINAIS E SINTOMAS DO AUTISMO

O autismo é um transtorno do desenvolvimento que afeta a comunicação, interação social e comportamento. Os sintomas variam de leve a grave e geralmente se manifestam nos primeiros três anos de vida. Um dos principais sinais do autismo é a dificuldade na interação social. Indivíduos autistas podem ter dificuldade em fazer e manter contato visual, mostrar interesse em outras pessoas ou entender e responder a emoções e expressões faciais. Eles também podem ter dificuldade em desenvolver e manter amizades, preferindo passar tempo sozinhos (Steyer *et al.*, 2017).

O autismo apresenta uma ampla variação na manifestação de sintomas. Desde crianças com um funcionamento mais baixo, que tendem a ser muito reservadas e têm pouca interação social, até aquelas que aceitam a interação social de forma passiva, mas não a buscam ativamente. Em níveis mais elevados de funcionamento e idade, as crianças podem se interessar pela interação social, mas ainda têm dificuldade em iniciá-la ou mantê-la de maneira convencional. Esse grupo é descrito como "ativo, mas estranho", pois enfrentam desafios em regular a interação social uma vez iniciada. Os comportamentos autistas também podem evoluir ao longo do desenvolvimento (Klin *et al.*, 2006),

Outro sintoma comum é a dificuldade na comunicação verbal e não verbal. Pessoas autistas podem apresentar atraso ou até mesmo não desenvolver a fala, ter dificuldade em iniciar, manter ou encerrar conversas, falar repetidamente sobre um único tópico e ter dificuldade em entender piadas, sarcasmo ou figuras de linguagem (Klin *et al.*, 2006).

A capacidade de compartilhar descobertas sobre o mundo através de gestos, expressões faciais e olhares (atenção compartilhada) é crucial no desenvolvimento sociocomunicativo da criança. A falta dessa habilidade é um indicativo importante do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Estudos mostram que o comprometimento na atenção compartilhada é um dos sinais precoces mais observados em crianças com TEA, podendo distinguir entre 80 e 90% das que têm outros problemas ou atrasos no desenvolvimento (Zanon *et al.*, 2014).

Com relação ao comportamento, indivíduos autistas podem exibir interesses restritos, repetitivos e estereotipados. Eles podem se fixar em um objeto ou assunto específico e ter dificuldade em mudar de foco. Também podem apresentar comportamentos motores repetitivos, como balançar o corpo, bater as mãos ou girar objetos. Mudanças na rotina ou ambiente podem ser especialmente difíceis para eles, levando a comportamentos de resistência ou irritação (Steyer *et al.*, 2017).

Além disso, indivíduos autistas podem ser hipersensíveis ou hipossensíveis a estímulos sensoriais, como luz, som, tato ou cheiro. Isso pode levar ao evitamento de certas situações ou comportamentos como cobrir os ouvidos ou os olhos em resposta a estímulos sensoriais (Steyer *et al.*, 2017).

4.4 DIAGNÓSTICO DO AUTISMO

O diagnóstico do autismo pode ser feito por profissionais de diversas áreas, como psicólogos, psiquiatras e neuropediatras. Existem várias abordagens que podem ser utilizadas para diagnóstico, que podem variar de acordo com a idade e o nível de desenvolvimento da pessoa (Muniz *et al.*, 2016).

Uma das formas de diagnóstico mais utilizadas é a observação direta, onde o profissional observa o comportamento da pessoa em diferentes contextos, como em casa, na escola, em consultório, entre outros. Essa observação é feita através de testes específicos, como a ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) e o ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), que são ferramentas padronizadas e amplamente utilizadas para avaliação do autismo (FERNANDES, 2020).

Além da observação direta, é muito importante que o profissional converse com os pais ou responsáveis da pessoa, para obter informações sobre o histórico de desenvolvimento e comportamento dela. Essas informações ajudam no diagnóstico, pois muitas vezes os sintomas do autismo já estão presentes desde a infância, sendo importante entender como eles se manifestaram ao longo do tempo (Fernandes, 2020).

Exames médicos e avaliações neuropsicológicas também podem ser solicitados, com o objetivo de descartar outras condições médicas que possam estar causando os sintomas autistas. Por exemplo, problemas de audição ou de visão podem afetar o desenvolvimento da fala e da comunicação de uma pessoa, o que pode levar a um diagnóstico errado de autismo (Fernandes, 2020).

Segundo o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), o autismo faz parte dos “Transtornos Geralmente Diagnosticados pela Primeira Vez na Infância ou Adolescência” e integra a categoria dos “Transtornos Invasivos do Desenvolvimento” (DSM-IV, 2013). O manual descreve, portanto o transtorno autista como:

As características essenciais do Transtorno autista são a presença de um desenvolvimento acentuadamente anormal ou prejudicado na interação social e comunicação e um repertório marcadamente restrito de atividades e interesses. As manifestações do Transtorno variam intensamente dependendo do nível do desenvolvimento e idade cronológica do indivíduo”. (...) “Na maioria dos casos, existe um diagnóstico associado de retardo mental, em geral na faixa moderada (QI de 35-50).

A revelação do diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista (TEA) pode apresentar impacto significativo na dinâmica familiar, especialmente na relação entre os familiares. O processo de aceitação do diagnóstico, principalmente por parte dos pais, pode ser complicado devido ao desconhecimento sobre a síndrome, ressaltando a importância de um suporte e orientação adequados por parte dos profissionais ao comunicar o diagnóstico (Muniz *et al.*, 2016).

4.5 TRATAMENTO

4.5.1 Tratamento Não Farmacológico

De acordo com Marques (1998), a intervenção terapêutica do autismo está fortemente ligada ao diagnóstico precoce. Portanto, o planejamento do tratamento deve ser adaptado às diferentes fases da vida do paciente. Na primeira infância, é crucial focar na terapia da fala, interação social e linguagem, educação especial e apoio familiar. No caso de adolescentes, é importante abordar grupos de habilidade social, terapia ocupacional e questões relacionadas à sexualidade. Para adultos, é essencial dar maior atenção a temas como moradia e tutela. A eficácia do tratamento depende da experiência e conhecimento dos profissionais sobre o autismo, especialmente em relação à habilidade de trabalho em conjunto com a família (Marques *et al.*, 1998).

O transtorno do espectro autista é uma condição bastante complexa e por este motivo, não segue um padrão claro quanto ao tratamento. Existem vários métodos para ajudar crianças autistas, incluindo as terapias comportamentais. No entanto, é

amplamente reconhecido pelos profissionais da área da saúde que um diagnóstico precoce oferece maiores benefícios no tratamento. No que diz respeito as técnicas específicas de desenvolvimento infantil, Loovas (2002) demonstra que as terapias comportamentais, que se concentram em modificar o comportamento, são bastante eficazes. Isso se deve à melhoria na capacidade de linguagem e à redução de explosões de raiva e impulsividade resultando em comportamentos menos restritivos (Ranieri *et al.*, 2020).

Essas técnicas incluem testes de diferenciação modelagem, controle e alteração de estímulos, além da técnica de reforçamento positivo, onde o indivíduo é recompensado quando se comporta de maneira adequada. O reforço positivo é considerado fundamental no tratamento. A abordagem cognitivo comportamental tem como objetivo adequar os indivíduos diagnosticados a um padrão de comportamento considerado normal (Ranieri *et al.*, 2020).

O método TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication-handicapped Children*) visa apoiar o desenvolvimento da criança autista, promovendo maior autonomia para que ela se torne um adulto mais independente. Já o método ABA (*Applied Behavior Analysis*) busca compreender o comportamento com base na identificação das habilidades dominadas pela criança autista e complementando com outras que ainda não foram desenvolvidas. Nesta metodologia é elaborado um plano terapêutico individualizado, com a apresentação inicial de indicações ou instruções, fornecendo apoio quando necessário. Os dados sobre como as habilidades são ensinadas e aprendidas são analisadas detalhadamente na metodologia ABA, permitindo entender as potencialidades positivas e negativas de cada indivíduo. As potencialidades positivas são reforçadas enquanto as negativas não. Estudos indicam que a repetição de atividades e o registro das tentativas e resultados são fundamentais no desenvolvimento do método ABA. Além disso, as atividades devem ser prazerosas para as crianças a fim de incentivar sua participação ativamente (Martins, 2005).

Além da terapia cognitivo-comportamental, outra abordagem não farmacológica utilizada para o tratamento do autismo é a psicanálise. Essa abordagem teve início com Klein e o caso de Dick, um garoto de quatro anos que exibia um comportamento introvertido. Além de Klein, a terapia psicanalítica voltada para o autismo recebeu contribuições de outros autores, como Winnicott, que propôs em

seus estudos o desenvolvimento pessoal através da identificação primária entre mãe e filho, com cuidados, estabelecendo um vínculo afetivo com a criança (Pereira, 2011).

Novas abordagens terapêuticas estão sendo estabelecidos aos métodos já existentes, com o objetivo de aprimorar a estimulação das habilidades afetadas pelo transtorno de espectro autista e aliviar seus sintomas. A musicoterapia emerge como um potencial e crescente forma de intervenção que contribui para o conjunto de terapias que podem beneficiar a saúde dessa população. Em linhas gerais, a musicoterapia consiste na utilização dos elementos sonoros para facilitar e promover ganhos terapêuticos, os procedimentos e métodos empregados variam de acordo com a abordagem, objetivos da terapia e as necessidades individuais ou do grupo atendido. As experiências musicais podem incluir audição, recriação, improvisação e composição podendo ser aplicadas em conjunto ou de forma separada (Freire, 2014).

4.5.2 Tratamento Farmacológico

No tratamento do autismo as terapias farmacológicas são consideradas coadjuvantes. Os medicamentos podem ser uma opção válida para amenizar comportamentos considerados indesejáveis conforme os padrões estabelecidos. São empregados quando os principais sintomas da condição prejudicam o desenvolvimento do indivíduo autista, podendo até comprometer a eficácia de outras abordagens, como terapias comportamentais. Nesses casos, a terapia farmacológica é necessária para o controle de sintomas específicos. Para tratar os sintomas mais gerais do autismo, os antipsicóticos, em particular a risperidona, são amplamente utilizados (Ranieri, 2020).

A Risperidona é um medicamento neuroléptico antidopaminérgico aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratar irritabilidade, comportamento perturbador, acesso de raiva auto ou heteroagressão, e mudanças repentinas de humor em crianças e adolescentes de 5 a 16 anos. A dose máxima recomendada é de 3 mg ao dia. Seus efeitos colaterais incluem ganho de peso, sedação, instabilidade, visão turva, constipação, enurese, retenção urinária, salivação, fadiga, hiperglicemia, prolongamento do intervalo no coração e discinesia tardia, entre outros. É crucial avaliar o intervalo QT no eletrocardiograma antes da administração, especialmente em pacientes com QT prolongado (Ruggieri 2023).

Um estudo de 8 semanas, conduzido pelo RUPP Autism Network, avaliou a eficácia da risperidona no tratamento da irritabilidade associada ao autismo em 101 indivíduos de 5 a 17 anos. A comparação entre risperidona (1,8 mg/d) e placebo mostrou taxas de resposta de 69% e 12%, respectivamente, com efeitos colaterais significativos, como ganho de peso. Outro estudo de 8 semanas focou em crianças com autismo, indicando superioridade da risperidona na redução da irritabilidade. Um ensaio clínico de seis meses sugeriu melhorias significativas no comportamento adaptativo com a risperidona, destacando a necessidade de estudos mais rigorosos nessa área (DeFillipis *et al.*, 2016).

A melatonina é empregada para regularizar o sono, administrada em doses de até 6 mg por noite. Alternativas como Ramelteon e Tasimelteon (prescritos para tratar a insônia), agonistas sintéticos dos receptores de melatonina com alta afinidade para MT_1 e MT_2 , podem ser considerados. Ramelteon mostrou melhorias na latência do início do sono e nos despertares noturnos, enquanto o Tasimelteon aprimorou o sono noturno e a sonolência diurna. Estudos adicionais serão necessários para uma definição mais precisa das doses pediátricas, eficácia e potenciais efeitos adversos a longo prazo (Ruggieri, 2023).

Existem também indícios sobre eficácia dos agonistas alfa-2 na melhoria dos sintomas centrais do TDAH. Entretanto, esses agonistas alfa-2-adrenergicos, como guanfacina e clonidina, são comumente empregados em crianças com menos de 5 anos que apresentam TDAH ou TEA. Isso ocorre, especialmente, em casos com respostas limitadas a testes com estimulantes ou inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, nos quais os efeitos colaterais são inaceitáveis ou quando existem condições concomitantes significativas, como problema no sono. No entanto, os estudos sobre o uso de alfa-2-agonistas no TEA são limitados e baseados em amostras reduzidas. Observou-se que a guanfacina é relatada como segura e eficaz no tratamento da hiperatividade e impulsividade em crianças com o transtorno do espectro autista (Aishworiya, 2022).

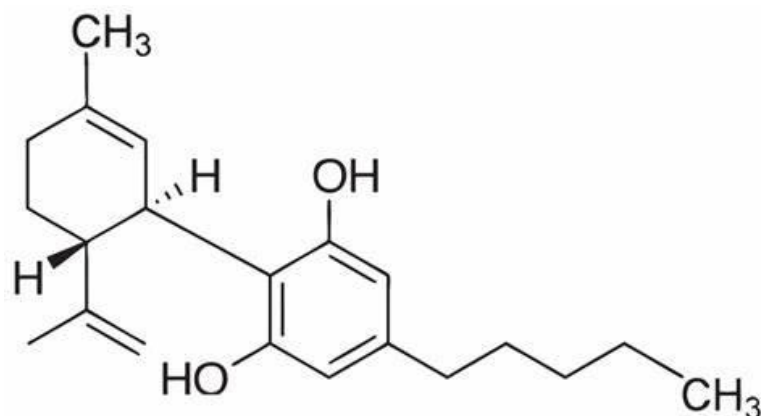
Resultados de estudos randomizados, análises sistemáticas e meta-análises indicam que tanto a atomoxetina quanto os agonistas alfa-2-adrenérgicos apresentam maior eficácia em relação ao placebo na mitigação dos principais sintomas do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). No entanto, como categoria, esses fármacos demonstram ser menos eficazes se comparados aos estimulantes. É crucial obter medições objetivas dos sintomas no início e durante o

tratamento para uma avaliação precisa da resposta terapêutica em diferentes contextos. Uma análise recente abrangendo nove ensaios controlados, envolvendo 430 crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), e comparando as respostas ao metilfenidato, atomoxetina e guanfacina, revelou que tanto o metilfenidato quanto a atomoxetina superaram significativamente o efeito do placebo no tratamento dos sintomas do TDAH. Contudo, a resposta em relação aos sintomas de hiperatividade foi menos pronunciada quando comparada a populações neurotípicas, ao utilizar ambos os medicamentos. Resultados menos satisfatórios no tratamento estiveram associados a indivíduos com um menor nível de funcionamento cognitivo. (Aishworiya, 2022).

4.5.3 Uso do Canabidiol no Autismo

A *Cannabis sativa* L. é mundialmente conhecida por apresentar propriedades psicotrópicas e atividades terapêuticas. Ao longo dos séculos, a humanidade tem explorado essa planta com diversos fins, incluindo alimentação, práticas medicinais e até mesmo em rituais religiosos. Os primeiros relatos da utilização dessa espécie datam dois mil anos atrás, com os povos chineses descrevendo seus potenciais terapêuticos no Pen-Ts'ao Ching, considerada a primeira farmacopeia conhecida mundialmente (Honório *et al.*, 2006).

Figura 2 - Estrutura molecular do THC.



Fonte: GreenState (2018).

Do ponto de vista taxonômico, a *Cannabis sativa*, pertence a família Cannabaceae, recentemente reconhecida por incluir os gêneros *Cannabis*, *Humulus* e *Celtis*. A *Cannabis* apresenta três variedades a *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*. Os fitocanabinoides representam os compostos ativos da *Cannabis sativa*, sendo o

Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) seu composto mais abundante, conhecido por seus efeitos farmacológicos psicoativos. Em contrapartida, o canabidiol (CBD) é o segundo composto mais prevalente, possui efeitos psicoativos e não psicoativos e é considerado mais promissor do ponto de vista médico em comparação com o THC. Inicialmente, tanto THC quanto o CBD são formados como ácidos carboxílicos, passando por descarboxilação para assumir uma forma neutra, um processo natural que ocorre durante o envelhecimento da planta ou quando ela é exposta a luz ou ao calor (Patricio *et al.*, 2022).

A aplicação terapêutica dos canabinóides é um tema controverso devido aos efeitos psicotrópicos associados a esse compostos, considerados obstáculos no uso medicinal. Apesar dos canabinóides afetarem diversos órgãos, como os sistemas imunológico e reprodutivo, seus principais efeitos farmacológicos concentram-se no sistema nervoso central. Exemplos de aplicações terapêuticas incluem analgesia, controle de espasmos em pacientes com esclerose múltipla, tratamento do glaucoma, broncodilatação, e propriedades anticonvulsivas, entre outros (Honório *et al.*, 2006).

O canabidiol (CBD) é um canabinóide não psicotrópico que tem despertado interesse científico devido às suas aplicações médicas. Este composto demonstrou eficácia como anticonvulsivante, antipsicótico, neuroprotetor, antidepressivo e ansiolítico (Silvestro *et al.*, 2019).

Atualmente, 40% das crianças com autismo e sintomas comportamentais não apresentam melhoras significativas com os tratamentos convencionais. Isso impulsiona os pesquisadores a explorar opções farmacológicas alternativas, incluindo substâncias derivadas da *Cannabis sativa* (Fleury-Teixeira *et al.*, 2019).

Estudos indicam que o CBD, como tratamento farmacológico, pode aliviar a espasticidade, a dor, os distúrbios do sono, as convulsões e a ansiedade. Seu impacto no cérebro ocorre por meio da interação com o sistema endocanabinoide, influenciando a cognição, as respostas socioemocionais, a suscetibilidade a convulsões e a percepção da dor (Fleury-Teixeira, *et al.* 2019). Familiares de indivíduos com transtornos do espectro autista estão cada vez mais explorando diferentes alternativas terapêuticas para amenizar os sintomas desse quadro. Dessa maneira, diversos estudos estão mostrando efeitos significativos no uso do CBD nesse transtorno (Wei *et al.*, 2016).

Pesquisas indicaram que a hipótese de um aumento da sinalização endocanabinoide, mediada pela anandamida, pode atenuar as dificuldades sociais associados ao transtorno do espectro autista (TEA). Foi demonstrado que a inibição da enzima FAAH (hidrolase amida de ácido graxo), responsável pela desativação da anandamida, corrige o prejuízo social em dois modelos distintos relacionados ao TEA,

confirmando então, a eficácia da inibição da FAAH em elevar os níveis de anandamida (Wei *et al.*, 2016).

Linhas de pesquisas anteriores sugerem a ideia geral de que a sinalização endocanabinoide anormal pode contribuir para o TEA. Primeiramente os endocanabinoides desempenham papéis cruciais no neurodesenvolvimento, afetado também pelos canabinoides exógenos. Em segundo lugar, as alterações na sinalização sináptica associadas ao TEA têm sido relacionadas ao sistema endocanabinoides (Wei *et al.*, 2016).

O sistema endocanabinoide apresenta dois tipos de receptores principais: CB¹, predominantemente localizado no sistema nervoso central, e CB², distribuído por todo o corpo e no sistema imunológico. Os ligantes naturais desses receptores, chamados endocanabinóides (ECs) incluem a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Esses ECs desempenham um papel crucial na modulação transmissão sináptica em todo sistema nervoso central, exercendo uma influência abrangente na cognição e no comportamento. Sintetizados a partir de fosfolípídeos ligados a membrana pós-sináptica em resposta à sinalização neural, os ECs atuam como moléculas sinalizadoras retrógradas, estimulando os receptores CB1 no terminal pré-sináptico. Além disso, podem inibir a liberação de neurotransmissores desse terminal. As enzimas responsáveis pela síntese do 2-AG incluem a fosfolipase C e a diacilglicerol lipase (DAGL) (Aishworiya, 2022).

O CBD também demonstrou atuar como um modulador alostérico positivo nos receptores GABA A. Ensaio controlados indicam que o Epidiolex, uma forma de CBD, é eficaz como anticonvulsivante na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut. A capacidade do CBD de elevar os níveis de endocanabinoides e facilitar a transmissão GABAérgica pode contribuir para melhorar o equilíbrio entre transmissão inibitória e excitatória, auxiliando na restauração da função neural e plasticidade sináptica em pacientes com Transtorno do Espectro Autista e Síndrome do X frágil (SXF), mesmo na ausência de epilepsia (Aishworiya, 2022).

A variabilidade interindividual na administração de uma única dose de solução oral de canabidiol resultou em diferenças na exposição sistêmica entre os grupos. O tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima de canabidiol variou de 2 a 4 horas após a dose para todas as coortes, indicando uma absorção lenta da solução oral quando administrada sem alimentos. Não foram identificadas diferenças significativas relacionadas à dose na média geométrica da semivida terminal após uma única administração (Da Silva *et al.*, 2022).

A abordagem preferencial seria empregar o extrato enriquecido com CBD. Conforme apontado pelos pesquisadores, a utilização do CBD isolado apresenta uma

resposta em forma de sino á dose, o que restringiria sua aplicação clínica. Em contrapartida, o extrato demonstrou resultados crescentes com o aumento da dose, aprimorando as respostas anti-inflamatórias e antinociceptivas em camundongos (Gallily *et al.*, 2015).

Devido à alta lipofilicidade do CBD, sua administração oral em solução pode levar à precipitação no trato gastrointestinal, resultando em uma absorção mais lenta em comparação com a eliminação. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima após a administração oral é prolongado para o CBD (1-4 horas), e a meia-vida do CBD varia entre 1,4 e 10,9 horas após a pulverização bucal. Uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade oral do CBD envolve a administração com uma refeição rica em gordura e calorias, facilitando a formação de micelas e melhorando a prontidão do CBD para o transporte linfático, enquanto inibe as atividades do transportador de efluxo de drogas (Ma *et al.*, 2022).

A coadministração de clobazam foi associada a um aumento significativo na exposição ao canabidiol, apresentando um aumento de 2,5 vezes em pacientes que receberam clobazam em comparação com aqueles que não o receberam, especialmente no grupo de doses mais elevadas (40 mg/kg/dia). Além disso, observou-se um aumento nas concentrações plasmáticas médias de clobazam e norclobazam em pacientes que receberam 40 mg/kg/dia de solução oral de canabidiol em comparação com aqueles que receberam 10 a 20 mg/kg/dia de uma solução oral de canabidiol (Da Silva *et al.*, 2022).

Foram observados efeitos adversos em 15 pacientes com Transtorno do Espectro Autista (TEA) que seguiram o tratamento com *Cannabis sativa*, incluindo sonolência e irritabilidade moderada em três casos cada. Outros efeitos relatados foram diarreia, aumento do apetite, hiperemia conjuntival e aumento da temperatura corporal, cada um em um caso. Todos esses efeitos secundários foram leves e/ou temporários. Destaca-se que dois pacientes apresentaram noctúria, sendo que em um caso isso ocorreu simultaneamente à melhora da qualidade do sono. (Fleury-Teixeira *et al.*, 2019).

Um estudo foi conduzido com base em relatos de pais de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), abrangendo os quatro sintomas de comorbidade associados ao TEA. Os pais observaram uma melhora geral, sendo que, após o uso de CBD, os resultados indicaram uma redução de 68,4% nos sintomas de hiperatividade relatados. No que diz respeito ao comportamento autolesivo, prevalente no TEA (com incidência entre 35 e 60%), o estudo revelou uma melhora geral de 67,6%, com uma pequena piora de 4,9% nesses sintomas. Problemas de sono,

presentes em 40 a 80% das crianças e adolescentes com TEA, foram tratados com melatonina, resultando em melhora em 60% dos casos. No presente estudo, o canabidiol foi relatado como eficaz em 71,4% dos pacientes para melhorar os problemas de sono (Barchel *et al.*, 2018).

Apesar da vasta literatura sobre os canabinóides CBD e THC, há crescente interesse em outros compostos fitoterápicos da planta cannabis, especialmente os terpenóides. Esses são os óleos perfumados naturalmente presentes em várias plantas, com mais de 200 tipos relatados. Exemplos incluem fitol, limoneno, nerolidol, mirceno, cariofileno oxidado, pineno, β -cariofileno e linalol. Geralmente reconhecidos como seguros como aditivos alimentares por órgãos reguladores, como a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Food and Extract Manufacturers Association (Russo E. B, 2011)

Em resumo, análises por meio de neuroimagem indicaram que o CBD influencia a atividade cerebral e a conectividade em sistemas neurais associados à psicose e à ansiedade, sugerindo potencialmente os efeitos terapêuticos do CBD. É crucial que estudos subsequentes foquem na reprodução desses resultados e na expansão da inclusão de pacientes psiquiátricos. Além disso, seria benéfico combinar tratamentos de longo prazo com CBD com avaliações de neuroimagem para uma compreensão mais abrangente e fundamentada (Batalla *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÃO

O autismo é um transtorno que afeta uma parcela da população mundial, cujos indivíduos, aparentemente normais e sem lesões físicas visíveis, enfrentam desafios na socialização, manifestam comportamentos repetitivos, irritabilidade, agressividade e tendem ao isolamento social. É crucial esclarecer que o autismo não é uma doença, mas sim um distúrbio de desenvolvimento que pode desencadear diversas condições associadas. A incidência desse transtorno continua a aumentar a cada ano, impulsionando novas descobertas e iniciativas de pesquisa para aprimorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Paralelamente aos esforços de pesquisa que buscam compreender melhor o autismo, há estudos destacando os potenciais benefícios da cannabis medicinal para essas pessoas. Essa abordagem demonstra auxílio na redução e controle de vários sintomas, como ansiedade, ataques agressivos, melhoria na capacidade de socialização e regulação emocional. Em conjunto com terapias convencionais, a cannabis mostra-se útil na promoção da concentração em indivíduos com TEA. No entanto, é importante ressaltar que nenhuma abordagem terapêutica atual é capaz de curar o autismo, sendo que o canabidiol tem se mostrado, na grande parte dos casos, uma opção mais eficaz para melhorar a qualidade de vida tanto da pessoa portadora do autismo, mas também de seus familiares.

REFERÊNCIAS

AISHWORIYA, R. *et al.* An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. **Neurotherapeutics**. v. 19, n. 1, p. 248-262, 2022. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9130393/?report=reader#!po=55.6604. Acesso em: 9 set. 2023.

ARAN, A. *et al.* Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. **J Autism Dev Disord**, v. 43, n. 3, p. 1284-1288, 2019. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382443/. Acesso em: 30 out. 2023.

ARAN, A. *et al.* Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 2019

ARAÚJO, Á. C.; NETO, F. L. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais - o DSM-5. **Rev. bras. ter. comport. cogn**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014. Disponível em: pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452014000100007. Acesso em: 19 set. 2023.

ARBERAS, C.; RUGGIERI, V. Autismo: aspectos genéticos e biológicos. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 79, n. 1, p. 16-21, 2005. Disponível em: [C:/Users/melen/Downloads/30776274%20\(1\).pdf](C:/Users/melen/Downloads/30776274%20(1).pdf). Acesso em: 20 out. 2023.

ASPERGER, H. Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, 1944

BARCHEL, D. *et al.* Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. **Frente. Pharmacol**, 2019. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333745/?report=reader#!po=65.6250. Acesso em: 17 nov. 2023.

BATALLA, A. *et al.* The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. **Frontiers in Pharmacology**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7858248/?report=reader#!po=67.1429>. Acesso em: 18 nov. 2023.

BORGES, V. M.; MOREIRA, L. M. A. Transtorno do espectro autista: descobertas, perspectivas e Autism Plus. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 17, n. 2, p. 230-235, dez./2005. Disponível em: docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224600/21828-trantorno.pdf. Acesso em: 13 set. 2023.

BOSA, R. *et al.* Identificação dos Primeiros Sintomas do Autismo pelos Pais. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 30, n. 1, p. 25-33, dez./2005. Disponível em: www.scielo.br/j/ptp/a/9VsxVL3jPDRyZPNmTywqF5F/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 20 out. 2023.

CAMPBELL, C. T. *et al.* Cannabinoids in Pediatrics. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 22, n. 3, p. 176-185, 2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5473390/?report=reader#__ffn_sectitle. Acesso em: 31 out. 2023.

CARDOSO, R. R. A; ROCHA, M. M. Alergias e Autismo: considerações imunológicas e terapêuticas: artigo de revisão. **Brasília Med**, v. 58, n. 1, p. 1-4, 2005. Disponível em: cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v58a08.pdf. Acesso em: 28 ago. 2023.

CAREAGA, M. *et al.* Maternal immune activation and autism spectrum disorder: From rodents to nonhuman and human primates. **Biol Psiquiatria**. v. 81, n. 5, p. 391-401, 2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513502/?report=reader#!po=44.5946. Acesso em: 10 out. 2023.

CDC. Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder, 2021

CORRESPONDENTE, A. *et al.* Genetic Advances in Autismo. **J Autismo Dev Transtorno**, v. 51, n. 12, p. 4321-4332, 2021. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8531042/?report=reader#!po=64.2857. Acesso em: 25 out. 2023.

DEFILIPPIS, M.; WAGNER, K. D. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. **Bula Psicofarmacol**, v. 46, n. 2, p. 18-41, 2016. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044466/?report=reader#!po=54.4444. Acesso em: 17 nov. 2023.

ELSABBAGH, M., *et al.* Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: Global Epidemiology of Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v42, n9, p. 1920–1930, 2012

FERNANDES, C. S.; GIRIANELLI, J. T. V. R. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP**, v. 31, n. 1, p. 1-10, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/pusp/a/4W4CXjDCTH7G7nGXVPk7ShK/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 19 out. 2023.

FLEURY-TEIXEIRA, P. *et al.* Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. **Neurol frontal**. v. 10, n. 1, 2019. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834767/?report=reader#!po=53.4483. Acesso em: 17 nov. 2023.

FREIRE, M. H. **Efeitos da Musicoterapia Improvisacional no tratamento de crianças com Transtorno do Espectro do Autismo**, 2005. Disponível em: repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS9PFJSA/1/dissertacao_marina_horta_freire.pdf. Acesso em: 27 out. 2023.

GALLILY, Ruth; YEKHTIN, Zhannah; HANUŠ, Lumír Ondřej. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 6, n. 1, p. 75-85, 2015. Disponível em: www.scirp.org/pdf/PP_2015021016351567.pdf. Acesso em: 31 out. 2023.

GREENSTATE. **O que é canabidiol, ou CBD, e é adequado para mim?**. Disponível em: greenstate.com. Acesso em: 5 dez. 2023.

GIRIANELLI, V. R. *et al.* Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil, 2013–2019. **Rev Saude Publica**, v. 57, n. 21, p. 1-12, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/rsp/a/JBftZkCxZ6SYbqkJhyvCGYP/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 5 set. 2023.

GIRIANELLIC, C. *et al.* Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. **Psicologia USP**, v. 31, n. 1, p. 1-10, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/pusp/a/4W4CXjDCTH7G7nGXVPk7ShK/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 25 out. 2023.

GUPTA, A. R; STATE, M. W. Autism: genetics. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 1, p. 29-38, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/rbp/a/JNHPsJRR7zc8fN57F9Gsf4s/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 10 ago. 2023.

HAVDAHL, A. *et al.* Genetic contributions to autism spectrum disorder. **Psychol Med**, v. 51, 2021. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8477228/?report=reader#!po=45.1923. Acesso em: 10 out. 2023.

HELESS, J. W. *et al.* Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. **Licença Internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0**, v. 33, n. 6, p. 593-604, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534520/?report=reader#__ffn_sectitle. Acesso em: 18 set. 2023.

HONÓRIO, K. M. *et al.* Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. **Quím. Nova**, v. 29, n. 2, 2006.

KAMINSKI, V. D. L. *et al.* Exploring potential impacts of pregnancy-related maternal immune activation and extracellular vesicles on immune alterations observed in autism spectrum disorder. **Heliyon**, v. 9, n. 5, 2023. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC102.56833/?report=reader#!po=53.6765. Acesso em: 17 out. 2023.

KANNER, L. Autistic Disturbances of Affective Contact. **Nervous Child**, v. 2 n.3, p. 217-250, 1943

KLIN, A. Autism and Asperger syndrome: an overview. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 1, p. 3-11, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/rbp/a/jMZNbHcsndB9Sf5ph5KBYGD/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 24 out. 2023.

LÁZARO, C. P. *et al.* Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders: subtítulo do artigo. **Braz J Psiquiatria**, v. 38, n. 3, p. 243-246, 2005. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194264/?report=reader#__fn_sectitle. Acesso em: 18 out. 2023.

LÁZARO, C. P. *et al.* Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. **Braz J Psiquiatria** v. 38, n. 3, p. 243-246, 2016. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194264/?report=reader#__fn_sectitle. Acesso em: 20 out. 2023.

LOOMES, R., *et al.* A Real-world Comparison of a Second-generation Electronic Autoinjector and a Historical Competitor Electronic Autoinjector in a Simulated Human Factors Use Study. **Patient Preference and Adherence**, v 11, p. 183–195, 2017

MA, L.; PLATNICK, S.; PLATNICK, E. H. Cannabidiol in Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Case Study. **Cureus**, v. 14, n. 8, 2019. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9509693/?report=reader#__fn_sectitle. Acesso em: 17 nov. 2023.

MARQUES, C. Autismo - Intervenção terapêutica na 1.^a infância. **Análise Psicológica**, v. 16, n. 1, 1998. Disponível em: www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-82311998000100013&lang=pt#1. Acesso em: 20 out. 2023.

MARTINS, E. X. **Autismo infantil na perspectiva analítico comportamental**, 2005. Disponível em: repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2639/2/20388005.pdf. Acesso em: 30 out. 2023.

MCALLISTER, M. *et al.* Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. **Nat Rev Neurosci**, v. 16, n. 8, p. 469-486, 2015. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650494/?report=reader#!po=52.2059. Acesso em: 18 out. 2023.

NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autistic disorder: current psychopharmacological treatments and areas of interest for future developments. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 1, p. 39-46, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/rbp/a/mQqCJBBZj3kmG7cZy85dB7s/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 31 out. 2023.

PATRICIO, F. *et al.* Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. 1, 2020. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7770114/?report=reader#!po=49.2424. Acesso em: 20 set. 2023.

PELC, K.; CHERON, G.; DAN, B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. **Neuropsiquiatria Dis Treat**, v. 4, n. 3, p. 577-584, 2008.

Disponível em:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2526368/?report=reader#__fn_sectitle.

Acesso em: 30 out. 2023.

PEREIRA, C. C. V. Autismo e família: participação dos pais no tratamento e desenvolvimento dos filhos autistas. **Facene/Famene**, v. 9, n. 2, p. 1-8, 2005.

Disponível em: revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/384/291.

Acesso em: 26 out. 2023.

PINTO, R. N. M. *et al.* Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 37, n. 3, p. 1-9, 2005.

Disponível em:

www.scielo.br/j/rngen/a/Qp39NxcyXWj6N6DfdWWDDrR/?format=pdf&lang=pt.

Acesso em: 22 out. 2023.

RUGGIERI, V. Autismo. Tratamiento Farmacológico. **MEDICINA (Buenos Aires)**, v. 83, n. 4, p. 46-51, 2005. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714122/. Acesso em: 17 nov. 2023.

RUSSO, Ethan B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1344-1364, 2011. Disponível em:

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3165946/?report=reader. Acesso em: 18 nov. 2023.

SILLOS, S. R. *et al.* A importância de um diagnóstico precoce do autismo para um tratamento mais eficaz: uma revisão da literatura. **Revista Atenas Higeia**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2020. Disponível em:

<http://atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/19/33>. Acesso em: 24 out. 2023.

SILVA, E. A. D. *et al.* Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. **Tendências Psiquiatria Psicóloga**, v. 44, n. 1, 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9887656/?report=reader#!po=55.3571>. Acesso em: 6 nov. 2023.

SILVA, M.; MULICK, J. A. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. **PSICOLOGIA CIÊNCIA E PROFISSÃO**, v. 29, n. 1, p. 116-131, 2005. Disponível em:

www.scielo.br/j/pcp/a/RP6tV9RTtbLNF9fnqvrMVXk/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 20 out. 2023.

SILVESTRO, S. *et al.* Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019.

SPIROSKI, M. *et al.* family analysis of immunoglobulin classes and subclasses in children with autistic disorder. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, 2009. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603683/?report=reader#!po=63.3333. Acesso em: 11 out. 2023.

STEYER, S.; LAMOGLIA, A.; BOSA, C. A. A Importância da Avaliação de Programas de Capacitação para Identificação dos Sinais Precoces do Transtorno do Espectro Autista – TEA. **Temas em Psicologia**, v. 26, n. 3, p. 1395-1410, 2018. Disponível em: www.scielo.br/j/tpsy/a/tXkQDGZFZp58zSSmg7MTgSd/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 10 out. 2023.

TAMANAHA, A. C.; PERISSINOTO, J.; CHIARI, B. M. Uma breve revisão histórica sobre a construção dos conceitos do Autismo Infantil e da síndrome de Asperger. **Rev. soc. bras. fonoaudiol**, v. 13, n. 3, p. 1-4, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/rsbf/a/4R3nNtz8j9R9kgRLnb5JNrv/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 20 set. 2023.

WEI, D. *et al.* Enhancement of Anandamide-Mediated Endocannabinoid Signaling Corrects Autism-Related Social Impairment. **Cannabis Cannabinóide Res**, v. 1, n. 1, p. 81-89, 2005. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549436/?report=reader#!po=64.2857. Acesso em: 9 out. 2023.

ZILBOVICIUS, M. *et al.* Autism: neuroimaging. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 1, p. 21-28, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/btXjXS5ygkbyjQTRD8YdpLw/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 9 ago. 2023.

ZUARDI, A. *et al.* Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 39, n. 4, p. 421-429, 2005. Disponível em: www.scielo.br/j/bjmb/a/5sGSHxqFkYHxCYhRZh6fWKH/?format=pdf. Acesso em: 1 nov. 2023.

ZUARDI, A. W. *et al.* Cannabidiol: potential therapeutic targets. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2017.