

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

O USO DO CANABIDIOL NO MANEJO DA SINTOMATOLOGIA DO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

LARISSA VITÓRIA PINTO
LUCAS SANTOS CHAVES
VANESSA ALVES SANTOS COSTA

GOIÂNIA-GO
JUNHO/2025

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

**O USO DO CANABIDIOL NO MANEJO DA SINTOMATOLOGIA DO
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Universitário de Goiás - UNIGOIÁS, sob orientação do Dr. Flávio Silva de Carvalho, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

GOIÂNIA-GO
JUNHO/2025

O USO DO CANABIDIOL NO MANEJO DA SINTOMATOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Larissa Vitória Pinto¹
Lucas Santos Chaves¹
Vanessa Alves Santos Costa¹
Dr. Flávio Silva De Carvalho²

RESUMO: O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por comprometimentos na comunicação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos, sendo frequentemente acompanhado de sintomas como irritabilidade, ansiedade e crises convulsivas. As intervenções farmacológicas convencionais (principalmente antipsicóticos atípicos, ansiolíticos e anticonvulsivantes) apresentam eficácia limitada e podem acarretar efeitos adversos indesejáveis. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um dos principais fitocanabinoides da *Cannabis sativa* com perfil não psicodélico, tem sido investigado como alternativa terapêutica. Este trabalho apresenta uma revisão sistemática da literatura sobre estudos clínicos que avaliam o uso do CBD no manejo dos sintomas do TEA, enfatizando seus benefícios, reações adversas e perspectivas de aplicação. As evidências disponíveis indicam melhora significativa em parâmetros comportamentais (como redução da irritabilidade e das estereotipias) de quadros ansiosos e de frequência de convulsões, com perfil de segurança geralmente bem tolerado (sonolência e alterações no apetite são os eventos adversos mais relatados). Entretanto, as pesquisas esbarram em amostras reduzidas, heterogeneidade de dosagens e falta de ensaios randomizados robustos. No Brasil, a RDC nº 327/2019 regula a prescrição de produtos à base de CBD, mas impõe exigências que dificultam o acesso. Entende-se que o canabidiol apresenta potencial promissor como adjuvante no tratamento do TEA, mas é imprescindível a realização de estudos maiores e mais padronizados e a evolução de normativas que viabilizem seu uso clínico seguro.

Palavras-chave: Autismo. Transtorno do Espectro Autista. Canabidiol. *Cannabis sativa*. Tratamento alternativo. Farmácia clínica. Sistema endocanabinoide.

THE USE OF CANNABIDIOL IN MANAGING THE SYMPTOMATOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)

ABSTRACT: Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by impairments in social communication, repetitive behaviors, and restricted interests, and is often accompanied by symptoms such as irritability, anxiety, and seizure episodes. Conventional pharmacological interventions (primarily atypical antipsychotics, anxiolytics, and anticonvulsants) offer limited efficacy and can cause undesirable adverse effects. In this context, cannabidiol (CBD), a major non-psychedelic phytocannabinoid of *Cannabis sativa*, has been explored as a therapeutic alternative. This paper presents a systematic literature review of clinical studies evaluating the use of CBD in managing ASD symptoms, highlighting its benefits, adverse reactions, and future application prospects. Available evidence demonstrates significant improvements in behavioral parameters (such as reduced irritability and stereotypies) anxiety levels and seizure frequency, with a generally well-tolerated safety profile (somnolence and appetite changes being the most commonly reported adverse events). However, research is limited by small sample sizes, heterogeneous dosing regimens, and a lack of robust randomized trials. In Brazil, RDC nº 327/2019 regulates the prescription of CBD-based products but imposes strict requirements that hinder access. It is understood that cannabidiol shows promising potential as an adjuvant in the treatment of ASD, but it is essential to conduct larger and more standardized studies, as well as to advance regulations that enable its safe clinical use.

Keywords: Autism. Autism Spectrum Disorder. Cannabidiol. *Cannabis sativa*. Alternative treatment. Clinical Pharmacy. Endocannabinoid system.

¹ Acadêmico do Centro Universitário – UNIGOIÁS.

² Professor Orientador do Centro Universitário – UNIGOIÁS.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) está classificado na 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11), publicada em janeiro de 2022, sob o código 6A02 — substituindo o código anterior F84.0 e suas subdivisões. Essa nova classificação contempla a presença ou ausência de deficiência intelectual e/ou de prejuízo na linguagem funcional. O CID-11 organiza o TEA em diferentes categorias, conforme o grau de comprometimento do desenvolvimento intelectual e da linguagem social, que pode variar de leve a moderado (OMS, 2022).

Estima-se que uma em cada 160 crianças no mundo seja afetada pelo Transtorno do Espectro Autista (TEA). Essa taxa corresponde a uma média global, mas a prevalência pode variar consideravelmente entre diferentes estudos. Pesquisas mais rigorosas indicam, inclusive, números bem mais elevados. Em muitos países de baixa e média renda, contudo, ainda não há dados consistentes sobre a real ocorrência do TEA, o que dificulta a compreensão global do cenário (OPAS, 2025).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2025), nas últimas cinco décadas, estudos epidemiológicos indicam um crescimento na prevalência do Transtorno do Espectro Autista (TEA) em escala global. Esse aumento pode ser atribuído a diversos fatores, entre eles o maior nível de conscientização da população, a ampliação dos critérios utilizados para o diagnóstico, o desenvolvimento de instrumentos diagnósticos mais precisos e a melhoria na qualidade e na abrangência dos dados coletados e divulgados.

A causa exata do autismo ainda não é totalmente compreendida, mas estudos sugerem que uma combinação de fatores comportamentais, ambientais e genéticos, podem influenciar em seu surgimento (FREITAS *et al.*, 2022). Os fatores genéticos estão relacionados com o diagnóstico do autismo, pois algumas condições genéticas, como a síndrome do X Frágil, esclerose tuberosa, síndrome de Down e síndrome de Rett, têm mais chances de estarem ligadas ao autismo quando comparadas à população em geral. No entanto, esses casos representam apenas uma pequena parte do total de pessoas com TEA (HODGES; FEALKO; SOARES, 2020).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição DSM-5-TR (revisado), uma versão atualizada do DSM-5 de 2013, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) em março de 2022, trouxe uma definição em que o TEA passa a ser chamado de Transtorno do Espectro do Autismo, classificado como um dos transtornos do desenvolvimento, descrito pelas dificuldades na comunicação social, interação e

comportamentos restritos e repetitivos. De forma complementar, no DSM-5-TR (REVISADO), o TEA passa a ser dividido em três níveis diferentes: leve, moderado e severo. Nessa atualização, os níveis de gravidade ou necessidade de suporte para a vida diária, estão presentes como critérios de diagnóstico (INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL, 2025).

O TEA pode ser desenvolvido em todos os grupos raciais, étnicos e socioeconômicos, embora crianças brancas tenham maior probabilidade de serem diagnosticadas com TEA do que crianças negras ou de origem hispânica. Os principais sintomas são (e.g.,) déficits na comunicação, interação social, contato físico e podem apresentar outras condições médicas como hiperatividade, convulsões, ansiedade, agressividade e depressão, elementos que influenciam diretamente na qualidade de vida do paciente (BABAYEVA *et al.*, 2022).

Uma pesquisa de distribuição dos determinantes do autismo de 2012, envolvendo 9 países, afirmou que a prevalência média dessa condição é de 62 indivíduos por 10.000 habitantes/m². Esses dados mostram o crescente índice de diagnósticos e a complexidade na constituição de um tratamento farmacológico seguro e efetivo, para garantia dos indivíduos com esse distúrbio (SILVA JUNIOR *et al.*, 2022).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento convencional de TEA são os antipsicóticos atípicos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Na Europa por exemplo, foram aprovadas duas opções terapêuticas (a risperidona e o aripiprazol) para tratamento dos sintomas de irritabilidade em conjunto com as terapias comportamentais e educacionais (FREITAS *et al.*, 2022).

Entretanto, a terapêutica vem se mostrando ineficiente, em vista das diversas crises e sintomas apresentados de forma refratária no dia a dia dos indivíduos portadores de autismo, levando em consideração que essas terapias podem ser eficazes e podem ter tolerabilidade inferior ao desejável, sendo necessária uma nova opção terapêutica que considerem as particularidades neurobiológicas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e promovam maior efetividade clínica com menor risco de efeitos adversos. (BABAYEVA *et al.*, 2022).

O uso da *Cannabis sativa* no tratamento dos transtornos do neurodesenvolvimento vem sendo estudado há bastante tempo, tendo em vista os avanços na diminuição dos sintomas mais comuns e apresentando, além destes, efeitos neuroprotetores, anticonvulsivantes e antipsicóticos. A *Cannabis* é uma substância que contém muitos componentes químicos, dentre eles estão os canabinoides (FREITAS *et al.*, 2022).

A planta da *Cannabis* apresenta aproximadamente 150 canabinoides psicoativos e não psicoativos, e mais de 400 substâncias não canabinoides. Desses, se destacam o canabidiol (CBD), modulador do sistema endocanabinoide (ECB), conhecido pela ação não psicodélica, e

o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), componente que age de maneira vigorosamente psicoativa (PALAND *et al.*, 2023).

O objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão extensiva da literatura dos estudos clínicos sobre o uso do CBD no tratamento do TEA; os efeitos colaterais; as reações adversas do CBD para o tratamento dentro desse âmbito e uma proposta de tratamento de potencial terapêutico para redução dos sintomas clínicos recorrentes em conjunto com as terapias ocupacionais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi feita através de uma revisão da literatura acerca da TEA e do uso de CBD como alternativa terapêutica. Para o início das pesquisas, foram selecionados os descritores para utilizar nas bases de dados, sendo eles: “Autismo”, “revisão sistemática”, “canabidiol”, “*Cannabis sativa*”, “transtorno”, “espectro” e “sistema endocanabinoide”. Também foram utilizados os mesmos descritores, porém em inglês, para pesquisa nas bases de dados, sendo eles: “*Autism*”, “*systematic review*”, “*canabidiol*”, *Cannabis sativa*, “*disorder*”, “*spectrum*” e “*endocannabinoid system*”.

Foram incluídos artigos, estudos de casos, monografias, dissertações e teses publicados entre os anos de 2010 e 2025, além dos artigos publicados em português e/ou inglês, que abordaram sobre o uso da CDM como alternativa terapêutica da TEA. Foram excluídos os artigos, monografias, dissertações e teses publicados fora do período pré-estabelecido, além dos que foram publicados em outra língua que não o português e/ou inglês, assim como os artigos que não abordaram ou contivessem informações relevantes sobre o tema proposto neste artigo.

Foram acessados os bancos de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) na base de dados PubMed e do Google Acadêmico, utilizando os descritores previamente selecionados. A busca resultou em 40 publicações no SciELO, 53 no PubMed e 125 no Google Acadêmico, totalizando 218 referências. Algumas dessas referências continham apenas informações básicas, como título, data e local de publicação, enquanto outras incluíam resumos. Após a eliminação de 12 registros duplicados e a exclusão de 138 estudos que não se alinhavam ao tema, 85 referências foram selecionadas para compor a amostra analisada. Essas referências foram organizadas e submetidas a uma avaliação criteriosa. Durante o processo de coleta de dados, alguns desafios foram identificados, como a indisponibilidade de resumos e a falta de informações sobre

metodologia e objetivos em certas produções acadêmicas. Apesar dessas limitações, a maioria dos documentos possibilitou a obtenção dos dados necessários para o estudo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SISTEMA ENDOCANABINOIDE E PRINCIPAIS CANABINOIDES

Muito se fala sobre o uso da *Cannabis sativa* com aplicação medicinal. A *Cannabis* é uma planta que está em constante evidência por apresentar grande ação moduladora, neuroprotetora e psicoativa no cérebro humano (SILVA JUNIOR *et al.*, 2022). O uso da *Cannabis* medicinal vem sendo aplicado por muito tempo em diversas regiões do mundo, utilizada na medicina chinesa como tratamento para condições de dor, convulsões, anemia, insônia e em outras práticas, bastante eficaz como sedativo, analgésico e contendo aspectos antivirais e antiparasitários (CHACON *et al.*, 2022).

Os fitoquímicos da *Cannabis* têm ganhado destaque como uma alternativa para aliviar os sintomas frequentes dos transtornos do neurodesenvolvimento. Isso acontece porque ela pode ter um impacto significativo no comportamento social das pessoas. O dronabinol e a nabilona são compostos produzidos sinteticamente, enquanto os nabiximols têm origem natural, extraídos da planta *Cannabis*. A potência e os efeitos psicoativos de uma formulação dependem da concentração de THC e da proporção entre THC e CBD (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Formulações com maior concentração de CBD em relação ao $\Delta 9$ -THC tendem a provocar sensações de euforia, alívio da ansiedade e relaxamento, enquanto aquelas com menos CBD e mais $\Delta 9$ -THC apresentam propriedades mais sedativas. Os nabiximols, por exemplo, possuem uma proporção equilibrada de CBD e $\Delta 9$ -THC (1:1), garantindo um efeito moderado e terapêutico (PAPASEIT *et al.*, 2018).

A OMS informou que o CBD puro não está associado a riscos de abuso, dependência ou uso indevido. Em um estudo clínico de oito semanas, realizado com 31 usuários frequentes de *Cannabis*, os participantes receberam doses variadas de CBD oral (de 200 a 800 mg) e *Cannabis* inalada com baixos níveis de THC. Os resultados mostraram que o CBD não provocou efeitos de abuso superiores ao placebo, de acordo com as percepções dos participantes sobre sensação de euforia e bem-estar (BABALONIS *et al.*, 2017).

Um estudo, envolvendo 43 usuários de múltiplas substâncias, analisou uma dose terapêutica de CBD purificado (750 mg) e verificou que não houve risco significativo de abuso nessa população. Entretanto, doses mais altas (1.500 mg e 4.500 mg) geraram efeitos perceptíveis, mas em menor grau do que doses de THC sintético (dronabinol) e do medicamento

alprazolam. Além disso, interromper repentinamente o consumo de CBD após quatro semanas de uso (750 mg duas vezes ao dia) não causou sintomas físicos de abstinência nos participantes (TAYLOR *et al.*, 2023).

A forma como o CBD é administrada pode influenciar seus efeitos no organismo. Em um estudo, pessoas que usaram CBD vaporizado (100 mg) relataram uma sensação mais intensa de efeito da substância, maior prazer e percepção semelhante ao uso de drogas, em comparação com aquelas que consumiram CBD oral na mesma dosagem (SPINDLE *et al.*, 2020).

Outra pesquisa indicou que doses mais altas de CBD vaporizado (400 mg) causaram algumas sensações subjetivas de intoxicação, como sentir-se "chapado" ou um estado mental dissociado, quando comparado ao placebo (SOLOWIJ *et al.*, 2019). No entanto, um estudo anterior mostrou que uma dose menor (16 mg) de CBD vaporizado não gerou essas sensações (HINDOCHA *et al.*, 2015). Com base nos dados disponíveis, o CBD não parece ter características de uma substância de abuso, mas ainda são necessárias mais investigações para compreender melhor como diferentes formas de administração e dosagens podem influenciar esse aspecto, especialmente no caso da vaporização.

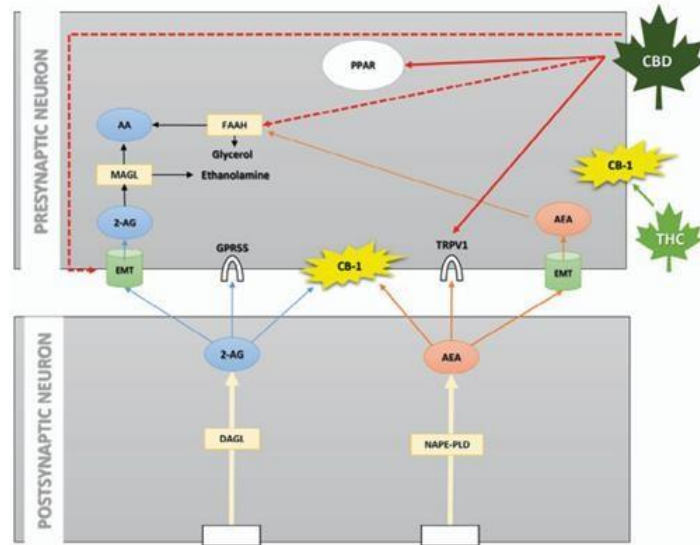
3.2 FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE

No ECB que se manifesta no sistema nervoso central (SNC), são produzidos sob demanda através dos neurônios pós-sinápticos que agem por meio de sinalização retrógrada, os endocanabinoides, que são os ligantes endógenos dos receptores canabinoides, nos quais podemos citar, a naraquidonoiletanolamina (AEA ou anandamida) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (FREITAS *et al.*, 2022).

Após a recaptação do endocanabinoide, observa-se que a AEA é sintetizada a partir dos fosfolípídeos da membrana no neurônio pós-sináptico, atravessa a sinapse no sentido contrário ao fluxo convencional e interage com os receptores CB1 e receptor potencial transiente do tipo vaniloide 1 (TRPV1) nos neurônios pré-sinápticos (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

A seguir, podemos observar na Figura 1 como se expressa o ECB. A imagem apresenta um diagrama detalhado do ECB, destacando os processos bioquímicos envolvidos na regulação neuronal. Ela ilustra as interações entre os neurônios pré-sináptico e pós-sináptico, evidenciando a síntese e a degradação de AEA e do 2-AG, dois dos principais endocanabinoides.

Figura 1: O ECB envolve processos bioquímicos essenciais para a regulação neuronal.



Fonte: Adaptado de ARAN e CAYAM-RAND (2020).

A regulação do ECB desempenha um papel crucial em diversos processos fisiológicos, como controle do apetite, respostas à ansiedade, modulação do sistema imunológico, percepção da dor, coordenação dos movimentos e funções de memória. (ARAN *et al.*, 2019; LU; MACKIE, 2016; ZOU; KUMAR, 2018)

A presença de altas concentrações de receptores canabinoides no giro cingulado e no córtex pré-frontal indica que o ECS está envolvido na linguagem, nas funções executivas e sociais, que são aspectos fundamentais para a manifestação de transtornos como o TEA, TDAH e deficiência intelectual (KARHSON; HARDAN; PARKER, 2016; MACKIE, 2005). A atuação reguladora do ECS influencia habilidades cognitivas e comportamentais ligadas ao TEA, incluindo a resposta social e emocional, e ao Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), impactando processos de aprendizado e memória (PARRELLA *et al.*, 2023).

Estudos recentes também apontam que uma menor atividade endocanabinoide pode estar associada a comportamentos frequentemente observados em indivíduos com TEA, como dificuldades em interações sociais (ARAN *et al.*, 2019; KERR *et al.*, 2013).

33 PRINCIPAIS FITOCANABINOIDES E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Dentre os principais componentes fitocanabinoides da *Cannabis*, podemos enfatizar o Δ^9 -THC, importante por sua ação psicoativa, o Δ^9 -THC ativa o ECB através do receptor CB1r, trazendo uma sensação de euforia, algumas mudanças comportamentais, alterações no humor, cognição e apetite (FREITAS *et al.*, 2022).

O Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) é amplamente reconhecido como o principal componente psicoativo da *Cannabis*. Ele atua como um agonista parcial nos receptores canabinoides CB-1 e CB-2. Sua interação com essas vias envolve a transdução de proteínas G, resultando na inibição da adenil ciclase, no bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem e na ativação dos canais de potássio retificadores internos (RYAN *et al.*, 2009).

Embora seus efeitos psicoativos restrinjam seu uso devido a possíveis reações adversas, pesquisas indicam que a combinação de Δ^9 -THC com outros fitocannabinoides, cuja atividade psicoativa é reduzida ou praticamente inexistente, tem sido explorada para aplicações terapêuticas em humanos (BILGE; EKICI, 2021).

O CBD é um canabinoide não psicodélico que surgiu como um ingrediente popular de suplemento botânico. A maioria dos americanos conhecem o CBD e cerca de 18% já experimentaram ou são usuários regulares de produtos de CBD. O mercado de derivados de cânhamo dos EUA em CBD ultrapassou US\$ 4,7 bilhões em 2021 e deve atingir US\$ 12,0 bilhões até 2026 (CHACON *et al.*, 2022).

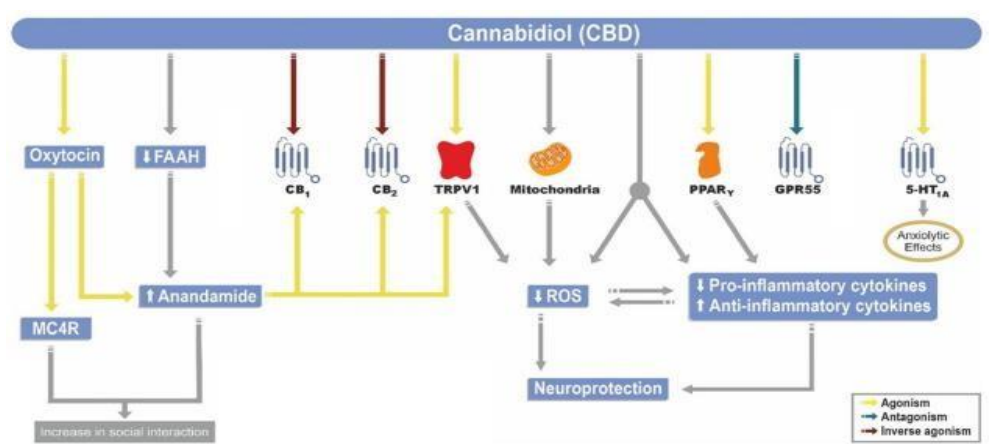
Os efeitos do CBD ainda não são totalmente compreendidos e os cientistas precisam investigar melhor os diferentes mecanismos que ele pode ativar no corpo. No entanto, estudos realizados tanto em laboratório quanto em pacientes sugerem que o CBD pode ter propriedades que ajudam a reduzir sintomas de psicose, ansiedade e depressão (LIGRESTI; PETROCELLIS; MARZO, 2016; BONACCORSO *et al.*, 2019; KHAN *et al.*, 2020). Além disso, há pesquisas que indicam que ele pode diminuir o desejo por certas substâncias, o que pode ser útil em tratamentos para dependência. Embora essas descobertas sejam promissoras, ainda há muito a explorar para entender completamente como o CBD age no organismo (BATALLA *et al.*, 2019).

O CBD atua de várias formas no SNC. Ele não se liga fortemente aos receptores CB-1 e CB-2, que são os principais envolvidos nos efeitos da *Cannabis*, mas pode influenciar sua atividade (KIRKLAND *et al.*, 2022). Além disso, o CBD interfere na ação de substâncias naturais do corpo, como a anandamida, ajudando a aumentar seus níveis e prolongar seus efeitos. (ELMES *et al.*, 2015; LIGRESTI; PETROCELLIS; MARZO, 2016). Fora do ECB, o CBD também pode interagir com outros tipos de receptores, como os de serotonina (que regulam humor e ansiedade), proteínas G, TRPV1 (relacionados à dor e temperatura), e até receptores opioides, envolvidos na sensação de alívio da dor (CAMPOS *et al.*, 2012; PERTWEE, 2008).

A seguir a Figura 2 representa o mecanismo de ação do CBD. Entre os componentes envolvidos, estão: FAAH, enzima responsável pela degradação de endocannabinoides; CB, receptor canabinoide; TRPV1, canal iônico pertencente à subfamília vaniloide do sistema

transitório de potencial; PPAR- γ , receptor nuclear ligado ao metabolismo celular; GPR, receptor acoplado à proteína G; GPR55, uma variante específica desse tipo de receptor; 5-HT_{1A}, receptor de serotonina envolvido na regulação do humor; MC4R, receptor associado à sinalização da melanocortina; e ROS, moléculas reativas de oxigênio que desempenham um papel na resposta celular ao estresse (BILGE; EKICI, 2021).

Figura 2: O ECB e os processos bioquímicos para a regulação neuronal.



Fonte: BILGE e EKICI (2021).

O CBD é processado pelo fígado, onde passa por reações químicas para ser transformado em substâncias ativas e depois em formas inativas. Esse processo acontece principalmente por meio de enzimas chamadas citocromo P450 e uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT). (UJVÁRY; HANUŠ 2016). Durante essa metabolização, a quantidade de CBD que realmente entra na circulação do corpo pode variar bastante, fatores como o modo de consumo e a forma como o corpo absorve a substância influenciam essa biodisponibilidade (LANDMARK; BRANDL, 2020; WHITE, 2019). Além disso, o que a pessoa come pode impactar esse efeito, já que refeições ricas em gordura, por exemplo, podem aumentar a absorção do CBD. Até mesmo a forma de vaporização pode alterar a biodisponibilidade da substância no organismo (LANDMARK; BRANDL, 2020; VANDREY *et al.*, 2017).

De forma complementar, o Δ 9-THC atua diretamente sobre o CB₁r, enquanto o CBD tem a função de inibir a enzima FAAH (amida hidrolase de ácido graxo) e o EMT (transportador de membrana endocanabinoide), promovendo um aumento dos níveis de AEA, assim como esse endocanabinoide, o CBD também ativa os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs) e receptor potencial transiente do tipo vaniloide 1 (TRPV1) (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

Os produtos à base de CBD podem ter diferentes composições e formas de produção. Alguns são purificados sinteticamente ou extraídos diretamente das plantas, geralmente com um nível de pureza próximo a 98%. Outros são destilados de amplo espectro, contendo diversos fitocanabinoides e outros compostos naturais. Há também os produtos de espectro completo, que preservam todos os componentes químicos da planta de *Cannabis*. Esses produtos podem ser chamados de enriquecidos ou artesanais. Além disso, alguns produtos de CBD são combinados com Δ^9 -THC em proporções específicas, como uma formulação com uma relação de 20:1 entre CBD e Δ^9 -THC. Nos produtos menos refinados, que têm aplicação terapêutica, ainda há dúvidas sobre se os benefícios vêm apenas do CBD ou se resultam da interação entre diferentes compostos químicos presentes. Essa interação entre substâncias é conhecida como a hipótese do "entourage" (O'SULLIVAN et al., 2023).

Embora a definição original do efeito entourage tenha surgido a partir da interação entre ésteres de 2-acil-glicerol e canabinoides, a maioria das pesquisas sobre sinergia tem focado predominantemente nas interações entre os próprios compostos canabinoides, os terpenos, por sua vez, constituem uma ampla e diversa classe de fitoquímicos presentes na cannabis, e demonstram potencial para atuar como coadjuvantes, fortalecendo os efeitos dos canabinoides e de forma geral, os terpenos são considerados substâncias sinérgicas, com capacidade de modular a ação de diversos compostos, incluindo fitoterápicos, fármacos e outras substâncias bioativas. (CHACON et al., 2022).

COGAN (2020), cita estudos em que canabinoides isolados não ampliaram os efeitos clínicos do Δ^9 -THC ou do CBD, contudo, considerar precipitadamente essas interações como "duvidosas" pode ser um julgamento apressado, é importante lembrar que compostos botânicos ou combinações com atividade sinérgica não precisam necessariamente atuar sobre o mesmo alvo biológico para intensificar seus efeitos. Eles podem apresentar sinergismo farmacocinético, ao influenciarem características como solubilidade e biodisponibilidade (absorção, metabolismo e distribuição) dos princípios ativos, além das interações que podem reduzir efeitos adversos ou até superar mecanismos de resistência (BROOKS, BD, 2014).

Segundo Freitas et al. (2022), considera-se que os canabinoides purificados como o CBD, sejam mais seguros e padronizados para administração do que o extrato da planta inteira, uma vez que há 40% do CBD contido na planta o que favorece em relação a um grande perfil de segurança e ação não psicodélica. No entanto, a literatura configura o efeito *entourage* que sugere a interação sinérgica de todos os compostos químicos como terpenos e flavonoides, compostos naturais presentes na *Cannabis*, responsáveis pelo aroma característico da planta e

por diversos benefícios terapêuticos que geram bioatividade que podem exercer um potencial surpreendente contra condições de saúde crônicas e infecciosas.

3.4 FISIOPATOLOGIA DETALHADA TEA

O TEA abrange um conjunto de manifestações que variam desde dificuldades sutis na reciprocidade social até déficits graves na comunicação verbal e não verbal, além de comportamentos estereotipados e interesses restritos. No DSM-5-TR, o TEA é classificado em três níveis de suporte (níveis): Nível 1 (suporte necessário), Nível 2 (suporte substancial) e Nível 3 (suporte muito substancial), refletindo a dependência absoluta ou parcial para atividades da vida diária. Estudos multicêntricos apontam que 78–82% dos indivíduos com TEA apresentam comprometimento de linguagem ou intelectual, enquanto apenas 18–22% mantêm funcionamento cognitivo na média ou acima da média, evidenciando sua heterogeneidade clínica (APA, 2023). Nos EUA, o CDC estima que 1 em cada 31 crianças de 8 anos (3,2%) foi identificada com TEA em 2022, um crescimento de 8% em relação a 2020, perfazendo mais de 260.000 novos diagnósticos anuais; a razão meninos:meninas reduziu-se de 4:1 para 3,4:1, sugerindo avanços no reconhecimento em garotas (SHAW *et al.*, 2025).

3.4.1 HERDABILIDADE E FATORES GENÉTICOS

A grande maioria dos estudos de gêmeos e coortes familiares indica que a herdabilidade do TEA varia entre 80% e 90%, atribuindo uma parcela mínima aos fatores ambientais compartilhados. Uma análise publicada recentemente no *Washington Post* destacou essa contribuição genética robusta, associada a interações complexas gene–ambiente (SIMA, 2025).

Além disso, um estudo de coorte sueca envolvendo mais de 1.000.000 de irmãos estimou a heritabilidade de 87% em meninos e 75,7% em meninas, apontando diferenças sexuais na predisposição genética ao TEA (SANDIN *et al.*, 2017). Esses achados ressaltam que, embora fatores ambientais (como exposições pré-natais) possam modular o risco, os determinantes genéticos são o principal motor da variabilidade fenotípica observada nessa condição.

3.4.2 MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Pesquisas recentes revelam que cerca de 20–25% dos genes associados ao TEA codificam enzimas de modificação cromatínica, implicando fortemente alterações epigenéticas na patogênese do transtorno (SILVA *et al.*, 2025). Estudos demonstraram que a DNA metilação,

modificações de histonas (metilação, acetilação) e interferência de ncRNAs regulam de forma dinâmica a expressão de genes sinápticos, ajustando a plasticidade neuronal em resposta a estímulos pré-natais e pós-natais *e.g.* nutrição materna, infecções, toxinas ambientais. Modelos animais e estudos em tecido humano demonstram que essa epigenética aberrante correlaciona com a severidade de sintomas sociais e repetitivos, com efeitos de tamanho médio (Cohen's *d*) variando de 0,45 a 0,60 em amostras multiétnicas. Tais evidências reforçam a hipótese de que a interseção entre predisposição genética e modificações epigenéticas deflagra circuitos neurais atípicos no TEA (PATTERSON, 2011; GHOLAMALIZADEH *et al.*, 2024; HERRERA *et al.*, 2024).

Em coortes longitudinais acompanhadas até os cinco anos, cerca de 20,8% das crianças com TEA apresentam macrocefalia (circunferência cefálica $\geq 97^{\circ}$ percentil) ainda nos primeiros seis meses de vida, em comparação a apenas 3% nos controles típicos, e mantêm volume cerebral global até 12% acima do esperado e superfície cortical 6% maior aos 2 anos. Esses resultados apontam para um padrão de excesso de sinaptogênese precoce seguido de falha na poda sináptica, principalmente em regiões frontais e temporais, e associam macrocefalia a piores escores em comunicação não verbal e comportamentos repetitivos (CIRNIGLIARO *et al.*, 2024; ASHLEY *et al.*, 2024).

343 CONECTIVIDADE CEREBRAL: HIPO-E HIPERCONECTIVIDADE

Análises multimodais do *Autism Brain Imaging Data Exchange* (ABIDE) demonstraram que 68% dos pacientes com TEA exibem hipoconectividade de longa distância em redes de processamento social e linguístico, enquanto 62% apresentam hiperconectividade local em regiões sensoriais e motoras. Uma abordagem de aprendizado profundo usando mapas de ALFF e sMRI atingiu acurácia média de 76,9% na classificação de TEA, validando a dissociação entre conectividade global reduzida e local aumentada como um fenótipo neurobiológico estável. Estudos recentes também aplicaram transformadores de grafos auto-supervisionados, alcançando AUC de 82,6 e acurácia de 74% na detecção de TEA, o que reforça a aplicabilidade clínica dessas assinaturas de conectividade (JAHANI *et al.*, 2024; LENG *et al.*, 2025).

344 DESEQUILÍBRIO EXCITATÓRIO-INIBITÓRIO

Investigações com espectroscopia de ressonância magnética (MRS) em amostras de crianças com TEA (N = 56) e controles (N = 30) evidenciaram concentrações de GABA 28%

mais altas e de glutamato 22% mais baixas no córtex temporal direito, com efeitos moderados (Cohen's $d = 0,53$ e $0,65$, respectivamente), e correlação negativa entre glutamato e severidade de sintomas sociais ($r = -0,36$; $p = 0,022$) (SALEH *et al.*, 2024). Uma meta-análise de estudos MRS subsequentes confirmou a redução significativa de GABA e NAA em crianças autistas, especialmente em regiões límbicas, sugerindo perturbações na homeostase excitatório-inibitória como base para sintomas de hiperatividade e estereotípias (THOMSON *et al.*, 2024).

345 NEUROINFLAMAÇÃO

Pesquisas de 2024 detectaram elevações médias de 45% em IL-6, 52% em TNF- α e 38% em IFN- γ no soro de crianças com TEA, comparadas a controles, ativação microglial em 72% das amostras cerebrais analisadas post mortem. Outro estudo revelou disfunção das células imunes inatas e ativação crônica da microglia, que se correlaciona com a piora de comportamentos perturbadores. Esses achados indicam que o estresse inflamatório crônico pode comprometer a poda sináptica e a mielinização, agravando déficits de conectividade e funções cognitivas no TEA (SOARES; FIALHO, 2024).

346 FATORES AMBIENTAIS

Análises de mais de 2.000.000 de registros suecos de 2024 mostraram que infecções maternas graves durante a gestação elevam em 37% o risco de TEA no descendente (OR 1,37; IC95% 1,31–1,43), com maior vulnerabilidade no segundo trimestre (OR 1,45). Exposições pré-natais a partículas finas (PM_{2,5}) aumentam o risco em 18% para cada acréscimo de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, enquanto exposições pós-natais podem elevar esse risco em até 25%, sugerindo mecanismos inflamatórios sistêmicos que afetam o desenvolvimento neurovascular (HOINASKI *et al.*, 2024; UNIVERSITY OF ROCHESTER, 2024).

347 DIFERENÇAS DE GÊNERO

Pesquisas com crianças que têm alterações nos cromossomos sexuais mostram que meninos, em especial, podem ser mais vulneráveis ao autismo. Com o avanço das tecnologias genéticas, como o microarray cromossômico, foi possível identificar que mudanças em regiões específicas dos cromossomos (como os cromossomos X, 2, 3, 7, 15, 16, 17 e 22) estão relacionadas a um risco maior de desenvolver TEA. (HODGES; FEALKO; SOARES, 2020)

Embora o TEA seja historicamente mais diagnosticado em meninos, com razão próxima de 3,4:1 em 2022, pesquisas de 2024 indicam que o diagnóstico em meninas aumentou de 20% para 26% dos novos casos, reduzindo a proporção de gênero e refletindo melhor detecção de quadros atípicos e fenômenos de “masking”. Estudos de neurodesenvolvimento também mostram que meninas com TEA apresentam taxas superiores de concorrência de deficiência intelectual (26%) e diferenças estruturais de *cortical thinning* mais acentuadas, o que pode ter contribuído para diagnósticos tardios até recentemente (LOOMES *et al.*, 2024; DAVIS, 2024).

3.5 TEA E DIAGNÓSTICO

A Associação Americana de Psiquiatria (APA) lançou uma versão mais atualizada do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), 5ª edição de 2013, o DSM-5-TR (revisado) no dia 18 de março de 2022. De acordo com o DSM-5-TR (revisado), o TEA pode ser descrito levando em conta algumas características importantes, como a gravidade dos critérios A e B, que pode ser classificada em três níveis: necessitando de muito apoio, necessitando de apoio moderado ou necessitando de pouco apoio (INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL, 2025).

O DSM-5-TR classifica se há ou não dificuldades intelectuais e problemas de linguagem associados. Na tabela 1, estão presentes os critérios do TEA que são divididos em cinco partes: A, B, C, D e E. Cada um deles tem pontos específicos que serão explicados separadamente. Revisados e aprovados pela Associação de Psiquiatria- APA, os critérios indicam se há ou não comprometimento intelectual associado, assim como se há ou não dificuldades relacionadas à comunicação verbal. Além disso, pode ser relevante especificar o grau de impacto dessas condições no funcionamento cotidiano da pessoa, contribuindo para uma avaliação mais precisa e um suporte adequado (INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL, 2025).

A seguir, na tabela 1, observamos os critérios necessários para diagnóstico de TEA segundo o DSM-5-TR (revisado):

Tabela 1: Critérios para diagnóstico de TEA.

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
A	Dificuldade em criar conexões emocionais e sociais, tornando complicado compartilhar interesses ou manter uma conversa; Dificuldade em utilizar formas de comunicação não verbal para interagir socialmente, incluindo a integração entre comunicação verbal e não verbal, além de desafios no uso de gestos e expressões faciais; Dificuldade em iniciar, sustentar e compreender relacionamentos, com desafios na adaptação de comportamentos para se adequar a situações

	sociais, pouca interação em brincadeiras imaginativas e falta de interesse em se conectar com outros indivíduos; Dificuldades em começar, sustentar e interpretar relacionamentos, com desafios na adaptação de comportamentos para se adequar a contextos sociais, pouca participação em brincadeiras de faz de conta e falta de interesse em interagir com outras pessoas.
B	Comportamentos, atividades ou interesses que se repetem de forma consistente, manifestados em pelo menos dois dos seguintes aspectos ou observados em registros anteriores; Ações motoras, manipulação de objetos ou padrões de fala caracterizados pela repetição e estereotípia, como movimentos repetitivos, organização de brinquedos em filas, rotação de objetos ou repetição de palavras ou frases (ecolalia); Persistência em seguir os mesmos hábitos, mantendo padrões e rotinas de forma rígida, tanto em comportamentos verbais quanto não verbais, como reações intensamente negativas a mudanças pequenas, dificuldade para lidar com transições e a necessidade de repetir atividades diariamente; Interesses extremamente limitados ou intensamente fixados, com um nível de dedicação ou preocupação que supera o esperado, como um forte apego a determinados objetos ou uma fascinação excessiva por temas específicos; Reatividade aumentada ou reduzida a estímulos sensoriais, ou um interesse atípico por elementos sensoriais ao redor, como uma aparente insensibilidade à dor ou temperaturas extremas, forte aversão a determinadas texturas e sons, ou um fascínio visual por movimentos ou fontes de luz.
C	Os sintomas precisam se manifestar nos primeiros anos de desenvolvimento, embora possam não ser claramente perceptíveis até que sejam exigidas habilidades sociais específicas, ou podem ser ocultados por métodos de adaptação adquiridos ao longo da vida.
D	Esses sintomas levam a impactos clínicos relevantes na capacidade da pessoa de interagir socialmente, desempenhar atividades profissionais, lidar com questões pessoais ou em outras áreas essenciais de sua vida.
E	Essas alterações não podem ser satisfatoriamente justificadas por limitações cognitivas ou intelectuais, nem por um atraso geral no desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL (2025).

Assim como o DSM-5-TR, a APA trouxe a Classificação Internacional das Doenças Mentais-ONU-CID-11, publicada em 2022, através do INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL (2025), onde o TEA é identificado pelo código 6A02, em substituição ao F84.0, as subdivisões estão conectadas à existência ou não de deficiência intelectual e/ou dificuldades na linguagem funcional. Conforme essas divisões, como mostrado na tabela 2 a seguir, o TEA (6A02), no CID-11, é categorizado da seguinte forma:

Tabela 2: Critérios de diagnóstico de TEA, CID-11

CÓDIGO	CLASSIFICAÇÃO DAS SUBDIVISÕES
6A02.0	Transtorno do Espectro do Autismo sem Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional;
6A02.1	Transtorno do Espectro do Autismo com Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e com leve ou nenhum comprometimento da linguagem funcional;
6A02.2	Transtorno do Espectro do Autismo sem Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e com linguagem funcional prejudicada;
6A02.3	Transtorno do Espectro do Autismo com Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e linguagem funcional prejudicada;
6A02.5	Transtorno do Espectro do Autismo com Transtorno do Desenvolvimento Intelectual e ausência de linguagem funcional;
6A02.Y	Outro Transtorno do Espectro do Autismo especificado;
6A02.Z	Transtorno do Espectro do Autismo, não especificado.

Fonte: Adaptado de INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL (2025).

3.6 LEGISLAÇÃO ACERCA DOS DIREITOS DO PORTADOR DO AUTISMO

A legislação brasileira tem avançado significativamente na promoção da inclusão e da garantia de direitos para pessoas com deficiência, incluindo aquelas com TEA e deficiências ocultas. A Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012 (Lei Berenice Piana) estabeleceu a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com TEA, garantindo atendimento prioritário e reconhecendo-as como pessoas com deficiência. A Lei nº 13.977, de 8 de janeiro de 2020 (Lei Romeo Mion) reforçou essa proteção ao criar a Carteira de Identificação da Pessoa com TEA (Ciptea), facilitando o acesso a serviços essenciais. Em complemento, a Lei nº 14.624, de 17 de julho de 2023 instituiu o cordão de girassóis como símbolo nacional de identificação para pessoas com deficiências ocultas, como TEA, doenças neurológicas e outras condições não visíveis. O cordão ajuda a conscientizar e garantir atendimento adequado sem prejudicar os direitos de quem opta por não o usar. Essas leis, em conjunto, promovem maior inclusão, acessibilidade e respeito aos direitos das pessoas com deficiência no Brasil (BRASIL, 2012; BRASIL, 2020; BRASIL 2023).

3.7 REGULAÇÃO

No Brasil, a RDC 327/2019 da Anvisa regula a prescrição de produtos à base de CBD, exigindo concentrações de $\Delta 9$ -THC $\leq 0,2\%$ e critérios rigorosos de indicação (BRASIL, 2019). Em 2024, uma atualização normativa permitiu a inclusão do TEA como indicação *off-label* em protocolos hospitalares, flexibilizando o acesso para populações pediátricas graves. Observações de Pereira *et al.* (2024) indicam aumento de 35% nas prescrições de CBD para TEA após essa mudança regulatória, refletindo maior confiança clínico-científica (ANVISA, 2025; BRASIL, 2024).

Perspectivas incluem desenvolvimento de análogos sintéticos de CBD com maior seletividade de receptor e menor interação medicamentosa, além de estudos de combinação com terapias comportamentais. Zhang *et al.* (2025) iniciaram ensaio fase II de um derivado de CBD conjugado a nanopartículas, visando liberação dirigida em regiões pré-frontais. Indiretamente, tecnologias de edição gênica e dosagem personalizada prometem otimizar o perfil terapêutico e reduzir a variabilidade individual de resposta (ANVISA, 2025; DUTRA; FEDATTO, 2025).

3.8 LEGISLAÇÃO VIGENTE

O uso da *Cannabis* para tratar convulsões é muito antigo, tendo sido utilizado no Oriente Médio e na Índia há milhares de anos. No século XIX, alguns neurologistas famosos testaram a *Cannabis* rica em $\Delta 9$ -THC para tratar epilepsia, mas seu uso foi reduzido após o surgimento de medicamentos como o fenobarbital e a fenitoína. Na década de 1970, alguns estudos voltaram a investigar a *Cannabis* para tratar crianças com epilepsia, mas os resultados foram variados. Quando os cientistas descobriram o ECB na década de 1990 e seu papel na regulação do cérebro, novos relatos de sucesso começaram a surgir. No entanto, pesquisas mais amplas sobre os efeitos dos canabinoides na epilepsia só foram feitas nos últimos anos. Esses estudos focam principalmente no CBD, que é considerado mais seguro que o $\Delta 9$ -THC e parece ter um efeito melhor contra convulsões (ARAN; CAYAM-RAND, 2020).

As regras sobre o uso do CBD ainda são complexas e estão em constante mudança. Nos Estados Unidos, uma grande mudança ocorreu com o Farm Bill de 2018, que permitiu a expansão dos produtos à base de CBD. Essa lei retirou o cânhamo — uma variedade da *Cannabis* sativa com menos de 0,3% de THC — da classificação de “maconha” na Lei de

Substâncias Controladas. Com isso, a produção de produtos derivados do cânhamo passou a ser legal no nível federal (ALHARBI, 2020).

As diferenças fundamentais entre cânhamo (*Cannabis sativa* L.) e cannabis (maconha) concentram-se no teor de $\Delta 9$ -THC, aplicações e status legal. O cânhamo contém $\leq 0,3\%$ de $\Delta 9$ -THC, sendo não psicoativo e destinado principalmente a usos industriais (têxteis, bioplásticos) e medicinais (extração de CBD), com plantas altas (2-4m) e folhas estreitas (EMBRAPA, 2021). Em contraste, a cannabis apresenta $> 0,3\%$ de $\Delta 9$ -THC (até 30%), induz efeitos psicoativos e é usada recreativamente ou sob restrições médicas, com morfologia arbustiva (0,5-1,5m) e folhas largas (ANVISA, 2019). Legalmente no Brasil, o cultivo de cânhamo é permitido para fins industriais mediante autorização, enquanto o da cannabis permanece proibido, exceto para pesquisa ou importação de medicamentos com $\text{THC} \leq 0,2\%$ (BRASIL, 2006; ANVISA, 2023).

A legalidade do CBD depende da origem da planta. Se vier do cânhamo, sua produção é permitida, mas se for extraído da *Cannabis* (que é classificada como substância de Tabela I), sua fabricação continua proibida em nível federal (CORROOM; KIGHT, 2018). No entanto, mesmo produtos de CBD vindos do cânhamo ainda podem gerar dúvidas legais, dependendo das normas estaduais (ALHARBI, 2020; CORROOM e KIGHT, 2018).

Outra complicação no status legal do CBD vem da aprovação do Epidiolex, um medicamento regulamentado pela FDA. Este medicamento contém CBD purificado e sem outros compostos da planta, sendo autorizado como tratamento para dois tipos raros de epilepsia pediátrica: síndrome de *Lennox-Gastaut* e síndrome de *Dravet* (BILLAKOTA; DEVINSKY; MARSH, 2019).

No Brasil, a fabricação e comercialização do CBD contendo até 0,2% de $\Delta 9$ -THC foram regulamentadas segundo a Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que estabelece novos requisitos para prescrição e dispensação de produtos à base de Cannabis. Essa RDC limita a produção e impõe requisitos rigorosos que dificultam o acesso ao produto, que, apesar de conter poucos estudos clínicos controlados e randomizados, muitos já estão em andamento, incluindo estudos a partir de relatos de casos que constataram que o uso do CBD trouxe melhorias não só na redução dos problemas comportamentais, mas também nas escalas de estresse parental e socialização (BRASIL, 2019).

Nos Estados Unidos, o CBD pode ser encontrado em diversos tipos de produtos, que podem ser usados de várias formas, como por inalação (fumado ou vaporizado), ingestão, aplicação na pele, administração sublingual, adesivos transdérmicos ou absorção pelas mucosas. Há uma grande variedade de produtos contendo CBD disponíveis no mercado,

incluindo alimentos, bebidas, loções, cosméticos e óleos. Esses itens podem ser comprados em diferentes locais, como lojas online, cafeterias, postos de gasolina, spas de bem-estar e padarias. (KIRKLAND *et al.*, 2022)

Entretanto, muitos produtos de CBD comercializados não passam por regulamentações rigorosas e não seguem padrões de controle de qualidade como os medicamentos aprovados pela FDA. Isso pode resultar em doses irregulares, além de impactos na segurança e na eficácia do produto (FREEMAN *et al.*, 2019). Estudos indicam que a maioria dos produtos analisados apresentava erros na informação sobre a quantidade de CBD, e cerca de um quarto deles continha Δ^9 -THC em níveis detectáveis, o que pode influenciar os efeitos da substância. (BONN-MILLER *et al.*, 2017; LACHENMEIER *et al.*, 2019).

3.9 RELATOS DO TRATAMENTO E A RESISTÊNCIA AO USO DA CANNABIS

O uso de extrato *Cannabis* rico em CBD resultou em avanços significativos em sintomas centrais e comorbidades do TEA, com poucos efeitos adversos. Entre os benefícios relatados, destacara-se progressos na comunicação, atenção, aprendizagem e contato visual, além da redução de agressividade e irritabilidade. Adicionalmente, houve melhora na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Embora o estudo apresente limitações, os resultados indicam que CBD de espectro completo pode ser uma alternativa terapêutica viável e segura para manejo do TEA (MAZZA *et al.*, 2024).

A partir das entrevistas realizadas, identificaram-se três temas principais que influenciam a adesão ao tratamento: conhecimento pré-intervenção e percepção do tratamento benéficos o tratamento e barreiras ao tratamento conforme apresentado na Quadro1 (DAVID *et al.*, 2024).

Cuidadores de crianças que utilizam *Cannabis* medicinal demonstram persistência significativa ao enfrentar os desafios inerentes a esse tratamento. Contudo, pesquisadores destacam a necessidade de implementação de estratégias educativas e adaptações práticas tanto no ambiente escolar quanto em outros contextos sociais, a fim de potencializar os benefícios terapêuticos e garantir a manutenção dos resultados positivos obtidos (MANSELL; TURNER, 2023).

Quadro 1. Resumo das categorias de codificação manual e exemplos de citações

Tema	Categoria de Codificação	Exemplo de Citação
------	--------------------------	--------------------

1. Conhecimento/Percepções Pré-Intervenção	Esperanças por tratamento alternativo após falha com medicamentos psiquiátricos	<i>"Tentamos risperidona... causou efeitos colaterais graves e abstinência severa"</i> (R, mãe de 6 anos)
	Busca ativa por informações	<i>"Aprendi em palestras e relatos de que ajudou muitas crianças"</i> (T, mãe de 7 anos)
	Distinção entre <i>Cannabis</i> recreativa e medicinal	<i>"Percebi que a Cannabis que 'chapa', e sim um tratamento"</i> (M, mãe de 8 anos)
2. Benefícios do Tratamento	Redução de comportamentos desadaptativos	<i>"Ele não fica mais bravo; parou de bater portas"</i> (L, mãe de 12 anos)
	Melhoria na comunicação e socialização	<i>"Como se tivessem descoberto uma nova habilidade de comunicação nele"</i> (H, mãe de 7 anos)
	Aumento na participação em atividades	<i>"Pela primeira vez, ele senta e coopera na sala de aula"</i> (L, mãe de 12 anos)
	Melhoria em rotinas diárias	<i>"Agora ele segue instruções para banho e refeições"</i> (G, mãe de 7 anos)
3. Barreiras ao Tratamento	Dificuldade com sabor do óleo	<i>"Ele recusou após perceber o gosto, mesmo dissimulado em sorvete"</i> (Z, mãe de 11 anos)
	Sensibilidade sensorial	<i>"Crianças com TEA rejeitam novos sabores/texturas abruptamente"</i> (A, mãe de 11 anos)

Fonte: Adaptado de DAVID *et al.* (2024).

Segundo Ma, Plantek e Plantek (2022), os tratamentos médicos convencionais para o Transtorno do Espectro Autista (TEA), como antipsicóticos atípicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina, são frequentemente utilizados para controle de sintomas comportamentais. Entretanto, tais medicamentos podem desencadear efeitos adversos significativos, incluindo nefropatia, hepatopatia e distúrbios metabólicos. Estima-se que aproximadamente 40% das crianças com TEA não apresentam resposta satisfatória a essas terapias padrão, o que tem impulsionado a investigação de alternativas farmacológicas, como os compostos derivados da *Cannabis sativa*. Nesse contexto, pesquisas indicam que o canabidiol (CBD) tem demonstrado eficácia no alívio de diversas manifestações clínicas, como espasticidade, dor, distúrbios do sono, crises convulsivas e sintomas ansiosos. Seu mecanismo de ação envolve a interação com o sistema endocanabinoide, promovendo a modulação de processos cognitivos, respostas socioemocionais, limiar convulsivo e percepção dolorosa.

O uso terapêutico do canabidiol purificado tem demonstrado resultados promissores no tratamento tanto dos sintomas centrais do Transtorno do Espectro Autista (TEA) quanto de comorbidades associadas, como irritabilidade e distúrbios do sono, com relatos de boa tolerabilidade e perfil de segurança. Pesquisas indicam que esses efeitos podem estar relacionados à ação do CBD no sistema endocanabinoide, onde atua como modulador alostérico do receptor CB1 e inibidor da degradação de endocanabinoides (eCBs) - substâncias que apresentam concentrações reduzidas em indivíduos com TEA (HOLDMAN *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo trouxe evidências sobre a importância do CBD, um fitocanabinoide não psicodélico, que apresenta potencial terapêutico relevante no manejo de sintomas comportamentais clínicos associados ao TEA, especialmente no alívio da irritabilidade, insônia, agressividade e ansiedade. Embora os mecanismos de ação do CBD ainda estejam em investigação, sua atuação moduladora sobre os receptores 5HT1A, GABA e TRPV1, além da capacidade de reduzir neuroinflamação, o posiciona como uma alternativa promissora, principalmente em casos refratários ao tratamento convencional.

Contudo, a evidência científica ainda é incipiente. Os ensaios clínicos disponíveis são limitados em número, amostras reduzidas, com variações metodológicas e ausência de padronização quanto às doses e formulações utilizadas. A maior parte dos estudos avalia efeitos em curto prazo, sendo escassas as análises de eficácia e segurança em longo prazo. Além disso, os eventos adversos, como sonolência, alterações no apetite e interações medicamentosas, exigem acompanhamento farmacoterapêutico rigoroso, especialmente em populações pediátricas.

Nesse cenário, destaca-se o papel do farmacêutico clínico como elo fundamental entre o paciente, a equipe de saúde e o uso seguro do CBD. Cabe a esse profissional realizar a triagem de interações medicamentosas, orientar familiares sobre adesão terapêutica, monitorar reações adversas e garantir o cumprimento das normas regulatórias da ANVISA (RDC nº 327/2019). Sua atuação no contexto da farmacovigilância e da educação em saúde é essencial para a efetividade das intervenções terapêuticas.

Portanto, o uso do CBD no TEA não deve ser considerado uma terapia isolada, mas sim parte de um conjunto integrado de estratégias clínicas, comportamentais e educacionais voltadas à melhoria da qualidade de vida do paciente e sua família. Avanços científicos e

regulação rigorosa ainda são necessários para garantir o uso ético, seguro e eficaz desta substância em contextos clínicos reais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHARBI, Yousef N. Current legal status of medical marijuana and cannabidiol in the United States. **Epilepsy & Behavior**, v. 112, e107452, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107452>. Acesso em: 18 maio 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União, Brasília, 2019.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União, Brasília, 10 dez. 2019. Seção 1, p. 143.

ANVISA (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 704, de 8 de agosto de 2023. Altera critérios para cultivo de cânhamo. Diário Oficial da União, Brasília, 9 ago. 2023.

ANVISA (Brasil). Consulta Pública nº 1.316, de 4 de abril de 2025. Proposta de atualização das regras para produtos de Cannabis de uso medicinal. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/entenda-as-propostas-da-consulta-publica-de-atualizacao-das-regras-para-produtos-de-cannabis-de-uso-medicinal>. Acesso em: 18 jun. 2025.

ARAN, Adi *et al.* Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 3, p. 1284-1288, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>. Acesso em: 12 abr. 2025.

ARAN, Adi; CAYAM-RAND, Dalit. Medical Cannabis in Children. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 11, n. 1, p. e0003, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10386>. Acesso em: 18 maio 2025.

ASHLEY, Sarah A. *et al.* A Longitudinal Study of Head Circumference Trajectories in Autism and Autistic Traits. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, [S.l.], 12 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06578-x>. Acesso em: 02 abr. 2025.

BABALONIS, Shanna *et al.* Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 172, p. 9-13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.030>. Acesso em: 05 fev. 2025.

BABAYEVA, Mariana *et al.* Autism and associated disorders: cannabis as a potential therapy. **Frontiers in Bioscience – Elite**, v. 14, n. 1, p. 001, 2022. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/FBE/14/1/10.31083/j.fbe1401001>. Acesso em: 30 jan. 2025.

BARBIERO, A. L. Prescrição oncológica: o papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. *Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras*, v. 11, n. 1, p. 346-357, 2024.

BARONE, P. *et al.* Identificação e prevenção de interações medicamentosas: práticas do farmacêutico em ambientes hospitalares. *Revista Científica de Alto Impacto*, v. 28, n. 2, p. 101-110, 2024.

BATALLA, Albert *et al.* The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 7, p. 1058, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm8071058>. Acesso em: 03 mar. 2025.

BILGE, Serap; EKICI, Bariş. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literatura. *Journal of Cannabis Research*, v. 3, p. 53, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>. Acesso em: 24 fev. 2025.

BILLAKOTA, Santoshi; DEVINSKY, Orrin; MARSH, Eric. Cannabinoid therapy in epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, v. 32, n. 2, p. 220-226, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676535/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

BONACCORSO, S. *et al.* Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: a systematic review. *NeuroToxicology*, v. 74, p. 282–298, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.002>. Acesso em: 01 mar. 2025.

BONN-MILLER, Marcel O. *et al.* Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online. *JAMA*, v. 318, n. 17, p. 1708-1709, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11909>. Acesso em: 12 abr. 2025.

BRASIL. **Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012.** Institui a Política Nacional de Proteção dos Direitos da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista; e altera o § 3º do art. 98 da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 149, n. 250, p. 2, 28 dez. 2012. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/112764.htm. Acesso em: 10 abr. 2025.

BRASIL. **Lei nº 13.977, de 8 de janeiro de 2020.** Altera a Lei nº 12.764, de 27 de dezembro de 2012 (Lei Berenice Piana), e a Lei nº 9.265, de 12 de fevereiro de 1996, para instituir a Carteira de Identificação da Pessoa com Transtorno do Espectro Autista (Ciptea), e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 6, p. 1, 9 jan. 2020. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/113977.htm. Acesso em: 10 abr. 2025.

BRASIL. **Lei nº 14.624, de 17 de julho de 2023.** Altera a Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015 (Estatuto da Pessoa com Deficiência), para instituir o uso do cordão de fita com desenhos de girassóis para a identificação de pessoas com deficiências ocultas. *Diário Oficial da União*: seção 1 - Extra A, Brasília, DF, ano 161, n. 134-A, p. 1, 17 jul. 2023. Edição extra. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/lei/114624.htm. Acesso em: 10 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019.** Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, dispensação, monitoramento e

fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 11 dez. 2019. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/anvisa/2019/rdc0327_09_12_2019.pdf. Acesso em: 10 abr. 2025.

BRASIL. Relatório de Análise de Impacto Regulatório (AIR) sobre produtos de Cannabis para fins medicinais. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, maio 2024.

BRASIL. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad. Diário Oficial da União, Brasília, 24 ago. 2006.

BROOKS, BD; Brooks, AE Estratégias terapêuticas para combater a resistência aos antibióticos. *Rev. Adv. Deliv. de Medicamentos* 2014, 78, 14–27. [Referência Cruzada] [PubMed]

CAMPOS, Aline Cristina *et al.* Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1607, p. 3364–3378, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0389>. Acesso em: 10 mar. 2025.

CHACON, Francisco T. *et al.* Secondary Terpenes in Cannabis sativa L.: Synthesis and Synergy. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3142, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123142>. Acesso em: 18 maio 2025.

CIRNIGLIARO, Lara *et al.* Head circumference growth in children with Autism Spectrum Disorder: trend and clinical correlates in the first five years of life. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, e1431693, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1431693>. Acesso em: 02 abr. 2025.

COGAN, PS O 'efeito entourage' ou 'mistura de haxixe': a questionável reformulação da marca, o marketing e as expectativas da polifarmácia da cannabis. **Especialista Rev. Clin. Farmacol.** 2020, 13, 835–845. [Referência Cruzada] [PubMed]. Acesso em: 15 junho 2025

CORRON, Jamie; KIGHT, Rod. Regulatory Status of Cannabidiol in the United States: A Perspective. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 3, n. 1, p. 190-194, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0030>. Acesso em: 18 maio. 2025.

DAVID, Ayelet *et al.* Characteristics for Medical Cannabis Treatment Adherence among Autistic Children and Their Families: A Mixed-Methods Analysis. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, v. 7, n. 1, p. 68-79, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000538901>. Acesso em: 12 abr. 2025.

DAVIS, M. J. et al. Cortical Thinning Patterns in Females with Autism Spectrum Disorder: A Longitudinal MRI Study. **Nature Neuroscience**, Londres, v. 27, p. 112–125, fev. 2024. DOI: [10.1038/s41593-024-01584-9] (<https://doi.org/10.1038/s41593-024-01584-9>).

DUTRA, N. N.; FEDATTO, Z. J. Terapias genéticas e edição de genes (CRISPR) em doenças cardiovasculares. *Revista Fipecc*, v. 12, p. 45-62, 2025. DOI: 10.69849/revistaf/fal0202506091546.

ELMES, Matthew W. *et al.* Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 14, p. 8711-8721, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618447>. Acesso em: 10 mar. 2025.

EMBRAPA. Caracterização agrônômica de cultivares de cânhamo (*Cannabis sativa* L.) para fins industriais. Comunicado Técnico 246, Brasília, 2021.

FREITAS, Francisca Dias *et al.* The role of cannabinoids in neurodevelopmental disorders of children and adolescents. **Revista de Neurologia**, v. 75, n. 7, p. 189–197, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36169325/>. Acesso em: 18 maio 2025.

GHOLAMALIZADEH, Hanieh *et al.* DNA Methylation in Autism Spectrum Disorders: Biomarker or Pharmacological Target? **Brain Sciences**, v. 14, n. 8, p. 737, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci14080737>. Acesso em: 02 abr. 2025.

HERRERA, Macarena L. *et al.* Targeting epigenetic dysregulation in autism spectrum disorders. **Trends in Molecular Medicine**, v. 30, n. 11, p. 1028-1046, 2024. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.06.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.004>. Acesso em: 02 abr. 2025.

HINDOCHA, Chandni *et al.* Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 3, p. 325-34, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>. Acesso em: 10 fev. 2025.

HODGES, Holly; FEALKO, Casey; SOARES, Neelkamal. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. **Translational Pediatrics**, v. 9, n. 1, p. S55–S65, 2020. Disponível em: <https://tp.amegroups.org/article/view/30253/28323>. Acesso em: 20 jan. 2025.

HOINASKI, L. *et al.* ****Brazilian Atmospheric Inventories (BRAIN)****: Banco de dados horários de emissões veiculares, industriais, queimadas e biogênicas, meteorologia e concentrações de poluentes no Brasil. Florianópolis: UFSC, 2024. Disponível em: <https://brain.ens.ufsc.br/>. Acesso em: 18 jun. 2025.

HOLDMAN, Richard *et al.* Segurança e eficácia da cannabis medicinal no transtorno do espectro autista em comparação com medicamentos comumente usados. **Cannabis and Cannabinoid Research**, Nova York, v. 7, n. 4, p. 451–463, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2020.0154>. Acesso em: 17 jun. 2025.

INSTITUTO INCLUSÃO BRASIL. Novos critérios diagnósticos de autismo – TEA na CID-11 e DSM-5-TR. 5 jan. 2025. Disponível em: <https://institutoinclusaobrasil.com.br/novos-criterios-diagnosticos-de-autismo-tea-na-cid-11-e-dsm-5-tr>. Acesso em: 15 jun. 2025.

JAHANI, Ali et al. Twinned neuroimaging analysis contributes to improving the classification of young people with autism spectrum disorder. **Scientific Reports**, v. 14, n. 20120, p. 1-10. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-71174-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-71174-z>. Acesso em: 05 abr. 2025.

KARHSON, D. S.; HARDAN, A. Y.; PARKER, K. J. Endocannabinoid signaling in social functioning: an RDoC perspective. **Translational Psychiatry**, v. 6, e905, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2016.169>. Acesso em: 15 fev. 2025.

KERR, Catherine E. *et al.* Mindfulness starts with the body: somatosensory attention and top-down modulation of cortical alpha rhythms in mindfulness meditation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, e12, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00012>. Acesso em: 17 fev. 2025.

KHAN, Rabia *et al.* The therapeutic role of cannabidiol in mental health: a systematic review. **Journal of Cannabis Research**, v. 2, n. 2, p. 1–21, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y>. Acesso em: 03 mar. 2025.

KIRKLAND, Anna E. *et al.* A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. **Psychiatry Research**, v. 308, e114347, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114347>. Acesso em: 10 mar. 2025.

LACHENMEIER, Dirk W. *et al.* Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? **F1000 Research**, v. 8, e1394, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19931.7>. Acesso em: 12 abr. 2025.

LANDMARK, Cecilie Johannessen. J.; BRANDL, Ulrich. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. **Epileptic Disorders**, v. 22, p. S16–S22, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1123>. Acesso em: 15 mar. 2025.

LENG, Yicheng et al. Self-supervised Graph Transformer with Contrastive Learning for Brain Connectivity Analysis towards Improving Autism Detection. **arXiv**, 2501.16346 [cs.LG] 2025. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2501.16346>. Acesso em: 05 abr. 2025.

LIGRESTI, Alessia.; PETROCELLIS, Luciano.; MARZO, Vincenzo. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 4, p. 1593–1659, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2016>. Acesso em: 01 mar. 2025.

LOOMES, R. et al. Sex Differences in Autism Diagnosis and Phenotypic Expression in a Population-Based Cohort. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 331, n. 10, p. 823–832, mar. 2024. DOI: [10.1001/jama.2024.3216](<https://doi.org/10.1001/jama.2024.3216>).

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 7, p. 516-25, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>. Acesso em: 14 fev. 2025.

MACKIE, K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 168, p. 299-325, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_10. Acesso em: 17 fev. 2025.

MA, L.; PLANTEK, S.; PLANTEK, H. Canabidiol no tratamento do espectro autista: um estudo de caso. *Cureus*, [S.l.], v. 14, n. 8, p. e28442, 2022. DOI: 10.7759/cureus.28442.

MANSELL, Paul C.; TURNER, Martin J. The mediating role of proactive coping in the relationships between stress mindset, challenge appraisal tendencies, and psychological wellbeing. **Frontiers in Psychology**, v. 24, e1140790, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1140790>. Acesso em: 12 abr. 2025.

MAZZA, Débora *et al.* Uma experiência precursora do SUS com a participação de Paulo Freire. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, e12032023, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232024296.12032023>. Acesso em: 12 abr. 2025.

O'SULLIVAN, Saoirse Elizabeth *et al.* The therapeutic potential of purified cannabidiol. **Journal of Cannabis Research**, v. 5, n. 21, p. 1-17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42238-023-00186-9>. Acesso em: 18 maio 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Internacional de Doenças Décima Primeira Revisão (CID-11)**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2022. Disponível em: <https://icdcdn.who.int/static/releasefiles/2024-01/ICD-11-Reference-Guide-2024-01-pt.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Transtorno do espectro autista. 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>. Acesso em: 15 jun. 2025.

PALAND, Nicole *et al.* Cannabis and Rheumatoid Arthritis: A Scoping Review Evaluating the Benefits, Risks, and Future Research Directions. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 14, n. 4, p.e0022, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10509>. Acesso em: 18 maio 2025.

PAPASEIT, Esther *et al.* Cannabinoids: from pot to lab. **International Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 12, p. 1286-1295, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>. Acesso em: 05 fev. 2025.

PARRELLA, Nina-Francesca *et al.* A systematic review of cannabidiol trials in neurodevelopmental disorders. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 230, e173607, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173607>. Acesso em: 17 fev. 2025.

PATTERSON, Paul H. Maternal infection and immune involvement in autism. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 7, p. 389-94, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.03.001>. Acesso em: 02 abr. 2025.

PERTWEE, R. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 199–215, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>. Acesso em: 17 fev. 2025.

RYAN, Duncan *et al.* Cannabidiol Targets Mitochondria to Regulate Intracellular Ca^{2+} Levels. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 7, p. 2053-2063, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/24026846_Cannabidiol_Targets_Mitochondria_to_Regulate_Intracellular_Ca2_Levels. Acesso em: 24 fev. 2025.

SALARI, Nader *et al.* The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 48, n. 112, p. 1-16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>. Acesso em: 18 maio 2025.

SALEH, Muhammad G. *et al.* GABA and glutamate measurements in temporal cortex of autistic children. **Autism Research**, v. 17, n. 12, p. 2558-2571, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.3253>. Acesso em: 07 abr. 2025.

SANDIN, Sven *et al.* The Heritability of Autism Spectrum Disorder. **JAMA**, v. 318, n. 12, p. 1182-1184, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12141>. Acesso em: 21 mar. 2025.

SHAW, Kelly A. *et al.* Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 74, n. 2, p. 1-25, 2025. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/74/ss/pdfs/ss7402a1-H.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2025.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro *et al.* Cannabis and cannabinoid use in autismo spectrum disorder: a systematic review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 44, p. e20200149, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/trends/a/LBmJK6d8bqr5jVK6fp3CHXt/?format=html&lang=en>. Acesso em: 30 jan. 2025.

SILVA, Karina A. *et al.* **Investigação da base genética do transtorno do espectro autista e abordagens de intervenção.** Ensaios USF, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.usf.edu.br/galeria/getImage/768/1895765227296497.pdf>. Acesso em: 02 abr. 2025.

SIMA, Richard. **What we know (and don't know) about autism, according to science.** The Washington Post, 23 abr. 2025. Disponível em: <https://www.washingtonpost.com/wellness/2025/04/23/autism-symptoms-rates-diagnosis-treatment/>. Acesso em: 21 mar. 2025.

SOARES, Dhule Cristina Rodrigues; FIALHO, Eder Magalhães Silva. O impacto da neuroinflamação no autismo. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 12, e17048, 2024. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/17048>. Acesso em: 10 mar. 2025.

SOLOWIJ, Nadia *et al.* A randomised controlled trial of vaporised Δ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 269, n. 1, p. 17-35, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00978-2>. Acesso em: 10 fev. 2025.

SPINDLE, Tory R. *et al.* Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 211, e107937, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107937>. Acesso em: 10 fev. 2025.

TAYLOR, Autumn *et al.* Chronic exposure to inhaled vaporized cannabis high in Δ 9-THC alters brain structure in adult female mice. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, e1139309, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1139309>. Acesso em: 08 fev. 2025.

THOMSON, Alice R. *et al.* Neurometabolite differences in Autism as assessed with Magnetic Resonance Spectroscopy: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 162, e105728, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105728>. Acesso em: 07 abr. 2025.

UNIVERSITY OF ROCHESTER. ****Brain and Environment Symposium****: Environmental Toxins & Brain Disease. Washington, DC, 20 maio 2024. Disponível em: <https://brainandenvironment.org/>. Acesso em: 18 jun. 2025.

UJVÁRY, István; HANUŠ, Lumír. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 1, n. 1, p. 90-101. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2015.0012>. Acesso em: 10 mar. 2025.

VANDREY, Ryan. *et al.* Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 41, n. 2, p. 83–99, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jat/bkx012>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WHITE, C. Michael. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 7, p. 923–934, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcph.1387>. Acesso em: 15 mar. 2025.

ZEIDAN, Jinan *et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism Research**, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.2696>. Acesso em: 15 jan. 2025.

ZOU, Shenglong; KUMAR, Ujendra. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 833, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. Acesso em: 14 fev. 2025.