

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

LETÍCIAACOSTA

**Perspectivas sobre a Aplicação de Canabidiol no Transtorno do
Espectro do Autismo: uma Revisão Bibliográfica**

RIBEIRÃO PRETO
2022

Letícia Acosta

**Perspectivas sobre a Aplicação do Canabidiol no Transtorno do
Espectro do Autismo: uma Revisão Bibliográfica**

(Trabalho de conclusão de curso como
parte do requisito à obtenção do grau de
Bacharel pela Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto sob
orientação da Prof. Dra. Alline Cristina de Campos)

**Ribeirão Preto
2022**

Agradecimentos

Aos meus pais Edilaine de Fátima Mansan Acosta e Osvaldo Acosta Júnior, por todo suporte, apoio e amor que me deram e me dão todos os dias, perto ou longe. Agradeço também à minha família por todos os ensinamentos que me ensinaram e me trouxeram até aqui.

A professora Alline Cristina de Campos, por toda paciência, dedicação e auxílio para que meu trabalho ficasse cada dia melhor e para minha evolução.

Aos professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto por todos os ensinamentos que me passaram.

Aos amigos que a faculdade me trouxe e que sempre me motivaram.

Ao meu namorado Pedro Barros que sempre me concedeu suporte e força ao longo da minha jornada.

E a todos que cruzaram meu caminho e contribuíram para a minha formação acadêmica e pessoal.

Muito obrigada.

Trabalho aprovado pela Comissão de Graduação da FCFRP-USP

Este Trabalho de Conclusão de Curso poderá ser disponibilizado e reproduzido, conforme acordado.

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS	7
3. DISCUSSÃO	8
3.1. TEA	8
3.1.1. Sintomas e comorbidades associadas	8
3.1.2. Diagnóstico	8
3.1.3 Epidemiologia	10
3.1.4. Etiologia	11
3.1.5. Neuroinflamação e TEA	11
3.1.6. Consumo de ácido valproico durante a gestação	12
3.1.7. Modelo com zebrafish (<i>Danio rerio</i>) para o entendimento do TEA	13
3.1.8. Aspectos genéticos envolvidos no TEA	14
3.2. MEDICAMENTOS INDICADOS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)	15
3.3. Cannabis sativa	17
3.3.1. Visão geral sobre a <i>Cannabis sativa</i>	17
3.3.2. Canabinoides	20
3.3.3. Efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides	21
3.4. CANABIDIOL	21
3.4.1. Sistema endocanabinoide	21
3.4.2 Visão geral do canabidiol	24
3.4.3. Estrutura química	25
3.4.4. Mecanismos de ação do canabidiol	26
3.4.5. Utilização de CBD para fins medicinais na atualidade	28
3.5. CANABIDIOL E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)	28
4. CONCLUSÃO	31
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESUMO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) compreende condições que impactam na comunicação social e comportamentos do indivíduo. Consiste em um transtorno de etiologia multifatorial que tem aumentado sua prevalência ao redor do mundo nos últimos anos e atraído a atenção dos pesquisadores. Nesse contexto, o canabidiol (CBD) aparece como possível tratamento para os sintomas e comorbidades desse transtorno, com suas ações benéficas sobre o TEA já tendo sido evidenciadas. Nesta monografia, serão evidenciados conceitos como aspectos gerais do TEA e do CBD, além dos mecanismos de ação do CBD e quais as evidências que há atualmente sobre os benefícios do tratamento com CBD.

Palavras-chave: transtorno do espectro do autismo, canabidiol, tratamento

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) consists of conditions that affect areas of social communication and behaviors. The disorder has a multifactorial etiology and its prevalence has increased around the world in the last years, attracting the interest of researchers. In this scenery, cannabidiol (CBD) is rising as a possible candidate for the treatment of the symptoms and comorbidities of ASD, with its benefits over this disorder being already comproved. This monograph will discuss general aspects of ASD and CBD, besides mechanism of action of CBD and evidence about the benefits of the use of CBD in ASD.

Key-words: autism spectrum disorder, cannabidiol, treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS

- TEA: Transtorno do Espectro do Autismo
- CBD: Canabidiol
- DSM V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V
- DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
- TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- SIA: Sistema de Informações Ambulatoriais
- Dpf: Dias pós fertilização
- FDA: US Food and Drug Administration
- Δ^9 -THC: Δ^9 - tetrahydrocannabinol
- 2-AG: 2-araquinoilglicerol
- Anandamida: n-araquidonoil-etanolamida
- CB1: Receptor de canabinóides 1
- CB2: Receptor de canabinóides 2
- CNR1: Gene que codifica o receptor CB1
- FAAH: Fatty acid hidrolase
- 5-HT1A: Receptor de serotonina 1A
- 5-HT2A: Receptor de serotonina 2A
- 5-HT3A: Receptor de serotonina 3A
- PPAR γ : Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma
- GABAA: Ácido gama-aminobutírico A
- TRP: Receptor de potencial transitório de mamíferos
- TRPV: Receptor de potencial transitório de mamíferos vanilóide
- COX-2: Ciclooxygenase-2
- IL-1 β : Interleucina 1 β
- IL-6: Interleucina 6
- IL-7: Interleucina 7
- TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

1. INTRODUÇÃO

Leo Kanner foi o primeiro a conceituar o autismo infantil, em 1943, com a publicação de um artigo intitulado “Autistic disturbances of affective contact”, no qual há o relato de 11 estudos de caso envolvendo crianças, sendo oito meninos e três meninas, com idade entre 2 anos e 4 meses e 11 anos de idade. No artigo em questão, Kanner relatou que as crianças estudadas apresentaram extrema inabilidade em se relacionar com os outros, desejo de solidão, desenvolvimento atípico da habilidade de fala, tendência à ecolalia, juntamente com sensibilidade sensorial e comportamentos repetitivos e denomina esse transtorno de “distúrbio autístico do contato afetivo” (KANNER, 1943).

Atualmente, o transtorno do espectro do autismo (TEA) é classificado como um transtorno de desenvolvimento, como definido na DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition) pela Associação de Psiquiatria Americana, a qual também reconhece que o TEA pode estar acompanhado de outros transtornos, como alterações genéticas (como a síndrome do cromossomo X frágil) e outras condições psiquiátricas (ASSOCIATION, 2013). O TEA também é definido na ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision), pela Organização Mundial de Saúde (ORGANIZATION, 2004).

Vale ressaltar que o TEA pode ser categorizado como uma síndrome comportamental (Tordjman et al. 2018), a qual pode ser dividido em autismo sindromático, que é aquele no qual há sinais morfológicos que auxiliam na identificação de alterações genéticas específicas, e em autismo não-sindromático, o qual é idiopático (GENOVESE; BUTLER, 2020).

A DSM-5 introduziu o conceito de espectro presente no TEA, englobando ao TEA os transtornos invasivos do desenvolvimento (TID) que na DSM-IV eram classificados separadamente, os quais são o autismo, o transtorno de Asperger, o transtorno desintegrativo da infância e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação. A DMS-5 também adicionou níveis de severidade do transtorno, como forma de auxiliar na categorização do nível de suporte requerido por um indivíduo com TEA (HODGES; FEALKO; SOARES, 2020).

É muito importante o estudo do TEA e de possíveis terapias, desde que sua prevalência vem aumentando nos últimos anos (OPAS/OMS, [n.d.]) e os

medicamentos disponíveis atualmente apresentam efeitos colaterais importantes (MASI et al., 2017).

Nesse cenário, o CBD tem sido alvo de estudos acerca de sua utilização no tratamento dos sintomas e comorbidades do indivíduo com TEA (TERTULIANO; PEREIRA; ROCHA SOBRINHO, 2021), devido ao fato de apresentar diversas ações terapêuticas que auxiliam no tratamento dos sintomas do transtorno e devido ao fato de não ser psicotrópico, podendo apresentar apenas os efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* (DE OLIVEIRA; SHECAIRA, 2021; MINELLA; LINARTEVICH, 2021).

Logo, a monografia em questão tem como objetivo verificar, através de revisão bibliográfica, a utilização do CBD como terapia complementar para os sintomas e comorbidades do TEA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando-se de palavras-chave como canabidiol, transtorno do espectro do autismo, mecanismo de ação, sistema endocanabinoide, cannabis sativa, inflamação, ácido valpróico, zebrafish, etiologia, sintomas, comorbidades, epidemiologia, genética do TEA, propriedades terapêuticas do canabidiol, medicamentos utilizados no tratamento do TEA e medicamentos a base de CBD. Foram utilizados como banco de dados o portal do Pubmed, Scielo e o Google Acadêmico, assim como outros meios eletrônicos de busca, como Elsevier, SpringerLink, Frontiers, Nature, Brazilian Journal of Development, entre outros. Foram selecionados artigos, dissertações, teses, livros e trabalho de conclusão que se encaixavam nos seguintes critérios: constar o assunto em questão, ter sido publicado no período de 2000-2020 e ter sido escrito na língua portuguesa ou inglesa. Ademais, dentro de um mesmo artigo foi possível encontrar outras referências citadas que foram lidas e adicionadas à bibliografia utilizada, quando referentes ao tema em questão. No total, 161 artigos que remetiam às palavras chave em questão e que estavam de acordo com os critérios de inclusão, foram citados na presente monografia.

3. DISCUSSÃO

3.1. TEA

3.1.1. Sintomas e comorbidades associadas

O TEA constitui uma condição complexa e multifatorial relacionada ao neurodesenvolvimento. Nesse transtorno, os sintomas centrais constituem-se de imparidades na comunicação e interação social, juntamente com padrões e comportamentos restritivos ou repetitivos. Vale ressaltar que o TEA pode estar acompanhado de comorbidades cognitivas e psiquiátricas, como ansiedade, transtorno no déficit de TDAH, impulsividade, agressividade, transtornos de humor, depressão, transtorno bipolar e transtornos psicóticos (GENOVESE; BUTLER, 2020; MASI et al., 2017; SHARMA; GONDA; TARAZI, 2018). O TEA se inicia na infância e tende a persistir na infância e na idade adulta (VIANA et al., 2020).

Aproximadamente 30% dos indivíduos com TEA necessitam de tratamentos psicológicos e psiquiátricos, incluindo a utilização de medicamentos indicados para problemas comportamentais (GENOVESE; BUTLER, 2020).

Outras comorbidades associadas ao TEA são deficiências motoras, tais como apraxia e hipotonia, insônia, deficiência intelectual, epilepsia, problemas gastrointestinais, como dores abdominais e constipação crônica, disfunção mitocondrial e anormalidades no sistema imune (MASI et al., 2017; SANCHACK; THOMAS, 2016).

Ademais, há relatos de um aumento na frequência de alergias a alimentos e a fatores ambientais em pacientes com TEA, sendo que a “Interactive Autism Network” estabeleceu que mais de 16% das famílias registradas reportaram que estavam utilizando dietas especiais no tratamento da criança com TEA, como, por exemplo, as dietas sem glúten e sem caseína (MOSTAFAVI; GAITANIS, 2020; NETWORK, 2008).

3.1.2. Diagnóstico

O diagnóstico do TEA se baseia na análise comportamental, sendo que para que uma pessoa seja diagnosticada com TEA, ela deve se encaixar em 5 critérios, que são dificuldades, tanto passadas quanto atuais, nos três subdomínios da comunicação social e em dois comportamentos sensoriais-motores restritivos ou repetitivos. As dificuldades nos três subdomínios da comunicação são representadas por déficits na reciprocidade social-emocional, déficits nos comportamentos de comunicação não verbal e déficits em desenvolver, manter e entender

relacionamentos, enquanto que os comportamentos sensoriais-motores restritivos ou repetitivos podem ser, dentre outros, movimentos, uso de objetos ou discurso repetitivos ou estereotipados, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal e não-verbal e Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco (LORD et al., 2018).

A DMS-5 propôs diferentes níveis de severidade para o transtorno em questão, baseando-se na necessidade por apoio e suporte que o indivíduo com TEA apresenta, esses níveis variam de 1 a 3, sendo que o primeiro nível exige menos suporte enquanto o terceiro nível requer um suporte muito substancial (ASSOCIATION, 2013; LORD et al., 2018; SANCHACK; THOMAS, 2016).

Em diversos casos, um diagnóstico confiável de TEA pode ser feito aos 24 meses de idade, sendo que alguns sinais e sintomas podem aparecer entre 6 e 12 meses de idade. A Academia Americana de Pediatria recomenda que todas as crianças passem por uma triagem aos 18 meses de idade e novamente aos 24 meses de idade, como forma de identificar os primeiros sinais do TEA caso presente (HYMAN et al., 2020). A Sociedade Brasileira de Pediatria que os sintomas do TEA só podem ser consistentemente identificados entre 12 e 24 meses de idade e que o diagnóstico ocorre, em média, entre os 4 e os 5 anos de idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019)

Déficits sociais e atrasos no aprendizado da linguagem falada são alguns dos sinais mais proeminentes em crianças com menos de três anos. Outro sinal importante é um atraso na atenção conjunta, a qual tem sido definida como a habilidade de coordenar a atenção entre um parceiro social e um objeto de interesse mútuo, com comportamentos como olhar na mesma direção para a qual alguém está olhando, imitar gestos e a alternância de olhar entre o parceiro e o objeto compartilhado (AQUINO; SALOMÃO, 2009).

As crianças neurotípicas costumam responder à atenção conjunta aos 12 meses de idade e começam a executá-la aos 14 meses de idade. Crianças que não demonstram atenção conjunta após os 15 meses de idade devem ser examinadas para o diagnóstico de TEA. Alguns casos de TEA são descobertos quando os pais demonstram uma preocupação em relação à audição da criança, uma vez que crianças com TEA muitas vezes não respondem após múltiplas tentativas de chamar seu nome (AQUINO; SALOMÃO, 2009; SANCHACK; THOMAS, 2016).

3.1.3 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece um valor médio de que 1 a cada 160 crianças é diagnosticada com TEA, sendo que a prevalência varia bastante nos estudos publicados acerca do assunto. Dados obtidos nos últimos 50 anos revelam que a prevalência de TEA aparenta estar aumentando globalmente, sendo que algumas das justificativas plausíveis para esse aumento são o aumento da conscientização sobre o tema, a expansão dos critérios diagnósticos, a obtenção de melhores ferramentas de diagnóstico e o aprimoramento das informações reportadas (OPAS/OMS, [n.d.]).

Segundo dados do Center of Diseases Control and Prevention (CDC), órgão ligado ao governo dos Estados Unidos, cerca de 1 a cada 44 crianças foram diagnosticadas com TEA em 2018. Ademais, o transtorno em questão foi observado em todas as raças, etnias e grupos socioeconômicos, além de ter uma ocorrência 4 vezes maior em meninos do que em meninas, atingindo, dessa forma, principalmente pessoas do sexo masculino (CDC, 2022). No entanto, vale questionar se a prevalência em meninos é realmente maior ou se há falta de diagnóstico entre as meninas, devido ao fato de apresentarem melhores habilidades na comunicação verbal.

A prevalência de TEA em países de baixa e média renda permanece desconhecida, no entanto, segundo dados recolhidos pelo Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), o Brasil realizou, em 2021, 9,6 milhões de atendimentos ambulatoriais a pessoas com TEA, sendo destas 4,1 milhões crianças com até nove anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A taxa de recorrência de TEA, ou seja, a probabilidade de outro membro da família desenvolver TEA, caso algum membro já apresente o transtorno, pode chegar a 25-30% caso outro irmão tenha sido diagnosticado com TEA na família, sendo que foi reportada uma elevada herdabilidade de TEA, com uma taxa de 70 a 90% de taxa de concordância em gêmeos monozigóticos e de 0 a 10% em gêmeos dizigóticos (ABRAHAMS; GESCHWIND, 2008).

3.1.4. Etiologia

A etiologia do TEA é descrita como uma combinação da predisposição genética com o impacto ambiental, sendo resultado de um desenvolvimento cerebral desde cedo alterado e de uma reorganização neural. O grau de imparidade

apresentado pelos indivíduos com essa condição é variável e o impacto gerado na vida dos indivíduos afetados e em sua família é inegável (BAUMAN; KEMPER, 2005; NEWSCHAFFER et al., 2007; O'REILLY; LEWIS; ELSABBAGH, 2017).

Diversos fatores de risco foram sugeridos para o TEA, já tendo sido descritos alguns fatores pré-natais e perinatais, assim como a dieta materna e estilo de vida (MANDY; LAI, 2017). Diversos estudos determinaram que a idade materna e a idade elevada do pai são alguns dos fatores de risco perinatais mais significativos para o desenvolvimento de autismo na criança (IDRING et al., 2014; LYALL et al., 2017). Outros fatores de risco perinatais e pré-natais incluem pequenos intervalos de tempo entre uma gravidez e outra, com intervalos menores do que 24 meses, além de condições metabólicas da mãe, ganho de peso, hipertensão, infecções virais ou bacterianas e histórico familiar de doenças autoimunes (LORD et al., 2018).

O TEA tem um forte componente genético com padrões de transmissão complexos, no entanto, existem diversas causas "idiopáticas", as quais não envolvem fatores genéticos, mas sim a influência dos fatores ambientais, como toxinas, pesticidas, infecção e exposição in útero a determinadas drogas, como o ácido valpróico (BAILEY et al., 1995; NICOLINI; FAHNESTOCK, 2018; SANDIN et al., 2014; ST-HILAIRE et al., 2012). Em relação aos antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, alguns estudos demonstram que não há nenhum risco inequívoco para o feto desenvolver TEA caso a mãe utilize tais medicamentos durante o período gestacional (BROWN et al., 2017; LYALL et al., 2017).

3.1.5. Neuroinflamação e TEA

Recentemente, estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que a ocorrência do TEA está associada a um forte estado inflamatório que se correlaciona com a presença de disfunções do sistema imune (CROONENBERGHS et al., 2002; GEVEZOVA et al., 2020; MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019; PRATA et al., 2019; SINISCALCO et al., 2018).

Essa inflamação se estende até o cérebro, local no qual irá ocasionar um estado neuroinflamatório, com a neurógliia sendo ativada para processos pró-inflamatórios. Pesquisas sugerem que essa neuroinflamação tem um papel importante na patogênese do TEA, desde que, a partir de estudos com animais, foram observados déficits na atividade da micrógliia durante o desenvolvimento

cerebral, dificultando a formação de sinapses maduras e levando a um aumento de sinapses imaturas que podem estar associadas aos déficits cognitivos e sociais do TEA (CARBONE et al., 2021; PAOLICELLI et al., 2011; ZHAN et al., 2014).

Da mesma forma, há evidências de que há uma forte relação entre o sistema nervoso central e os caminhos imunológicos, sendo que a ativação da resposta imune da mãe durante o período gestacional pode desenvolver um papel importante na etiologia do TEA (MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019). Uma desregulação do sistema imunológico pode ser observada em indivíduos com TEA, já tendo sido demonstrado um aumento nas interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-17 e em TNF- α , os quais são importantes mediadores da resposta inflamatória, no cérebro autista, sendo que a IL-6, em especial, desempenha um papel importante na etiologia do TEA (MELTZER; VAN DE WATER, 2017; THEOHARIDES et al., 2016).

3.1.6. Consumo de ácido valproico durante a gestação

O ácido valproico (ácido 2-propil pentanóico), conforme representado na figura 1, é um ácido graxo de cadeia curta comumente utilizado como fármaco antiepiléptico e estabilizador de humor (LAMBERT et al., 1975; LÖSCHER, 2002).

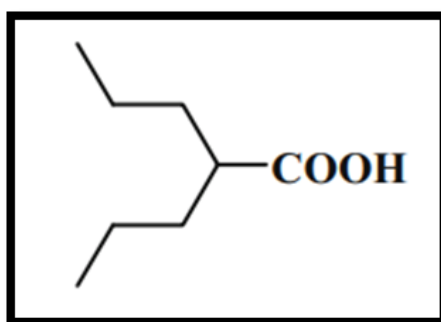


Figura 1. Fórmula molecular do ácido valproico. Obtido em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>.

Diversos estudos clínicos foram capazes de demonstrar que o consumo de ácido valproico durante a gravidez está associado ao desenvolvimento de determinadas patologias fetais, como defeitos no tubo neural, déficit cognitivo, atraso no desenvolvimento e TEA (BROMLEY et al., 2008; MEADOR et al., 2009; ORNOY, 2009; RASALAM et al., 2005). Roedores expostos ao ácido valproico no período pré-natal demonstraram déficits comportamentais similares àqueles apresentados por pacientes com TEA, de forma que, no modelo animal, a exposição da mãe ao ácido valproico durante a gravidez serve como um modelo da condição em

humanos, como forma de aumentar o entendimento acerca da neurobiologia do comportamento do TEA e como forma de realizar um screening de novos medicamentos para a terapia do TEA (NICOLINI; FAHNESTOCK, 2018). Portanto, vale ressaltar a importância da utilização do ácido valproico para validação em modelos de experimentação animal para estudo do TEA, desde que o modelo animal de TEA induzido por exposição pré-natal ao ácido valproico é uma das ferramentas mais utilizadas no estudo do TEA (BARONIO, 2015).

Um importante mecanismo de ação ocasionado pela exposição do feto ao ácido valproico durante a gravidez e que pode levar a padrões comportamentais semelhantes ao autismo é a indução da hiperacetilação transitória das histonas H3 e H4 no cérebro embrionário, como demonstrado pelo modelo em roedores (KATAOKA et al., 2013; MOLDRICH et al., 2013).

Modelos que utilizam a exposição fetal ao ácido valproico realizados em animais baseiam-se principalmente em estudos com roedores (SCHLICKMANN; FORTUNATO, 2013)

3.1.7. Modelo com zebrafish (*Danio rerio*) para o entendimento do TEA

A espécie zebrafish (*Danio rerio*), conforme representado na figura 2, é um peixe tropical de água doce, que tem se provado muito importante no entendimento de mecanismos que controlam a embriogênese, organogênese, fisiologia e comportamento. Uma área em particular que tem se beneficiado da utilização desse modelo animal é a neurociência do desenvolvimento, auxiliando no entendimento de mecanismos envolvidos nos transtornos cerebrais que desencadeiam déficits funcionais e comportamentais, podendo citar como exemplo o TEA (TROPEPE; SIVE, 2003).



Figura 2. Fêmea adulta de zebrafish (*Danio rerio*). Obtido em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Zebrafish>

Embora a maioria dos estudos envolvendo o TEA até o momento tenha sido focado em roedores (HULBERT; JIANG, 2016; SGRITTA et al., 2019), o modelo com zebrafish (*Danio rerio*) apresenta uma ferramenta muito útil no estudo da complexidade e variabilidade envolvidos no TEA, atuando como um modelo para o estudo do neurodesenvolvimento, desde que essa espécie apresenta homologia fisiológica e genética aos humanos (SHAMS et al., 2018). O genoma do zebrafish compartilha mais de 70% de homologia com os genes e com o processo de neurodesenvolvimento humano (HOWE et al., 2013).

Em comparação com estudos envolvendo roedores, o genoma de zebrafish é de fácil manipulação e sua elevada fecundidade permite a utilização de grandes tamanhos de amostras, normalmente inviáveis em roedores. Da mesma forma, a fertilização externa, o rápido desenvolvimento e transparência óptica permitem o acesso a etapas do desenvolvimento que não são tão rápida e facilmente avaliados em roedores. Entre 2 e 3 dias após a fertilização (dpf) do zebrafish, os neurônios primários já são substituídos pela neurogênese secundária, de forma que o cérebro do peixe começa a se estabilizar e diferenciar (REA; VAN RAAIJ, 2020; WULLIMANN, 2009).

3.1.8. Aspectos genéticos envolvidos no TEA

Embora os fatores ambientais desenvolvam um papel importante na etiologia do TEA, cerca de 50 a 90% dos casos são hereditários, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na etiologia da doença. Ademais, o TEA é considerado geneticamente heterogêneo e complexo, com diferentes padrões de herança e variantes genéticas causais (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

A arquitetura genética do TEA é atualmente definida como sendo uma interação entre variantes comuns e raras. Em uma mesma família, tanto os indivíduos afetados quanto os não afetados podem apresentar a mesma variante genética com potencial efeito deletério, sugerindo um padrão de herança monogênica e de penetrância fenotípica incompleta, de forma que o risco de ocorrência de TEA na família que carrega a variante genética é maior do que na população em geral. Ao mesmo tempo, o TEA também pode ser causado por uma única mutação de alto risco com efeito deletério e elevada penetrância, caso no qual o risco de ocorrência na família é o mesmo da população em geral. Até o momento, algumas variantes de moderado e médio risco foram identificadas, com a maior parte das variantes comuns e de menor risco permanecendo desconhecidas. Ademais, o TEA pode fazer parte da sintomatologia de alguns transtornos monogênicos e metabólicos, como síndrome do X frágil, síndrome de Rett e esclerose tuberosa (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

Muitas organizações médicas atualmente recomendam que as crianças com TEA recebam teste genético, de forma a melhorar o planejamento familiar, providenciar uma explicação para a ocorrência do TEA na criança, possibilitar a triagem de problemas médicos que podem ocorrer concomitantemente ao TEA, fornecer um prognóstico e permitir que a família se conecte a grupos de suporte específicos (LORD et al., 2018). Recomendações relacionadas ao teste genético envolvem a realização de três possíveis testes, que são o teste de cromossomo X frágil, teste de cariótipo e teste de microarranjo cromossomal (BARTON et al., 2018).

3.2. MEDICAMENTOS INDICADOS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)

Até o momento, apenas dois medicamentos foram aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento dos sintomas centrais do TEA, que são risperidona e aripiprazol (SANCHACK; THOMAS, 2016). A risperidona, cuja fórmula molecular está demonstrada na figura 2, é um antipsicótico atípico aprovado para o tratamento sintomático de irritabilidade, auto-agressão e agressividade, seu mecanismo de ação envolve o bloqueio dos receptores neurais de dopamina e serotonina e seus efeitos colaterais incluem ganho de peso devido a um aumento do apetite, sonolência e aumento nos níveis do hormônio prolactina, sendo que a

frequência de efeitos colaterais está diretamente relacionada à dose administrada. Já o aripiprazol, representado na figura 3, é um antipsicótico atípico de terceira geração e estabilizador do sistema de dopamina, sendo indicado para o tratamento da irritabilidade associada ao TEA. Seus efeitos colaterais incluem sedação, fadiga, vômito, aumento de apetite, sonolência e tremor, sendo que o aripiprazol tem menos chance de elevar os níveis de prolactina sérica e de induzir sintomas extrapiramidais (MASI et al., 2017).

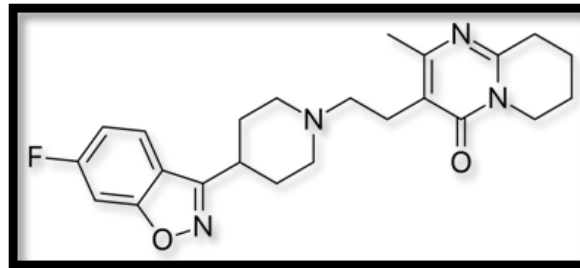


Figura 2. Fórmula molecular da risperidona. Obtido em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Risperidona>.

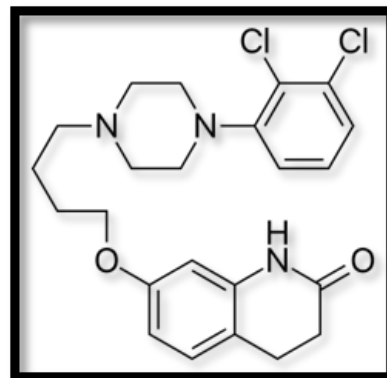


Figura 3. Fórmula molecular do aripiprazol. Obtido em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Aripiprazol>.

Além da risperidona e do aripiprazol, que atuam nos sintomas centrais do TEA, podemos citar outros medicamentos que são prescritos para o tratamento das comorbidades associadas ao TEA, conforme demonstrado na tabela 1. Os antipsicóticos atípicos atuam em sintomas como agressão, auto-mutilação, destruição de propriedade e crises de raiva, tendo como vantagens em relação aos antipsicóticos típicos seu menor risco de induzir efeitos neurológicos de curto prazo ou discinesia tardia a longo prazo, além de serem eficazes no tratamento de tiques. Já os estimulantes, são eficazes no tratamento de crianças com comprometimento no neurodesenvolvimento e TDAH, sendo que o TDAH se caracteriza pela

desatenção, distração, hiperatividade e impulsividade (DAVELA; ALMEIDA, 2016; NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006). Ademais, a secretina é uma das drogas mais estudadas para o tratamento do TEA (NIKOLOV; JONKER; SCAHILL, 2006). Trata-se de um aminoácido polipeptídico que desempenha um papel no trato gastrointestinal (WILLIAMS; WRAY; WHEELER, 2012). Já foram observadas melhoras cognitivas, sensoriais e comportamentais após a administração de secretina a pacientes com TEA, porém sua utilização não é recomendada, desde que não foram provados seus efeitos sobre o TEA e não há informações suficientes em relação aos efeitos colaterais (SALGADO; CASTELLANOS, 2018).

Tabela 1. Fármacos prescritos para tratamento das comorbidades cognitivas e comportamentais que acometem os pacientes com TEA.

Classe medicamentosa	Medicamentos
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina, quetiapina e ziprasidona, além do aripiprazol e risperidona
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	Clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram e mirtazapina
Estimulantes	metilfenidato, d-anfetamina e l-anfetamina
Estabilizadores de humor	Divalproato de sódio, carbonato de lítio
Antagonistas opióides	Naltrexona e nalotrexona

3.3. *Cannabis sativa*

3.3.1. Visão geral sobre a *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* L., popularmente conhecida no Brasil como “maconha”, representada na figura 4, é uma planta herbácea anual, cultivada principalmente na Ásia Central (Índia e China), com as primeiras descrições de seu uso para propriedades medicinais datando cerca de 5000 A.C (MOSTAFAVI; GAITANIS, 2020; ZUARDI, 2006).



Figura 4. *Cannabis sativa*. Obtido em Matos et al., 2017.

Essa planta pertence à família Cannabaceae, cujas duas principais subespécies são *Cannabis sativa* e *Cannabis Indica*, as quais se diferenciam no modo de crescimento, nas características morfológicas e na quantidade de princípios ativos, com a espécie predominante no Brasil sendo a *Cannabis sativa*, devido à sua preferência por climas temperados e tropicais. Ademais, são nas plantas fêmeas que se encontra a maior porcentagem de compostos psicoativos (entre 10 a 20%) (MATOS et al., 2017), a diferença morfológica entre as plantas fêmeas e machos pode ser demonstrada na figura 5. Enquanto a *Cannabis indica* apresenta doses maiores de CBD, a *Cannabis sativa* contém maiores quantidades de THC (OLIVEIRA, 2022).



Figura 5. Representação da diferença morfológica entre plantas fêmeas e plantas macho da *Cannabis Sativa*. Obtido em: (GRAÇA, 2020)

Há relatos da utilização da *Cannabis* para finalidades terapêuticas, como constipação intestinal, dores, tuberculose e malária, dentre outras comorbidades. Em cerca de 1000 A.C, há registros da utilização dessa planta como um hipnótico e ansiolítico na Índia (LAMAS; AMAMIA, 2021).

A *Cannabis* também era utilizada para diferentes finalidades na China ancestral, sendo uma importante fonte de fibras e produtos têxteis, empregada para a produção de cordas e cordéis, redes de pesca, tecidos de todos os tipos e como matéria prima para a produção de papel (LI, 1973).

No início do século XX, os extratos de *Cannabis* começaram a ser comercializados para a Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos, sendo indicados para o tratamento de transtornos mentais, devido à sua ação como sedativos e hipnóticos (MATOS et al., 2017).

Foi apenas em 1924, após a II Conferência Internacional do Ópio, que a venda de *Cannabis* foi proibida em diversos países, devido à falta de conhecimento acerca de seus princípios ativos e devido à ausência de segurança dos efeitos demonstrados (GURGEL et al., 2019).

A partir de 1964, com a identificação do Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 - THC) como princípio ativo da *Cannabis*, o interesse dos pesquisadores no assunto foi intensificado e diversos estudos começaram a ser realizados sobre a relação da planta e de seus compostos ativos no âmbito clínico. Já na metade dos anos 80, ocorreu outro grande avanço na área, com a identificação e clonagem de um receptor de canabinoide presente no cérebro. A partir dessa descoberta, os dois principais canabinoides endógenos foram isolados (anandamida e 2-araquidonoil glicerol) e estudados, levando a um melhor esclarecimento acerca do assunto em questão. (MECHOULAM, 2010).

O consumo da *Cannabis* de forma abusiva aumentou consideravelmente nos últimos anos, principalmente entre adolescentes. Enquanto diversos efeitos terapêuticos já foram identificados na *Cannabis*, o consumo abusivo da maconha representa um perigo, devido à presença de THC, desde que mesmo em doses consideravelmente baixas, esse componente apresenta tanto efeito eufórico quanto depressor, enquanto em altas doses, pode provocar alucinações, paranóia e crise de pânico, sendo capaz de ocasionar um quadro semelhante à psicose, com uma variação do efeito dependendo do organismo do usuário (GONÇALVES, 2014).

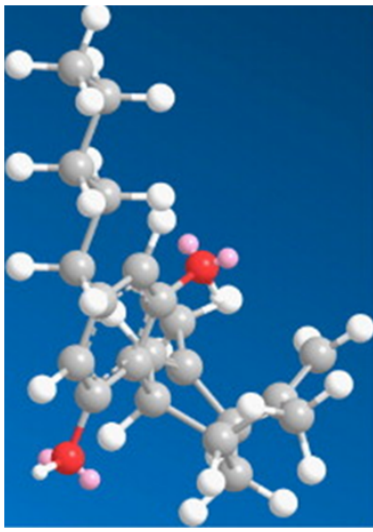
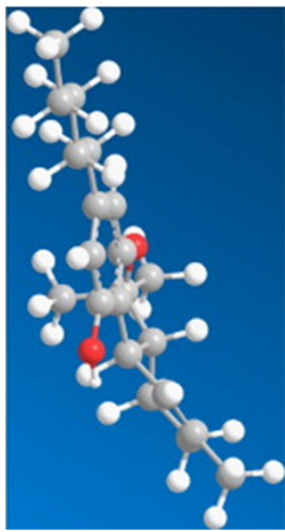
3.3.2. Canabinoides

A maconha contém mais de 100 fitocanabinoides. Dentre eles, o principal canabinoide responsável pelos efeitos psicoativos da maconha é o Δ 9-tetraidrocanabinol (Δ 9-THC), enquanto que um canabinoide muito importante na farmacologia da maconha e que não possui propriedades psicotomiméticas, ou seja, que não provoca efeitos mentais e psíquicos semelhantes ou associados a estados psicóticos, é o CBD (NATIONAL ACADEMIES PRESS, [n.d.]; VANDOLAH; BAUER; MAUCK, 2019). As estruturas químicas desses dois compostos estão demonstradas na tabela 2. Vale ressaltar que o CBD não causa dependência química como ocorre com o THC (OLIVEIRA, 2022).

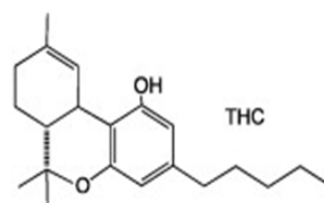
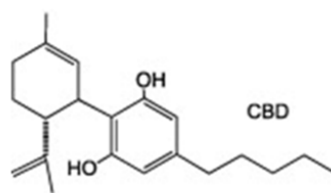
O CBD e o Δ 9-THC são os fitocanabinoides mais estudados na atualidade, porém podemos também destacar outros canabinoides com propriedades psicoativas na planta, como o Δ 8-tetraidrocanabinol e o canabinol (CBN) (SANTOS, [n.d.]; ZAMBERLETTI; RUBINO; PAROLARO, 2021).

Os canabinóides apresentam estrutura e atividade biológica semelhantes e são derivados do benzopireno e de um monoterpene (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2019).

Tabela 2. Fórmulas estruturais do CBD e do Δ -9 THC, principais canabinóides da *Cannabis sativa*. Adaptado de (BURSTEIN, 2015)

	CANABIDIOL	Δ -9 THC
FÓRMULA ESTRUTURAL 3D		

FÓRMULA ESTRUTURAL PLANA



3.3.3. Efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides:

Os compostos ativos da *Cannabis* podem produzir efeitos em uma variedade de órgãos, incluindo-se o sistema imunológico e o sistema reprodutivo, sendo que os efeitos terapêuticos da planta estão relacionados principalmente ao sistema nervoso central, de forma que muitos estudos buscam elucidar os efeitos terapêuticos da planta (MATOS et al., 2017).

Alguns dos efeitos terapêuticos dos fitocanabinoides já relatados são propriedades analgésicas (alívio de dores crônicas) (AGARWAL et al., 2007), efeitos sobre o humor e indução do sono (GRACZYK; ŁUKOWICZ; DZIERZANOWSKI, 2021), aumento do apetite (BRIERLEY et al., 2016), propriedades anticonvulsivantes (RUSSO, 2017), controle da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla (FRAGOSO; CARRA; MACIAS, 2020), efeitos antipsicóticos (ZUARDI et al., 2012), entre outros.

3.4. CANABIDIOL

3.4.1. Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide desempenha um papel fundamental na regulação do neurodesenvolvimento e na modulação da atividade neuronal e da comunicação entre as células do cérebro maduro, de forma que seu estudo é de crucial importância para a elucidação de algumas doenças que ocorrem devido à desregulação de processos neurológicos, como o TEA, a síndrome de Rett, a imunodeficiência e a esquizofrenia, entre outros (GOMES et al., 2020). O sistema endocanabinoide também atua como um neuromodulador da interação celular responsável pelas respostas emocionais, pela reatividade comportamental a determinado contexto e pela interação social (POLEG et al., 2019). Ademais, esse sistema é responsável pela modulação do sistema endócrino, do sistema

cardiovascular, do sistema imune, do trato gastrointestinal e do sistema reprodutivo (MOSTAFAVI; GAITANIS, 2020).

O sistema endocanabinoide é composto pelos endocanabinoides, pelos receptores de canabinoides e pelas proteínas que transportam, sintetizam e degradam os endocanabinoides. Os receptores CB1 e CB2 são os receptores de canabinoides mais elucidados até o momento, sendo ambos acoplados à proteína G, principalmente inibitória. Já os endocanabinoides são lipídios sinalizadores capazes de ativar os receptores de canabinóides. Os dois principais endocanabinóides elucidados até o momento são o 2-araquinoilglicerol (2-AG) e N-araquidonoil-etanolamida (anandamida) (LU; MACKIE, 2021), sendo que, enquanto a anandamida é um agonista parcial de alta afinidade pelo CB1 e quase inativo em CB2, o 2-AG é capaz de atuar como um agonista total de ambos os receptores CB1 e CB2, embora sua afinidade seja de baixa a moderada (ZOU; KUMAR, 2018). Ademais, os endocanabinoides são sintetizados na região pós-sináptica por lipases e atuam nas sinapses neuronais de forma retrógrada (SHAO et al., 2016).

Os receptores CB1, particularmente, desempenham um papel importante no processo de vício e dependência, podendo atuar na dependência ao álcool e demais drogas de abuso (HOWLETT; BLUME; DALTON, 2010). Esses receptores têm sua ação mediada pelas proteínas G da família Gi/o, as quais são capazes de inibir a adenilil ciclase e regular canais iônicos, sendo também capazes de fosforilar e ativar proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK), as quais irão regular os fatores de transcrição nuclear (TURU; HUNYADY, 2010). Além de estarem presentes majoritariamente na região cerebral, os receptores CB1 também podem estar localizados em tecidos periféricos, como nos tecidos hepático, adiposo, cardíaco, reprodutivo e ósseo (POLEG et al., 2019). Ademais, a ativação do receptor CB1 ocasiona um aumento na liberação de glutamato e uma inibição da transmissão sináptica (NEZGOVOROVA et al., 2021)

Já os receptores CB2, apesar de também serem acoplados às proteínas Gi/o, inibindo a adenilil ciclase e ativando MAPK, estão presentes em baixos níveis na região cerebral, com sua expressão sendo restrita a células neuronais específicas, se apresentando abundantes em células da micróglia ativadas e em astrócitos. Ademais, esses receptores são altamente expressos em células do sistema

imunológico, como em monócitos, macrófagos, células B e células T, nas quais a ativação desses receptores induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de fatores linfo angiogênicos (IANNOTTI; DI MARZO; PETROSINO, 2016).

Estudos sugerem que a regulação do sistema endocanabinóide pode ter um efeito terapêutico em diversas doenças, incluindo obesidade (KUNOS; TAM, 2011), diabetes (HORVÁTH et al., 2012; KUNOS; TAM, 2011), doenças neurodegenerativas (CENTONZE et al., 2007), doenças inflamatórias (KLEIN, 2005), doenças cardiovasculares (PACHER et al., 2008), dores crônicas (GUINDON; HOHMANN, 2008), transtornos psiquiátricos (MECHOULAM; PARKER, 2013) e câncer (GUINDON; HOHMANN, 2011).

As alterações na funcionalidade do sistema endocanabinóide são um fator que contribui para o desenvolvimento de diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos, como o TEA (PACHER; KUNOS, 2013; PIETROPAOLO; MARSICANO, 2022; RUBINO; ZAMBERLETTI; PAROLARO, 2015; ZOU et al., 2021).

A interação entre alterações na funcionalidade do sistema endocanabinóide e o desenvolvimento de TEA ocorre porque esse sistema está diretamente envolvido na regulação da reatividade emocional e social e na modulação de comportamentos que geralmente estão alterados no TEA, como processo de memória e aprendizado e regulação do ritmo circadiano (ATKINSON et al., 2010; MARCO; LAVIOLA, 2012; MARSICANO; LUTZ, 2006; ZAMBERLETTI; GABAGLIO; PAROLARO, 2017).

Ademais, já foi demonstrado que os níveis plasmáticos de anandamida são menores em pacientes com TEA em comparação com um grupo controle, de forma que alterações na sinalização desse endocanabinóide podem estar envolvidas na fisiopatologia do TEA e no desenvolvimento das imparidades social observadas em pacientes com TEA (KARHSON et al., 2018; WEI et al., 2016), principalmente levando-se em consideração que a anandamida, com o auxílio da ocitocina, atua no aumento do contato social, algo considerado desafiador em pacientes com TEA (DE SOUZA; CASAGRANDE, 2020)

Vale ressaltar que os endocanabinóides possuem uma neurotransmissão retrógrada e “sob demanda”, desde que são imediatamente liberados após a ativação sináptica, não sendo armazenados em vesículas, e são liberados pelos

neurônios pós-sinápticos para atuarem nos receptores pré-sinápticos (TERTULIANO; PEREIRA; ROCHA SOBRINHO, 2021).

3.4.2 Visão geral do canabidiol

O CBD foi isolado da *Cannabis* em 1940 e, desde então, vem atraindo a atenção dos pesquisadores (ADAMS; HUNT; CLARK, 1940; BURSTEIN, 2015), devido ao fato de apresentar efeitos protetores, como atividades anti-inflamatória, antioxidante e anti-necrótica e de possuir um perfil de segurança e tolerabilidade quando administrado em humanos (BERGAMASCHI et al., 2011; MILLAR et al., 2018).

A *Cannabis* quando administrada em natura causa diversos efeitos psicotomiméticos, mediados majoritariamente pelo Δ 9-THC, de forma que a utilização isolada de CBD é uma forma de aproveitar os efeitos terapêuticos da planta sem os efeitos psicotomiméticos (SCHONHOFEN et al., 2018).

O CBD possui diversas ações terapêuticas, atuando como ansiolítico (SKELLEY et al., 2020), neuroprotetor (SCHIAVON et al., 2014; SILVEIRA et al., 2014), antidepressivo (GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2020), anti-inflamatório, incluindo uma ação contra a neuroinflamação presente no TEA (BURSTEIN, 2015; ESPOSITO et al., 2011; MECHA et al., 2013; PELLATI et al., 2018), imunomodulador (KOZELA et al., 2010; PEYRAVIAN et al., 2020; ZGAIR et al., 2017) e anti-cancerígeno (SELTZER et al., 2020).

Ao atuar como neuroprotetor, o CBD possibilita maior preservação da estrutura e função das células neurais, devido à sua capacidade de promover efeito protetor contra o estresse oxidativo, excitotoxicidade, ferro, agregação plaquetária, dano às organelas e inflamação e devido à sua ação antioxidante (CAMPOS et al., 2017; KAUR; LING, 2008).

Os efeitos colaterais mais comuns da administração de CBD em crianças e adultos são sonolência, mudanças de apetite, diarreia e alterações de peso (DEVINSKY et al., 2016).

O CBD é pouco solúvel em água, sendo um componente lipofílico (PERUCCA; BIALER, 2020), de forma que a biodisponibilidade oral é muito baixa (13-19%) (MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002). Uma forma de aumentar a biodisponibilidade do CBD é a administração em conjunto com alimentos lipídicos,

devido à sua elevada lipofilicidade, conforme demonstrado em animais (ZGAIR et al., 2016).

As concentrações plasmática e cerebral são dose-dependentes (ZGAIR et al., 2016), com um extenso metabolismo de primeira fase e com seus metabólitos sendo excretados principalmente pelos rins (HUESTIS, 2007).

O CBD apresenta baixo risco de interações medicamentosas (STOUT; CIMINO, 2014). No entanto, deve haver cuidado quanto à utilização conjunta com outras drogas que utilizam a CYP3A4 e a CYP2C19, as quais são enzimas oxidativas envolvidas pertencentes ao citocromo P450, sendo que a CYP3A4 está envolvida na metabolização de 50% dos medicamentos disponíveis no mercado. Também deve-se evitar a administração conjunta com os substratos da UDP-glucuronosiltransferases, UGT1A9 e UGT2B7, as quais atuam na catalização da glicuronidação, importante no processo de desintoxicação (AL SAABI et al., 2013; JIANG et al., 2013; KING et al., 2000; ZHANG et al., 2021).

Ademais, as propriedades antimicrobianas do CBD aparecem como uma possível alternativa ao uso dos antibióticos convencionais (BLASKOVICH et al., 2021).

3.4.3. Estrutura química

O CBD, cuja estrutura química está demonstrada na figura 6, é um composto terpeno fenólico cuja nomenclatura IUPAC é 2-[(1R,6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol e a fórmula molecular é C₂₁H₃₀O₂. O CBD contém um anel ciclohexano (A) e um anel aromático (B), sendo que sua atividade química se deve principalmente à localização dos grupos hidroxil no anel fenólico, nas posições C-1' e C-5', do grupo metil na posição C-1 do anel ciclohexano e da cadeia pentil no carbono C-3' do anel fenólico. Os grupos hidroxil também possibilitam a ligação do CBD a aminoácidos através de ligação de hidrogênio (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2019).

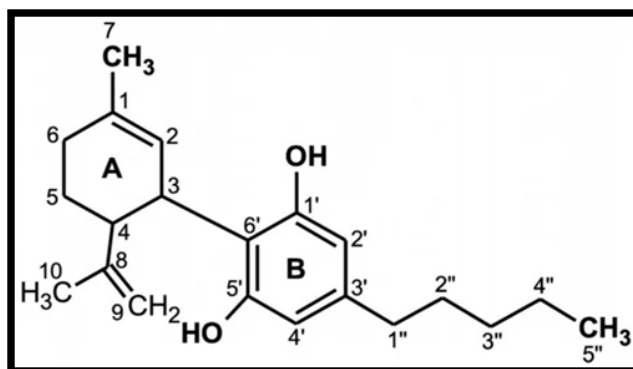


Figura 6. Estrutura química do CBD. Obtida em Atalay; Jarocka-Karpowicz; Skezydlewska, 2019.

3.4.4. Mecanismos de ação do canabidiol

Já foi revelada uma associação entre polimorfismos no gene que codifica o receptor CB1, no caso o gene CNR1, e a resposta à recompensa social, sugerindo uma relação entre alterações nesse receptor e desenvolvimento do TEA (ZAMBERLETTI; GABAGLIO; PAROLARO, 2017).

Há evidências de que a ação do CBD sobre os receptores de canabinóides é limitada e não ocorre diretamente, sendo que o CBD pode atuar como agonista direto ou indireto dos receptores de canabinóides CB1 (IBEAS BIH et al., 2015; MCPARTLAND et al., 2015; SCHONHOFEN et al., 2018).

Um dos mecanismos propostos para explicar as ações indiretas do CBD sobre os receptores CB1 é a ocorrência de uma modulação alostérica negativa sobre estes receptores (CHUNG; FIERRO; PESSOA-MAHANA, 2019; THAM et al., 2019).

Segundo estudo realizado em pacientes com esquizofrenia, foi evidenciado um aumento nos níveis de anandamida após a administração do CBD, pela inibição de FAAH, o qual proporciona uma inibição na degradação intracelular de anandamida. De forma que o CBD pode auxiliar a elevar os níveis plasmáticos de anandamida em pacientes com TEA que apresentam alterações na sinalização da anandamida, possibilitando um possível aumento do contato social (LEWEKE et al., 2012).

Além de seus efeitos já relatados sobre o sistema endocanabinóide, o CBD possui diversos outros possíveis mecanismos de ação (MORALES; HURST; REGGIO, 2017), sendo que alguns mecanismos de ação do CBD já foram relatados. Sabe-se, por exemplo, que o CBD atua como agonista total do receptor de

serotonina 1A (5-HT_{1A}), como agonista fraco do receptor 5-HT_{2A} e como um antagonista não competitivo do receptor 5-HT_{3A} (ROCK et al., 2012). Ademais, esse canabinoide tem a habilidade de ativar o receptor de adenosina A_{1A} (GONCA; DARICI, 2015) e é capaz de atuar sobre uma série de alvos moleculares, como os PPAR γ (CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014; HIND; ENGLAND; O'SULLIVAN, 2016), receptores de glicina (XIONG et al., 2012), receptores GABA_A (BAKAS et al., 2017) e receptores TRP (DE PETROCELLIS et al., 2011).

A modulação dos receptores TRP (receptores de potencial transitório de mamíferos), permite que CBD atue sobre o balanço redox (ação antioxidante) e sobre a inflamação, devido principalmente à sua ação sobre os receptores vanilídeos (TRPV), na qual há a ativação indireta ou direta do receptor pelo aumento dos níveis de anandamida, a qual é um agonista endógeno desse receptor (DE SOUZA; CASAGRANDE, 2020; MULLER; MORALES; REGGIO, 2018).

Em relação aos receptores PPAR γ , o CBD atua como um agonista desses receptores, os quais interagem diretamente com NF κ B, causando inibição da expressão dos genes pró-inflamatórios, como a ciclooxygenase 2 (COX 2) e de alguns mediadores pró-inflamatórios. De forma que, ao atuar como agonista desses receptores, o CBD é capaz de exercer uma ação anti-inflamatória. Os receptores PPAR γ também exercem uma ação antioxidante, ao cooperar com o fator de transcrição Nrf2, o qual é responsável pelo controle da expressão de genes que codificam proteínas anti-oxidantes. Logo, ao ser agonista desses receptores em questão, o CBD é capaz de exercer, além da ação anti-inflamatória, uma ação antioxidante (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2019).

Ao atuar como antagonista do receptor GPR55, o CBD é capaz de modular os níveis de cálcio neuronais (LAUCKNER et al., 2008). Em relação ao receptor 5-HT_{1A}, o CBD é capaz de induzir a ativação do receptor tanto direta quanto indiretamente, através da elevação nos níveis de anandamida. Levando-se em consideração que o 5-HT_{1A} ativado é capaz de atuar como uma membrana antioxidante que captura ROS, esse é um dos caminhos utilizados pelo CBD para exercer suas ações antioxidantes (ATALAY; JAROCKA-KARPOWICZ; SKRZYDLEWSKA, 2019).

O CBD também é um agonista dos receptores de adenosina A_{2A}, aumentando a sinalização de adenosina, o que promove tanto uma ação

anti-inflamatória quanto uma imunossupressão, desde que o aumento na liberação de adenosina é um dos mecanismos pelos quais a imunossupressão ocorre durante processos inflamatórios para reduzir danos teciduais de uma resposta imune exacerbada durante a inflamação (HASKÓ; CRONSTEIN, 2004; RIBEIRO et al., 2012).

A ação anti-inflamatória desempenhada pelo CBD através desses receptores é muito importante quando consideramos a neuroinflamação presente em pacientes com TEA e que está envolvida diretamente na fisiopatologia do TEA. De forma que a ação anti-inflamatória do CBD está envolvida diretamente na sintomatologia do TEA.

3.4.5. Utilização de CBD para fins medicinais na atualidade

Um importante avanço na utilização farmacêutica do CBD ocorreu em 25 de junho de 2018, no qual o Epidiolex® foi o primeiro composto a base de CBD purificado a ser aprovado pela FDA, tendo como público alvo pacientes com 2 anos ou mais que apresentam a síndrome de Dravet ou a síndrome Lennox-Gastaut, as quais envolvem a ocorrência de epilepsia resistente aos tratamentos pré-existentes (ABU-SAWWA; STEHLING, 2020).

No Canadá foram aprovados dois medicamentos a base de canabinóides, o nabilone (Cesamet®) e o nabiximols (Sativex®), enquanto nos Estados Unidos, os medicamentos desse gênero aprovados são o nabilone (Cesamet®), dronabinol (Marinol®) e Epidiolex® (BOIVIN, 2021).

No Brasil, no ano de 2017, a *Cannabis sativa* foi incluída pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na lista das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), a qual é responsável por listar os nomes oficiais para todas as substâncias que são ou podem vir a ser de interesse da indústria farmacêutica no Brasil (DE OLIVEIRA et al., 2018). O primeiro medicamento à base de *Cannabis* a ser comercializado no Brasil foi o Mevatyl®, também em 2017 (MOTA et al., 2019).

O CBD também demonstrou aplicação terapêutica no tratamento da diabetes e das complicações que a acompanham, sendo um dos mecanismos a inibição da aldose redutase (SMERIGLIO et al., 2018).

3.5. CANABIDIOL E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)

No TEA, como as intervenções farmacêuticas são mais focadas na diminuição das comorbidades associadas e dos comportamentos disruptivos, o CBD tem atraído interesse da comunidade científica devido ao fato de, além de

apresentar ações terapêuticas em relação aos sintomas e comorbidades do transtorno, também é capaz de exercer ação sobre o funcionamento social, melhorando a qualidade de vida e convívio social dos pacientes (TERTULIANO; PEREIRA; ROCHA SOBRINHO, 2021).

O uso do óleo de *Cannabis sativa* (CBD), através de sua ação fitoterápica, auxilia na redução de alguns sintomas do TEA, como agressividade, insônia, hiperatividade, além de exercer uma ação anti-psicótica, anti-inflamatória, anti-epiléptica e proporcionar uma melhora nos déficits cognitivos e nos distúrbios de sono, promovendo, assim, uma melhora em alguns aspectos comportamentais de pacientes com TEA, como na percepção, interação social e diminuição da ansiedade, contribuindo, também, para uma melhor adesão psicoterapêutica (CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ - UNINGÁ; OLIVEIRA; POTTKER, 2019).

Um ensaio realizado em 2018 em crianças com TEA tratadas com CBD e Δ 9-THC na proporção 20:1 demonstrou que após o tratamento houve uma melhora nos comportamentos disruptivos, na ansiedade e nos problemas de comunicação dessas crianças, com os efeitos adversos observados sendo distúrbios do sono (14%), irritabilidade (9%) e perda de apetite (9%) (LUBOTZKY, 2018).

Outro ensaio realizado em 2018 baseou-se na administração oral de óleo de CBD na concentração de 30%, com proporção 20:1 de CBD:THC e dose diária de 16mg/Kg de CBD (máximo diário de 600mg) e 0,8 mg/Kg de THC (máximo diário de 40mg). A população utilizada foi de 53 crianças com idade média de 11 anos (4 a 22 anos), sendo 45 meninos e 8 meninas. As melhoras observadas foram na hiperatividade (68,4%), auto-agressão (67,6%), problemas de sono (71,4%) e ansiedade (47,6%), com uma melhora na sintomatologia em geral dos pacientes tratados sendo de 74,5%, dos 25,5% restantes, 21,6% dos pacientes não apresentaram mudanças e 3,9% apresentaram uma piora do quadro. Os principais efeitos colaterais observados foram sonolência (n=12) e redução do apetite (n=6) (BARCHEL et al., 2018).

Outra evidência da eficácia da utilização do CBD para tratamento dos sintomas e comorbidades do TEA é um artigo publicado em 2019 por Fleury-Teixeira et.al. No artigo em questão, foi realizado um ensaio com 18 participantes com idade média de 10,9 anos (7-18 anos) por um período de 6 a 9 meses. Foi administrado aos participantes um extrato de CBD na proporção 75:1 de CBD:THC, com dosagem

diária de 4,55 mg/Kg de CBD (máximo de 6,45 mg/Kg/dia) e 0,06 mg/Kg de THC (máximo de 0,09 mg/Kg/dia). Foi observada melhora nas convulsões de 50% em 3 casos e de 100% em 2 casos (n=5), no TDAH de 30% (n=15), no transtorno de sono de 40% (n=12), nos déficits de comunicação e interação social de 25% (n=15), nos transtornos comportamentais de 20% (n=15), nos déficits motores de 20% (n=12), nos déficits cognitivos de 20% (n=15) e nos déficits de autonomia de 10% (n=15). Vale ressaltar que nesse estudo foi observada uma redução na dosagem dos medicamentos neuropsiquiátricos usados concomitantemente ao extrato de CBD e descontinuidade do uso em alguns casos (FLEURY-TEIXEIRA et al., 2019).

Schleider et.al publicou em 2019 um artigo sobre um ensaio envolvendo a administração de CBD em pacientes com TEA. Esse estudo foi realizado entre 2015 e 2017 com uma população inicial de 188 indivíduos e após 6 meses de 155 indivíduos, com idade média de 12,9 anos (5-18 anos). O extrato administrado tinha concentração de 30% CBD e 1,5% THC, com a dose diária administrada sendo de $79,5 \pm 61,5$ mg de CBD e $4,0 \pm 3,0$ mg de THC. Foram observadas melhoras na qualidade de vida (35,5%), no humor positivo (21,5%), na capacidade de se vestir e tomar banho sozinho (16,5%), no bom sono (21,4%), na concentração (14%), nas convulsões (84,6% de desaparecimento dos sintomas), na inquietação (91%) e nos ataques de raiva (90,3%). Em relação à ordem comportamental, 30,1% dos pacientes apresentaram melhora significativa, 53,7% relataram melhora moderada, 6,4% tiveram uma pequena melhora e 8,6% não apresentaram nenhuma mudança. Por fim, em relação aos efeitos colaterais, 25,2% dos participantes apresentaram algum tipo de efeito colateral, como inquietação (6,6%), insônia (3,2%), efeito psicoativo (3,2%), aumento de apetite (3,2%), problemas digestivos (3,2%), boca seca (2,2%) e perda de apetite (2,2%) (BAR-LEV SCHLEIDER et al., 2019).

Também foi realizado um ensaio entre 2017 e 2018 por Aran et.al. a respeito da utilização de canabinóides no tratamento do TEA. O ensaio em questão foi proof-of-concept, randomizado, duplo-cego e envolveu o uso de placebo. Houve a participação de 150 crianças e adolescentes com idade média de 11,8 anos (5-21 anos). Foram realizados 2 testes, sendo que o primeiro teste envolveu a administração de um extrato da *Cannabis* na proporção de 20:1 de CBD:THC, enquanto que no segundo teste houve a administração de CBD e THC puros e na mesma proporção. Em relação ao CBD, a dose diária administrada foi de 10 mg/Kg

em pessoas na faixa de peso de 20Kg a 40Kg e de 7,5 mg/Kg em pessoas com mais de 40Kg, com a dose máxima administrada sendo de 420 mg/dia. Já em relação ao THC, a dose diária administrada foi de 0,5 mg/Kg em pessoas na faixa de peso de 20Kg a 40Kg e de 0,375mg para pessoas acima de 40Kg, sendo a dose diária máxima de 21 mg/dia. Os participantes relataram uma melhora de 49% (n=45) quando utilizaram o extrato da planta e de 21% quando utilizaram placebo (n=47) (ARAN et al., 2021).

4. CONCLUSÃO

Na presente monografia, foram encontradas evidências de benefícios da utilização do CBD no tratamento de alguns dos principais sintomas e comorbidades envolvidos no TEA, como melhora do sono, melhora comportamental, redução da epilepsia, redução da ansiedade, entre outros, embora não haja evidências de sua efetividade nos sintomas centrais do transtorno que caracterizam seus métodos de avaliação diagnóstica, como déficit na comunicação social e interesses restritos e repetitivos. Ademais, a utilização do CBD resulta em menores efeitos colaterais do que os psicotrópicos típicos que são usualmente prescritos pelo psiquiatra, de forma que o CBD aparece como um candidato promissor para terapia complementar no TEA.

No entanto, vale destacar a importância da realização de novos estudos, para que haja uma maior garantia de segurança e eficácia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bibliography

ABRAHAMS, B. S.; GESCHWIND, D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. **Nature Reviews. Genetics**, v. 9, n. 5, p. 341–355, May 2008.

ABU-SAWWA, R.; STEHLING, C. Epidiolex (cannabidiol) primer: frequently asked questions for patients and caregivers. **The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG**, v. 25, n. 1, p. 75–77, Feb. 2020.

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. **Journal of the American**

Chemical Society, v. 62, n. 1, p. 196–200, Jan. 1940.

AGARWAL, N. et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. **Nature Neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 870–879, Jul. 2007.

AL SAABI, A. et al. Involvement of UDP-glucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in ethanol glucuronidation, and interactions with common drugs of abuse. **Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals**, v. 41, n. 3, p. 568–574, Mar. 2013.

AQUINO, F. DE S. B.; SALOMÃO, N. M. R. Contribuições da habilidade de atenção conjunta para a cognição social infantil. **Psicologia em Estudo**, v. 14, n. 2, Jun. 2009.

ARAN, A. et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 6, 3 Feb. 2021.

ASSOCIATION, D. A. P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**, 2013.

ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 1, 25 Dec. 2019.

ATKINSON, H. C. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis circadian rhythm by endocannabinoids is sexually diergic. **Endocrinology**, v. 151, n. 8, p. 3720–3727, Aug. 2010.

BAILEY, A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. **Psychological Medicine**, v. 25, n. 1, p. 63–77, Jan. 1995.

BAKAS, T. et al. The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. **Pharmacological Research**, v. 119, p. 358–370, May 2017.

BAR-LEV SCHLEIDER, L. et al. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 200, 17 Jan. 2019.

BARCHEL, D. et al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1521, 2018.

BARONIO, D. M. Avaliação do sistema histaminérgico no modelo animal de autismo induzido por exposição pré-natal ao ácido valpróico. 2015.

BARTON, K. S. et al. Pathways from autism spectrum disorder diagnosis to genetic testing. **Genetics in Medicine**, v. 20, n. 7, p. 737–744, Jul. 2018.

BAUMAN, M. L.; KEMPER, T. L. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 23, n. 2–3, p. 183–187, May 2005.

- BERGAMASCHI, M. M. et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Current Drug Safety**, v. 6, n. 4, p. 237–249, 1 Sep. 2011.
- BLASKOVICH, M. A. T. et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 7, 19 Jan. 2021.
- BOIVIN, M. Nabiximols (Sativex®). In: NAROUZE, S. N. (Ed.). **Cannabinoids and Pain**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 119–126.
- BRIERLEY, D. I. et al. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 19–20, p. 3603–3613, Oct. 2016.
- BROMLEY, R. L. et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. **Neurology**, v. 71, n. 23, p. 1923–1924, 2 Dec. 2008.
- BROWN, H. K. et al. Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. **The Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 15, p. 1544–1552, 18 Apr. 2017.
- BURSTEIN, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1377–1385, 1 Apr. 2015.
- CAMPOS, A. C. et al. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 269, 23 May 2017.
- CARBONE, E. et al. Healing autism spectrum disorder with cannabinoids: a neuroinflammatory story. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 121, p. 128–143, Feb. 2021.
- CDC. **Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder**. Available at: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>>. Accessed: 23 May. 2022.
- CENTONZE, D. et al. The endocannabinoid system in targeting inflammatory neurodegenerative diseases. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 28, n. 4, p. 180–187, Apr. 2007.
- CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ - UNINGÁ; OLIVEIRA, A. D. C.; POTTKER, C. A. CONSIDERAÇÕES SOBRE O CANABIDIOL NO PROCESSO PSICOTERAPÊUTICO DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA. **Revista UNINGÁ Review**, v. 34, n. 4, p. 24–37, 30 Dec. 2019.
- CHUNG, H.; FIERRO, A.; PESSOA-MAHANA, C. D. Cannabidiol binding and negative allosteric modulation at the cannabinoid type 1 receptor in the presence of delta-9-tetrahydrocannabinol: An In Silico study. **Plos One**, v. 14, n. 7, p. e0220025, 23 Jul. 2019.
- CILIO, M. R.; THIELE, E. A.; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, p. 787–790, Jun. 2014.
- CROONENBERGHS, J. et al. Activation of the inflammatory response system in autism. **Neuropsychobiology**, v. 45, n. 1, p. 1–6, 2002.

DAVELA, J.; ALMEIDA, J. Y. TDAH: revisão bibliográfica sobre definição, diagnóstico e intervenção. p. 25–25, 2016.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **Lancet Neurology**, v. 15, n. 3, p. 270–278, Mar. 2016.

DE OLIVEIRA, A. L. M.; SHECAIRA, T. P. Transtorno do espectro autista e tratamento com canabidiol: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 39445–39459, 2021.

DE OLIVEIRA, E. H. A. et al. MAPEAMENTO TECNOLÓGICO DO CANABIDIOL (CBD) PARA FINALIDADES FARMACÊUTICAS NO BRASIL. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 900, 30 Sep. 2018.

DE PETROCELLIS, L. et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1479–1494, Aug. 2011.

DE SOUZA, B. C.; CASAGRANDE, A. B. Efetividade do uso do Canabidiol no tratamentos de comorbidades relacionadas ao transtorno do espectro autista. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 74803–74806, 2020.

ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. **Plos One**, v. 6, n. 12, p. e28668, 5 Dec. 2011.

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. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1145, 31 Oct. 2019.

FRAGOSO, Y. D.; CARRA, A.; MACIAS, M. A. Cannabis and multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 8, p. 849–854, Aug. 2020.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. et al. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, 19 Nov. 2020.

GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, 2 Jul. 2020.

GEVEZOVA, M. et al. Inflammation and mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets**, v. 19, n. 5, p. 320–333, 2020.

GOMES, T. M. et al. Epigenetics and the endocannabinoid system signaling: An intricate interplay modulating neurodevelopment. **Pharmacological Research**, v. 162, p. 105237, Dec. 2020.

GONCA, E.; DARICI, F. The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. **Journal of**

- cardiovascular pharmacology and therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 76–83, Jan. 2015.
- GONÇALVES, G. Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. **Uningá Review Journal**, v. 20, n. 1, 2014.
- GRAÇA, M. C. S. Canabinóides: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica. **Canabinóides: estrutura química, efeitos farmacológicos e utilização terapêutica**, 2020.
- GRACZYK, M.; ŁUKOWICZ, M.; DZIERZANOWSKI, T. Prospects for the use of cannabinoids in psychiatric disorders. **Frontiers in psychiatry**, v. 12, p. 620073, 12 Mar. 2021.
- GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A. L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 15, n. 2, p. 233–238, Jun. 2017.
- GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 319–334, Jan. 2008.
- GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. **British Journal of Pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1447–1463, Aug. 2011.
- GURGEL, H. L. DE C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, n. 3, p. 283–295, Sep. 2019.
- HASKÓ, G.; CRONSTEIN, B. N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. **Trends in Immunology**, v. 25, n. 1, p. 33–39, Jan. 2004.
- HIND, W. H.; ENGLAND, T. J.; O’SULLIVAN, S. E. Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT $1A$ receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 173, n. 5, p. 815–825, Mar. 2016.
- HODGES, H.; FEALKO, C.; SOARES, N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. **Translational pediatrics**, v. 9, n. Suppl 1, p. S55–S65, Feb. 2020.
- HORVÁTH, B. et al. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. **The American Journal of Pathology**, v. 180, n. 2, p. 432–442, Feb. 2012.
- HOWE, K. et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 498–503, 25 Apr. 2013.
- HOWLETT, A. C.; BLUME, L. C.; DALTON, G. D. CB(1) cannabinoid receptors and their associated proteins. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 14, p. 1382–1393, 2010.
- HUESTIS, M. A. Human cannabinoid pharmacokinetics. **Chemistry & Biodiversity**,

v. 4, n. 8, p. 1770–1804, Aug. 2007.

HULBERT, S. W.; JIANG, Y. H. Monogenic mouse models of autism spectrum disorders: Common mechanisms and missing links. **Neuroscience**, v. 321, p. 3–23, 3 May 2016.

HYMAN, S. L. et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. **Pediatrics**, v. 145, n. 1, Jan. 2020.

IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress in lipid research**, v. 62, p. 107–128, 7 Mar. 2016.

IBEAS BIH, C. et al. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 699–730, Oct. 2015.

IDRING, S. et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 107–115, Feb. 2014.

JIANG, R. et al. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 28, n. 4, p. 332–338, 15 Jan. 2013.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. **Nervous child**, v. 2, n. 3, p. 217–250, 1943.

KARHSON, D. S. et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. **Molecular autism**, v. 9, p. 18, 12 Mar. 2018.

KATAOKA, S. et al. Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 91–103, Feb. 2013.

KAUR, C.; LING, E.-A. Antioxidants and neuroprotection in the adult and developing central nervous system. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 29, p. 3068–3080, 2008.

KING, C. D. et al. UDP-glucuronosyltransferases. **Current Drug Metabolism**, v. 1, n. 2, p. 143–161, Sep. 2000.

KLEIN, T. W. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. **Nature Reviews. Immunology**, v. 5, n. 5, p. 400–411, May 2005.

KOZELA, E. et al. Cannabinoids Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF-kappaB and interferon-beta/STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 3, p. 1616–1626, 15 Jan. 2010.

KUNOS, G.; TAM, J. The case for peripheral CB1 receptor blockade in the treatment of visceral obesity and its cardiometabolic complications. **British journal of pharmacology**, v. 163, n. 7, p. 1423–1431, 2011.

- LAMAS, B. S.; AMAMIA, T. S. O uso do Canabidiol no tratamento do Transtorno do Espectro Autista: o que há de evidência? 15 Feb. 2021.
- LAMBERT, P. A. et al. [Dipropylacetamide in the treatment of manic-depressive psychosis]. **L'Encephale**, v. 1, n. 1, p. 25–31, 1975.
- LAUCKNER, J. E. et al. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 7, p. 2699–2704, 19 Feb. 2008.
- LEWEKE, F. M. et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational psychiatry**, v. 2, p. e94, 20 Mar. 2012.
- LI, H.-L. An archaeological and historical account of cannabis in China. **Economic botany**, v. 28, n. 4, p. 437–448, Oct. 1973.
- LORD, C. et al. Autism spectrum disorder. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 508–520, 11 Aug. 2018.
- LÖSCHER, W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. **CNS Drugs**, v. 16, n. 10, p. 669–694, 2002.
- LUBOTZKY, A. Cannabidiol Based Medical Cannabis in Children with Autism- a Retrospective Feasibility Study (P3.318). **Neurology**, v. 90, n. 15 Supplement, 2018.
- LU, H.-C.; MACKIE, K. Review of the endocannabinoid system. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 6, n. 6, p. 607–615, Jun. 2021.
- LYALL, K. et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. **Annual review of public health**, v. 38, p. 81–102, 20 Mar. 2017.
- MANDY, W.; LAI, M.-C. Towards sex- and gender-informed autism research. **Autism: the International Journal of Research and Practice**, v. 21, n. 6, p. 643–645, Aug. 2017.
- MARCO, E. M.; LAVIOLA, G. The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. **Journal of Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 150–163, Jan. 2012.
- MARSICANO, G.; LUTZ, B. Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 29, n. 3 Suppl, p. 27–46, 2006.
- MASI, A. et al. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. **Neuroscience Bulletin**, v. 33, n. 2, p. 183–193, Apr. 2017.
- MATOS, R. L. A. et al. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. **Revista Virtual de Química**, p. 786–814, 2017.
- MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.

79, p. 75–90, Jul. 2019.

MCPARTLAND, J. M. et al. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 3, p. 737–753, Feb. 2015.

MEADOR, K. J. et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 16, p. 1597–1605, 16 Apr. 2009.

MECHA, M. et al. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. **Neurobiology of Disease**, v. 59, p. 141–150, Nov. 2013.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A.; GALLILY, R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 11 Suppl, p. 11S-19S, Nov. 2002.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Psychology**, v. 64, p. 21–47, 2013.

MECHOULAM, R. [Endocannabinoids and psychiatric disorders: the road ahead]. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 32 Suppl 1, p. S5-6, May 2010.

MELTZER, A.; VAN DE WATER, J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 284–298, Jan. 2017.

MILLAR, S. A. et al. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 1365, 26 Nov. 2018.

MINELLA, F. C. O.; LINARTEVICH, V. F. Efeitos do canabidiol nos sinais e comorbidades do transtorno do espectro autista. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e64101018607, 5 Aug. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **TEA: saiba o que é o Transtorno do Espectro Autista e como o SUS tem dado assistência a pacientes e familiares — Português (Brasil)**. Available at:

<<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/tea-saiba-o-que-e-o-transtorno-do-espectro-autista-e-como-o-sus-tem-dado-assistencia-a-pacientes-e-familiares>>. Accessed: 23 May. 2022.

MOLDRICH, R. X. et al. Inhibition of histone deacetylase in utero causes sociability deficits in postnatal mice. **Behavioural Brain Research**, v. 257, p. 253–264, 15 Nov. 2013.

MORALES, P.; HURST, D. P.; REGGIO, P. H. Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. **Progress in the chemistry of organic natural products**, v. 103, p. 103–131, 2017.

MOSTAFAVI, M.; GAITANIS, J. Autism spectrum disorder and medical cannabis: review and clinical experience. **Seminars in pediatric neurology**, v. 35, p. 100833,

Oct. 2020.

MOTA, D. M. et al. Uso terapêutico de produtos à base de canabidiol no Brasil: estudo descritivo, 2014–2017. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 7, n. 4, p. 26, 29 Nov. 2019.

MULLER, C.; MORALES, P.; REGGIO, P. H. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, p. 487, 2018.

NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2017 (ED.). **The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of ... - National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda - Google Livros**. [s.l: s.n.].

NETWORK, I. A. IAN research findings: Special diets. **IAN Research Reports: Kennedy Krieger Institute, November 11, 2008**.

NEWSCHAFFER, C. J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. **Annual review of public health**, v. 28, p. 235–258, 2007.

NEZGOVOROVA, V. et al. Potential of cannabinoids as treatments for autism spectrum disorders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 137, p. 194–201, May 2021.

NICOLINI, C.; FAHNESTOCK, M. The valproic acid-induced rodent model of autism. **Experimental Neurology**, v. 299, n. Pt A, p. 217–227, Jan. 2018.

NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. suppl 1, p. s39–s46, May 2006.

O'REILLY, C.; LEWIS, J. D.; ELSABBAGH, M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. **Plos One**, v. 12, n. 5, p. e0175870, 3 May 2017.

OLIVEIRA, H. A. ESTUDO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E TERAPÊUTICAS DO ÓLEO DE CANABIDIOL EXTRAÍDO DA PLANTA Cannabis Sativa. 2022.

OPAS/OMS. **Transtorno do espectro autista - OPAS/OMS**. Available at: <<https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>>. Accessed: 24 May. 2022.

ORGANIZATION, W. H. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. **ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision**, 2004.

ORNOY, A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? **Reproductive Toxicology**, v. 28, n. 1, p. 1–10, Jul. 2009.

PACHER, P.; KUNOS, G. Modulating the endocannabinoid system in human health

and disease--successes and failures. **The FEBS Journal**, v. 280, n. 9, p. 1918–1943, May 2013.

PACHER, P. et al. Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease: therapeutic potential and limitations. **Hypertension**, v. 52, n. 4, p. 601–607, Oct. 2008.

PAOLICELLI, R. C. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. **Science**, v. 333, n. 6048, p. 1456–1458, 9 Sep. 2011.

PELLATI, F. et al. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. **BioMed research international**, v. 2018, p. 1691428, 4 Dec. 2018.

PERUCCA, E.; BIALER, M. Critical aspects affecting cannabidiol oral bioavailability and metabolic elimination, and related clinical implications. **CNS Drugs**, v. 34, n. 8, p. 795–800, Aug. 2020.

PEYRAVIAN, N. et al. Cannabidiol as a novel therapeutic for immune modulation. **ImmunoTargets and therapy**, v. 9, p. 131–140, 18 Aug. 2020.

PIETROPAOLO, S.; MARSICANO, G. The role of the endocannabinoid system as a therapeutic target for autism spectrum disorder: Lessons from behavioral studies on mouse models. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 132, p. 664–678, Jan. 2022.

POLEG, S. et al. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 89, p. 90–96, 8 Mar. 2019.

PRATA, J. et al. The contribution of inflammation to autism spectrum disorders: recent clinical evidence. **Methods in Molecular Biology**, v. 2011, p. 493–510, 2019.

RASALAM, A. D. et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 47, n. 8, p. 551–555, Aug. 2005.

REA, V.; VAN RAAJ, T. J. Using zebrafish to model autism spectrum disorder: A comparison of ASD risk genes between zebrafish and their mammalian counterparts. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 13, p. 575575, 11 Nov. 2020.

RIBEIRO, A. et al. Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. **European Journal of Pharmacology**, v. 678, n. 1–3, p. 78–85, 5 Mar. 2012.

ROCK, E. M. et al. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 8, p. 2620–2634, Apr. 2012.

RUBINO, T.; ZAMBERLETTI, E.; PAROLARO, D. Endocannabinoids and mental

- disorders. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 231, p. 261–283, 2015.
- RUSSO, E. B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, n. Pt B, p. 292–297, May 2017.
- SALGADO, C. A.; CASTELLANOS, D. Autism spectrum disorder and cannabidiol: have we seen this movie before? **Global pediatric health**, v. 5, p. 2333794X18815412, 29 Nov. 2018.
- SANCHACK, K. E.; THOMAS, C. A. Autism spectrum disorder: primary care principles. **American Family Physician**, v. 94, n. 12, p. 972–979, 15 Dec. 2016.
- SANDIN, S. et al. The familial risk of autism. **The Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 17, p. 1770–1777, 7 May 2014.
- SANTOS, R. DOS. Um panorama sobre a maconha. [n.d.].
- SCHIAVON, A. P. et al. Protective effects of cannabidiol against hippocampal cell death and cognitive impairment induced by bilateral common carotid artery occlusion in mice. **Neurotoxicity Research**, v. 26, n. 4, p. 307–316, Nov. 2014.
- SCHLICKMANN, E.; FORTUNATO, J. J. O uso de ácido valproico para a indução de modelos animais de autismo: uma revisão. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 62, n. 2, p. 151–159, Jun. 2013.
- SCHONHOFEN, P. et al. Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System. **CNS Drugs**, v. 32, n. 8, p. 697–712, Aug. 2018.
- SELTZER, E. S. et al. Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. **Cancers**, v. 12, n. 11, 30 Oct. 2020.
- SGRITTA, M. et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. **Neuron**, v. 101, n. 2, p. 246–259.e6, 16 Jan. 2019.
- SHAMS, S. et al. The zebrafish as a promising tool for modeling human brain disorders: A review based upon an IBNS Symposium. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 85, p. 176–190, Feb. 2018.
- SHAO, Z. et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. **Nature**, v. 540, n. 7634, p. 602–606, 22 Dec. 2016.
- SHARMA, S. R.; GONDA, X.; TARAZI, F. I. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 190, p. 91–104, Oct. 2018.
- SILVEIRA, J. W. et al. Protective effects of cannabidiol on lesion-induced intervertebral disc degeneration. **Plos One**, v. 9, n. 12, p. e113161, 17 Dec. 2014.
- SINISCALCO, D. et al. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 2, 4 Jun. 2018.

SKELLEY, J. W. et al. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. **Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA**, v. 60, n. 1, p. 253–261, 2020.

SMERIGLIO, A. et al. Inhibition of aldose reductase activity by Cannabis sativa chemotypes extracts with high content of cannabidiol or cannabigerol. **Fitoterapia**, v. 127, p. 101–108, Jun. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Diagnóstico precoce para o Transtorno do Espectro do Autismo é tema de novo documento do DC de Desenvolvimento e Comportamento - SBP**. Available at: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/diagnostico-precoce-para-o-transtorno-do-espectro-do-autismo-e-tema-de-novo-documento-do-dc-de-desenvolvimento-e-comportamento/>>. Accessed: 22 Dec. 2022.

ST-HILAIRE, S. et al. An ecological study on childhood autism. **International Journal of Health Geographics**, v. 11, p. 44, 11 Oct. 2012.

STOUT, S. M.; CIMINO, N. M. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. **Drug Metabolism Reviews**, v. 46, n. 1, p. 86–95, Feb. 2014.

TERTULIANO, P. H. A.; PEREIRA, I. C.; ROCHA SOBRINHO, H. M. O uso de canabidiol como terapia complementar no transtorno do espectro autista. **REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS**, v. 7, n. 18, 12 Jul. 2021.

THAM, M. et al. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 10, p. 1455–1469, May 2019.

THEOHARIDES, T. C. et al. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. **Translational psychiatry**, v. 6, n. 6, p. e844, 28 Jun. 2016.

TROPEPE, V.; SIVE, H. L. Can zebrafish be used as a model to study the neurodevelopmental causes of autism? **Genes, Brain, and Behavior**, v. 2, n. 5, p. 268–281, Oct. 2003.

TURU, G.; HUNYADY, L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 44, n. 2, p. 75–85, Feb. 2010.

VANDOLAH, H. J.; BAUER, B. A.; MAUCK, K. F. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 9, p. 1840–1851, Sep. 2019.

VIANA, A. C. V. et al. **Autismo: uma revisão integrativa**. Available at: <<http://143.202.53.158/index.php/sausedinamica/article/view/40/43>>. Accessed: 23 May. 2022.

WEI, D. et al. Enhancement of Anandamide-Mediated Endocannabinoid Signaling Corrects Autism-Related Social Impairment. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 1, n. 1, p. 81–89, 1 Feb. 2016.

WILLIAMS, K.; WRAY, J. A.; WHEELER, D. M. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2012, n. 4, p. CD003495, 18 Apr. 2012.

WULLIMANN, M. F. Secondary neurogenesis and telencephalic organization in zebrafish and mice: a brief review. **Integrative zoology**, v. 4, n. 1, p. 123–133, Mar. 2009.

XIONG, W. et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 6, p. 1121–1134, 4 Jun. 2012.

ZAMBERLETTI, E.; GABAGLIO, M.; PAROLARO, D. The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, 7 Sep. 2017.

ZAMBERLETTI, E.; RUBINO, T.; PAROLARO, D. Therapeutic potential of cannabidivarin for epilepsy and autism spectrum disorder. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 226, p. 107878, Oct. 2021.

ZGAIR, A. et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. **American journal of translational research**, v. 8, n. 8, p. 3448–3459, 15 Aug. 2016.

ZGAIR, A. et al. Oral administration of cannabis with lipids leads to high levels of cannabinoids in the intestinal lymphatic system and prominent immunomodulation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 14542, 6 Nov. 2017.

ZHANG, R. X. et al. Nanoparticulate Drug Delivery Strategies to Address Intestinal Cytochrome P450 CYP3A4 Metabolism towards Personalized Medicine. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, 16 Aug. 2021.

ZHAN, Y. et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 400–406, Mar. 2014.

ZOU, M. et al. Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder. **Open biology**, v. 11, n. 2, p. 200306, 3 Feb. 2021.

ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, 13 Mar. 2018.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153–157, Jun. 2006.

ZUARDI, A. W. et al. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 32, p. 5131–5140, 2012.