

Uso de cannabidiol en el tratamiento del autismo, revisión de la literatura y perspectivas futuras

Use of cannabidiol in the treatment of autism, review of the literature and future perspectives

Uso de canabidiol no tratamento de autismo, uma revisão de literatura e perspectivas futuras

Recibido: 05/05/2023 | Revisado: 03/03/2024 | Aceptado: 12/03/2024 | Publicado: 15/03/2024

Jean Colacite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2049-7029>
Descomplica UniAmérica Centro Universitário, Brasil
Universidade Federal do Paraná, Brasil
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: jeancolacite@gmail.com

Nicole Melo Calixto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6277-4103>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: nicolemelocalixto@gmail.com

Lais Picinin Bittencourt Rech

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8268-3498>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: laispicinin@hotmail.com

Luana Silva Campos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9137-0640>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: luanascampos@gmail.com

Isabela Pedro Lopes Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-9136>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: isabelapedro21@gmail.com

José Orlando Cubas Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4408-3912>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: zezinhocubas@hotmail.com

Liamara Lezan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1702-1022>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: lialezan@gmail.com

Andres Alexander Florentin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4282-7770>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: lialezan@gmail.com

Paula Bueno Castanho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-2398>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: pcastanhomoura@bol.com.br

Carol Andrea Oliveros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8278-3044>
Universidad Privada del Este, Paraguai
E-mail: carolandreamendozaoliveros@gmail.com

Resumen

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son considerados una enfermedad multifactorial, estando asociados a causas genéticas y no genéticas con predominio del desarrollo en la primera infancia y que compromete las esferas cognitiva, social y afectiva, además del propio crecimiento físico. No existen medicamentos específicos para el autismo y se utilizan varios medicamentos para aliviar los síntomas asociados con el TEA, además se tiene muy discusión sobre el uso de lo canabidiol. Este trabajo es una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de comprender más sobre el uso del cannabidiol para ayudar a tratar a los pacientes con TEA. Los resultados encontrados demuestran una fuerte relación entre TEA y el sistema endocannabinoide, especialmente en los receptores CB1 y CB2. La mayoría de los trabajos muestran que el uso de cannabidiol trajo más beneficios que efectos secundarios o reacciones adversas, actuando principalmente en la mejora de los signos y síntomas del TEA. Por lo tanto, se concluye

que es de gran importancia realizar más estudios para aclarar puntos aún oscuros en el uso de cannabidiol en el tratamiento del TEA.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista; *Cannabis sativa*; Tratamiento farmacológico; Receptores.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are considered a multifactorial disease, being associated with genetic and non-genetic causes with a predominance of development in early childhood and that compromises the cognitive, social and affective spheres, in addition to physical growth itself. There are no specific medications for autism and several medications are used to alleviate the symptoms associated with ASD, in addition there is much discussion about the use of cannabidiol. This work is a systematic review of the literature with the aim of understanding more about the use of cannabidiol to help treat patients with ASD. The results found demonstrate a strong relationship between TEA and the endocannabinoid system, especially in the CB1 and CB2 receptors. Most of the works show that the use of cannabidiol brought more benefits than side effects or adverse reactions, acting mainly in the improvement of the signs and symptoms of ASD. Therefore, it is concluded that it is of great importance to carry out more studies to clarify points that are still obscure in the use of cannabidiol in the treatment of ASD.

Keyword: Autism Spectrum Disorder; *Cannabis sativa*; Pharmacological treatment; Receptors.

Resumo

Os Transtornos do Espectro Autista (TEA) são considerados uma doença multifatorial, estando associados a causas genéticas e não genéticas com predominância de desenvolvimento na primeira infância e que compromete as esferas cognitiva, social e afetiva, além do próprio crescimento físico. Não existem medicamentos específicos para o autismo e vários medicamentos são utilizados para aliviar os sintomas associados ao TEA, além disso, muito se discute sobre o uso do canabidiol. Este trabalho é uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de entender mais sobre o uso do canabidiol para auxiliar no tratamento de pacientes com TEA. Os resultados encontrados demonstram uma forte relação entre o TEA e o sistema endocanabinoide, principalmente nos receptores CB1 e CB2. A maioria dos trabalhos mostra que o uso do canabidiol trouxe mais benefícios do que efeitos colaterais ou reações adversas, atuando principalmente na melhora dos sinais e sintomas do TEA. Portanto, conclui-se que é de grande importância a realização de mais estudos para esclarecer pontos ainda obscuros no uso do canabidiol no tratamento do TEA.

Palavras-chave: Transtorno de Espectro Autista; *Cannabis sativa*; Tratamento farmacológico; Receptores.

1. Introducción

Los Trastornos del Espectro Autista actualmente son considerados una enfermedad multifactorial, estando asociados a causas genéticas y no genéticas. Existe gran evidencia de la importancia del componente genético en los TEA, considerando que el mayor riesgo asociado a desarrollar un TEA en los niños es la existencia de familiares que padezcan este trastorno (Isaías, 2019), sendo determinado um transtorno de heterogeneidade clínica (Ferreira, 2020).

El autismo es un trastorno neuropsiquiátrico que se desarrolla en la primera infancia. Es parte de un grupo de condiciones definidas como Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD), también conocido como "trastorno del espectro autista" (Bar-lev Schleider et al., 2019).

El desarrollo neurológico alterado durante el embarazo temprano puede representar una de las causas neuropatológicas del TEA (Silva Junior, 2020)

Según Oliveira e Souza (2021), el desarrollo infantil debe entenderse como un proceso multifactorial, que abarca las esferas cognitiva, social y afectiva, además del propio crecimiento físico.

En las personas con TEA, existe una disminución de la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior; esta disminución está relacionada con una función social más baja en comparación con los niños normales. Aún no existe una conclusión satisfactoria y patognomónica sobre la neurobiología de los TEA en niños; los cambios neurofuncionales más comunes en los TEA están relacionados con las redes cerebelosas y las células de Purkinje (Chayasirisobhon, 2019; Oliveira & Souza, 2021).

Para que, si realice el diagnóstico, si deben afectar tres dominios, a saber: Interacción social, comunicación e intereses restringidos y patrones de comportamiento estereotipados que pueden incluir movimientos y manierismos estereotipados. La interacción social suele verse afectada por dificultades en la comunicación verbal y no verbal, o incluso por la falta de interés

del individuo por comunicarse. Los déficits en dichos dominios pueden conducir a la incapacitación del individuo afectado (Silva & Coelho, 2021).

Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que un promedio de uno de cada 160 niños tiene un trastorno del espectro autista, esta prevalencia en muchos países de bajos y medianos ingresos es hasta ahora desconocida. Los estudios epidemiológicos de los últimos 50 años muestran que la prevalencia parece haber aumentado a nivel mundial (OPAS, 2024).

En Brasil, no hay estadísticas actualizadas, pero en 2010, cerca de 500.000 personas tenían autismo en Brasil, donde hay una diferencia sustancial en la prevalencia entre géneros, 1 en 42 para hombres y 1 en 189 para mujeres. La incidencia en hermanos de niños ya diagnosticados de TEA es del 18,7%. Las estadísticas de otros países de América del Sur, como Paraguay y Argentina, también están desactualizadas (Silva Junior, 2020).

Con relación al tratamiento no farmacológico es de gran importancia, el paciente debe recibir atención terapéutica multidisciplinaria, como logopedas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, psicólogos, trabajadores sociales y, cuando sea posible, un educador físico (Oliveira & Pottker, 2019).

No existen medicamentos específicos para el autismo, pero se pueden recetar algunos medicamentos para reducir los síntomas (Oliveira & Pottker, 2019).

Según Lima et al. (2023) se utilizan varios medicamentos para aliviar los síntomas asociados con el TEA, como los estimulantes (utilizados para los síntomas del TDAH); antidepresivos/ansiolíticos inhibidores de la recaptación de serotonina (depresión, agresividad, irritabilidad, ansiedad, etc.); antipsicóticos (reducción de conductas repetitivas y autoagresivas, retraimiento y agresividad); y estabilizadores del estado de ánimo. Risperidona, Clonazepam, Diazepam, Fluoxetina, Sertralina, Ritalin, Ácido Valproico son algunos medicamentos utilizados y tienen como efectos secundarios insomnio o somnolencia, pérdida de apetito, irritabilidad, agresividad, dolor de cabeza, aumento de peso y disfunción sexual, entre otros.

Los estudios actuales en el área de la investigación científica demuestran una posibilidad para el tratamiento del trastorno del espectro autista (TEA), con cannabidiol, que se está reportando como una alternativa con gran tolerancia, siendo segura y lo más importante eficaz en el alivio de síntomas como las convulsiones, estereotipos, depresión, inquietud y agresividad (Oliveira & Souza, 2021)

En vista de lo anterior, el objetivo principal del siguiente trabajo fue realizar una revisión integradora de los estudios actuales respecto al uso del cannabidiol en el tratamiento del autismo.

2. Materiales y Métodos

Para un enfoque más completo, se aplicó el método de revisión integradora, que tiene como objetivo sintetizar los resultados obtenidos en la investigación sobre un tema, en un orden sistemático, forma clara y comprensiva, constituyendo así un cuerpo de conocimiento (Ercole et al., 2014).

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica relacionada con el uso terapéutico del cannabidiol en el tratamiento TEA. El estudio se centró en análisis sobre la epidemiología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento del autismo, siendo la metodología adaptada de Lima et al. (2023).

La pesquisa fue realizada utilizando como bases de datos la Electrónica Científica Biblioteca en línea (SciELO), PubMed y Literatura Latinoamericana y Caribeña en Ciencias de la Salud (LILACs).

2.1 Los criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de las publicaciones consideradas en el estudio fueron el idioma (artículos en inglés, español y portugués), el diseño del estudio (registros de estudios en los países de América del Sur, con énfasis: Argentina, Brasil y Paraguay, el recuento temporal donde se utilizó artículos publicados en período 2013-2023).

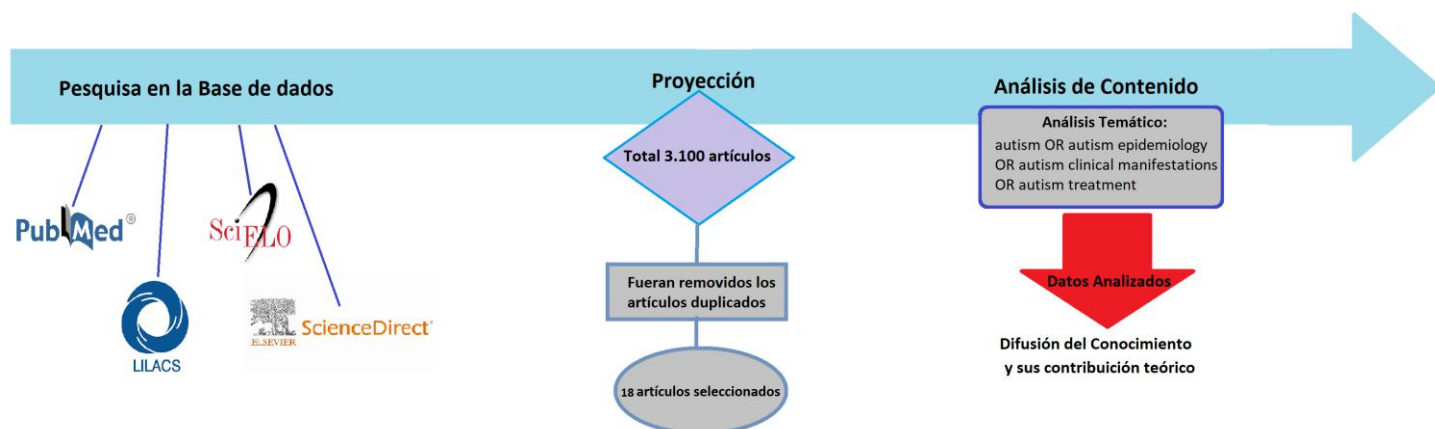
2.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda en PubMed se utilizó la siguiente estrategia: [(autism OR autism epidemiology OR autism clinical manifestations OR autism treatment) AND South American AND Argentina AND Brasil AND Paraguay], los cuales fueron seleccionados en base a revisiones sistemáticas previas sobre el tema. En Science Direct, Scielo y LILACs se utilizaron la siguiente estrategia de búsqueda, empleando el descriptores: “autism”, “autism epidemiology”, “autism clinical manifestations”, “autism treatment” y “autismo South American”.

3. Resultados

En el presente trabajo se identificaron un total de 3.100 artículos, de los cuales 3.000 artículos en PubMed, 254 artículos en Science Direct y 25 artículos en LILACs (Figura 1), de los cuales se eliminaron los artículos por estar duplicados y no corresponderse con estudios enfocados al tema de interés, resultando en la selección de 08 artículos (Tabla 1).

Figura 1 - Métodos de selección de los estudios incluidos en la Revisión de 2015-2022.



Fuente: Autores.

Tabla 1 - Principales documentos utilizados para la construcción de la Discusión y Resultados separados por autores, año, título y lugar de publicación.

Autores	Año	Título	Lugar de publicación
Mojdeh Mostafavi, John Gaitanis	2020	Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review & Clinical Experience	Seminars in Pediatric Neurology
Erica Zamberletti, Marina Gabaglio, Daniela Parolaro	2017	The Endocannabinoid System and Autism Spectrum Disorders: Insights from Animal Models	International journal of molecular sciences
Allyn C. Howlett, Lawrence C. Blume, George D. Dalton	2010	Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins	Current medicinal chemistry
Don Weia, DaYeon Leea, Conor D. Coxa, Carley A. Karstena, Olga Peñagarikanob, Daniel H. Geschwindc, Christine M. Galla, Daniele Piomelli	2015	Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward	Proceedings of the National Academy of Sciences
Charlotte M Pretzsch, Bogdan Voinescu, Maria A Mendez, Robert Wichers, Laura Ajram, Glynis Ivin, Martin Heasman, Steven Williams, Declan GM Murphy, Eileen Daly e Gráinne M McAlonan	2019	The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)	Journal of Psychopharmacology
Ramkumar Aishworiya, Tatiana Valica, Randi Hagerman, Bibiana Restrepo	2022	An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder	Neurotherapeutics
Shani Poleg, Pavel Golubchik, Daniel Offen, Abraham Weizman	2018	Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder	Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

Fuente: Autores.

4. Discusión

4.1 Relación entre TEA y el sistema endocannabinoide

Zamberletti et al. (2017) demostraron en sus estudios la relación entre el TEA y el sistema Endocannabinoide (EC), que es un neuromodulador de las respuestas emocionales, la reactividad conductual y la interacción social.

Hay dos endocannabinoides fundamentales involucrados en la EC, la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG), los cuales se producen según su necesidad, luego de su producción y liberación en la membrana plasmática postsináptica, los endocannabinoides se unen a CB1 o CB2 receptores. Los llamados receptores CB1 se expresan principalmente en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en los ganglios basales, el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral, siendo importantes en el proceso de aprendizaje y memoria, y ligados a la anandamida modulan la recompensa social. (Howlett et al., 2010; Mostafavi & Gaitanis, 2020; Wei et al., 2015) mientras que los receptores CB2 se expresan principalmente en tejidos involucrados con el sistema inmunitario (Mostafavi & Gaitanis, 2020).

El vínculo que se da entre el TEA y la EC se debe a que los niveles de AEA son más bajos en pacientes con TEA en comparación con pacientes sin el trastorno (Karhson et al., 2018). Dado lo anterior, es posible pensar que el uso de cannabidiol puede considerarse como una alternativa de tratamiento para pacientes con TEA.

La relación entre los receptores relacionados con el TEA y su unión al cannabidiol y la mejora de los síntomas relacionados con el trastorno muestra que se está desarrollando un camino prometedor y promete perspectivas futuras positivas.

4.2 Acción farmacológica del cannabidiol

En estudios preclínicos con el uso potencial del cannabis y su principal componente no intoxicante, el cannabidiol (CBD), presentó una gama de acciones para el tratamiento del autismo, a saber: converger en una modulación de la excitación e inhibición cerebral. Una de las acciones importantes redujo la expresión de los receptores GABA. De manera similar, niveles reducidos tanto de ácido glutámico descarboxilasa (una enzima responsable de la conversión de glutamato en GABA) como de células inhibitoras de Purkinje, entre pacientes adolescentes y adultos (Aishworiya et al., 2022; Aran et al., 2021; Poleg et al., 2019; Pretzsch et al., 2019).

Además de las acciones moleculares antes mencionadas, el CBD tiene efectos neuromoduladores y neuroprotectores a través de una serie de mecanismos, potenciando las vías antiinflamatorias, mejorando la función mitocondrial, estimulando los receptores 5HT1A y aumentando los niveles de anandamida (Aishworiya et al., 2022).

En otro modelo de tratamiento con CBD y tetrahidrocannabinol (THC), los beneficios observados fueron la reducción de episodios de irritabilidad, trastornos del sueño, rabietas y ansiedad en pacientes autistas (Bar-Lev Schleider et al., 2019; Poleg et al., 2019). También de acuerdo con la investigación realizada con 53 individuos con TEA, que no utilizaron CBD oral (1:20THC/CBD) durante 66 días, resultando en mejor en síntomas de automutilación, ansiedad, hiperactividad y dificultad para dormir, sin embargo, presentaron resultados diferentes a los observados en tratamiento convencional (Barchel et al., 2019).

Los numerosos resultados presentados en las publicaciones más recientes muestran que el cannabidiol ha presentado varias acciones farmacológicas en diferentes sistemas, células y receptores, esto muestra un gran potencial farmacológico del cannabidiol, pero este hecho también muestra que se necesitan muchos más estudios para concluir la farmacología de cannabidiol.

4.3 Efectos secundarios y reacciones adversas del cannabidiol

En cuanto a la seguridad del tratamiento con componentes de CBD en un estudio realizado por Aran et al. (2021), los padres y tutores de los participantes fueron los responsables de informar cualquier presencia de efectos adversos en cada visita del estudio. Los EA se clasificaron como leves (presencia de síntomas no problemáticos), moderados (síntomas problemáticos que requieren una disminución de la dosis del fármaco estudiado) o graves (requiere intervención médica). Durante los 3 meses de tratamiento no hubo informes de eventos adversos graves, y los eventos comunes informados fueron somnolencia, cansancio, pérdida de peso, pérdida de apetito, euforia y ansiedad (Aran et al., 2021; Fleury-Teixeira et al., 2019).

Las limitaciones relacionadas con el uso de CBD en el tratamiento del autismo son difíciles de calificar, porque los estudios actuales se adoptan en pacientes en tratamiento a corto plazo (Pretzsch et al., 2019).

Por lo tanto, son necesarias nuevas investigaciones con repetición de metodologías o nuevos esquemas terapéuticos para evaluar los efectos adversos de la administración crónica de estas sustancias y si la respuesta aguda puede ayudar a predecir el impacto del tratamiento sostenido.

5. Consideraciones Finales

Ante las numerosas evidencias presentadas por diferentes estudios realizados a nivel mundial sobre de las propiedades terapéuticas del cannabidiol, una sustancia derivada del cannabis sativa, en el tratamiento del trastorno del espectro autista y sus principales signos y síntomas, se puede concluir que existe un potencial de acción relevante ante diversos síntomas, como hiperactividad, agresividad e incluso estereotipias, además de actuar sobre otras comorbilidades, tales como trastornos

relacionados con el sueño, convulsiones, entre otros, demostrando su relevante importancia para mantener la calidad de vida de los pacientes con autismo.

Otro hecho relevante observado unánimemente en los estudios es que existe una gran necesidad que se lleven a cabo estudios más específicos y profundos sobre el CBD, así como sobre otros cannabinoides, para probar aún más los beneficios y aclarar los posibles efectos secundarios y reacciones adversas que pueden surgir del uso de CBD. Finalmente, es importante enfatizar que también se deben llevar a cabo investigaciones fitoquímicas y de aislamiento y purificación más avanzadas en un intento de aclarar la proporción de la fracción o parte fitoquímica que se puede usar de manera segura o incluso modificar estructuralmente en un intento de minimizar los efectos secundarios y reacciones adversas, así como mejorar el potencial de acción farmacológica.

Sin embargo, es de gran importancia que la comunidad científica realice estudios con mayor número de población y de mayor duración para verificar si pueden existir efectos diferentes entre poblaciones de distribución mundial, teniendo en cuenta sus diferentes razas y etnias, además de evaluar la posibilidad de posibles efectos secundarios significativos para los pacientes que utilizarán cannabidiol a largo plazo.

Referencias

- Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R., & Restrepo, B. (2022). An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*, 19(1), 248–262. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>
- Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., Shmueli, D., Golan, D., & Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>
- Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Saban, N., Meiri, G., & Novack, V. (2019). Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Scientific Reports*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>
- Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., Koren, G., & Berkovitch, M. (2019). Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Co-morbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JAN), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>
- Chayasirisobhon, S. (2019). Cannabis and neuropsychiatric disorders: An updated review. *Acta Neurologica Taiwanica*, 28(2), 27–39.
- Silva Junior, E. A. (2020). *Avaliação Da Eficácia E Segurança Do Extrato De Cannabis Rico Em Canabidiol Em Crianças Com O Transtorno Do Espectro Autista: "Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego E Placebo Controlado."* 149.
- Ferreira, C. I. R. (2020). *Etiologia e Fisiopatologia da Perturbação do Espectro do Autismo-Revisão Narrativa da Literatura*. 36.
- Fleury-Teixeira, P., Caixeta, F. V., Da Silva, L. C. R., Brasil-Neto, J. P., & Malcher-Lopes, R. (2019). Effects of cbd-enriched cannabis sativa extract on autism spectrum disorder symptoms: An observational study of 18 participants undergoing compassionate use. *Frontiers in Neurology*, 10(OCT), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145>
- Howlett, A., Blume, L., & Dalton, G. (2010). CB1 Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins. *Current Medicinal Chemistry*, 17(14), 1382–1393. <https://doi.org/10.2174/092986710790980023>
- Karhson, D. S., Krasinska, K. M., Dallaire, J. A., Libove, R. A., Phillips, J. M., Chien, A. S., Garner, J. P., Hardan, A. Y., & Parker, K. J. (2018). Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 9(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0203-y>
- Lima, L. R., Alencar, G. S. B. C., Dutra, T. C. G., Bezerra, C. M. F. M. C., Lima, J. B., Gusmao, E. E. S., Costa, E. L., Silva, A. C. V., Trabulsi, R. K., Nicolau, A. D. M. F., Lopes, A. S. V., & New York, B. B. C. C. (2023). Avaliação dos benefícios do uso de canabidiol no tratamento de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). *Brazilian Journal of Health Review*, 6(4), 17665–17680. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-284>
- Mostafavi, M., & Gaitanis, J. (2020). Autism Spectrum Disorder and Medical Cannabis: Review and Clinical Experience. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100833. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100833>
- Oliveira, A. D. C., & Pottker, C. A. (2019). Considerações Sobre O Canabidiol No Processo Psicoterapêutico De Crianças Com Transtorno Do Espectro Autista. *Revista UNINGÁ Review*, 34(4), 24–37. <https://doi.org/10.46311/2178-2571.34.4.024-037>
- Oliveira, C. R.A., & Souza, J. C. (2021). Neurobiologia do autismo infantil. *Research, Society and Development*, 10(1), e11910111495. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11495>
- Organización Pan-americana de la Salud - OPAS (2024, 08 de febrero). <https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista#:~:text=Estima%2Dse%20que%2C%20em%20todo>
- Poleg, S., Golubchik, P., Offen, D., & Weizman, A. (2019). Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.030>

Pretzsch, C. M., Voinescu, B., Mendez, M. A., Wichers, R., Ajram, L., Ivin, G., Heasman, M., Williams, S., Murphy, D. G. M., Daly, E., & McAlonan, G. M. (2019). The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *Journal of Psychopharmacology*, *33*(9), 1141–1148. <https://doi.org/10.1177/0269881119858306>

Silva, W. M., & Coelho, A. T. C. B. (2021). O processo de aquisição de linguagem para a criança com transtorno do espectro autista: artigo de revisão. *Research, Society and Development*, *10*(1), e15010111584. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11584>

Wei, D., Lee, D. Y., Cox, C. D., Karsten, C. A., Penagarikano, O., Geschwind, D. H., Gall, C. M., & Piomelli, D. (2015). Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(45), 14084–14089. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509795112>

Zamberletti, E., Gabaglio, M., & Parolaro, D. (2017). The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: Insights from animal models. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms18091916>