



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA SOCIAL

Amanda Gleiciane de Lima Oliveira

EFEITOS AGUDOS DO EXTRACTO RICO EM CDB NA SENSIBILIDADE AO
CONTRASTE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ESTUDO DE CASO

João Pessoa – PB

Dezembro de 2023

Amanda Gleiciane de Lima Oliveira

EFEITOS AGUDOS DO EXTRACTO RICO EM CDB NA SENSIBILIDADE AO
CONTRASTE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ESTUDO DE CASO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psicologia Social da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do Prof. Dr. Natanael Antonio dos Santos e Co-orientação da Professora Dra. Katy Lísias Gondim Dias de Albuquerque, como requisito para obtenção do título de Mestre.

João Pessoa – PB

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

O48e Oliveira, Amanda Gleiciane de Lima.

Efeitos agudos do extrato rico em CDB na sensibilidade ao contraste no transtorno do espectro autista : um estudo de caso / Amanda Gleiciane de Lima Oliveira. - João Pessoa, 2023.

49 f. : il.

Orientação: Natanael Antônio dos Santos.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Transtorno do espectro do autismo. 2. Canabidiol. 3. Funcionamento social. 4. Funções visuais básicas. 5. Função de sensibilidade ao contraste. I. Santos, Natanael Antônio dos. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.896(043)



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos quinze dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e três, de modo remoto através do Google Meet, reuniram-se em solenidade pública os membros da comissão designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Psicologia Social (CCHLA/UFPB), para a defesa de Dissertação da aluna **AMANDA GLEICIANE DE LIMA OLIVEIRA**, matrícula 20211012910, CPF: 074.783.265-01, a orientanda. Foram componentes da banca examinadora: Prof. Dr. **NATANAEL ANTONIO DOS SANTOS** (UFPB, Orientador, CPF: 497.693.674-00), Prof. Dr. **CARLOS EDUARDO PIMENTEL** (UFPB, Membro Interno ao Programa, CPF: 023.802.314-19), Prof. Dr. **THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES** (UFPB, Membro Externo ao Programa, CPF: 060.835.884-30) e Prof. Dr. **MICHAEL JACKSON OLIVEIRA DE ANDRADE** (UEMG, Membro externo à instituição, CPF: 062.264.274-00). Na cerimônia, compareceram, além da examinanda, alunos de pós-graduação, representantes dos corpos docente e discente da Universidade Federal da Paraíba e interessados em geral. Dando início aos trabalhos, o presidente da banca, Prof. Dr. **NATANAEL ANTONIO DOS SANTOS**, após declarar o objetivo da reunião, apresentou a examinanda **AMANDA GLEICIANE DE LIMA OLIVEIRA** e, em seguida, concedeu-lhe a palavra para que discorresse sobre seu trabalho, intitulado: “**EXTRATO DE CANNABIS RICO EM CANABIDIOL E SENSIBILIDADE AO CONTRASTE NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ESTUDO DE CASO**”. Passando então ao aludido tema, a discente foi, em seguida, arguida pelos examinadores na forma regimental. Ato contínuo, passou a comissão, em secreto, a proceder a avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito de “**APROVADO**”, o qual foi proclamado pelo presidente da banca, logo que retornou ao recinto da solenidade pública. Nada mais havendo a tratar, eu, **Júlio Rique Neto**, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social da UFPB, lavrei a presente ata, que depois de lida e aprovada por todos assino juntamente com os membros da banca. João Pessoa, 15 de dezembro de 2023.

Prof. Dr. **NATANAEL ANTONIO DOS SANTOS**



Documento assinado digitalmente
CARLOS EDUARDO PIMENTEL
Data: 27/02/2024 14:57:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. **CARLOS EDUARDO PIMENTEL**

Prof. Dr. **THIAGO MONTEIRO DE PAIVA FERNANDES**

Prof. Dr. **MICHAEL JACKSON O. DE ANDRADE**

Prof. Dr. **JÚLIO RIQUE NETO**
Coordenador do PPGPS

SUMÁRIO

1 Introdução.....	5
1.1 Transtorno do Espectro do Autismo (TEA).....	7
1.2 Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do TEA.....	8
1.3 Funções visuais básicas.....	9
1.4 Alterações visuais associadas ao TEA.....	10
1.5 A Cannabis e o Canabidiol.....	11
1.6 Sistema endocanabinóide.....	13
1.7 O uso da Cannabis no TEA.....	14
1.8 Cannabis e o Sistema Visual.....	15
2 Relato do Caso.....	17
2.1 Metodologia.....	17
2.2 Apresentação do Caso.....	19
3 Resultados.....	21
4 Discussão.....	25
5 Conclusão.....	29
6 Referências.....	30

Resumo

O extrato rico em Canabidiol (CBD) tem sido associado à melhoria de sintomas comportamentais, funções cognitivas e sensoriais no Transtorno do Espectro Autista (TEA). No entanto, estudos sobre os efeitos do CBD na visão de pessoas com TEA ainda são escassos. Assim, este estudo de caso descreve os efeitos do CBD na sensibilidade ao contraste (SC) em um adolescente de 14 anos, diagnosticado com TEA, nível 1 de suporte. A intervenção ocorreu ao longo de quatro semanas, com a administração diária de 10 gotas de óleo enriquecido com CBD, fracionada em duas doses de 4,415 mg. O participante realizou avaliações pré e pós-intervenção. Foram utilizadas a Escala de Avaliação do Autismo na Infância (*Children Autism Scale Rating - CARS*) e o *Socially Savvy Checklist* para avaliar, respectivamente, comportamentos associados ao TEA e habilidades sociais. A SC foi medida utilizando grades senoidais verticais para a faixa de frequências de 0,2 a 14,5 ciclos por grau (cpg). Não foram observados efeitos colaterais da intervenção ao longo de quatro semanas. Houve um aumento da SC para todas as frequências espaciais, exceto a de 14,5 cpg, sendo mais acentuados nas frequências espaciais de 0,6, 3,1 e 6,2 cpg. Além disso, foi observada a redução em 9 pontos no escore total da escala CARS. Apesar das limitações, como o tamanho amostral reduzido e a ausência de outras medidas sensório-cognitivas, este relato é importante para diversos campos de estudo. De modo geral, os resultados representam relevante direcionamento na investigação dos potenciais terapêuticos do CBD no TEA.

Palavras- chave: Transtorno do espectro do autismo; Canabidiol; Funcionamento social, Sintomatologia, Funções visuais básicas, Função de Sensibilidades de contraste, Psicofísica.

Abstract

The extract rich in Cannabidiol (CBD) has been associated with improving behavioral symptoms, cognitive, and sensory functions in Autism Spectrum Disorder (ASD). However, studies on the effects of CBD on the vision of people with ASD are still scarce. Thus, this case study describes the effects of CBD on contrast sensitivity (CS) in a 14-year-old adolescent, disclosed with ASD, level 1 support. The intervention took place over four weeks, with daily administration of 10 drops of oil enriched with CBD, divided into two doses of 4,415 mg. The participant performed pre- and post-intervention assessments. The Childhood Autism Scale Rating - CARS and the Socially Savvy Checklist were used to evaluate, respectively, behaviors associated with ASD and social skills. SC was measured using vertical sinusoidal degrees for the frequency range of 0.2 to 14.5 cycles per degree (cpg). There were no side effects of the intervention over four weeks. There was an increase in SC for all spatial frequencies, except 14.5 cpg, being more pronounced at spatial frequencies of 0.6, 3.1, and 6.2 cpg. Furthermore, a reduction of 9 points in the total CARS scale score was observed. Despite limitations, such as the small sample size and the absence of other sensory-cognitive measures, this report is important for several fields of study. Overall, the results represent relevant guidance in investigating the therapeutic potential of CBD in ASD.

Keywords: Autism spectrum disorder; Cannabidiol; Social functioning, Symptomatology, Visual perception; contrast sensitivity function.

1. Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é caracterizado por deficiências na comunicação, interação social, padrões restritos de comportamento e estereotípias, bem como dificuldades na interpretação de sentimentos e intenções (American Psychiatric Association, 2022). Segundo o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), a prevalência global do TEA é de 1 em cada 36 crianças (Maenner et al., 2023). O TEA apresenta complexa neurobiologia e nem todos os sintomas, características principais e a relação com o córtex foram totalmente explicados.

De modo geral, observa-se que as conexões neurais e a atividade cortical em pessoas com TEA são frequentemente assimétricas, com destaque para áreas como a via mesocortical, tálamo ou tronco encefálico (Jassim et al., 2021). Além disso, a hipersensibilidade cortical é uma característica importante, uma vez que inúmeros sintomas são explicados por esta perspectiva, sendo os mais comuns os comportamentos restritos, alterações sensoriais e de comunicação (Cléry et al., 2013; Karhson & Golob, 2016).

As intervenções para o TEA podem ser farmacológicas ou não farmacológicas. A terapia medicamentosa, não sendo o tratamento padrão, visa reduzir irritabilidade e transtornos ansiosos (Aishworiya et al., 2022). Medicamentos como haloperidol, aripiprazol e risperidona são comumente utilizados, com atenção para possíveis efeitos colaterais e alterações moleculares (Jiang et al., 2022). Cascatas celulares e mudanças nos mecanismos neuronais associados a fenótipos específicos são reguladoras do crescimento, funcionamento e comunicação celular, como a neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica. A via de sinalização mTOR1, envolvida na patogênese de outros transtornos com deterioração cortical, pode ser impactada por medicamentos usados no TEA, causando diminuição do funcionamento celular e molecular. O uso prolongado desses medicamentos pode influenciar interação social e outras características do TEA (Lugo et al., 2014).

Intervenções não farmacológicas, como Análise de Comportamento Aplicada (ABA) e o Tratamento e Educação para Autistas e Crianças com Déficits relativos à Comunicação (TEACCH), também são estruturadas e baseadas em evidências. Estudos sugerem mudanças duradouras, mas destacam a importância de compreender construtos internos e capacitar profissionais (Sandoval-Norton et al., 2019). O TEACCH visa promover a autonomia por meio de intervenções personalizadas, focadas no desenvolvimento de habilidades práticas (Ge et al., 2022). Segundo a meta-análise conduzida por Gosling et al. (2022), as intervenções comportamentais demonstram eficácia em condições específicas, embora se destaque a necessidade de avaliações mais aprofundadas para uma compreensão completa.

Nos últimos anos, a estimulação cortical não invasiva tem emergido como um adjuvante importante para mitigar diversos sintomas e características associadas ao TEA (Smith et al., 2022). O avanço tecnológico tem impulsionado o desenvolvimento de ferramentas mais sofisticadas para intervenções, incluindo abordagens que exploram o potencial terapêutico da Cannabis e de seus derivados, como o Cannabidiol (CBD) (Smith et al., 2021).

Estudos recentes sugerem que a Cannabis, incluindo o CBD e outros compostos relacionados, pode desempenhar um papel positivo nas intervenções para o TEA (Fletcher et al., 2022; Silva Junior et al., 2021). A utilização do extrato de Cannabis rico em CBD tem sido associada à melhoria de problemas comportamentais e hiperatividade, avanços em funções cognitivas, aprimoramento do sono, além do aumento da linguagem expressiva e interação social (Hacohen et al., 2022). Esses achados indicam o potencial terapêutico abrangente dessas substâncias no contexto do TEA.

Além disso, evidências na literatura destacam o impacto benéfico da Cannabis, CBD e seus derivados no sistema visual (Aebersold et al., 2021). O CBD pode contribuir para melhorias na visão em condições escotópicas imediatamente após sua administração (Russo et

al., 2004), proteger os neurônios da retina em condições como diabetes (El-Remessy et al., 2010) e uveíte induzida por endotoxina (El-Remessy et al., 2008), além de reduzir a pressão intraocular (Miller et al., 2018). Essas descobertas sugerem uma aplicação potencial do CBD na remediação sensorial não apenas no contexto do TEA, mas também em outras populações clínicas.

1.1 Transtorno do Espectro autista (TEA)

O termo "autismo" foi inicialmente introduzido por Eugen Bleuler em 1911 para descrever o afastamento da realidade em pacientes com esquizofrenia (Evans, 2013). Em 1943, o termo foi redefinido por Leo Kanner para identificar crianças sem esquizofrenia, mas que apresentavam dificuldades em comunicação, interação social, comportamentos repetitivos e perda de interesse em atividades sociais (Kanner, 1943). No ano seguinte, em 1944, Hans Asperger descreveu pela primeira vez a Síndrome de Asperger, um transtorno semelhante ao autismo que envolve dificuldades de interação social, mas mantém um bom nível de inteligência e linguagem (Asperger, 1944).

Inicialmente, o autismo foi classificado na segunda edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM II) sob a categoria "esquizofrenia de início na infância" (American Psychiatric Association, 1968). No DSM III, o autismo foi retirado da categoria de psicose, renomeado como Transtorno Autista e incluído nos distúrbios invasivos do desenvolvimento (American Psychiatric Association, 1980). No DSM IV, foram adicionados à categoria o "Transtorno de Rett", o "Transtorno Desintegrativo da Infância" e o "Transtorno de Asperger" (American Psychiatric Association, 1994). A quinta edição do DSM unificou todos os transtornos invasivos do desenvolvimento sob a designação de Transtorno do Espectro Autista, refletindo a considerável variação na gravidade dos sintomas (American Psychiatric Association, 2013).

1.2 Etiologia, Diagnóstico e Tratamento do TEA

O TEA é um distúrbio complexo, cuja etiologia permanece indeterminada, com biomarcadores diagnósticos ainda não completamente elucidados (Shen et al., 2020; Williams et al., 2014). Diversos fatores contribuem para o TEA, incluindo desregulações em vias de sinalização neurodesenvolvimentais, mutações cromossômicas e exposição materna a substâncias neurotóxicas (Upadhyay et al., 2021; Schaefer & Mendelsohn, 2008; Ijomone et al., 2020; McCanlies et al., 2019). Evidências indicam também a possibilidade de hereditariedade no transtorno, manifestando-se em casos entre irmãos, gêmeos e membros da mesma família (Bolton et al., 1994; Sandin et al., 2014; Steffenburg et al., 1989; Zwaigenbaum et al., 2000).

O diagnóstico do TEA é fundamentalmente clínico, envolvendo entrevistas, observação direta e avaliações do histórico familiar (Zachariah et al., 2017; American Psychiatric Association, 2022). Os sintomas incluem déficits persistentes na comunicação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento. Embora os sinais geralmente se manifestem desde o início do desenvolvimento, existem casos em que surgem em situações com alta demanda social (Sacrey et al., 2018). O TEA apresenta diferentes níveis de suporte, variando de leve a grave, influenciando a necessidade de assistência em diversos aspectos da vida (Cascio et al., 2021; Davidson & Orsini, 2013; American Psychiatric Association, 2022).

Crianças diagnosticadas com TEA podem necessitar de diferentes níveis de suporte, destacando-se os níveis 1, 2 e 3, cada um caracterizado por diferentes graus de dificuldades de comunicação social e comportamentos repetitivos (American Psychiatric Association, 2022). As intervenções para o TEA levam em consideração o nível de suporte da criança, com as terapias comportamentais, especialmente a ABA, consideradas padrão ouro (Goldstein & Naglieri, 2013; Gitimoghaddam et al., 2022). Além disso, medicamentos psicotrópicos, como haloperidol, aripiprazol e risperidona, podem ser utilizados para aliviar sintomas emocionais e

comportamentais (Accordino et al., 2016; Aman et al., 2015; Bartram et al., 2019; Miral et al., 2008). A pesquisa e compreensão contínuas do TEA são essenciais para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

1.3. Funções visuais básicas

A visão é um dos sentidos mais estudados na ciência. As razões para isso vão desde sua relevância para o desempenho de outras atividades até a facilidade metodológica-estrutural para realizar pesquisas acerca dessa modalidade sensorial (Hutmacher, 2019). O sistema visual apresenta um circuito complexo para processamento da informação, que tem início com a absorção de fótons pelos fotorreceptores na retina (Field & Chichilnisky, 2007).

Após o processamento inicial ou inferior, isto é, a transformação da informação visual em sinais elétricos, a informação segue através do nervo óptico ao núcleo geniculado lateral, que a enviará para os centros visuais cerebrais, responsáveis pelo processamento de nível superior por meio da integração das informações sensoriais. Esse processo resulta na formação e projeção das imagens perceptivas (Chalupa & Werner, 2003).

A projeção e decodificação de imagens visuais estão relacionadas às funções visuais básicas. As principais funções visuais envolvem a acuidade visual, campo visual, sensibilidade ao contraste e percepção de profundidade (estereopsia) (Lopes et al., 2020). As funções visuais básicas podem ser estudadas através de métodos psicofísicos, como forma não invasiva de investigar alterações no processamento visual e no Sistema Nervoso Central (SNC) (Costa, 2011; Van Boven & Johnson, 1994).

Uma das principais funções visuais básicas é a sensibilidade ao contraste (SC). A SC acromática refere-se à habilidade sensorial do sistema visual em detectar diferentes estímulos com frequências espaciais ou temporais moduladas por padrões de luminância

acromáticos que variam de acordo com o tipo de onda (senoidal ou cossenoidal) existente no espaço (Santos & Simas, 2001a, 2001b).

Os primeiros estudos utilizando as funções visuais básicas para avaliar o desenvolvimento sensorial de crianças foram publicados na década de 70 (Atkinson et al., 1974, 1977). Desde então, o número de investigações com métodos psicofísicos e eletrofisiológicos em recém-nascidos e crianças cresceu (Bennett et al., 2019). Esses estudos têm enfatizado a importância da SC na avaliação e acompanhamento do desenvolvimento da percepção visual e do sistema nervoso (Knoblauch et al., 2001; Leat et al., 2009; Owsley et al., 1983).

A literatura indica que a SC aumenta ao longo do desenvolvimento (França & Santos, 2006; Gadelha et al., 2010; Santos & França, 2008). Por exemplo, crianças pré-escolares apresentam valores de SC cerca de quatro vezes menores que adultos jovens (França & Santos, 2006). Já os adolescentes apresentam valores de SC mais próximos da curva dos adultos, embora ainda um pouco menores para frequências espaciais baixas e médias e um pouco maiores em frequências espaciais altas (Gadelha et al., 2010).

1.4 Alterações visuais associadas ao TEA

Diferentes alterações visuais foram observadas em indivíduos com TEA (Little, 2018). O estudo de Zachy et al. (2017) avaliou a discriminação cromática em 20 crianças com TEA, utilizando o Cambridge Colour Test (CCT), identificando prejuízos, especialmente no eixo tritan (relacionado aos comprimentos de onda azul), afetando 30% da amostra. Essas alterações foram mais pronunciadas na faixa etária de 6 a 10 anos, com limiares significativamente mais altos para o eixo protan.

Pesquisas também indicaram que pessoas com TEA podem apresentar modificações nos movimentos oculares, como sacadas com precisão reduzida, variabilidade elevada e

duração prolongada (Schmitt et al., 2014), além de dificuldade em manter a fixação, principalmente sem alvo de fixação (Shirama et al., 2016). No entanto, crianças com TEA, de modo geral, podem ter latências semelhantes a crianças com desenvolvimento típico para sacadas reflexivas e voluntárias, realizando sacadas mais expressas e antecipatórias (Caldani et al., 2020).

Quanto à SC, há resultados contraditórios na literatura (Little, 2018). O estudo de Koh et al. (2010) não encontrou diferenças significativas na SC de adolescentes com TEA em relação ao grupo de desenvolvimento típico. Contudo, Davis et al. (2006) observaram prejuízos em crianças com TEA para frequências espaciais altas, enquanto Guy et al. (2016) encontraram prejuízos em frequências médias. Uma investigação eletrofisiológica por Pei et al. (2014) apontou uma redução seletiva na amplitude da resposta de reversão para frequências espaciais entre 5 e 17 ciclos/grau, indicando um processamento incomum em frequências médias e altas por indivíduos com TEA.

1.5 A Cannabis e o Canabidiol

A família Cannabaceae é composta pelos gêneros *Cannabis*, *Humulus*, *Celtis*, *Pteroceltis*, *Aphananthe*, *Chaetachme*, *Gironniera*, *Lozanella*, *Trema* e *Parasponia* (McPartland, 2018). O principal gênero dessa espécie é a *Cannabis sativa* L. As demais espécies *C. sativaspp. sativa*, *C. sativaspp. indica*, *C. sativaspp. ruderalis*, *C. sativaspp. spontanea*, *C. sativaspp. kafiristanca* são reconhecidas como subespécie da *Cannabis sativa* L (Pollio, 2016). A *Cannabis* tem mais de 500 produtos químicos identificados na planta e cerca de 100 deles são classificados como fitocanabinoides (Ujváry & Hanuš, 2016).

Os dois compostos principais presentes na *Cannabis* são o Δ^9 tetrahidrocanabinol (THC) e o CBD (Richter et al., 2021). O Δ^9 -THC é o componente majoritário e responsável pelo efeito alucinógeno e psicoativo da planta, enquanto o CBD não apresenta ações

psicoativas e é o responsável pela maioria das propriedades medicinais (Atakan, 2012).

Outros compostos também foram identificados, como canabigerol (CBG), canabinol (CBN), canabicromeno (CBC) e olivetol, bem como terpenóides, como beta-mirceno, beta-cariofileno, d-limoneno, linalol, piperidina e p-cimeno, além de flavonóides como a quercetina. (Meissner & Cascella, 2022).

A *Cannabis sativa* tem histórico de uso medicinal em diferentes culturas desde antes da Era Cristã, especialmente na Ásia, para alívio dos sintomas de epilepsia, constipação, malária, tuberculose, expectoração e outras (Zuardi, 2006). O primeiro estudo que investigou os efeitos terapêuticos da *Cannabis* em transtornos psiquiátricos utilizou modelo animal para verificar a ação antipsicótica do CBD em comparação ao haloperidol (antipsicótico). O estudo mostrou que o CBD (doses de 15 a 60mg/kg) e o haloperidol (doses de 0,25 a 0,5mg/kg) apresentaram efeito positivo na redução dos efeitos psicóticos induzidos (Zuardi et al., 1991).

O CBD apresenta propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, que são mediadas pela inibição da cicloxigenase e da lipoxigenase (Meissner & Cascella, 2022), bem como da síntese de leucotrieno B4 em células polimorfonucleares (Iffland & Grotenhermen, 2017). Estudos também demonstram que o CBD pode ter propriedades antioxidantes, ansiolíticas, antipsicóticas, anticonvulsivantes e neuroprotetoras (Borges et al., 2013; Davies & Bhattacharyya, 2019; Laczkovics et al., 2021; Li et al., 2020; Silvestro et al., 2019).

No entanto, com o consumo crescente da *Cannabis* como droga psicoativa, seu uso foi proibido no século XX, e incluído na lista de plantas proibidas pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 1961 (United Nations, 1961). No Brasil, a importação da *Cannabis* para fins medicinais é regulamentada pela Resolução Da Diretoria Colegiada – RDC N° 17, de 06 de maio de 2015, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, desde que a concentração de THC não ultrapasse a concentração de CBD no produto (Ministério da Saúde, 2015).

1.6 Sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é composto por dois receptores CB1 e CB2, os endocanabinoides (ligantes endógenos) e as respectivas enzimas metabólicas (Howlett et al., 2002). Os receptores CDBs apresentam-se no SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP), com maior representatividade nos núcleos dos gânglios basais e neurônios pré-sinápticos gabaérgicos e glutamatérgicos (Kano et al., 2009).

O CB1 trata-se de um dos receptores que estão acoplados a proteína G mais abundantes no SNC, ele cobre áreas como hipocampo, neocórtex, núcleos gânglios (gânglio é no sistema periférico) da base, cerebelo e tronco cerebral. Já os receptores CB2 são evidentemente mais presentes nas células e tecidos do sistema autoimune, associados a efeitos modulatórios (Zou & Kumar, 2018).

Os endocanabinoides começaram a serem estudados através da Anandamida (AEA), posteriormente os estudos continuaram por meio da 2-araquidonilglicerol (2-AG), a virodamina, a N-araquidonildopamina e o 2-araquidonilgliceril éter (Koppel et al., 2014; Pope et al., 2010). Os principais endocanabinoides, AEA e o 2-AG, diferentes de outros neurotransmissores, não são armazenados em vesículas, e sim produzidos sob demanda, em resposta a um aumento de Calcio (Ca^{2+}) dentro da célula (Battista et al., 2012).

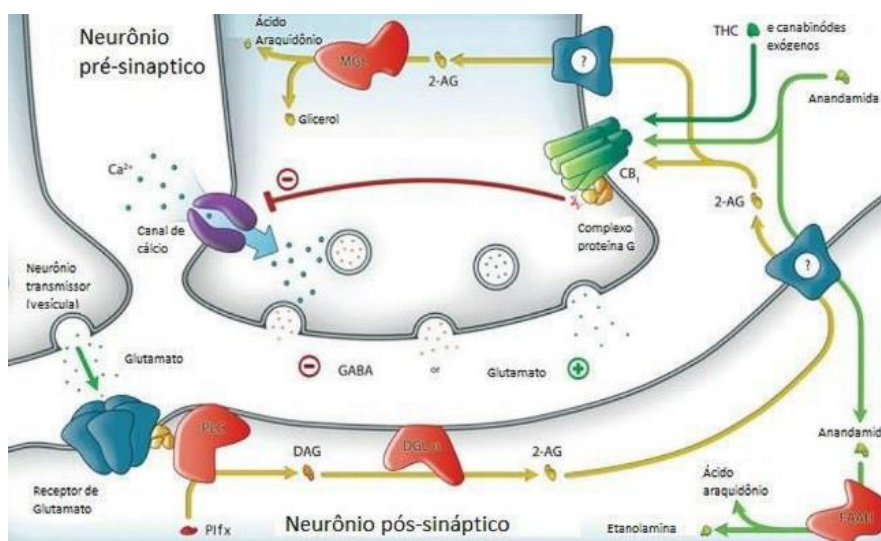
Os receptores CB1 e CB2 possuem sete domínios transmembranares, que atravessam a membrana de um lado a outro, acoplados à proteína G e ligam-se a cascatas de sinalização intracelular (Howlett, 2005). É a estimulação dos receptores CB1 que provoca os efeitos psicoativos pelos quais a Cannabis é conhecida e que estão associados ao THC (Garani et al., 2021). A Figura 1 apresenta um esquema representativo do sistema endocanabinoide.

Quanto à função, os endocanabinoides influenciam principalmente nos sistemas que cuidam da preservação do corpo como termorregulação, fome, imunidade, percepção, cognição e funções motoras (Komorowski & Stepień, 2007; Tibiriça, 2010). A ação

moduladora do sistema endocanabinoide tem papel fundamental sobre as respostas de humor e interação social do indivíduo, déficits diagnósticos do TEA (Su et al., 2021).

Figura 1

Esquema representativo do sistema endocanabinoide



Fonte. Matos et al. (2017).

1.7 O uso da Cannabis no TEA

Estudos em modelos animais revelaram alterações no sistema de sinalização endocanabinóide no TEA, incluindo redução da expressão de receptores como PPAR α e GPR55 no córtex frontal, e expressão de PPAR γ e GPR55 no hipocampo (Kerr et al., 2013), além de acoplamento anormal do receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5R/endocanabinóide) (Jung et al., 2012; Maccarrone et al., 2010). Estudos clínicos corroboraram essas descobertas, evidenciando menores concentrações de anandamida e aumento no mRNA do receptor canabinóide tipo 2 (CB2) em crianças com TEA (Siniscalco et al., 2013; Zou et al., 2021).

Essas alterações no sistema endocanabinóide apontam para novas possibilidades de intervenção no TEA. Pesquisas, como as de Kuester et al. (2017), mostram melhorias em sintomas centrais e associados do TEA com o uso de extratos sublinguais de CBD e THC. Resultados similares foram observados por Bilge e Ekici (2021), que acompanharam crianças utilizando cannabis enriquecido com CBD, e Barchel et al. (2018), que avaliaram os efeitos do óleo de CBD.

O estudo desenvolvido por Medeiros (2022) também avaliou os efeitos do óleo enriquecido com CBD nos processos cognitivos e comportamentais de crianças com TEA. As comparações pré e pós-testes demonstraram melhoras nas medidas relacionadas ao raciocínio visuoperceptivo, coordenação motora, reconhecimento de expressões faciais e teoria da mente após a utilização do óleo.

Já o estudo de Aran et al. (2021) realizou um ensaio clínico randomizado com placebo, analisando diferentes formulações de cannabis em crianças com TEA. Os resultados indicaram redução de comportamentos disruptivos e melhora na Escala de Responsividade Social com canabinóides de plantas inteiras em comparação ao placebo. Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre extrato da planta inteira e canabinóides puros. Essas descobertas sugerem o potencial terapêutico da cannabis no tratamento do TEA, mas a pesquisa ainda está em curso.

1.8 Cannabis e o Sistema Visual

A literatura indica que existe uma ampla distribuição de receptores canabinoides em estruturas-chave do sistema visual, incluindo uma forte presença na retina (Bouchard et al., 2016). Estudos com modelos animais demonstraram que o mRNA do CB1R é expresso na retina de ratos já aos 13 anos de idade embrionária (E13) (Buckley et al., 1998) e no sistema retinotectal de galinhas por volta do 4º dia embrionário (E4) (Leonelli et al., 2005). Além

disso, também foi detectada a presença de CB1R, amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH, do inglês Fatty Acid Amide Hydrolase), enzimas responsáveis pela síntese (DAGL α) e degradação (MAGL) do 2-AG durante o desenvolvimento pós-natal da retina de ratos (Cécyre et al., 2014; Zabouri et al., 2011a, 2011b).

Estudos também indicaram a presença do CB1R em células ganglionares, células amácrinas, células horizontais, células bipolares e cones (Zabouri et al., 2011a; 2011b). Ademais, um estudo com humanos identificou que as células epiteliais pigmentares da retina expressam CB1, CB2 e FAAH e que a expressão desses receptores pode ser alterada pelo estresse oxidativo, que pode aumentar CB1 e CB2 e diminuir FAAH (Wei et al., 2009).

Considerando as indicações crescentes de que o sistema endocanabinóide está envolvido na visão (Cécyre et al., 2014; Wei et al., 2009; Zabouri, et al., 2011a, 2011b), diferentes pesquisadores investigaram o potencial terapêutico da Cannabis, CBD e derivados nas funções visuais (Aebersold et al., 2021). Um estudo que induziu degeneração retiniana através da administração de N-metil-N-nitrosourea (MNU) em camundongos demonstrou que a administração do antagonista CB1R SR141716A recuperou distintamente a perda de fotorreceptores, reatividade glial diminuída e complexos vasculares anormais reduzidos, sugerindo um efeito neuroprotetor (Chen et al., 2018).

Outro estudo com modelo animal sinalizou que o tratamento com 1 μ M de CBD pode inibir a formação de espécies reativas de oxigênio e a ativação da proteína quinase ativada por mitógeno p38, a formação de óxido nítrico e necrose tumoral (TNF)- α e manteve a morfologia celular na uveíte induzida por endotoxina (El-Remessy et al., 2008). Além disso, uma intervenção em ratos diabéticos com 10 mg/kg/2 dias de CBD durante oito semanas eliminou quase por completo a nitração da tirosina na retina e bloqueou a fluorescência do diclorofluoresceína, um marcador geral para estresse oxidativo e nitrativo em retinas diabéticas (El-Remessy et al., 2010).

Em humanos, também tem se observado efeitos positivos da Cannabis na visão, como no estudo de caso realizado por Russo et al. (2004). Foram investigados os efeitos da administração duplamente cega de THC graduado 0–20 mg (como Marinol ®) em medidas de adaptometria escura e sensibilidade escotópica. Os resultados indicaram que, independentemente da dosagem empregada, o participante foi capaz de perceber o estímulo na configuração mais baixa do instrumento no Teste de Adaptação ao Escuro.

Já o estudo de Tomida et al. (2006) avaliou os efeitos de uma dose sublingual única de 5 mg de Δ -9-THC, 20 mg de CBD, 40 mg de CBD ou placebo na pressão intraocular em seis pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto. A única dose que reduziu a pressão ocular foi a de 5 mg de Δ -9-THC, enquanto a dose 40 mg de CBD produziu um aumento transitório da pressão ocular.

Até o momento, não foi conduzida uma análise abrangente sobre o impacto do rico-CBD no sistema visual e seus potenciais benefícios para indivíduos com TEA. Diante dessa lacuna, o presente estudo de caso tem como objetivo de avaliar os efeitos do óleo enriquecido com CBD na SC acromática de um adolescente com TEA.

2. Relato do Caso

2.1 Metodologia

O estudo foi realizado no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC), situado no Departamento de Psicologia do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes (CCHLA) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

O participante selecionado atendeu a critérios de inclusão específicos, como diagnóstico confirmado de TEA de nível 1, conforme os critérios estabelecidos pelo DSM-V e CID-11, acuidade visual normal ou corrigida, ausência de dificuldades motoras graves e condições neuropsiquiátricas ou genéticas com comprometimento cerebral, capacidade de

comunicação verbal, cognição adequada para compreender os testes do estudo, além de não ter utilizado previamente óleo de CBD.

Os instrumentos empregados incluíram um questionário sociodemográfico, de aplicação única, a Childhood Autism Rating Scale – CARS (alfa de Cronbach de 0,82, Pereira et al., 2008), *Socially Savvy Checklist* para a avaliação de habilidades sociais e um teste psicofísico para avaliação de SC conduzidos antes e após quatro semanas de intervenção com CBD, durante as quais o participante continuou seguindo seu plano terapêutico habitual.

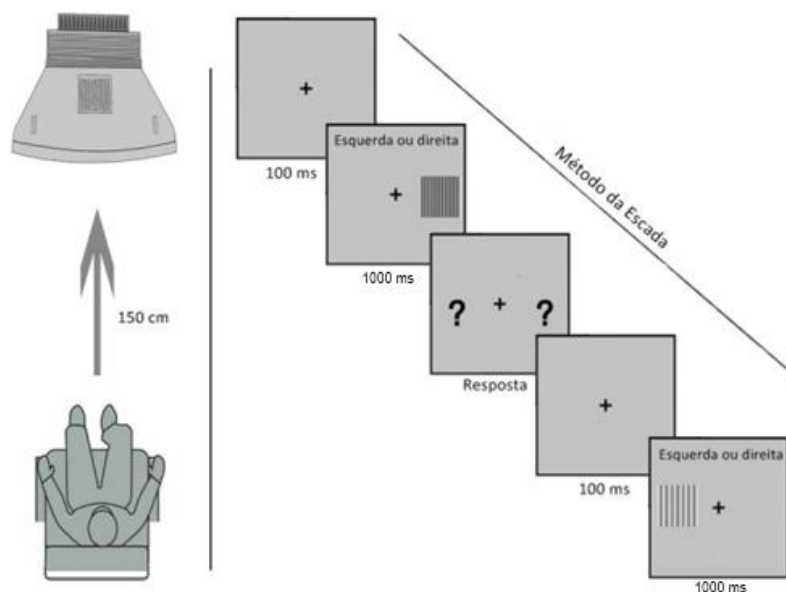
Para medir a SC, foi utilizado o *software Metropsis* (versão 11,0), onde foram apresentados como estímulos grades senoidais verticais. Foram utilizadas as frequências espaciais 0.2, 0.6, 3.1, 6.2 e 14.5 ciclos por grau (cpg). Os estímulos foram gerados em tons de cinza, com diâmetro de aproximadamente 7,2 graus de ângulo visual e apresentados binocularmente a uma distância de 150 cm do monitor, durante 1000 ms, em condição fotópica.

Trata-se de um teste de escolha forçada, em que a tarefa do participante consistia em indicar de qual lado visualizava o estímulo apresentado (direita ou esquerda) através da caixa de resposta modelo CB6 (*Cambridge Research Systems*). Após três acertos consecutivos, o valor de contraste do estímulo apresentado era reduzido em 0,7 decibéis (dB). Quando uma resposta fornecida estava incorreta, o valor do contraste aumentava em 1 dB. O teste encerrou automaticamente após 10 reversões (valores máximos e mínimos de limiares) para cada frequência espacial do protocolo. A Figura 2 apresenta uma esquematização do teste.

O software calculou o limiar usando a média dos valores das reversões de cada frequência espacial, utilizando o método psicofísico da escada em escala logarítmica. Assim, cada limiar foi determinado com base no quadrado médio dos desvios e na raiz quadrada das variações, seguindo o critério de 79,4% de respostas corretas para cada frequência espacial.

Figura 2

Representação esquemática da aplicação do teste para mensurar o limiar de contraste.



Nota. Adaptado de Fernandes et al. (2019).

O extrato de Cannabis Full Spectrum 20 mg/ml com 0,85 mg/gota de CBD, utilizado como agente terapêutico no estudo, foi obtido através da Associação Brasileira de Apoio Cannabis Esperança (ABRACE) e autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os dados coletados foram analisados através de estatística descritiva (medidas de tendência central e de dispersão), conforme a natureza das medidas e as condições experimentais.

2.2 Apresentação do caso

O adolescente (H.O.) do sexo masculino, de 14 anos e nacionalidade brasileira, recebeu um diagnóstico formal de Transtorno do Espectro Autista (TEA) nível 1 de suporte em 2020. Apresenta um quadro sintomatológico abrangente, incluindo desatenção, prejuízos sociais, uso de linguagem discrepante para sua faixa etária e um evidente déficit social. Os

dados sociodemográficos não indicaram informações relacionadas a comorbidades, síndromes ou transtornos, além do TEA. O histórico familiar não revelou dados pertinentes ao estudo. O paciente possui miopia de 1,5 graus e astigmatismo de 0,5 graus, corrigidos por meio do uso de óculos.

Anteriormente, aos 10 anos, o jovem recebeu um diagnóstico incorreto, o que resultou em dificuldades durante tratamentos anteriores envolvendo antipsicóticos atípicos, como aripiprazol (30 mg). Esses tratamentos apresentaram efeitos colaterais, como ganho de peso e letargia. Posteriormente, submeteu-se a psicoterapia clínica baseada em psicanálise, a qual não proporcionou os resultados esperados.

Atualmente, o adolescente está em tratamento com quetiapina (2 mg) e participa ativamente de terapia de Análise do Comportamento Aplicada (6 horas semanais), Terapia Cognitivo-Comportamental (1 hora semanal), além de fonoterapia (1 hora semanal). A implementação do tratamento com óleo enriquecido em CBD teve seu início em outubro de 2023, com a administração de 10 gotas diárias do referido composto, correspondendo a uma ingestão diária de 8,83 mg de CBD. Essa quantidade foi fracionada em duas doses de 4,415 mg cada, administradas respectivamente pela manhã e pela tarde. Cabe destacar que não foram implementadas modificações na dosagem ao longo do período de quatro semanas de utilização. A Figura 3 apresenta uma linha do tempo com os principais marcos do diagnóstico e intervenções de H.O.

Figura 3

Marcos de diagnósticos e intervenções do paciente

Diagnóstico Primário - Transtorno Afetivo Bipolar Tipo 1 - Uso de Aripripazol 30mg	2020 10 anos de idade	Psicoterapia - Abordagem psicanalítica	2022 – Atual 13 anos	Canabidiol Medicinal - Introdução do óleo 4,15 mg/dia - Manutenção do plano terapêutico
2019 – 2020 10 anos de idade	Diagnóstico Atual - Transtorno do espectro do autismo	2021 – 2022 11 anos de idade	Plano terapêutico - Terapia Cognitiva comportamental - Terapia ABA - Quetiapina 2mg - Fonoterapia	2023 – Atual 14 anos

3. Resultados

Ao longo do período de quatro semanas de administração do óleo enriquecido com CDB, em distinção aos tratamentos farmacológicos anteriores do paciente, não foram registradas quaisquer manifestações de efeitos colaterais adversos. Tanto o paciente quanto seus responsáveis não relataram a ocorrência de sintomas indesejados ou reações adversas durante esse período de intervenção terapêutica com o composto à base de CDB.

Os dados para SC podem ser visualizados na Tabela 1. Entre as fases pré e pós-intervenção, o participante apresentou aumento na SC para as frequências espaciais 0.2, 0.6, 1.0, 3.1 e 6.2 cpg.

Tabela 1

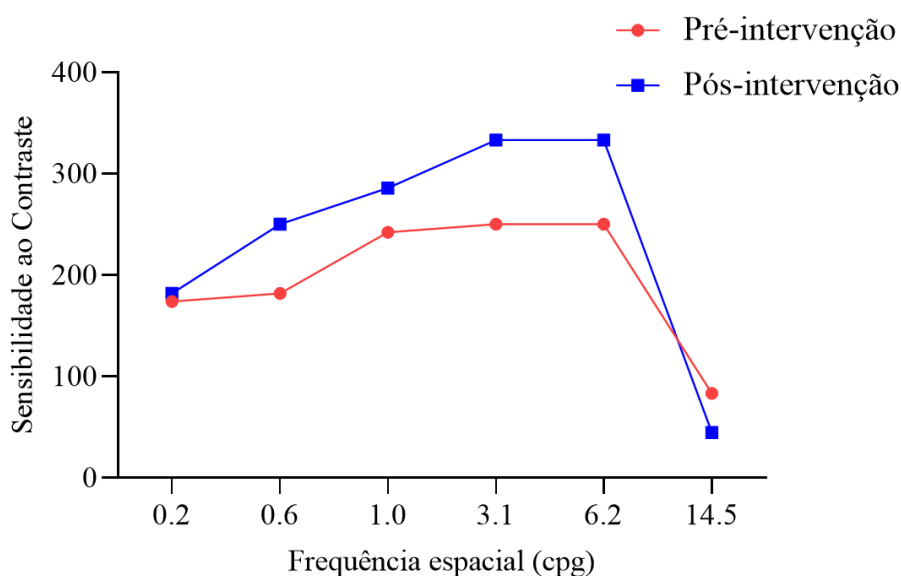
Dados de sensibilidade ao contraste pré e pós-intervenção com óleo de canabidiol.

	0,2	0,6	1,0	3,1	6,2	14,5
Pré-intervenção	173,913	181,818	242,131	250,000	250,000	83,333
Pós-intervenção	181,818	250,000	285,714	333,333	333,333	44,444

As frequências que apresentaram aumento mais expressivo foram a 0,6, 3.1 e 6.2 cpg, com uma diferença entre as fases de 68,18, 83,33 e 83,33 respectivamente. A frequência de 14.5 cpg, por outro lado, apresentou um declínio 38,89 no valor da SC. A Figura 4 compara as curvas de SC para as duas fases da intervenção.

Figura 4

Curvas de Sensibilidade ao contraste entre as fases pré e pós-intervenção.



Além dos dados do teste psicofísico, também foram realizadas comparações entre as escalas comportamentais aplicadas pré e pós-intervenção. Foram observadas melhorias nas

pontuações da escala CARS. Em particular, os domínios relacionados às respostas emocionais, adaptação a mudanças, respostas visuais e comunicação não verbal apresentaram uma redução de dois pontos na escala, transicionando de moderadamente anormais para levemente anormais. Destaca-se, também, que o aspecto relacionado ao medo/nervosismo registrou uma diminuição de dois pontos, passando de uma classificação grave para levemente anormal. Adicionalmente, outros itens, como o uso adequado do corpo e objetos, experimentaram uma redução de um ponto.

No contexto global, a pontuação total do paciente diminuiu de 37 para 28 pontos, indicando uma classificação inferior a 30 pontos e sugerindo uma aparente ausência de sintomas do TEA após a intervenção (Tabela 2). No entanto, é importante enfatizar que a interpretação desses resultados, sem uma avaliação médica abrangente, não invalida nem modifica o diagnóstico do transtorno em questão.

Tabela 2

Pontuação CARS pré e pós-intervenção

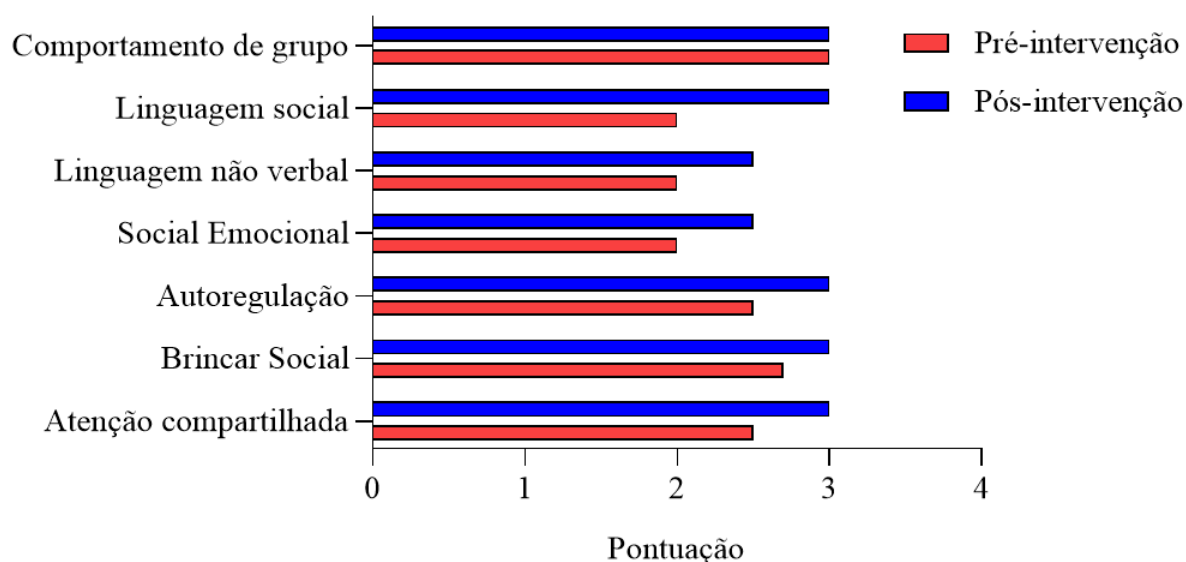
Categoria	Pontos*	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Relacionamento interpessoal	2	2
Imitação	1	1
Resposta emocional	3	2
Uso do corpo	3	2
Uso de objetos	2	1
Adaptação a mudanças	3	2
Resposta visual	3	2
Resposta auditiva	2	2
Resposta olfativa, paladar e tato	1	1
Medo ou nervosismo	4	2
Comunicação verbal	2	2
Comunicação não verbal	3	2
Nível de atividade	2	2
Nível e coerência da resposta intelectual	2	2
Impressões gerais	4	3
Pontuação Total:	37	28

*1 = não presença de alterações no comportamento 2 = presença leve de alterações no comportamento 3 = presença moderada de alterações no comportamento 4 = presença muito acentuada/severa de alterações no comportamento

Na análise das habilidades sociais por meio do protocolo Socially Savvy, o participante inicialmente pontou uma média de 2 numa escala de 1 a 3, demonstrou melhorias após a intervenção com CBD. Especificamente, nas áreas de linguagem social, linguagem não verbal e comportamento social/emocional, suas pontuações atingiram 2,5 e 3, indicando um aumento em sua capacidade de exibir habilidades sociais. Adicionalmente, observou-se aprimoramento nos domínios de atenção social, autorregulação e brincar social, que alcançaram pontuação máxima após a administração do agente terapêutico (Figura 5).

Figura 5

Comparativo entre os dados do protocolo Socially Savvy por subárea durante as fases de intervenção.



*0 = Raramente demonstra habilidade; 1= Raramente demonstra habilidade; 2= Demonstração de habilidade de forma intermediária; 3= Constantemente demonstra habilidade.

4. Discussão

O objetivo do presente estudo de caso foi analisar os efeitos do óleo enriquecido com CBD na SC de um adolescente com TEA. A hipótese de pesquisa de que esse agente terapêutico poderia modular a SC, aumentando as curvas de SC, foi corroborada pelos resultados encontrados, como mostram a Tabela 1 e a Figura 4.

Esses dados estão em acordo com achados anteriores acerca dos efeitos positivos da cannabis na visão (Chen et al., 2018; El-Remessy et al., 2010; Tomida et al., 2006). As alterações na função visual em estudo podem ter ocorrido devido a ampla distribuição de receptores canabinoides no sistema visual, como a retina (Bouchard et al., 2016), células ganglionares, células amácrinas, células horizontais, células bipolares e cones (Zabouri et al., 2011a; 2011b). Ou seja, esses receptores estão nas principais estruturas envolvidas no processamento inicial da informação visual (Chalupa & Werner, 2003).

Essa hipótese pode ser corroborada pelo fato de que a resposta a uma grade de onda senoidal, como a utilizada no presente estudo, ser controlada tanto pelo nível de contraste em que o estímulo foi apresentado, quanto por uma variação induzida pelo estímulo da sensibilidade local da retina (Kelly, 1977). Essa variação de sensibilidade parece ter um papel importante na percepção de um estímulo. Dessa forma, a provável interação entre o óleo enriquecido com CBD e esses receptores pode ter provocado o aumento na SC, pois qualquer alteração nessas células pode impactar esse processo.

Além disso, o papel que o CBD pode ter na neuroplasticidade também é um fator que pode explicar os resultados encontrados em H.O. Estudos com modelo animal mostraram que o CBD pode recuperar perda de fotorreceptores e complexos vasculares reduzidos na retina (Chen et al., 2018) e atenuar neurodegeneração do hipocampo e a lesão da substância branca, prevenindo deficiências cognitivas e emocionais (Mori et al., 2017). O CBD também foi relacionado a alterações em marcadores de plasticidade sináptica em transtornos

neuropsiquiátricos, sem aumentar os níveis de endocanabinóides nas regiões cerebrais afetadas (Domingos et al., 2024).

A SC é uma função visual que pode ser aprimorada, como mostram estudos de aprendizagem perceptiva (Xi et al., 2020; Zhou et al., 2006). Essas alterações podem ocorrer porque o sistema visual apresenta potencial plástico, ou seja, mesmo com o encerramento dos períodos sensíveis no início do desenvolvimento, não há perda completa do potencial para remodelações de funções sensoriais (Bottari & Berto, 2021; Mikellidou et al., 2019). Assim, considerando sua relação com a neuroplasticidade, o CBD pode ter provocado alterações nessa função visual.

A literatura aponta que pessoas com TEA parecem apresentar maior recrutamento do córtex extraestriado V2 durante o processamento visual, quando comparados aos controles típicos (Jassim et al., 2021). Essa área cortical tem maior relação com tarefas que envolvem discriminações espaciais complexas, não apresentando maior relevância em algumas discriminações de baixo nível, como acuidade visual e sensibilidade ao contraste (Merigan et al., 1993). Esse maior recrutamento de uma área que não apresenta relação direta com o processamento de baixo nível poderia explicar por que alguns estudos mostram alterações na SC em pessoas com TEA.

No caso de H.O., por outro lado, os dados mostram que antes do processo de intervenção o participante já apresentava valores de SC próximos aos esperados para adolescentes sem diagnóstico de transtornos (Gadelha et al., 2010). Esses resultados estão em acordo com uma revisão que demonstrou que alterações na SC relacionados ao TEA são contraditórios (Little, 2018). Enquanto estudos como de Davis et al. (2006) e Guy et al. (2016) encontraram prejuízos para a SC de crianças e adolescentes com TEA, Koh et al. (2010) não identificaram diferenças significativas. Isso pode ter acontecido devido à heterogeneidade do transtorno. O fenótipo autismo foi fragmentado em “traços autistas”

dimensionais, fazendo com que o diagnóstico englobe, muitas vezes, indivíduos que não apresentam sinais e sintomas similares, mas que atendem critérios para um dos níveis de suporte no DSM 5 (Motttron & Bzdok, 2020). Dessa forma, torna-se difícil até mesmo comparar um estudo com o outro, pois as amostras apresentam características distintas.

Além da melhora na SC, o participante também apresentou mudanças nos testes comportamentais. De acordo com as pontuações expressas na CARS e no Socially Savvy (Tabela 2 e Figura 5), o CBD também parece ter desencadeado melhorias específicas em áreas comportamentais, abrangendo respostas emocionais, adaptação a mudanças, respostas visuais, comunicação não verbal, medo/nervosismo e uso adequado do corpo e objetos. Esses resultados sugerem que o CBD pode ter benefícios terapêuticos consideráveis, influenciando diferentes aspectos do comportamento em indivíduos com TEA. Essa hipótese é consistente com estudos anteriores, como os conduzidos por Barchel et al. (2018) e Medeiros (2022), que já haviam documentado melhorias gerais nos sintomas do TEA após a administração do óleo de CBD.

Se as melhorias substanciais nessas áreas se consolidarem, isso poderá ter implicações significativas e abrangentes. Por exemplo, há muito tempo indícios de um potencial avanço na comunicação não verbal, que está intimamente ligado a interações sociais mais eficazes (Febriantini et al., 2021). A capacidade aprimorada de adaptação a mudanças pode reduzir comportamentos restritos, repetitivos e disruptivos, prevenindo crises, agressões e heterolesões (Raulston et al., 2019).

Embora os resultados derivados da escala CARS sejam promissores, é importante abordar essas conclusões com cautela. A análise isolada da pontuação, por mais otimista que seja, não tem o poder de invalidar ou reconfigurar o diagnóstico do TEA. A essencialidade de avaliações médicas aprofundadas é incontestável (Genovese Butler, 2020). Além disso, deve-se ponderar sobre fatores que incluem a variação dos resultados com base no nível de suporte,

bem como a perspectiva subjetiva dos cuidadores, uma vez que a escala CARS é uma ferramenta de avaliação indireta. Reconhecer a importância de incorporar medidas objetivas proporciona uma compreensão mais abrangente da eficácia do CBD no TEA (Gómez-Pérez et al., 2016).

Outro aspecto que merece atenção no presente estudo é a ausência de relatos de efeitos colaterais adversos durante o período de quatro semanas de administração do óleo enriquecido com CBD. O CBD geralmente é bem tolerado em diversas populações, incluindo aquelas com condições neurológicas, como o TEA (Huestis et al., 2019). Lachenmeier et al. (2019) demonstraram que os poucos efeitos indesejados eram atribuíveis à contaminação por substâncias adicionais na fabricação dos óleos, e não ao princípio ativo CBD em si. A tolerabilidade do CBD pode, portanto, desempenhar um papel crucial na escolha de intervenções terapêuticas, especialmente em populações mais sensíveis, como crianças com TEA (Poleg et al., 2019).

No entanto, é importante reconhecer as limitações deste estudo, incluindo o tamanho da amostra de caso único e a ausência de um grupo de controle. Pesquisas adicionais com desenhos mais robustos são necessárias para confirmar essas observações e fornecer uma base mais sólida para recomendações clínicas (Sholler et al., 2020). Além disso, a heterogeneidade do TEA sugere que a resposta de aceitabilidade ao CBD pode variar entre os indivíduos, destacando a necessidade de considerar fatores individuais na tomada de decisões clínicas, como prescrição, proporção CBD/THC na composição, laboratório, dosagem e frequência de uso. O acompanhamento médico constante é essencial para monitorar a administração, como em qualquer uso medicamentoso (Williams et al., 2021).

5. Conclusão

O presente estudo mostrou que o óleo enriquecido com CBD pode modular funções visuais básicas, como a SC, e melhorar áreas comportamentais específicas do TEA. A ausência de efeitos colaterais adversos também é promissora, sugerindo uma boa tolerabilidade do CBD. No entanto, é crucial abordar essas descobertas com cautela, a eficácia do CBD necessita de uma avaliação mais aprofundada, dada a complexidade do TEA e a variabilidade individual.

Este estudo enfatiza a necessidade contínua de pesquisas mais robustas, empregando desenhos de estudo mais abrangentes e grupos de controle, para validar e expandir essas observações. A compreensão aprofundada dos efeitos do CBD no TEA pode abrir novas perspectivas para intervenções terapêuticas, mas a prudência na interpretação dos resultados é essencial para avançar no campo da pesquisa em TEA e tratamentos alternativos.

6. Referências

- Accordino, R. E., Kidd, C., Politte, L. C., Henry, C. A., & McDougale, C. J. (2016). Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(7), 937–952. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1154536>
- Aebersold, A., Duff, M., Sloan, L., & Song, Z.-H. (2021). Cannabidiol Signaling in the Eye and Its Potential as an Ocular Therapeutic Agent. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 55(Suppl 5), 1–14. <https://doi.org/10.33594/000000371>
- 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>
- Aman, M., Rettiganti, M., Nagaraja, H. N., Hollway, J. A., McCracken, J., McDougale, C. J., Tierney, E., Scahill, L., Arnold, L. E., Hellings, J., Posey, D. J., Swiezy, N. B., Ghuman, J., Grados, M., Shah, B., & Vitiello, B. (2015). Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(6), 482–493. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0005>
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Second Edition). American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Third Edition). American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (fourth edition). American Psychiatric Association Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association Publishing.

American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)* (5o ed). American Psychiatric Association Publishing.

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), 6. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>

Asperger, H. (1944). “*Autistic psychopathy*” in *childhood* (p. 92). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511526770.002>

Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(6), 241–254. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>

Atkinson, J., Braddick, O., & Braddick, F. (1974). Acuity and contrast sensitivity of infant vision. *Nature*, 247, 403–404.

Atkinson, J., Braddick, O., & Moar, K. (1977). Contrast sensitivity of the human infant for moving and static patterns. *Vision Research*, 17, 1045–1047.

Barchel, D., Stolar, O., De-Haan, T., Ziv-Baran, T., Saban, N., Fuchs, D. O., Koren, G., & Berkovitch, M. (2018). Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1521. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>

Bartram, L. A., Lozano, J., & Coury, D. L. (2019). Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(12), 1421–1427. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1626825>

- Battista, N., Di Tommaso, M., Bari, M., & Maccarrone, M. (2012). The endocannabinoid system: An overview. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2012.00009>
- Bennett, C. R., Bex, P. J., Bauer, C. M., & Merabet, L. B. (2019). The Assessment of Visual Function and Functional Vision. *Seminars in Pediatric Neurology*, 31, 30–40.
<https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.05.006>
- Bilge, S., & Ekici, B. (2021). CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: An experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., Bailey, A., & Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 35(5), 877–900.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb02300.x>
- Borges, R. S., Batista Jr., J., Viana, R. B., Baetas, A. C., Orestes, E., Andrade, M. A., Bouchard, J.-F., Casanova, C., Cécyre, B., & Redmond, W. J. (2016). Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plasticity*, 2016, 9247057. <https://doi.org/10.1155/2016/9247057>
- Bottari, D., & Berto, M. (2021). Three factors to characterize plastic potential transitions in the visual system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 126, 444–446.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.035>
- Buckley, N. E., Hansson, S., Harta, G., & Mezey, E. (1998). Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience*, 82(4), 1131–1149. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00348-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00348-5)

- Caldani, S., Steg, S., Lefebvre, A., Atzori, P., Peyre, H., Delorme, R., & Bucci, M. P. (2020). Oculomotor behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism*, 24(3), 670–679. <https://doi.org/10.1177/1362361319882861>
- Cascio, M. A., Weiss, J. A., & Racine, E. (2021). Making Autism Research Inclusive by Attending to Intersectionality: A Review of the Research Ethics Literature. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 8(1), 22–36. <https://doi.org/10.1007/s40489-020-00204-z>
- Cécylre, B., Monette, M., Beudjekian, L., Casanova, C., & Bouchard, J.-F. (2014). Localization of diacylglycerol lipase alpha and monoacylglycerol lipase during postnatal development of the rat retina. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8, 150. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00150>
- Chalupa, L. M., & Werner, J. S. (Orgs.). (2003). *The Visual Neurosciences*, 2-vol. Set. A Bradford Book.
- Chen, J., Hu, J., Zhang, K., Zeng, X., Ma, Y., Lu, W., Zhang, K., & Wang, G. (2022). Virtual reality enhances the social skills of children with autism spectrum disorder: A review. *Interactive Learning Environments*, 0(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/10494820,2022.2146139>
- Chen, Y., Luo, X., Liu, S., & Shen, Y. (2018). Neuroprotective effect of cannabinoid receptor 1 antagonist in the MNU-induced retinal degeneration model. *Experimental Eye Research*, 167, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.11.001>
- Cléry, H., Bonnet-Brilhault, F., Lenoir, P., Barthelemy, C., Bruneau, N., & Gomot, M. (2013). Atypical visual change processing in children with autism: An electrophysiological Study. *Psychophysiology*, 50(3), 240–252. <https://doi.org/10.1111/psyp.12006>

- Cooper, R., Cooper, K., Russell, A. J., & Smith, L. G. (2021). “I’m proud to be a little bit different”: The effects of autistic individuals’ perceptions of autism and autism social identity on their collective self-esteem. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 704-714.
- Costa, M. F. (2011). A clínica da psicofísica. *Psicologia USP*, 22, 15–44.
<https://doi.org/10.1590/S0103-65642011005000008>
- Davidson, J., & Orsini, M. (Orgs.). (2013). Critical Autism Studies: Notes on an Emerging Field. In *Worlds of Autism: Across the Spectrum of Neurological Difference*. University of Minnesota Press. <https://doi.org/10.5749/minnesota/9780816688883.003.0001>
- Davies, C., & Bhattacharyya, S. (2019). Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 2045125319881916.
<https://doi.org/10.1177/2045125319881916>
- Davis, R. A. O., Bockbrader, M. A., Murphy, R. R., Hetrick, W. P., & O’Donnell, B. F. (2006). Subjective perceptual distortions and visual dysfunction in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(2), 199–210.
<https://doi.org/10.1007/s10803-005-0055-0>
- Domingos, L. B., Müller, H. K., da Silva, N. R., Filiou, M. D., Nielsen, A. L., Guimarães, F. S., Wegener, G., & Joca, S. (2024). Repeated cannabidiol treatment affects neuroplasticity and endocannabinoid signaling in the prefrontal cortex of the Flinders Sensitive Line (FSL) rat model of depression. *Neuropharmacology*, 248, 109870.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.109870>
- El-Remessy, A. B., Khalifa, Y., Ola, S., Ibrahim, A. S., & Liou, G. I. (2010). Cannabidiol protects retinal neurons by preserving glutamine synthetase activity in diabetes. *Molecular Vision*, 16, 1487–1495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925907/>

- El-Remessy, A. B., Tang, Y., Zhu, G., Matragoon, S., Khalifa, Y., Liu, E. K., Liu, J.-Y., Hanson, E., Mian, S., Fatteh, N., & Liou, G. I. (2008). Neuroprotective effects of cannabidiol in endotoxin-induced uveitis: Critical role of p38 MAPK activation. *Molecular Vision*, 14, 2190–2203.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2592995/>
- Febriantini, W. A., Fitriati, R., & Oktaviani, L. (2021). An analysis of verbal and non-verbal communication in autistic children. *Journal of Research on Language Education*, 2(1), 53-56.
- Fernandes, T. P., Almeida, N. L., Butler, P. D., & Santos, N. A. (2019). Spatial contrast sensitivity: Effects of reliability, test–retest repeatability and sample size using the Metropsis software. *Eye*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0477->
- Field, G. D., & Chichilnisky, E. J. (2007). Information Processing in the Primate Retina: Circuitry and Coding. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 1–30.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094252>
- França, V. de C. R. de M., & Santos, N. A. dos. (2006). A sensibilidade ao contraste em crianças pré-escolares para padrões distintos. *Paidéia (Ribeirão Preto)*, 16, 225–228.
<https://doi.org/10.1590/S0103-863X2006000200010>
- Gadelha, M. J. N., Andrade, M. J. O. de, Ferreira, O. D. L., Freire, R. C. de L., & Santos, N. A. dos. (2010). Sensibilidade ao contraste acromático para grades senoidais verticais em adolescentes e adultos. *Psicologia: teoria e prática*, 12(1), 59–70.
http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-36872010000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Garani, R., Watts, J. J., & Mizrahi, R. (2021). Endocannabinoid System in Psychotic and Mood Disorders, a review of human studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 106, 110096. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110096>

- Ge, D., Wei, H., Wang, Y., Li, Y., Luo, J., Liu, X., Hu, Y., Chen, L., Cheng, Q., Li, T., & Dai, Y. (2022). Effectiveness of caregiver-mediated intervention: A pilot study for children with neurodevelopmental disorders. *Primary Health Care Research & Development*, 23, e63. <https://doi.org/10.1017/S1463423622000524>
- Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>
- Gitimoghaddam, M., Chichkine, N., McArthur, L., Sangha, S. S., & Symington, V. (2022). Applied Behavior Analysis in Children and Youth with Autism Spectrum Disorders: A Scoping Review. *Perspectives on Behavior Science*, 45(3), 521–557. <https://doi.org/10.1007/s40614-022-00338-x>
- Goldstein, S., & Naglieri, J. A. (2013). *Interventions for Autism Spectrum Disorders*. Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-5301-7>
- Gómez-Pérez, M. M., Calero, M. D., Mata, S., & Molinero, C. (2016). Discrepancies between direct and indirect measures of interpersonal and neurocognitive skills in autism spectrum disorder children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(8), 875-886.
- Guy, J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Bertone, A. (2016). The developmental trajectory of contrast sensitivity in autism spectrum disorder. *Autism Research*, 9(8), 866–878. <https://doi.org/10.1002/aur.1579>
- Hacohen, M., Stolar, O. E., Berkovitch, M., Elkana, O., Kohn, E., Hazan, A., Heyman, E., Sobol, Y., Waissengreen, D., Gal, E., & Dinstein, I. (2022). Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: An open label study. *Translational Psychiatry*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>

- Hamatani, S., Matsumoto, K., & Shirayama, Y. (2020). Blended cognitive behavioural therapy for adolescents with panic disorder co-morbid with autism spectrum disorder: A case study. *The Cognitive Behaviour Therapist*, 13, e37.
<https://doi.org/10.1017/S1754470X20000392>
- Howlett, A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 53–79. https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_2
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202.
<https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 974–989. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>
- Hutmacher, F. (2019). Why Is There So Much More Research on Vision Than on Any Other Sensory Modality? *Frontiers in Psychology*, 10.
<https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2019.02246>
- Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>
- Ijomone, O. M., Olung, N. F., Akingbade, G. T., Okoh, C. O. A., & Aschner, M. (2020). Environmental influence on neurodevelopmental disorders: Potential association of heavy metal exposure and autism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126638. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126638>

- Jassim, N., Baron-Cohen, S., & Suckling, J. (2021). Meta-analytic evidence of differential prefrontal and early sensory cortex activity during non-social sensory perception in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 146–157.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.014>
- Jiang, C.-C., Lin, L.-S., Long, S., Ke, X.-Y., Fukunaga, K., Lu, Y.-M., & Han, F. (2022). Signalling pathways in autism spectrum disorder: Mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 229.
<https://doi.org/10.1038/s41392-022-01081-0>
- Kaar, S. J., Natesan, S., Mccutcheon, R., & Howes, O. D. (2020). Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172, 107704.
- Kanner, L. (1943). *Autistic disturbances of affective contact*. *Nerv Child*, 2, 217–250.
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, 89(1), 309–380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
- Karhson, D. S., & Golob, E. J. (2016). Atypical sensory reactivity influences auditory attentional control in adults with autism spectrum disorders. *Autism Research*, 9(10), 1079–1092. <https://doi.org/10.1002/aur.1593>
- Koh, H. C., Milne, E., & Dobkins, K. (2010). Spatial contrast sensitivity in adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(8), 978–987. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0953-7>
- Komorowski, J., & Stepień, H. (2007). [The role of the endocannabinoid system in the regulation of endocrine function and in the control of energy balance in humans]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 61, 99–105.

- Koppel, B. S., Brust, J. C. M., Fife, T., Bronstein, J., Youssof, S., Gronseth, G., & Gloss, D. (2014). Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82(17), 1556–1563.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>
- Kuester, G., Vergara, K., Ahumada, A., & Gazmuri, A. M. (2017). Oral cannabis extracts as a promising treatment for the core symptoms of autism spectrum disorder: Preliminary experience in Chilean patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 932–933.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2623>
- Lachenmeier, D. W., Habel, S., Fischer, B., Herbi, F., Zerbe, Y., Bock, V., Rajcic de Rezende, T., Walch, S. G., & Sproll, C. (2019). Are adverse effects of cannabidiol (CBD) products caused by tetrahydrocannabinol (THC) contamination? *F1000Research*, 8, 1394. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19931.6>
- Laczkovics, C., Kothgassner, O. D., Felnhofer, A., & Klier, C. M. (2021). Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *Neuropsychiatrie*, 35(1), 31–34. <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00334-0>
- Leat, S. J., Yadav, N. K., & Irving, E. L. (2009). Development of Visual Acuity and Contrast Sensitivity in Children. *Journal of Optometry*, 2(1), 19–26.
<https://doi.org/10.3921/joptom.2009.19>
- Leonelli, M., Britto, L. R. G., Chaves, G. P., & Torrão, A. S. (2005). Developmental expression of cannabinoid receptors in the chick retinotectal system. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 156(2), 176–182.
<https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2005.02.009>
- Li, H., Liu, Y., Tian, D., Tian, L., Ju, X., Qi, L., Wang, Y., & Liang, C. (2020). Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and

- neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 192, 112163. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112163>
- Little, J.-A. (2018). Vision in children with autism spectrum disorder: A critical review. *Clinical & Experimental Optometry*, 101(4), 504–513. <https://doi.org/10.1111/cxo.12651>
- Lopes, A. A., Jayme, D. H. do C., Abreu, I. L. V. de, Silva, I. E., Lobo, M. H. S., Oliveira, M. C., & Pinheiro, I. de F. (2020). Avaliação das funções visuais e sua relação com a visão funcional e quedas em idosos ativos da comunidade. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 79, 236–241. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20200051>
- Lugo, J. N., Smith, G. D., Arbuckle, E. P., White, J., Holley, A. J., Floruta, C. M., ... & Okonkwo, O. (2014). Deletion of PTEN produces autism-like behavioral deficits and alterations in synaptic proteins. *Frontiers in molecular neuroscience*, 7, 27.
- Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., ... Shaw, K. A. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 72(2), 1–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Matos, R. L., Spinola, L. A., Barboza, L. L., Garcia, D. R., França, T. C., & Affonso, R. S. (2017). O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 9(2), 786-814.

- McCanlies, E. C., Ma, C. C., Gu, J. K., Fekedulegn, D., Sanderson, W. T., Ludeña-Rodriguez, Y. J., & Hertz-Picciotto, I. (2019). The CHARGE study: An assessment of parental occupational exposures and autism spectrum disorder. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(9), 644–651. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105395>
- McPartland, J. M. (2018). Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 203–212. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0039>
- Medeiros, W. M. B. (2022). *Efeitos do óleo de cannabis rico em canabidiol sobre a cognição e comportamento de crianças com transtorno do espectro autista: Um ensaio clínico* [Tese de Doutorado]. Universidade Federal da Paraíba.
- Meissner, H., & Cascella, M. (2022). Cannabidiol (CBD). Em *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556048/>
- Mikellidou, K., Arrighi, R., Aghakhanyan, G., Tinelli, F., Frijia, F., Crespi, S., De Masi, F., Montanaro, D., & Morrone, M. C. (2019). Plasticity of the human visual brain after an early cortical lesion. *Neuropsychologia*, 128, 166–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.033>
- Miller, S., Daily, L., Leishman, E., Bradshaw, H., & Straiker, A. (2018). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Regulate Intraocular Pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(15), 5904–5911. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24838>
- Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2015). *Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 17*, de 06 de maio de 2015.
- Miral, S., Gencer, O., Inal-Emiroglu, F. N., Baykara, B., Baykara, A., & Dirik, E. (2008). Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: A randomized,

- controlled, double-blind trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1007/s00787-007-0620-5>
- Mori, M. A., Meyer, E., Soares, L. M., Milani, H., Guimarães, F. S., & de Oliveira, R. M. W. (2017). Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.11.005>
- Mottron, L., & Bzdok, D. (2020). Autism spectrum heterogeneity: Fact or artifact? *Molecular Psychiatry*, 25(12), 3178–3185. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y>
- Pei, F., Baldassi, S., & Norcia, A. M. (2014). Electrophysiological measures of low-level vision reveal spatial processing deficits and hemispheric asymmetry in autism spectrum disorder. *Journal of Vision*, 14(11), 3. <https://doi.org/10.1167/14.11.3>
- Pereira, A., Riesgo, R. S., & Wagner, M. B. (2008). Autismo infantil: Tradução e validação da Childhood Autism Rating Scale para uso no Brasil. *Jornal de Pediatria*, 84, 487–494. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572008000700004>
- Philip, R. C. M., Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Baynham, K., Lawrie, S. M., & Stanfield, A. C. (2012). A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 901–942. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.008>
- 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.
- Pollio, A. (2016). The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 234–238. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0027>

- Pope, C., Mechoulam, R., & Parsons, L. (2010). Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology*, 31(5), 562–571.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.12.002>
- Raulston, T. J., Hansen, S. G., Machalicek, W., McIntyre, L. L., & Carnett, A. (2019). Interventions for repetitive behavior in young children with autism: A survey of behavioral practices. *Journal of autism and developmental disorders*, 49, 3047-3059.
- Richter, G., Hazzah, T., Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., & Makriyannis, A. (2021). Chapter 38 - Cannabis sativa: An overview. Em R. C. Gupta, R. Lall, & A. Srivastava (Orgs.), *Nutraceuticals (Second Edition)* (p. 603–624). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00038-0>
- Russo, E. B., Merzouki, A., Mesa, J. M., Frey, K. A., & Bach, P. J. (2004). Cannabis improves night vision: A case study of dark adaptometry and scotopic sensitivity in kif smokers of the Rif mountains of northern Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(1), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.029>
- Sacrey, L.-A. R., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Brian, J., Smith, I. M., Roberts, W., Szatmari, P., Vaillancourt, T., Roncadin, C., & Garon, N. (2018). Parent and clinician agreement regarding early behavioral signs in 12- and 18-month-old infants at-risk of autism spectrum disorder. *Autism Research*, 11(3), 539–547.
<https://doi.org/10.1002/aur.1920>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Sandoval-Norton, A. H., Shkedy, G., & Shkedy, D. (2019). How much compliance is too much compliance: Is long-term ABA therapy abuse?. *Cogent Psychology*, 6(1), 1641258.

- Santos, N. A. dos, & Simas, M. L. de B. (2001a). Função de Sensibilidade ao Contraste: Indicador da Percepção Visual da Forma e da Resolução Espacial. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14(3), 589–597. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722001000300014>
- Santos, N. A. dos, & Simas, M. L. de B. (2001b). Percepção e processamento visual da forma: Discutindo modelos teóricos atuais. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 14, 157–166. <http://www.scielo.br/j/prc/a/D8k6TMnGpwW6Vqv9jQGdvDx/abstract/?lang=pt>
- Schaefer, G. B., & Mendelsohn, N. J. (2008). Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 10(1), 4–12. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31815efdd7>
- Schmitt, L. M., Cook, E. H., Sweeney, J. A., & Mosconi, M. W. (2014). Saccadic eye movement abnormalities in autism spectrum disorder indicate dysfunctions in cerebellum and brainstem. *Molecular Autism*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-47>
- Shen, L., Liu, X., Zhang, H., Lin, J., Feng, C., & Iqbal, J. (2020). Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. *Clinica Chimica Acta*, 502, 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.009>
- Shirama, A., Kanai, C., Kato, N., & Kashino, M. (2016). Ocular Fixation Abnormality in Patients with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1613–1622. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2688-y>
- Sholler, D. J., Schoene, L., & Spindle, T. R. (2020). Therapeutic efficacy of cannabidiol (CBD): a review of the evidence from clinical trials and human laboratory studies. *Current addiction reports*, 7, 405-412.
- Silva, J. A. da, Gadelha, M. J. N., Andrade, M. J. O. de, Silva, J. S. C. da, & Santos, N. A. dos. (2011). Sensibilidade ao contraste espacial de adultos jovens para grades senoidais

- verticais em condições diferentes de luminância. *Psicologia: teoria e prática*, 13(3), 15–25. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-36872011000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, 24(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
- Smith, J. R., DiSalvo, M., Green, A., Ceranoglu, T. A., Anteraper, S. A., Croarkin, P., & Joshi, G. (2022). Treatment response of transcranial magnetic stimulation in intellectually capable youth and young adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 1-22.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G., & Bohman, M. (1989). A Twin Study of Autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30(3), 405–416. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00254.x>
- Su, T., Yan, Y., Li, Q., Ye, J., & Pei, L. (2021). Endocannabinoid System Unlocks the Puzzle of Autism Treatment via Microglia. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.734837>
- Tibiriça, E. (2010). The multiple functions of the endocannabinoid system: A focus on the regulation of food intake. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2, 5. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-5>
- Tomida, I., Azuara-Blanco, A., House, H., Flint, M., Pertwee, R. G., & Robson, P. J. (2006). Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study. *Journal of Glaucoma*, 15(5), 349–353. <https://doi.org/10.1097/01.jig.0000212260.04488.60>

- Ujváry, I., & Hanuš, L. (2016). Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis and cannabinoid research*, 1(1), 90-101.
- Upadhyay, J., Patra, J., Tiwari, N., Salankar, N., Ansari, M. N., & Ahmad, W. (2021). Dysregulation of Multiple Signaling Neurodevelopmental Pathways during Embryogenesis: A Possible Cause of Autism Spectrum Disorder. *Cells*, 10(4), Artigo 4. <https://doi.org/10.3390/cells10040958>
- Van Boven, R. W., & Johnson, K. O. (1994). A psychophysical study of the mechanisms of sensory recovery following nerve injury in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, 117(1), 149–167. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.149>
- Wei, Y., Wang, X., & Wang, L. (2009). Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Molecular Vision*, 15, 1243–1251.
- Williams, K., Woolfenden, S., Roberts, J., Rodger, S., Bartak, L., & Prior, M. (2014). Autism in context 1: Classification, counting and causes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(5), 335–340. <https://doi.org/10.1111/jpc.12451>
- Williams, N. N. B., Ewell, T. R., Abbotts, K. S. S., Harms, K. J., Woelfel, K. A., Dooley, G. P., Weir, T. L., & Bell, C. (2021). Comparison of Five Oral Cannabidiol Preparations in Adult Humans: Pharmacokinetics, Body Composition, and Heart Rate Variability. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.3390/ph14010035>
- Xi, J., Zhang, P., Jia, W.-L., Chen, N., Yang, J., Wang, G.-T., Dai, Y., Zhang, Y., & Huang, C.-B. (2020). Multi-Stage Cortical Plasticity Induced by Visual Contrast Learning. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.555701>
- Zabouri, N., Bouchard, J.-F., & Casanova, C. (2011). Cannabinoid receptor type 1 expression during postnatal development of the rat retina. *The Journal of Comparative Neurology*, 519(7), 1258–1280. <https://doi.org/10.1002/cne.22534>

- Zabouri, N., Ptito, M., Casanova, C., & Bouchard, J.-F. (2011). Fatty acid amide hydrolase expression during retinal postnatal development in rats. *Neuroscience*, 195, 145–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.008>
- Zachariah, S., Oommen, S., & Koshy, B. (2017). Clinical features and diagnosis of autism spectrum disorder in children. *Current Medical Issues*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.4103/0973-4651.200297>
- Zachi, E. C., Costa, T. L., Barboni, M. T. S., Costa, M. F., Bonci, D. M. O., & Ventura, D. F. (2017). Color Vision Losses in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Psychology*, 8, 1127. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01127>
- Zhou, Y., Huang, C., Xu, P., Tao, L., Qiu, Z., Li, X., & Lu, Z.-L. (2006). Perceptual learning improves contrast sensitivity and visual acuity in adults with anisometropic amblyopia. *Vision Research*, 46(5), 739–750. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.07.031>
- Zou, M., Liu, Y., Xie, S., Wang, L., Li, D., Li, L., Wang, F., Zhang, Y., Xia, W., Sun, C., & Wu, L. (2021). Alterations of the endocannabinoid system and its therapeutic potential in autism spectrum disorder. *Open Biology*, 11(2), 200306. <https://doi.org/10.1098/rsob.200306>
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), Artigo 3. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: A review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 28, 153–157. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>
- Zuardi, A. W., Rodrigues, J. A., & Cunha, J. M. (1991). Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology*, 104(2), 260–264. <https://doi.org/10.1007/BF02244189>

Zwaigenbaum, L., Szatmari, P., Mahoney, W., Bryson, S., Bartolucci, G., & MacLean, J. (2000). Case Report: High Functioning Autism and Childhood Disintegrative Disorder in Half Brothers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(2), 121–126.
<https://doi.org/10.1023/A:1005455505211>