



CANABIDIOL VERSUS RISPERIDONA NO TRATAMENTO DO AUTISMO

Cleópatra Dos Santos Moreira¹, Juliane de Fatima Vertuan², Elaine Campana Sanches Bornia³

¹Acadêmica do Curso de Farmácia, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Voluntária PIBIC/ICETI- UniCesumar. cleopatrastos@gmail.com

²Acadêmica do Curso de Farmácia, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Voluntária julianevertuan@gmail.com

³Orientadora, Doutora, Docente no Curso de Farmácia, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. elaine.bornia@unesumar.edu.br

RESUMO

O tratamento do transtorno do espectro do autismo (TEA) é um desafio presente no autismo atípico, autismo e síndrome de Asperger afetando o cérebro no estágio de desenvolvimento. Canabidiol e Risperidona podem ter efeitos promissores no tratamento de sintomas relacionados ao TEA, utilizados como alternativa terapêutica no alívio dos sintomas. O estudo das intervenções farmacológicas para os sintomas e transtornos do espectro autista agregam assertividade na escolha do melhor fármaco para o quadro e intensidade de sintomas individuais. A obtenção de resposta terapêutica e efeitos adversos, potencializa o desenvolvimento de novos avanços no tratamento do TEA para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e atenuar os sintomas aberrantes do espectro autista. Desta forma, este trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão sistemática, de caráter quantitativo e exploratório, nas plataformas Science Lilacs, Scielo e Pudmed, de uma comparação terapêutica do tratamento farmacológico de Canabidiol e Risperidona. A revisão será datada no período de 2016 a 2023, modelo de revisão sistemática de artigos, com objetivo de reunir e discutir todos os dados disponíveis gerados por estudos clínicos e pré-clínicos, investigando o papel do sistema endocanabinóide (eCB) no neurodesenvolvimento, com atenção especial na comparação do tratamento farmacológico com Risperidona e diferenciar respostas e efeitos adversos do tratamento do autismo. Os estudos intervencionais e observacionais serão revisados esperando-se com este estudo contribuir tanto sob a ótica metodológica da identificação da terapêutica nos sintomas do espectro do autismo nos processos de escolha do fármaco, quanto aos aspectos efetivos relacionados aos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Antipsicótico atípico; Espectro autista; Endocanabinóides (eCB).

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) reúne desordens de desenvolvimento neurológico que afeta a comunicação e interação social, apresenta comportamentos repetitivos e padrões restritos de interesses e atividades. A causa exata do autismo é desconhecida, os sintomas são causados por alterações na atividade neuronal e na conectividade cerebral (MAENNER et al., 2020). O tratamento do TEA envolve uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir terapia comportamental, fonoaudiologia e terapia ocupacional, bem como medicamentos em grande parte dos casos diagnosticados (JUTLA et al., 2021).

As intervenções farmacológicas quando utilizadas geralmente têm como alvo sintomas específicos que incapacitam gravemente o funcionamento do indivíduo e interferem negativamente no sucesso dos tratamentos educacionais e qualidade de vida familiar, como por exemplo, agressão, comportamento autodestrutivo, rituais compulsivos, baixa tolerância à frustração com acessos explosivos, hiperatividade, entre outros. Os medicamentos utilizados na prática clínica pertencem a classe de fármacos (antipsicóticos, antidepressivos ou ansiolíticos), não sendo específicos para os sintomas-alvo e afetam um amplo espectro de funções neurológicas e cerebrais. Os benefícios de longo prazo de



qualquer dos agentes utilizados em autismo são em grande parte desconhecidos e uma significativa parte dos pacientes os descontinua quando percebem a perda de eficácia do medicamento ou os efeitos colaterais (NIKOLOV, JONKER, SCAHILL, 2006).

Atualmente, um dos fármacos destinados ao tratamento de pacientes TEA, é a Risperidona que atua como antagonista dos receptores da dopamina e serotonina e são reconhecidos pelo menor risco de incidência de efeitos extrapiramidais comparados aos antipsicóticos de primeira geração é utilizada no tratamento de sintomas-alvo que incluem agressão, automutilação, destruição de propriedade ou crise de ira (MANEETON et al., 2018).

O tratamento medicamentoso com antipsicóticos para comportamentos agressivos no TEA, idealmente deve ser adotado por curto período (8 semanas), devido ao potencial de efeitos adversos como discinesia tardia, síndrome metabólica e/ou desenvolvimento de diabetes, além do ganho de peso e sedação (BRASIL, 2021).

Estudos recentes sobre a planta *Canabis sativa*, vem se tornando promissores no uso isolado de um de seus princípios ativos, o Canabidiol (CBD), usado em diversas comorbidades neurológicas. Estudos preliminares mostraram que o CBD pode ajudar a reduzir a ansiedade e a agressão em indivíduos diagnosticados dentro do espectro autista. Porém ainda existe a dificuldade de aceitação ao início do tratamento com uso do CBD, principalmente por questões culturais (DEVINSKY et al., 2014).

Partindo do que foi revisado em artigos sobre o uso de Risperidona e o CBD em pacientes diagnosticados dentro do espectro autista, foi observado que ambos podem trazer benefícios para o tratamento de comportamentos agressivos, bem como possuir efeitos adversos. Estas informações serão analisadas no intuito de responder ao problema da pesquisa: O uso da Risperidona pode ser substituído pelo CBD em pacientes TEA, trazendo melhor qualidade de vida sem apresentar prejuízos ao desenvolvimento?

A pesquisa nessa área poderá ajudar a identificar quais pacientes são mais propensos a se beneficiar dos tratamentos farmacológicos descritos, além de avaliar a ocorrência de efeitos adversos.

Desta forma, o objetivo do presente trabalho é avaliar as ações farmacológicas do CBD e Risperidona no tratamento do TEA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre o uso da Risperidona e do Canabidiol para o TEA. A revisão é fundamentada em pesquisas e análises de artigos científicos escritos em Língua Portuguesa e Inglesa, disponíveis gratuitamente e integralmente, publicados entre 2001 e 2023 nas bases de dados PUBMED, SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS. Também foram avaliadas informações em livros e dissertações sobre o tema. Para a pesquisa foram utilizadas palavras-chave como, Espectro autista; Endocanabinoides (eCB); Risperidona.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A prescrição de antipsicóticos no transtorno do espectro autista ainda é um desafio pela carência de estudos clínicos, randomizados e controlados. O presente estudo expõe características farmacológicas de modo comparativo entre o uso de Risperidona e Canabidiol, pontuando as reações adversas, efeitos farmacológicos e mecanismo de ação (Quadro 1).



Quadro 1: Características da Risperidona e Canabidiol.

Medicamentos	Risperidona	Canabidiol
Mecanismo de ação	Antipsicótico atípico antagonista ou agonista parcial nos receptores D2 e antagonista de 5HT2A , mas também bloqueia uma variedade dos outros receptores (MANEETON, 2018; LIEBERMAN & STROUP, 2011).	Agonista do receptor VRL-1, também inibe a recaptação e degradação enzimática da anandamida, e exerce atividade agonística nos receptores 5-HT1A (REECE, 2019).
Efeito farmacológico	A risperidona foi eficaz e bem tolerada para o tratamento de acessos de raiva, agressão ou comportamento autolesivo em crianças com transtorno autista (MCCRACKEN JT et al., 2002).	Diminuição nos problemas comportamentais: aumento na linguagem expressiva, melhora da cognição, aumento na interação social (BILGE S & EKICI B, 2021).
Efeito adverso	Baixo risco de distonias agudas, (inquietação, espasmos musculares, desvio fixo do olhar para cima, espasmos dos músculos do pescoço). As discinesias tardias desenvolvem-se após meses ou anos, ganho de peso (KAPUR & SEEMAN, 2001; NEVES 2021).	A tolerância ao CBD e a dependência física ocorrem apenas em um grau menor e, principalmente, em usuários persistentes (FATTORI et al., 2008).

Fonte: elaborado pelas autoras.

A Risperidona é um bloqueador altamente potente dos receptores de serotonina 5HT2A e dopamina D2, tem uma eficácia promissora no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Além disso, as evidências dos em estudos clínicos randomizados ilustraram sua eficácia no tratamento sintomático para problemas comportamentais, como irritabilidade, agressividade, comportamento auto lesivo e acessos de raiva em crianças e adolescentes com TEA com tratamento de curto prazo com boa tolerabilidade (MANEETON, 2018; LIEBERMAN & STROUP, 2011).

O Ministério da saúde (2021), ressalta que tratamento medicamentoso para comportamentos agressivos e auto lesivos no TEA com antipsicóticos, devem ser adotados por curto período (8 semanas), devido ao potencial de efeitos adversos como discinesia tardia, síndrome metabólica e/ou desenvolvimento de diabetes, além do ganho de peso e sedação.

Segundo McCracken et al (2002), em ensaio duplo cego realizado em 101 crianças e adolescentes, a Risperidona se mostrou segura e eficaz no tratamento a curto prazo de agressividade e comportamento auto lesivo, além de melhorias no comportamento estereotipado e na hiperatividade. O tratamento com Risperidona por oito semanas resultou em uma redução de 56,9% na irritabilidade, sendo uma resposta positiva. A terapia com Risperidona foi associada a um ganho de peso médio de $2,7 \pm 2,9$ kg. Ocorreram reações como aumento do apetite, fadiga, sonolência, tontura e salivação.

Contudo, os estudos clínicos analisados mostraram grande heterogeneidade de reações adversas à Risperidona, sendo as principais: aumento do apetite e ganho de peso, sonolência, hiperprolactinemia, sintomas gastrintestinais, taquicardia e efeitos extrapiramidais (KAPUR & SEEMAN, 2001; NEVES, 2021).

De acordo com Devinsky et al. (2014), estudos preliminares mostraram que o Canabidiol (CBD) pode ajudar a reduzir a ansiedade e a agressão em indivíduos diagnosticados dentro do espectro autista. Ressalta também que O CBD exibe uma infinidade de propriedades, incluindo anticonvulsivante, sedativo, hipnótico, antipsicótico, anti-inflamatórios e neuroprotector.

A planta da cannabis contém dois canabinóides principais: tetra-hidrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). THC é psicoativo e pode causar ansiedade e psicose. CBD é não psicoativo e tem potencial ansiolítico, antipsicótico, propriedades antiinflamatórias e antioxidantes com um limiar de toxicidade relativamente alto (POLEG, 2019).

O CBD demonstrou ser um potente agonista do receptor TRPV2 (receptor potencial transitório do receptor V2), também conhecido como VRL-1 (receptor vanilóide tipo 1), que pode desempenhar um papel na regulação da ocitocina e secreção da vasopressina. O



CBD também inibe a recaptação e degradação enzimática da anandamida canabinóide endógena, levando a uma elevação nos níveis de anandamida. O CBD também exerce atividade agonística nos receptores 5-HT1A, existindo a hipótese de mediar potenciais efeitos antidepressivos farmacológicos, ansiolíticos e cognitivos (REECE, 2019).

Um estudo realizado por Bilge e Ekici (2021), mostrou que baixas doses de CBD podem ter efeitos benéficos como aumento na linguagem expressiva, melhora da cognição e aumento na interação social. O estudo foi realizado com 33 pacientes com idades entre 5 e 7 anos e as principais melhorias do tratamento foram uma diminuição nos problemas comportamentais relatada em 10 pacientes, um aumento na linguagem expressiva foi relatado em 7 pacientes, a melhora da cognição foi relatada em 4 pacientes, um aumento na interação social foi relatado em 3 pacientes e uma diminuição nos estereótipos foi relatada em 1 paciente. Os pais relataram melhora na cognição entre os pacientes que aderiram ao tratamento com cannabis enriquecido com CBD por mais de dois anos.

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado em 2019, no Shaare - Sede Medical Center em Jerusalém, a fim de avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da mistura de cannabinoides CBD e THC na proporção de 20:1. Após o tratamento com cannabis, os surtos comportamentais foram melhorados (na escala CGIC) em 61% dos pacientes. Os problemas de ansiedade e comunicação melhoraram em 39% e 47%, respectivamente. Comportamentos disruptivos, foram melhorados em 29%, de $4,74 \pm 1,82$, conforme registrado na linha de base no HSQ-ASD, para $3,36 \pm 1,56$ após o tratamento. Os pais relataram menos estresse, conforme refletido nos escores do APSI, variando 33% de $2,04 \pm 0,77$ para $1,37 \pm 0,59$. O efeito em todas as medidas de resultado foi mais aparente em meninos com TEA não sindrômico. Os eventos adversos incluíram distúrbios do sono (14%) irritabilidade (9%) e perda de apetite (9%). As evidências atuais são indiretas e baseadas na eficácia do CBD em condições patológicas que estão também presentes no TEA. Portanto, a eficácia potencial do CBD no contexto de TEA é apenas sugerido (LIMA et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, portanto, que atualmente há grande utilização da Risperidona e Canabidiol para o tratamento do espectro autista, especialmente nos pacientes com sintomas mais intensos. Entretanto, se faz necessária a comparação terapêutica dos medicamentos, quanto à eficácia na habilitação das atividades diárias e do modo ativo de vida destes pacientes, como também na identificação dos efeitos adversos.

A partir desses conhecimentos, utilizam-se estratégias na escolha farmacológica mais apropriada que permita tratamento efetivo para as pessoas com TEA, contribuindo para a qualidade de vida e assertividade terapêutica, além de incentivar ainda mais pesquisas.

REFERÊNCIAS

BILGE, S.; EKICI, B. Cannabis enriquecida com CBD para transtorno do espectro do autismo: uma experiência de um único centro na Turquia e revisões da literatura. **Journal of cannabis research**, v. 3, n. 1, 2021.

BRASIL, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo. Brasília, 2021.



DEVINSKY, O. et al. Canabidiol: Farmacologia e potencial papel terapêutico na epilepsia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. **Epilepsia**, v. 55, n. 6, pág. 791-802, 2014.

FATTORE, L. et al. Mecanismos neurobiológicos da dependência de canabinóides. **Endocrinologia molecular e celular**, v. 286, n. 1-2 Supl 1, p. S97–S107, 2008.

JUTLA, A.; FOSS-FEIG, J.; VEENSTRA-VANDERWEELE, J. Transtorno do espectro do autismo e esquizofrenia: uma revisão conceitual atualizada. **Autism research: jornal oficial da Sociedade Internacional para Pesquisa em Autismo**, v. 15, n. 3, pág. 384–412, 2022.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. Sugere que diferenças em taxas de dissociação, mais do que perfis de seletividade dos receptores, podem contribuir para uma tendência diferenciada dos fármacos em causar efeitos adversos motores. **Sou. J. Psychiatry**, v. 158, p. 360–369, 2001.

LIEBERMAN, JA; STROUP, TS. O Estudo de Esquizofrenia do NIMH-CATIE: o que aprendemos? **The American Journal of Psychiatry**, v. 168, n. 8, pág. 770-775, 2011.

LIMA, MC. Uso da Cannabis medicinal e autismo. Uso de Cannabis medicinal e autismo. **Jornal Memorial da Medicina**, v. 2, [sd]. Recife, Pernambuco, 2020. 10 p.

MAENNER, MJ et al. Prevalência do transtorno do espectro do autismo entre crianças de 8 anos — rede de monitoramento de deficiências de desenvolvimento e autismo, 11 locais, Estados Unidos, 2016. **Relatório semanal de morbidade e mortalidade. Resumos de vigilância: MMWR**, v. 69, n. 4, pág. 1–12, 2020.

MANEETON, N. et al. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 14, p. 1811–1820, 2018.

MCCRACKEN, J. T. et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. **The New England journal of medicine**, v. 347, n. 5, p. 314–321, 2002.

NEVES, K. R. Segurança da risperidona em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. Infarma ciências farmacêuticas. **Infarma ciências farmacêuticas**, [s.d.]. Fortaleza, CE, Brasil., v. 33, 09 março 2021.

NIKOLOV, R.; JONKER, J.; SCAHILL, L. Autismo: tratamentos psicofarmacológicos e áreas de interesse para desenvolvimentos futuros. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 28, n. suppl 1, p. s39–s46, 2006.

POLEG, S. et al. Canabidiol como um candidato sugerido para o tratamento do transtorno do espectro autista. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 89, p. 90–96, 2019.

REECE, AS; HULSE, GK Impactos da epigenética canabinóide no desenvolvimento humano: reflexões sobre Murphy et. al. 'exposição a canabinóides e metilação alterada do DNA em esperma de rato e humano' epigenética 2018; 13: 1208-1221. **Epigenética: jornal oficial da DNA Methylation Society**, v. 14, n. 11, pág. 1041–1056, 2019.