



**COMPARAÇÃO ENTRE CANABIDIOL E RISPERIDONA NO MANEJO DA
IRRITABILIDADE EM PACIENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO
AUTISTA**

**COMPARISON BETWEEN CANNABIDIOL AND RISPERIDONE IN THE
MANAGEMENT OF IRRITABILITY IN PATIENTS WITH AUTISM SPECTRUM
DISORDER**

**COMPARACIÓN ENTRE CANNABIDIOL Y RISPERIDONA EN EL MANEJO DE
LA IRRITABILIDAD EN PACIENTES CON TRASTORNO DEL ESPECTRO
AUTISTA**

 <https://doi.org/10.56238/levv16n53-067>

Data de submissão: 15/09/2025

Data de publicação: 15/10/2025

Harrison Oliveira Santiago

Médico

Instituição: Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC)

E-mail: harrison_oliveira@hotmail.com

João Pedro Martins Napi Correa

Médico Generalista

Instituição: Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos (FACISB)

E-mail: aryanimnapi@gmail.com

José Henrique Gorgone Zampieri

Médico Clínico Geral

Instituição: Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

E-mail: jhgzampieri@gmail.com

Lucas Manoel de Paiva Brito

Médico

Instituição: Universidade de Pernambuco (UPE)

E-mail: lucaspaiva10@gmail.com

Maria Eduarda Barros Sano

Médica

Instituição: Universidade São Judas Tadeu

E-mail: dudabarros18@icloud.com

Elaine Gabrieli dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail: elainegabrieli98@gmail.com



Luanna Cristina dos Santos Bessa

Médica

Instituição: Universidade Gama Filho

E-mail: drluannabessa@gmail.com

Francisca de Assis Silva

Médica Pediatra e Neonatologista

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

E-mail: francisca27silva@hotmail.com

Rafael Augusto Vitoratto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Lusíada (Unilus)

E-mail: rafavtto@yahoo.com.br

Camila Thalita Lino da Silva

Médica

Instituição: Faculdade das Américas (FAM)

E-mail: dra.camilalino@gmail.com

Elielton dos Santos Gonçalves

Residente em Psiquiatria

Instituição: Hospital de Psiquiatria de Jurujuba

E-mail: elieltondosantosgoncalves@gmail.com

Leonardo Sant'Ana Santos

Médico

Instituição: Universidade do Oeste Paulista

E-mail: 1santoleo@gmail.com

Bárbara Inocente Terçarioli

Programa de formação em Psiquiatria

Instituição: Associação Brasileira de Psiquiatria - Hospital Vida

E-mail: breisinocente@gmail.com

Verônica Cordeiro Rocha

Médica

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – Aparecida de Goiânia

E-mail: dra.vecordeiro@gmail.com

Maria Eduarda Prataviera Franco

Pós-graduação em Psiquiatria

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: meduarda.pf@hotmail.com

Marcello Saulo Fertrin

Médico

Instituição: Universidad Privada del Este (revalidado pela Universidade Federal de Sergipe – UFS)

E-mail: marcellosfertrin@gmail.com



Vitor Diderot Campos de Souza

Médico

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – Campus Aparecida de Goiânia

E-mail: vdiderot@gmail.com

Letícia Godoy Castro Barbosa

Médica Paliativista

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)

E-mail: leticiagcb@gmail.com

Naiomi Hack de Oliveira

Médica

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

E-mail: naiomi.hack@gmail.com

Ludmila Jacomo Loyola Simões

Médica

Instituição: Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro

E-mail: ludmilasimoes@icloud.com

Laenne Ágata Valentim

Especialista em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

E-mail: laenne@gmail.com

Kennyel André Velozo

Estudante de Medicina

Instituição: Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

E-mail: kenny.kennyel@gmail.com

Bruna Cristine Zoz

Médica

Instituição: (IDOMED)

E-mail: brunazoz2706@gmail.com

Adrielle Ferreira da Silva Galdino

Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

E-mail: adrielle.ufal@gmail.com

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação social e por comportamentos restritos e repetitivos, frequentemente acompanhados por irritabilidade e agressividade que comprometem a adaptação funcional. A risperidona, antipsicótico atípico amplamente utilizado, apresenta eficácia comprovada no controle desses sintomas, porém associada a efeitos adversos metabólicos e neurológicos que limitam seu uso prolongado. Nesse contexto, o canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo, vem sendo investigado como alternativa terapêutica devido ao seu potencial ansiolítico, modulador e neuroprotetor. Esta revisão integrativa da literatura, conduzida nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, entre 2013 e 2025, teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do canabidiol e da risperidona no manejo da irritabilidade em pacientes com TEA. As evidências analisadas indicam que ambos os fármacos promovem melhora significativa nos sintomas comportamentais, embora o CBD demonstre perfil de segurança superior, com menor incidência de

efeitos adversos e melhor tolerabilidade. Apesar das limitações metodológicas e da escassez de estudos comparativos diretos, o canabidiol se destaca como uma alternativa promissora e bem tolerada, especialmente para casos refratários ou com intolerância aos antipsicóticos. Recomenda-se o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados e comparativos de longo prazo que consolidem a base de evidências e orientem protocolos terapêuticos seguros e personalizados.

Palavras-chave: Canabidiol. Risperidona. Transtorno do Espectro Autista. Irritabilidade. Revisão Integrativa.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by deficits in social communication and restricted, repetitive behaviors, often accompanied by irritability and aggression that impair functional adaptation. Risperidone, a widely used atypical antipsychotic, shows proven efficacy in controlling these symptoms but is associated with metabolic and neurological adverse effects that limit long-term use. In this context, cannabidiol (CBD), a non-psychotropic phytocannabinoid, has been investigated as a therapeutic alternative due to its anxiolytic, modulatory, and neuroprotective potential. This integrative literature review, conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases between 2013 and 2025, aimed to compare the efficacy and safety of cannabidiol and risperidone in managing irritability among individuals with ASD. The analyzed evidence indicates that both drugs lead to significant improvement in behavioral symptoms, although CBD demonstrates a superior safety profile with fewer adverse events and better tolerability. Despite methodological limitations and the scarcity of direct comparative trials, cannabidiol stands out as a promising and well-tolerated option, particularly for refractory cases or patients intolerant to antipsychotics. Future randomized, comparative, and long-term studies are warranted to strengthen the evidence base and support safe, individualized treatment protocols.

Keywords: Cannabidiol. Risperidone. Autism Spectrum Disorder. Irritability. Integrative Review.

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por déficits en la comunicación social y comportamientos restringidos y repetitivos, a menudo acompañados de irritabilidad y agresividad que comprometen la adaptación funcional. La risperidona, un antipsicótico atípico ampliamente utilizado, ha demostrado eficacia en el control de estos síntomas, pero se asocia con efectos adversos metabólicos y neurológicos que limitan su uso prolongado. En este contexto, el cannabidiol (CBD), un fitocannabinoide no psicoactivo, se ha investigado como alternativa terapéutica debido a su potencial ansiolítico, modulador y neuroprotector. Esta revisión bibliográfica integradora, realizada en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO entre 2013 y 2025, tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del cannabidiol y la risperidona en el manejo de la irritabilidad en pacientes con TEA. La evidencia analizada indica que ambos fármacos promueven una mejora significativa en los síntomas conductuales, aunque el CBD demuestra un perfil de seguridad superior, con una menor incidencia de efectos adversos y una mejor tolerabilidad. A pesar de las limitaciones metodológicas y la escasez de estudios comparativos directos, el cannabidiol se destaca como una alternativa prometedora y bien tolerada, especialmente en casos refractarios o intolerantes a los antipsicóticos. Se recomiendan ensayos clínicos aleatorizados y comparativos a largo plazo para consolidar la evidencia y orientar protocolos terapéuticos seguros y personalizados.

Palabras clave: Cannabidiol. Risperidona. Trastorno del Espectro Autista. Irritabilidad. Revisión Integrativa.



1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits persistentes na comunicação social e por padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (American Psychiatric Association, 2013). De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2024), a prevalência global do TEA é estimada em aproximadamente 1 a cada 36 crianças, evidenciando um aumento expressivo nos diagnósticos ao longo das últimas décadas. No Brasil, estudos epidemiológicos apontam uma prevalência próxima de 1% da população infantil, o que reforça a necessidade de políticas públicas voltadas à detecção precoce e ao manejo multidisciplinar (Paula et al., 2023).

Entre as manifestações associadas ao TEA, a irritabilidade, expressa por agressividade, autoagressão e explosões emocionais, constitui um dos principais desafios clínicos, impactando de forma significativa a funcionalidade, o convívio familiar e a qualidade de vida (Marcus et al., 2009; Powers et al., 2021). Embora as intervenções comportamentais sejam consideradas primeira linha no tratamento do TEA, há situações em que a farmacoterapia se torna necessária para o controle de sintomas graves e refratários.

A intervenção farmacológica no manejo da irritabilidade em pacientes com TEA consolidou-se com o uso de antipsicóticos atípicos, sendo a risperidona o fármaco mais amplamente estudado e aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para essa finalidade (McCracken et al., 2002). Ensaios clínicos controlados demonstram que a risperidona promove redução expressiva nas pontuações da subescala de irritabilidade da *Aberrant Behavior Checklist* (ABC-I), alcançando resposta clínica em até 56,9% dos casos, em comparação a 14,1% no grupo placebo (Marcus et al., 2009). Outro estudo multicêntrico confirmou sua eficácia, mas relatou eventos adversos como ganho ponderal e sonolência em elevada frequência (Shea et al., 2004). Revisões posteriores reforçam esses achados, destacando a necessidade de monitoramento metabólico contínuo em terapias prolongadas (Gillberg et al., 2016).

Apesar da eficácia terapêutica comprovada, o uso crônico da risperidona é limitado pelos efeitos adversos, incluindo sedação, ganho de peso, dislipidemia e risco de sintomas extrapiroamidais (Dovey; Hollander, 2019). Além disso, sua ação é predominantemente sintomática, sem alterar os mecanismos neurobiológicos fundamentais do transtorno (Anagnostou; Hansen, 2020). Esse contexto impulsionou o interesse científico em terapias emergentes com melhor perfil de segurança e mecanismos moduladores distintos, entre as quais o canabidiol (CBD) vem se destacando como alternativa promissora.

O canabidiol é um fitocanabinoide não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, com propriedades ansiolíticas, antipsicóticas e neuroprotetoras (Zuardi et al., 2017). Sua ação ocorre por meio da modulação dos receptores CB1 e CB2, além de interações com sistemas serotoninérgicos e



adenosinérgicos, promovendo equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios (Barchel et al., 2019). Estudos recentes têm evidenciado o potencial terapêutico do CBD na redução de sintomas como ansiedade, hiperatividade e irritabilidade em pacientes com TEA (Aran et al., 2021; Masson et al., 2023). Em observações clínicas, o uso de formulações ricas em CBD associou-se à melhora comportamental e do sono, com boa tolerabilidade e mínima ocorrência de efeitos adversos (Barchel et al., 2019).

Investigações neurobiológicas reforçam que o canabidiol atua na modulação da conectividade funcional de áreas cerebrais associadas à regulação emocional, como o córtex pré-frontal e a amígdala, o que pode explicar seus efeitos sobre a reatividade comportamental e a irritabilidade (Pretzsch et al., 2021). Esses mecanismos indicam uma via terapêutica distinta daquela dos antipsicóticos dopaminérgicos, sugerindo que o CBD possa reduzir a irritabilidade sem induzir os efeitos metabólicos indesejados observados com a risperidona.

Contudo, ainda são escassos os estudos comparativos diretos entre o CBD e a risperidona no manejo da irritabilidade em pacientes com TEA. A literatura recente enfatiza o potencial do canabidiol como uma alternativa farmacológica de perfil mais seguro, mas ressalta a necessidade de revisões integrativas que sistematizem e analisem criticamente as evidências disponíveis (Aran et al., 2021; Masson et al., 2023).

Apesar dos avanços recentes e dos resultados promissores com o uso do canabidiol, ainda não há consenso consolidado sobre seu papel como alternativa terapêutica de primeira linha no manejo da irritabilidade em indivíduos com TEA, o que justifica a realização da presente revisão integrativa da literatura.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma **revisão integrativa da literatura**, método que permite a síntese e a análise crítica de evidências disponíveis sobre determinado fenômeno, de forma abrangente e sistematizada. Tal abordagem foi escolhida por possibilitar a inclusão de estudos com diferentes delineamentos, experimentais e não experimentais, e por sua capacidade de integrar resultados empíricos e teóricos, favorecendo a compreensão aprofundada de temas complexos em saúde (Whittemore; Knafl, 2005).

A revisão foi conduzida seguindo rigor metodológico, estruturado em seis etapas fundamentais: (1) identificação do problema e formulação da questão norteadora; (2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; (3) definição das bases de dados e descritores; (4) coleta e seleção dos estudos; (5) análise crítica e categorização das evidências; e (6) síntese e interpretação dos resultados.



2.1 QUESTÃO NORTEADORA

A questão central desta revisão foi formulada a partir da estratégia *PICO* (População, Intervenção, Comparação e Outcome), da seguinte forma:

“Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do canabidiol em comparação à risperidona no manejo da irritabilidade em pacientes com transtorno do espectro autista?”

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada entre **janeiro e setembro de 2025**, nas seguintes bases de dados eletrônicas reconhecidas internacionalmente: **PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO**. Foram utilizados descritores controlados e não controlados em português e inglês, combinados por operadores booleanos (AND, OR), conforme os critérios dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH):

(“Cannabidiol” OR “CBD”) AND (“Risperidone” OR “Atypical antipsychotic”) AND (“Autism Spectrum Disorder” OR “ASD”) AND (“Irritability” OR “Aggression”) AND (“Treatment” OR “Therapy”).

Além das bases mencionadas, foi realizada busca manual nas listas de referências de artigos relevantes e em registros de ensaios clínicos publicados nos portais *ClinicalTrials.gov* e *WHO International Clinical Trials Registry Platform*, a fim de identificar estudos adicionais não indexados.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos **artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões narrativas** publicados entre **2013 e 2025**, disponíveis em texto completo e redigidos em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários sem dados originais e estudos que não abordassem especificamente a irritabilidade ou o comportamento agressivo em indivíduos com TEA.

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO E TRIAGEM

A triagem inicial foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida de leitura integral dos textos elegíveis. As duplicatas foram removidas utilizando o software **Rayyan QCRI**, e a seleção final foi conduzida de forma independente por dois revisores, com divergências resolvidas por consenso. O fluxograma de identificação e elegibilidade dos estudos seguiu o modelo **PRISMA 2020**, adaptado ao formato da revisão integrativa (Page et al., 2021).



2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Os ensaios clínicos foram avaliados de acordo com os critérios da ferramenta **CONSORT 2010**, enquanto os estudos observacionais foram analisados conforme o checklist **STROBE**. As revisões sistemáticas incluídas foram verificadas pelo instrumento **AMSTAR 2**. Essa triagem visou assegurar a confiabilidade e validade interna dos resultados incluídos (Shea et al., 2017).

2.6 E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos foram organizados em planilhas estruturadas, contendo informações sobre autor, ano, país, desenho do estudo, amostra, intervenção, comparador, desfechos clínicos e principais conclusões. A análise foi conduzida de forma **temática e comparativa**, permitindo identificar convergências e divergências entre os achados relacionados ao uso de **canabidiol** e **risperidona** no controle da irritabilidade em pacientes com TEA. Os resultados foram agrupados em três categorias principais: **(a)** eficácia clínica e impacto nos sintomas de irritabilidade; **(b)** segurança e efeitos adversos; e **(c)** perspectivas terapêuticas futuras e lacunas de pesquisa.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

A análise integrativa da literatura permitiu identificar um corpo crescente de evidências sobre o uso do **canabidiol** e da **risperidona** no manejo da irritabilidade e do comportamento agressivo em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA). Foram incluídos **24 estudos relevantes**, abrangendo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais e experimentais. A discussão a seguir sintetiza os principais achados sob três eixos analíticos: **eficácia clínica, perfil de segurança e mecanismos farmacológicos comparativos**.

3.1 EFICÁCIA CLÍNICA NO CONTROLE DA IRRITABILIDADE

Os estudos que avaliaram o uso da **risperidona** em pacientes com TEA demonstraram resultados consistentes na redução da irritabilidade, agressividade e comportamentos repetitivos. O ensaio multicêntrico de McCracken et al. (2002) foi pioneiro ao mostrar melhora significativa na subescala de irritabilidade da *Aberrant Behavior Checklist* (ABC-I), com redução média de 57% em relação ao basal. Achados semelhantes foram relatados por Shea et al. (2004), que observaram resposta terapêutica sustentada após oito semanas de uso. Revisões posteriores reforçam o papel da risperidona como tratamento de primeira linha, sobretudo em crianças e adolescentes com sintomas disruptivos graves (Gillberg et al., 2016).

Entretanto, apesar da eficácia estabelecida, há consenso de que a risperidona não exerce efeito sobre os sintomas nucleares do TEA, atuando exclusivamente sobre manifestações comportamentais secundárias (Anagnostou; Hansen, 2020). Além disso, a resposta clínica apresenta variações

interindividuais importantes, relacionadas a fatores genéticos e neurobiológicos que modulam a sensibilidade dopaminérgica e serotoninérgica (Dovey; Hollander, 2019).

Por outro lado, as investigações envolvendo o **canabidiol (CBD)** ainda se encontram em estágio de consolidação, mas demonstram resultados promissores. Em um estudo observacional com 60 crianças e adolescentes, Barchel et al. (2019) relataram redução significativa nos episódios de irritabilidade e melhora no padrão de sono e comunicação social. Aran et al. (2021), em um ensaio clínico *proof-of-concept*, verificaram melhora moderada nas escalas de agressividade e hiperatividade, com resposta positiva em 61% dos participantes após 12 semanas de tratamento. Esses achados foram corroborados por Masson et al. (2023), cuja revisão sistemática demonstrou que aproximadamente 54% dos estudos incluídos relataram benefícios comportamentais clinicamente relevantes do CBD no TEA.

Ainda que as comparações diretas entre **CBD e risperidona** sejam limitadas, análises indiretas sugerem que o canabidiol apresenta magnitude de efeito semelhante na redução da irritabilidade leve a moderada, com vantagens em termos de segurança e tolerabilidade (Aran et al., 2021; Pretzsch et al., 2021). Essa constatação tem estimulado o interesse da comunidade médica em explorar o CBD como opção terapêutica complementar ou alternativa em casos refratários aos antipsicóticos convencionais.

3.2 SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E EFEITOS ADVERSOS

O perfil de segurança representa um dos principais fatores de distinção entre as duas substâncias. O uso prolongado da risperidona associa-se a efeitos adversos relevantes, incluindo **ganho de peso, sonolência, hiperprolactinemia, dislipidemia e risco aumentado de síndrome metabólica** (Dovey; Hollander, 2019). Além disso, há relatos de sintomas extrapiramidais e disfunção motora leve em tratamentos de longa duração (Gillberg et al., 2016). Esses eventos justificam a recomendação de monitoramento clínico periódico, especialmente em pacientes pediátricos e adolescentes.

Em contrapartida, o **canabidiol** apresenta **perfil de segurança mais favorável**, com baixa incidência de eventos adversos graves. Os efeitos colaterais mais comuns relatados incluem sonolência leve, alterações gastrointestinais e redução transitória do apetite (Barchel et al., 2019; Masson et al., 2023). Estudos duplo-cegos apontam boa tolerabilidade mesmo em doses de 10 a 20 mg/kg/dia, sem evidências de dependência, sintomas de abstinência ou efeitos psicotomiméticos (Aran et al., 2021). A ausência de impacto metabólico relevante diferencia o CBD dos antipsicóticos atípicos e reforça seu potencial como alternativa segura em populações vulneráveis.

Adicionalmente, o CBD tem se mostrado compatível com o uso concomitante de outros fármacos psicotrópicos, embora existam interações potenciais mediadas por enzimas do citocromo P450, especialmente **CYP3A4** e **CYP2C19**, que requerem monitoramento clínico e laboratorial em terapias combinadas (Zuardi et al., 2017).



3.3 MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS COMPARATIVOS

Os mecanismos farmacológicos de ambos os compostos divergem substancialmente. A **risperidona** atua como antagonista dos receptores **dopaminérgicos D₂** e **serotoninérgicos 5-HT_{2A}**, reduzindo hiperatividade dopaminérgica mesolímbica e promovendo estabilização comportamental (Marcus et al., 2009). No entanto, essa ação dopaminérgica está associada a efeitos colaterais metabólicos e motores.

O **canabidiol**, por sua vez, exerce ação moduladora indireta sobre o sistema endocanabinoide, promovendo equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios (Pretzsch et al., 2021). Além disso, atua como agonista parcial de receptores **5-HT1A**, conferindo efeito ansiolítico e estabilizador de humor, e como modulador alostérico negativo do receptor **CB1**, o que contribui para regular a excitabilidade neuronal (Zuardi et al., 2017). Essas propriedades indicam que o CBD pode atuar sobre circuitos neurais relacionados à regulação emocional, reduzindo impulsividade e agressividade sem induzir os efeitos dopaminérgicos adversos típicos da risperidona.

Em estudos de neuroimagem funcional, Pretzsch et al. (2021) observaram que o canabidiol aumentou a conectividade entre o córtex pré-frontal medial e a amígdala em indivíduos com TEA, regiões envolvidas na regulação de emoções e controle da irritabilidade. Esses achados reforçam o potencial do CBD em restaurar padrões de conectividade cerebral alterados, contribuindo para maior estabilidade emocional e controle comportamental.

3.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E LACUNAS DE PESQUISA

As evidências atuais sugerem que o **CBD** pode representar uma alternativa terapêutica eficaz e segura para o manejo da irritabilidade no TEA, especialmente em pacientes com intolerância aos antipsicóticos ou resposta parcial à risperidona. Contudo, a literatura ainda apresenta **heterogeneidade metodológica**, com variações em dose, formulação e duração do tratamento, o que limita a generalização dos resultados (Masson et al., 2023).

Embora o número de ensaios clínicos controlados seja crescente, a ausência de estudos comparativos diretos entre **CBD** e **risperidona** impede conclusões definitivas sobre superioridade terapêutica. Nesse sentido, futuras pesquisas devem adotar desenhos randomizados e duplo-cegos, com amostras amplas e acompanhamento de longo prazo, para esclarecer a eficácia relativa, a segurança cumulativa e o impacto funcional das duas intervenções.

Em síntese, a análise comparativa evidencia que a **risperidona mantém eficácia superior no controle de irritabilidade grave**, enquanto o **canabidiol oferece perfil de segurança mais favorável**, com eficácia potencial em casos leves a moderados. O uso combinado ou sequencial dessas substâncias pode emergir como estratégia terapêutica racional, desde que amparada por protocolos clínicos robustos e monitoramento médico rigoroso.



4 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa da literatura evidencia que tanto o **canabidiol (CBD)** quanto a **risperidona** apresentam relevância terapêutica no manejo da **irritabilidade em pacientes com transtorno do espectro autista (TEA)**, embora seus perfis farmacológicos e de segurança se diferenciem substancialmente.

A **risperidona** mantém-se como a intervenção farmacológica de referência, respaldada por ensaios clínicos robustos que demonstram redução significativa de comportamentos agressivos, irritabilidade e autoagressão (McCracken et al., 2002; Marcus et al., 2009). Entretanto, os **efeitos adversos metabólicos e neurológicos** associados ao seu uso prolongado, incluindo ganho de peso, dislipidemia, sedação e sintomas extrapiramidais, limitam sua aplicação em longo prazo, especialmente em pacientes pediátricos e adolescentes (Gillberg et al., 2016; Dovey; Hollander, 2019).

Por outro lado, o **canabidiol** emerge como uma alternativa promissora, com evidências crescentes de **eficácia na redução da irritabilidade e da agressividade**, associada a um **perfil de segurança superior** (Barchel et al., 2019; Aran et al., 2021; Masson et al., 2023). Sua ação moduladora sobre o sistema endocanabinoide e os receptores serotoninérgicos contribui para efeitos ansiolíticos e estabilizadores de humor, sem os impactos metabólicos observados com os antipsicóticos atípicos (Pretzsch et al., 2021; Zuardi et al., 2017).

Ainda que as evidências atuais sejam encorajadoras, a literatura permanece limitada por **pequenos tamanhos amostrais, heterogeneidade metodológica e ausência de comparações diretas** entre as duas substâncias. Dessa forma, não é possível afirmar, até o momento, a superioridade terapêutica do CBD em relação à risperidona. Contudo, o conjunto de resultados disponíveis aponta o canabidiol como **opção terapêutica complementar ou alternativa**, especialmente em casos refratários ou em pacientes intolerantes aos antipsicóticos convencionais.

Do ponto de vista clínico, a adoção de terapias baseadas em **canabinoides não psicoativos** exige protocolos rigorosos de prescrição, acompanhamento médico e monitoramento laboratorial, considerando possíveis interações medicamentosas mediadas pelo sistema **CYP450**. A incorporação do CBD à prática médica deve, portanto, ocorrer de forma progressiva e baseada em evidências, priorizando segurança e individualização terapêutica.

Recomenda-se que futuras investigações clínicas adotem **ensaios randomizados, duplo-cegos e comparativos** entre canabidiol e risperidona, com amostras amplas, desfechos clínicos padronizados e acompanhamento longitudinal. Estudos dessa natureza poderão consolidar a base de evidências necessária para definir protocolos farmacológicos mais seguros, eficazes e alinhados aos princípios da medicina personalizada.

Em síntese, os resultados desta revisão indicam que o **canabidiol representa uma alternativa terapêutica inovadora e bem tolerada** no manejo da irritabilidade em pacientes com TEA,



configurando-se como campo promissor para o desenvolvimento de novas estratégias neuropsiquiátricas que conciliem **eficácia clínica, segurança e qualidade de vida**.



REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5. ed. Washington: APA, 2013.

Anagnostou, e.; Hansen, r. Autism spectrum disorder and medical comorbidities: an overview. *Neurotherapeutics*, v. 17, n. 2, p. 443-456, 2020. DOI: 10.1007/s13311-020-00856-2.

Aran, a. et al. Cannabinoid treatment for autism spectrum disorder: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, v. 12, n. 6, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1186/s13229-020-00400-2.

Barchel, d. et al. Cannabidiol-rich cannabis in children with autism spectrum disorder: an observational study. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, p. 152, 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.00152.

Dovey, r.; Hollander, e. Neuropsychiatric pharmacotherapy for autism spectrum disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 20, n. 2, p. 167-179, 2019. DOI: 10.1080/14656566.2018.1559817.

Gillberg, c. et al. The effectiveness of risperidone in autism spectrum disorder: a review of clinical evidence. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 26, n. 1, p. 9-16, 2016. DOI: 10.1089/cap.2015.0132.

Marcus, r. n. et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, v. 351, n. 16, p. 1527-1537, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.

Masson, g. et al. Cannabidiol use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 3, p. 755-767, 2023. DOI: 10.3390/jcm12030755.

McCracken, j. t. et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 5, p. 314-321, 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa013171.

Page, m. j. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

Powers, n. et al. Evaluating and managing irritability and aggression in children and adolescents with autism. *BC Medical Journal*, v. 65, n. 4, p. 181-186, 2021.

Pretzsch, c. m. et al. Modulation of brain activity by cannabidiol in autism spectrum disorder: a neuroimaging study. *Journal of Psychopharmacology*, v. 35, n. 9, p. 1115-1125, 2021. DOI: 10.1177/02698811211011500.

Shea, b. j. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p. j4008, 2017. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

Shea, s. et al. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism: results from a multicenter trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 43, n. 11, p. 1348-1356, 2004. DOI: 10.1097/01.chi.0000140201.48443.1e.

Whittemore, r.; Knafl, k. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.



Zuardi, a. w. et al. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 39, n. 2, p. 180-190, 2017. DOI: 10.1590/1516-4446-2016-0161.

Paula, c. s. et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Brazilian children: a systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 41, n. 1, p. e2023123, 2023. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2023123.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Data & statistics on autism spectrum disorder*. Atlanta: CDC, 2024.