

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DA RISPERIDONA E SEUS EFEITOS COLATERAIS NO TRATAMENTO DO AUTISMO

Data da submissão: 30/10/2023

Data de aceite: 01/12/2023

Peter Nillecker Silva de Assis

Centro Universitário Unifavip, Brasil
Caruaru – Pernambuco
<https://orcid.org/0009-0007-3282-9744>

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, Brasil
Recife – Pernambuco
<https://orcid.org-0000-0001-7177-0561>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário Unifavip, Brasil
Caruaru – Pernambuco
<https://orcid.org/.0000-0001-9294-9448>

RESUMO: O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição neuropsiquiátrica que afeta o desenvolvimento da comunicação, do comportamento social e da interação social em pessoas diagnosticadas com autismo. A risperidona é um antipsicótico de segunda geração utilizado em várias condições psiquiátricas, dentre elas o TEA, sendo bastante utilizada nesses pacientes, porém seu uso de curto e longo prazo pode acarretar diversos efeitos colaterais. O presente levantamento bibliográfico teve como objetivo descrever quais são os efeitos colaterais ocasionados pelo uso da

risperidona e suas reações toxicológicas no organismo, dentre estes estão o aumento de peso e consequências desse elevado índice de IMC, impactos na regulação de dopamina e efeitos extrapiramidais. Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa sendo realizada nas bases de dados da Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scisearch. Nos períodos de 2013 a 2023, utilizando os descritores autismo, risperidona, Transtorno Autístico, e toxicologia em português, inglês e espanhol e combinados pelo boleano “AND”. Os resultados evidenciaram as informações sobre os efeitos adversos e a toxicidade da risperidona em indivíduos com autismo, tornando essas informações mais acessíveis a estudantes e profissionais interessados no tema, ampliando o conhecimento sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Autismo; Risperidona; Toxicologia; Efeitos Colaterais.

TOXICOLOGICAL ASPECTS OF RISPERIDONE AND ITS SIDE EFFECTS IN THE TREATMENT OF AUTISM

ABSTRACT: Autism spectrum disorder (ASD) is a neuropsychiatric condition that

affects the development of communication, social behavior and social interaction in people diagnosed with autism. Risperidone is a second-generation antipsychotic used in various psychiatric conditions, including ASD, and is widely used in these patients, but its short and long-term use can result in several side effects. This bibliographical survey aimed to describe the side effects caused by the use of risperidone and its toxicological reactions in the body, including weight gain and the consequences of this high BMI index, impacts on dopamine regulation and extrapyramidal effects. This is an integrative bibliographic review being carried out in the Pubmed, Virtual Health Library (VHL) and Science Direct databases. In the periods from 2013 to 2023, using the descriptors autism, risperidone, Autistic Disorder and toxicology in Portuguese, English and Spanish and combined by the Boolean “AND”. The results highlighted information about the adverse effects and toxicity of risperidone in individuals with autism, making this information more accessible to students and professionals interested in the topic, expanding knowledge on the subject.

KEYWORDS: AUTISM, RISPERIDONE; TOXICOLOGY; SIDE EFFECTS.

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição complexa que engloba uma variedade de sintomas, afetando a interação social, comunicação, linguagem e comportamentos restritos e repetitivos. Esses sintomas geralmente se manifestam na infância e persistem ao longo da adolescência e vida adulta, com detecção comum antes dos cinco anos de idade. Além disso, o desempenho intelectual varia amplamente, abrangendo desde deficiências severas até habilidades elevadas (Organização Pan-Americana de Saúde, 2018).

A risperidona, um antipsicótico amplamente utilizado em crianças e adolescentes, é frequentemente prescrita para mitigar a irritabilidade associada ao TEA, sendo adotada por um considerável número de jovens com esse transtorno. Apesar de sua eficácia comprovada a curto prazo para diversas indicações, a risperidona está associada a efeitos colaterais graves, incluindo o ganho de peso significativo (Kloosterboer et al., 2020).

A acumulação de gordura nos tecidos, influenciada pelas adipocinas, tem impacto em diversas funções fisiológicas cruciais, como apetite, saciedade, metabolismo de açúcar e gordura, entre outras (Srisawasdi et al., 2017). Adicionalmente, um efeito colateral observado em pacientes pediátricos tratados com antipsicóticos, especialmente em doses elevadas ou por períodos prolongados, é a ocorrência de efeitos extrapiramidais relacionados à depleção de dopamina (Lee et al., 2023). Essa toxicidade extrapiramidal pode afetar o movimento e a coordenação, resultando em movimentos musculares rígidos, tremores e desequilíbrio, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido (Dsouza, Hooten, 2023).

Medicamentos como a risperidona, que são potentes inibidores da dopamina, podem levar ao aumento dos níveis de prolactina no sangue, um efeito colateral relevante. Quando sinais clínicos de elevação da prolactina são detectados, é recomendável considerar a

redução da dose ou a substituição por um antipsicótico atípico com menor probabilidade de causar hiperprolactinemia (Anderson et al., 2006).

Diante desses aspectos, o objetivo deste estudo é sintetizar informações sobre os aspectos toxicológicos da risperidona em pacientes com autismo, incluindo seus efeitos colaterais. Espera-se que essa pesquisa amplie o alcance do tema, sendo de interesse tanto para estudantes quanto para profissionais que desejam aprofundar seu conhecimento nessa área específica de estudo.

2 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão do tipo integrativa, seguindo a metodologia descrita por Souza et. al. (2010). Examinando detalhadamente tanto a literatura teórica quanto a pesquisa empírica, o objetivo é alcançar uma compreensão abrangente sobre o assunto em estudo.

Para o desenvolvimento da pesquisa foi elaborada uma questão norteadora com base em: Quais são os aspectos toxicológicos da risperidona no tratamento do autismo, bem como seus efeitos colaterais de curto a longo prazo desde sua farmacoterapia até o acompanhamento e cuidado ao paciente. As bases de dados utilizadas nesta revisão foram o portal PubMed, BVS (Biblioteca Virtual de saúde) e Science Direct (Figura 1).

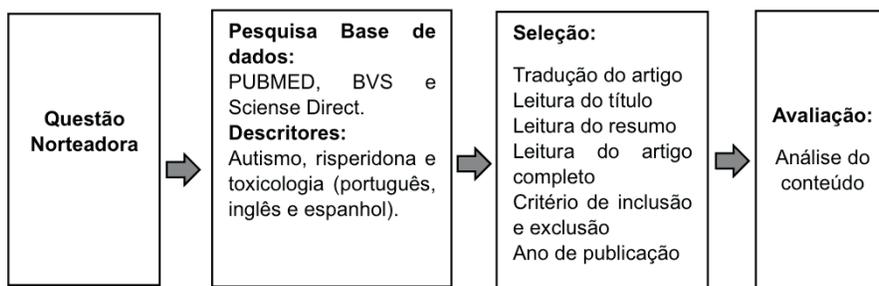


Figura 1- Desenvolvimento da Revisão

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Durante a pesquisa por artigos científicos foi utilizado o DeCs (Descritores em Ciências da Saúde), ferramenta na qual permite uma pesquisa de forma ordenada e controlada. Os critérios de inclusão foram artigos e livros dos últimos 10 anos entre 2013 e 2023 utilizando os descritores: autismo, risperidona, Transtorno Autístico, e toxicologia, ambos combinados com operador booleano “AND” e “OR” encontrados nos idiomas português, espanhol e inglês (Figura 1).

Foram excluídos artigos duplicados, artigos com datas anteriores a de 2013, revisões de literatura e artigos que não abordassem o conteúdo relacionado ao tema abordado.

A metodologia empregada para desenvolver esta revisão baseia-se na análise

de conteúdo delineada por Bardin (1977). Essa abordagem implica em examinar minuciosamente as informações coletadas, visando obter uma compreensão mais profunda e, por conseguinte, formular hipóteses explicativas acerca do material analisado.

3 | RESULTADOS

Após a inserção dos descritores foram encontrados 828 artigos, dentre eles 519 na PUBMED, 60 na BVS e 248 no Science Direct. No entanto 786 não atendiam aos critérios de elegibilidade devido à falta de um conteúdo abrangente para avaliação e leitura. Isso ocorreu por não se alinharem aos temas de interesse para elaboração deste artigo. Frente a esses dados, restaram apenas 42 títulos e a partir destes seguimos para uma análise mais criteriosa acerca dos temas selecionados, sobrando 22 títulos, que foram novamente analisados.

Evidenciando os achados dentre os artigos para obtenção de dados de análise e interpretação dos resultados para desenvolvimento desta revisão de literatura, que através de 6 artigos sendo 3 da PUBMED, 2 da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e 1 do Science Direct.

Foram consultadas publicações compreendidas no intervalo de tempo entre 2013 e 2023, visando englobar uma extensa variedade de estudos e que tenham em comum a utilização da risperidona em pacientes com autismo. Apesar da pesquisa ter sido realizada em diferentes idiomas, apenas artigos em inglês foram selecionados.

Títulos encontrados indicaram que a utilização de antipsicóticos de segunda geração para tratamento do autismo está mais focada em crianças e adolescentes como público no qual mais utiliza essa classe de medicamentos e sua faixa etária de idade está entre 2 a 18 anos. Visto que antipsicóticos possuem um conjunto mais substancial de provas a respeito de sua efetividade no manejo da irritabilidade, e são empregados de maneira mais extensiva entre crianças e adolescentes que possuem transtorno do espectro autista (TEA), uma vez que a risperidona apresentou uma notável redução nos comportamentos disruptivos, porém relatando vários efeitos colaterais (Goel et. al., 2018).

Durante a etapa de seleção dos artigos examinados, os títulos e os resumos foram minuciosamente avaliados. Posteriormente, após a leitura completa dos artigos, a seleção foi realizada de acordo com critérios pré-definidos de inclusão e exclusão. A partir das informações obtidas, a evolução dos resultados foi delineada para compor esta revisão (Figura 2).

Durante a etapa de seleção dos artigos examinados, os títulos e os resumos foram minuciosamente avaliados. Posteriormente, após a leitura completa dos artigos, a seleção foi realizada de acordo com critérios pré-definidos de inclusão e exclusão. A partir das informações obtidas, a evolução dos resultados foi delineada para compor esta revisão (Figura 2).

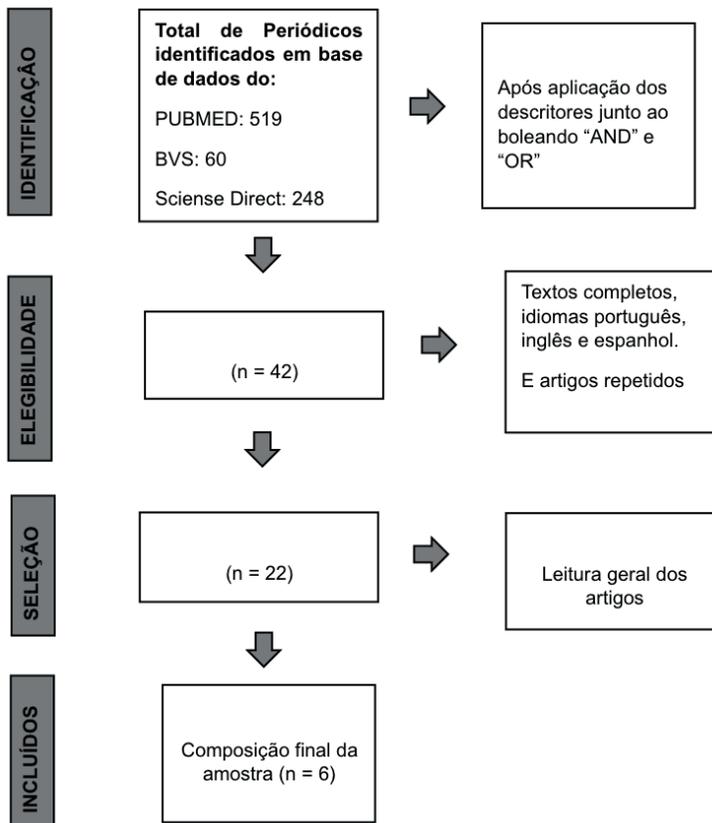


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos artigos.

Fonte: autoria própria, 2023

Após a realização da pesquisa, os artigos selecionados para a composição final estão organizados de acordo com o autor, ano, título do artigo original e resultados/discussões alcançados, e estão sendo apresentados no quadro 1.

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS / CONCLUSÃO
1	Khodadat et al.,2019	Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities.	Um banco de dados foi composto por 47 pacientes, dos quais 25 estavam em uso de antipsicóticos(56% meninos; idade média de 13 [DP 3] anos). O antipsicótico mais utilizado foi a risperidona (48%). A extensão da adesão às diretrizes foi (1) 96% para peso, altura e índice de massa corporal; (2) 84% para triagem de sintomas extrapiramidais; (3) 80% para pressão arterial; (4) 64% para circunferência abdominal e enzimas hepáticas; (5) 60% para glicemia de jejum; e (6) 56% para lipídios em jejum. Apenas 20% tinham todos os principais parâmetros recomendados documentados
2	Kloosterboer et al., 2020	Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder	Um modelo de dois compartimentos de risperidona combinado com um modelo de um compartimento de 9-hidroxisperidona descreveu melhor as concentrações medidas. De todos os parâmetros farmacocinéticos, concentrações mais elevadas na soma da risperidona predisseram melhores escores z de IMC mais elevados durante o seguimento (P < .001). Concentrações mínimas mais elevadas também predisseram mais sedação (P < .05), maiores níveis de prolactina (P < .001) e mais efetividade medida com o escore de irritabilidade Aberrant Behavior Checklist (P < .01)
3	Persico et al., 2019	The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome.	A farmacoterapia para crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) é desafiadora devido à sensibilidade a medicamentos e necessidade de doses mais baixas. Isso pode causar eventos adversos e efeitos paradoxais. A escolha da forma de administração de medicamentos deve considerar problemas sensoriais e de coordenação. A abordagem de tratamento é altamente personalizada, não podendo ser simplificada.
4	Srisawasdi et al., 2017	Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders	O tratamento com risperidona em crianças e adolescentes com TEA perturba a regulação da glicose e do hormônio leptina, com efeitos dependentes da dose e da duração. Isso sugere a possível resistência à leptina e insulina. É crucial monitorar cuidadosamente os efeitos metabólicos adversos, como o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas ou tratamento prolongado com risperidona.
5	D'Souza, Hooten 2023	Extrapyramidal Symptoms.	Os efeitos colaterais extrapiramidais, também conhecidos como distúrbios do movimento induzidos por medicamentos, são comuns entre os pacientes que usam bloqueadores dos receptores de dopamina. Eles podem se manifestar de várias maneiras, incluindo distonia, acatisia e parkinsonismo, tanto de forma aguda quanto de forma crônica, como acatisia tardia e discinesia tardia.

6	Lee et al., 2019	Recognising side effects of antipsychotics in children with intellectual disabilities	Relatos documentaram a ocorrência de Efeitos Colaterais Extrapiramidais (ECE) em crianças com o uso de risperidona e aripiprazol. Acredita-se que esses ECE sejam mais frequentes quando os antipsicóticos são usados por longos períodos ou quando doses mais elevadas ou combinações desses medicamentos são administradas, levando a uma maior redução nos níveis de dopamina.
---	------------------	---	---

Quadro 1- Artigos selecionados, segundo o autor, título e resultados/conclusões

Fonte: Autoria Própria, 2023.

4 | DISCUSSÃO

O aumento da utilização de Antipsicóticos de segunda geração (ASG) foi motivado principalmente pela redução do risco de efeitos colaterais extrapiramidais, embora também possa estar associado ao desenvolvimento de uma síndrome metabólica. Essa síndrome se manifesta por meio do ganho de peso, elevação dos níveis de lipídios e prolactina no sangue e, possivelmente, o surgimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (Persico et al., 2019). Além disso, é importante notar que o aumento de peso associado ao uso de ASG pode ser particularmente acentuado em pessoas com Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Deficiência Intelectual (DI) (Hellings et al., 2001 apud Khodadad et al., 2018, p.1).

De acordo com Kloosterboer et al. (2020) crescem as preocupações sobre os efeitos colaterais da risperidona em crianças e adolescentes, sendo o ganho de peso o mais significativo e pronunciado em jovens em comparação com adultos. Durante as primeiras semanas de tratamento com risperidona, esses jovens ganham vários quilos, o que pode resultar em riscos significativos para a saúde a longo prazo, incluindo distúrbios metabólicos e diabetes *mellitus*. Outros efeitos colaterais comuns da risperidona incluem sintomas extrapiramidais, elevação dos níveis de prolactina e sedação.

Entretanto, a melhora dos sintomas com risperidona foi acompanhada de um aumento de peso, com uma média de ganho de 5,1 kg. Geralmente, o perfil de efeitos colaterais da risperidona em indivíduos com autismo é considerado positivo. Os efeitos adversos neurológicos são relativamente raros, embora ocorram ocasionalmente sintomas extrapiramidais agudos. O efeito colateral mais prevalente da risperidona em pacientes autistas é uma síndrome metabólica, que se manifesta através de um aumento do apetite, ganho de peso e, em menor frequência, sedação (Persico et al., 2019).

O tratamento com risperidona afeta negativamente o equilíbrio da glicose e a regulação endócrina, especialmente a leptina, em crianças e adolescentes com TEA, com impacto dependente da dose e duração do tratamento. Isso pode levar a resistência à leptina e à insulina, com o potencial risco de desenvolver diabetes tipo 2. Crianças e adolescentes são mais suscetíveis a esses efeitos colaterais do que adultos, possivelmente devido ao acúmulo de tecido adiposo, que desempenha um papel crítico na regulação de várias

funções fisiológicas. Portanto, é fundamental monitorar de perto os efeitos metabólicos adversos, especialmente em pacientes que recebem altas doses ou tratamento prolongado com risperidona (Srisawasdi et al., 2017).

De acordo com D´Souza e Hooten (2023) os efeitos colaterais extrapiramidais (ECE), frequentemente chamados de perturbações do movimento causadas por medicamentos, representam uma das reações adversas mais frequentes que os pacientes enfrentam ao utilizar bloqueadores de receptores de dopamina. Os sinais dos ECE são incapacitantes, tendo um impacto negativo na interação social, na coordenação motora e nas atividades cotidianas. Isso costuma estar relacionado a uma diminuição da qualidade de vida e à interrupção do tratamento, o que pode levar a uma recorrência da doença.

A toxicidade extrapiramidal representa uma das principais desvantagens associadas ao uso de medicamentos antipsicóticos e pode resultar em distúrbios do movimento e da coordenação. Esses sintomas englobam rigidez muscular, tremores, movimentos involuntários e dificuldades no equilíbrio. Ainda que o mecanismo exato por trás da toxicidade extrapiramidal não esteja totalmente elucidado, parece estar relacionado à influência desses medicamentos sobre a liberação e regulação do neurotransmissor dopamina em áreas específicas do cérebro (DSouza, Hooten 2023).

Durante o tratamento de longo prazo com risperidona, cerca de um em cada três jovens experimentam sintomas extrapiramidais leves a moderados, enquanto mais da metade apresenta elevação nos níveis de prolactina, o que pode levar a problemas como ginecomastia, galactorreia e disfunção sexual (Kloosterboer et al., 2019).

Lee et al. (2019) apresentam um caso clínico no qual o paciente começou a receber risperidona devido à sua ansiedade, que o impedia de frequentar a escola. Após dois anos de tratamento com risperidona, seus pais observaram que ele desenvolveu tremores nas mãos, mas o transtorno de ansiedade persiste. É importante notar que casos anteriores também relataram a ocorrência de efeitos colaterais extrapiramidais em crianças tratadas com risperidona e aripiprazol. Acredita-se que esses ECE ocorram com maior frequência quando se utiliza antipsicóticos por períodos prolongados e/ou quando são administradas doses mais elevadas ou combinações desses medicamentos, o que pode levar a uma redução nos níveis de dopamina.

5 | CONCLUSÃO

A elaboração deste estudo demonstrou que o uso de risperidona em crianças e adolescentes com TEA é uma questão complexa e multifacetada que exige uma abordagem cuidadosa e individualizada. O equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e os riscos associados, incluindo efeitos extrapiramidais e ganho de peso, deve ser cuidadosamente considerado. O monitoramento regular e o ajuste do tratamento são cruciais para garantir o bem-estar dos pacientes.

Embora a eficácia no controle dos sintomas seja um fator importante a considerar, é fundamental que os profissionais de saúde ponderem cuidadosamente os benefícios em relação aos riscos ao prescrever antipsicóticos de segunda geração a crianças, adolescentes e jovens adultos, por longo período. Monitorar de perto os efeitos metabólicos adversos, limitar o uso de doses elevadas e considerar outras opções terapêuticas podem ser medidas cruciais para minimizar os impactos adversos desses medicamentos. Além disso, a pesquisa contínua é necessária para desenvolver abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes para aqueles que dependem dessas medicações.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, George M.; SCAHILL, Lawrence; MCCracken, James T.; MCDOUGLE, Christopher J.; AMAN, Michael G.; TIERNEY, Elaine; ARNOLD, L. Eugene; MARTIN, Andrés; KATSOVICH, Liliya; POSEY, David J.. Effects of Short- and Long-Term Risperidone Treatment on Prolactin Levels in Children with Autism. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 545-550, fev. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.032>.

Bardin L. (1977). **Análise de conteúdo**. Lisboa: Edições, 70.

D'Souza RS, Hooten WM. **Extrapyramidal Symptoms**. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30475568.

GOEL, Ritu; HONG, Ji Su; FINDLING, Robert L.; JI, Na Young. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. **International Review Of Psychiatry**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 78-95, 2 jan. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09540261.2018.1458706>.

JAVAHERI, Khodadad R.; MCLENNAN, John D.. Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities. **Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 235-240, abr. 2019. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0167>.

KLOOSTERBOER, Sanne Maartje *et al.* Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 1069-1081, 26 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14465>

LEE, Jessica; SHEPPERD, Rosie; SMITH, Martin; ANAND, Geetha. **Recognising side effects of antipsychotics in children with intellectual disabilities**. Bmj Case Reports, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-3, jan. 2023. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-251974>.

OPAS/OMS. **Transtorno do espectro autista**. 2018. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/transtorno-do-espectro-autista>>. Acesso em: 01 maio 2023.

PERSICO, Antonio M.; RICCIARDELLO, Arianna; CUCINOTTA, Francesca. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. **Psychopharmacology Of Neurologic Disease**, [S.L.], p. 391-414, 2019. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64012-3.00024-1>.

Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). **Revisão integrativa: o que é e como fazer**. Einstein (São Paulo), 8, 102-106.

SRISAWASDI, Pornpen; VANWONG, Natchaya; HONGKAEW, Yaowaluck; PUANGPETCH, Apichaya; VANAVANAN, Somlak; INTACHAK, Boontarika; NGAMSAMUT, Nattawat; LIMSILA, Penkhae; SUKASEM, Chonlaphat; KROLL, Martin H.. Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders. **Clinical Biochemistry**, [S.L.], v. 50, n. 12, p. 678-685, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.003>.