

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO -
UNIBRACURSO DE GRADUAÇÃO EM
FARMÁCIA**

**ALESSANDRA BARBOSA GERMANO DA SILVA
RONALDO ALVES BARBOSA JÚNIOR
VINÍCIUS LEÃO MONTEIRO**

**Abordagem farmacológica no alzheimer: o uso da risperidona como
antipsicótico**

RECIFE/2024

**ALESSANDRA BARBOSA GERMANO DA SILVA
RONALDO ALVES BARBOSA JÚNIOR
VINÍCIUS LEÃO MONTEIRO**

**Abordagem farmacológica no alzheimer: o uso da risperidona como
antipsicótico**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Disciplina TCC II do Curso de
Bacharelado em Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA.

Orientador(a): Prof. Me. Dayvid Batista da
Silva

RECIFE
2024

Folha reservada para a Ficha Catalográfica

ALESSANDRA BARBOSA GERMANO DA SILVA

RONALDO ALVES BARBOSA JÚNIOR

VINÍCIUS LEÃO MONTEIRO

**TÍTULO: USO DA RISPERIDONA EM PACIENTES
COM ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de FARMÁCIA do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

DEDICATÓRIA

Sem a direção dada por Deus, o desenvolvimento deste trabalho não seria possível. Devido a isto, dedicamos a Ele com muita gratidão no coração.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por nos conceder força, sabedoria e perseverança para concluirmos esta grandiosa etapa de nossa vida.

Somos gratos a nossa família pelo apoio incondicional durante toda a nossa trajetória acadêmica. Agradecemos aos nossos pais, por acreditarem em nós e nos incentivarem a sempre buscar os nossos sonhos.

Agradecemos também aos nossos amigos, por todo companherismo e por nos proporcionar momentos de descontração e alegria.

Gostariamos de expressar nossa profunda gratidão ao nosso orientador: Dayvid Batista, pela sua inestimável orientação, apoio e incentivo durante todo o processo de elaboração deste presente trabalho. Agradecemos a paciência, as valiosas sugestões e a constante disponibilidade para nos auxiliar na superação dos desafios encontrados.

Finalmente, agradecemos à Unibra, pelo ambiente acadêmico enriquecedor e pelos recursos disponibilizados durante nossa pesquisa.

EPÍGRAFE

“ Os medicamentos, quando usados de forma correta, representam uma ferramenta poderosa para promover a saúde; mas, quando mal empregados, podem se transformar em uma fonte de risco e prejuízo.”

Silva, 2018.

RESUMO

A doença de Alzheimer, tendo como características neurodegenerativas, deterioração cognitiva e neuropsiquiátrica, é uma patologia crescente em todo o mundo, e no Brasil não é diferente. A presente pesquisa teve como objetivo analisar a ação farmacológica da risperidona em pacientes portadores dessa patologia. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de conduzir um estudo descritivo sobre o uso da risperidona. Seu mecanismo de ação atua envolvendo a antagonização dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT2A no cérebro, o que reduz a hiperatividade dopaminérgica associada aos sintomas psicóticos, com menor risco de efeitos colaterais extrapiramidais em comparação aos antipsicóticos típicos. Desse modo, a risperidona quando utilizada com vigilância médica adequada, é uma ferramenta eficaz na modulação dos sintomas do Alzheimer, como alucinações, delírios e agressividade, além de proporcionar alívio dos sintomas físicos relacionados à agitação, promovendo a melhora do bem-estar do paciente e aliviando a carga dos cuidadores. No entanto, mesmo com os possíveis efeitos adversos, a risperidona segue sendo indicada pela sua eficiência no controle dos sintomas para demência, devido sua ação seletiva e possuir menor incidência de efeitos colaterais.

Palavras-Chaves: Mal de Alzheimer, Farmacoterapia, Antagonista de dopamina.

ABSTRACT

Alzheimer's disease, which is characterized by neurodegenerative, cognitive and neuropsychiatric deterioration, is a growing pathology throughout the world, and Brazil is no different. This research aimed to analyze the pharmacological action of risperidone in patients with this pathology. To this end, a narrative literature review was carried out with the aim of conducting a descriptive study on the use of risperidone. Its mechanism of action involves antagonizing dopaminergic D2 and serotonergic 5-HT2A receptors in the brain, which reduces the dopaminergic hyperactivity associated with psychotic symptoms, with a lower risk of extrapyramidal side effects compared to typical antipsychotics. Thus, risperidone, when used with appropriate medical supervision, is an effective tool for modulating Alzheimer's symptoms, such as hallucinations, delusions and aggression, as well as providing relief from physical symptoms related to agitation, promoting an improvement in the patient's well-being and easing the burden on caregivers. However, even with the possible adverse effects, risperidone continues to be indicated for its efficiency in controlling dementia symptoms, due to its selective action and lower incidence of side effects.

Keywords: Alzheimer's disease, Pharmacotherapy, Dopamine antagonist.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de caracterização dos artigos nas bases de dados.....	07
Figura 2. Antagonismo 5-HT _{2A}	08
Figura 3. A interação da risperidona com múltiplos receptores de neurotransmissores	09

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPS – Antipsicótico atípico de segunda geração.

AMICA – Assistência multidisciplinar integrada aos cuidadores de pessoas com doença de alzheimer.

APA – Associação americana de psiquiatria.

BPSD – Sintomas comportamentais e psicológicos da demência.

CT – Colesterol total.

DA – Doença de alzheimer.

DECS – Descritores utilizados em ciências da saúde.

FDA – Food and drug administration.

HDL – Lipoproteína de alta densidade.

LDL – Lipoproteína de baixa densidade.

LSD – Dietilamida do ácido lisérgico.

OMS – Organização mundial de saúde.

PUBMED – Motor de busca de livre acesso à medline.

SCIELO – Scientific Eletronic Library.

SNM - Síndrome Neuroléptica Maligna.

TG – Triglicerídeos.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Material e métodos	13
2.1 Figuras	13
3. Resultados e discussão	14
3.1 Mecanismo de ação da risperidona no quadro de Alzheimer	14
3.2 A eficácia da risperidona no tratamento de sintomas psiquiátricos e físicos da Doença de Alzheimer	17
3.3 A segurança e o auxílio da risperidona na modulação dos sintomas de Alzheimer	19
4. Conclusões	21
5. Referências	22

1. Introdução

O Alzheimer, é uma doença neurodegenerativa mais comum associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas levam a uma deteriorização gradual, e finalmente a incapacidade, afetando a memória, o pensamento e o comportamento. A patologia ocorre entre 60% e 80% dos casos de pacientes com demência. A doença geralmente começa lentamente, apresentando problemas de memória simples, como esquecer nomes ou lembrar eventos recentes. Em geral, o primeiro sintoma clínico é a perda de memória recente, enquanto as lembranças mais distantes são mantidas até um certo ponto da patologia. Atualmente, a demência é a sétima causa mais comum de morte entre todas as doenças e uma das principais causas de dependência e incapacidade entre os idosos em todo o mundo¹.

A demência é definida como uma síndrome abrangente, que ocorre de forma crônica ou progressiva e resulta na deterioração da função cognitiva, além dos efeitos esperados do envelhecimento biológico. Diante disso, é fato que a memória, o pensamento e a compreensão, a orientação, a capacidade de aprendizagem, o cálculo, a linguagem e o julgamento são todos afetados. Além disso, as mudanças no humor, controle emocional, comportamento ou motivação geralmente acompanham e ocasionalmente precedem o comprometimento da função cognitiva, podendo assim levar o paciente a uma psicose^{1,2}.

Tais sintomas comportamentais, faz – se necessário um acompanhamento médico associado ao uso de medicamentos. Dessa forma, os medicamentos da classe dos antipsicóticos atípicos (AAPs), como Olanzapina, Risperidona, Aripiprazol, Quetiapina e Brexpiprazol, são prescritos de forma *off-label* para aliviar os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD), principalmente em pacientes com demência em estágio avançado que apresentam sinais ou sintomas físicos graves³. Existem muitas evidências clínicas que indicam que os AAPs melhoram a BPSD em diferentes graus, mas geralmente acompanhados de eventos adversos relacionados ao tratamento, como hiperlipidemia, ganho de peso, discinesia tardia, disfunção sexual do metabolismo da glicose prejudicada, aumento da taxa de fraturas e deterioração cognitiva^{4,5}.

Dentre os medicamentos de prescrição de curto prazo, os mais comuns para tratar os distúrbios comportamentais na demência são Olanzapina e Risperidona⁶. Entretanto, a Risperidona, amplamente utilizada no Brasil e em outros países europeus, é o único tratamento de curto prazo aprovado para distúrbios comportamentais que não melhoram com intervenções não médicas, como por exemplo: a terapia não farmacológica ou uso indevido de outros medicamentos, sem prescrição médica. Sendo assim, embora existam riscos em evidência, os resultados farmacológicos esperados se sobrepõem aos possíveis efeitos indesejados e colaterais de maneira considerável, pois os antipsicóticos vem representando a principal estratégia farmacológica para aliviar o BPSD melhorando a qualidade de vida, tanto dos pacientes quanto dos cuidadores⁷.

Foi demonstrado que em pacientes com uma duração mais curta de psicose não tratada experimentaram uma melhor resposta ao tratamento com antipsicóticos em termo de sintomas e melhorias funcionais. Desse modo, a Risperidona desempenha papel necessário em alguns casos pois atua no controle dos sintomas comportamentais e psicológicos, de neuroinflamação, neuroproteção, doença de Alzheimer, doença de Huntington, Parkinsonismo e psicose nas várias faixas etárias com uma diminuição da incidência de efeitos colaterais, em comparação com o tratamento antipsicótico típico^{8,9}.

A problemática no uso do antipsicóticos típicos e atípicos, dependem da força que cada um exerce sob os receptores D2 da dopamina e da ligação dos receptores 5-Nitronitroplanminer-2(5-HT2A), que é particular dos atípicos. Entretanto, a categoria típica dos antipsicóticos, traz consigo preocupações relevantes que, mesmo sendo comum suas prescrições, é relatado sedação e sintomas extrapiramidais ressaltados que por si só, já são comuns no Alzheimer. Além disso, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos são comumente relatados. Desse modo, problemas de segurança são levantados em alerta devido à ligação forte e duradoura dos raptore D2 em todas as regiões do cérebro. Em contrapartida, a ligação aos receptores D2 pelos antipsicóticos atípicos é mais direcionada a regiões cerebrais selecionadas, relacionadas aos sintomas psicóticos¹⁰.

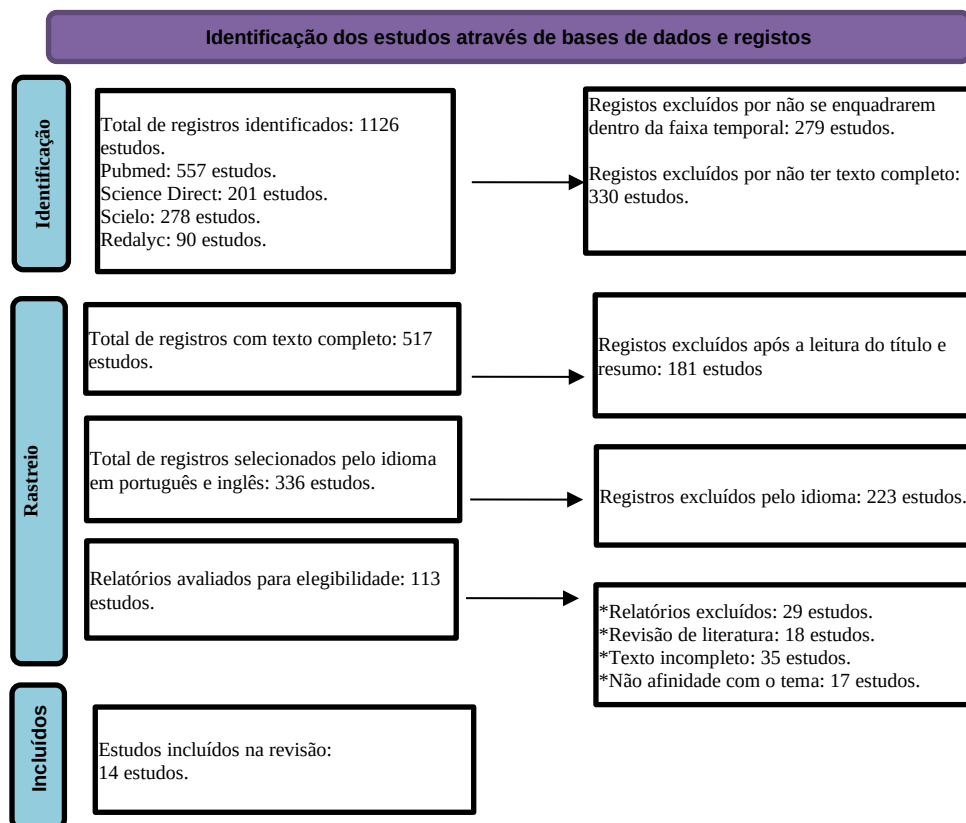
Sendo assim, a psicose se inicia no hipocampo e se alastra para o córtex pré-frontal, o que põe em evidência a terapêutica da Risperidona, se mostrando mais eficaz no processo de retardo da condição psicótica em pacientes com Alzheimer¹¹. Diante deste pressuposto, o presente trabalho tem como objetivo abordar o uso da risperidona como antipsicótico no tratamento de Alzheimer.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de conduzir um estudo descritivo retrospectivo sobre o uso da risperidona como antipsicótico no tratamento de Alzheimer. A metodologia foi dividida em etapas. Como primeira etapa foi realizado um levantamento dos artigos científicos descritos na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), PubMed, Motor de busca de livre acesso à Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), *Redalyc* (Revistas científicas da América Latina), documentos do Ministério da Saúde, OMS e Anvisa, onde buscou-se os artigos no período de 2005 a 2024 e em artigos publicados nos idiomas: inglês português. Os descritores utilizados em Ciências da Saúde (DeCS) foram: *Risperidone Alzheimer's*; *Risperidone dementia*; *Psychosis in Alzheimer*; Demência; Neuro comportamento; Agentes antipsicóticos; Terapia comportamental; A partir deste levantamento foi realizada a contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa.

Com segunda etapa foram definidos os critérios de inclusão e exclusão onde abordamos como critérios de inclusão: Artigos originais, onde a combinação entre os descritores e operadores, estivessem incluídas no título e no resumo do ensaio clínico. E como critério de exclusão: excluímos os artigos que apresentaram estudos em animais e artigos que não estivessem disponíveis na íntegra on-line. Foram retirados também, os artigos com grande chance de perda de seguimento, estudos envolvendo outros tipos de medicamentos, artigos produzidos antes de 2000 e artigos com terapia não farmacológicas. Dessa forma, os artigos pré-selecionados, confeccionados na língua portuguesa e inglesa, foram recém-publicados de forma íntegra. Para a terceira etapa, foi elaborada uma análise dos artigos na íntegra para estabelecer relações com as produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando a construção de orientações práticas pedagógicas para definição de parâmetros de formação de profissionais da área de Ciências da Saúde. Com isso, foram selecionadas para análise apenas 113 produções, pois somente estas apresentavam informações quantitativas e estudos transversal. Desses, apenas 53 artigos foram lidos em seu resumo e 60 na íntegra e apenas 14 foram utilizados como referência para os resultados obtidos nesta pesquisa. Conforme figura 1, evidenciamos um fluxograma de estudos com as bases de dados referentes ao desenvolvimento de toda a pesquisa.

Figura 1- Fluxograma de caracterização dos artigos nas bases de dados.



Dessa forma, os artigos incluídos puderam compor nossa discussão afim de obtermos dados suficiente para o nosso objetivos, sendo assim, foi elaborada uma revisão da literatura narrativa para estabelecer relações com as produções científicas anteriores, identificar temáticas recorrentes e apontar novas perspectivas, visando a construção de orientações práticas pedagógicas para definição de parâmetros de formação de profissionais da área de Ciências da Saúde.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 14 artigos, foram escolhidos por sua relevância e consistência metodológica pois forneceram uma base sólida para as discussões e conclusões deste trabalho, para melhor apresentação dos resultados, eles foram divididos em três categorias temáticas a seguir.

3.1 Mecanismo de ação da risperidona no quadro de Alzheimer

A risperidona é considerada um fármaco antipsicótico de segunda geração mais utilizado, que conforme Alisson e Lima^{12,13}, é um decorrente benzisoxazólico, uma estrutura química que constitui um anel benzênico fundido a um anel isoxazol, presente na estrutura química da risperidona com alto índice bloqueadora dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT₂, que produzindo um bloqueio dopaminérgico, causam efeito nos sistemas positivos. De acordo com Lima¹⁴, o antagonismo do receptor 5-HT_{2A} nos neurônios corticais piramidais interfere na modulação da serotonina, resultando na desinibição da liberação de dopamina. Isso ajuda a reduzir os efeitos extrapiramidais e a hiperprolactinemia, além de melhorar os sintomas negativos e cognitivos.

Conforme Freitas^{14,15}, a risperidona se conecta a receptores α_1 , α_2 , e H₁, além do mais é um forte antagonista dietilamida do ácido lisérgico (LSD). E que, é muito ligado a prolactina elevada, sendo capaz de produzir hiperprolactinemia, na qual explica pela grande afinidade aos receptores D2 quando comparado aos demais atípicos. Sendo assim, representa um grande avanço no tratamento de demência, pois, apresentam também vantagens por causar um menor efeito extrapiramidais.

Além disso, no tratamento de distúrbios psiquiátricos, o uso de antipsicóticos atípicos, como a risperidona, torna-se essencial, principalmente em casos de resistência ou intolerância aos antipsicóticos típicos. Esses medicamentos oferecem uma alternativa eficaz, melhorando a adesão ao tratamento e à qualidade de vida dos pacientes. Seu mecanismo de ação envolve o antagonismo seletivo das monoaminas cerebrais, especialmente dopamina e serotonina, apresentando alta camada superficial para os receptores serotoninérgicos 5HT₂ e dopaminérgicos D2. Além disso, a risperidona se liga aos receptores adrenérgicos alfa-1 e, com menor profundidade, aos receptores histaminérgicos H₁ e adrenérgicos alfa-2¹⁶.

A risperidona atua como um potente bloqueador dos receptores da serotonina 5-HT_{2A}, com uma camada cerca de 10 a 20 vezes maior do que a que possui pelos receptores de dopamina D2. Essa forte ação sobre os receptores 5-HT₂, combinada com a menor ação sobre os D2, resulta em um aumento da atividade dopaminérgica no córtex pré-frontal, o que pode contribuir para a melhoria dos sintomas negativos ¹⁷. Como mostra a figura 1:

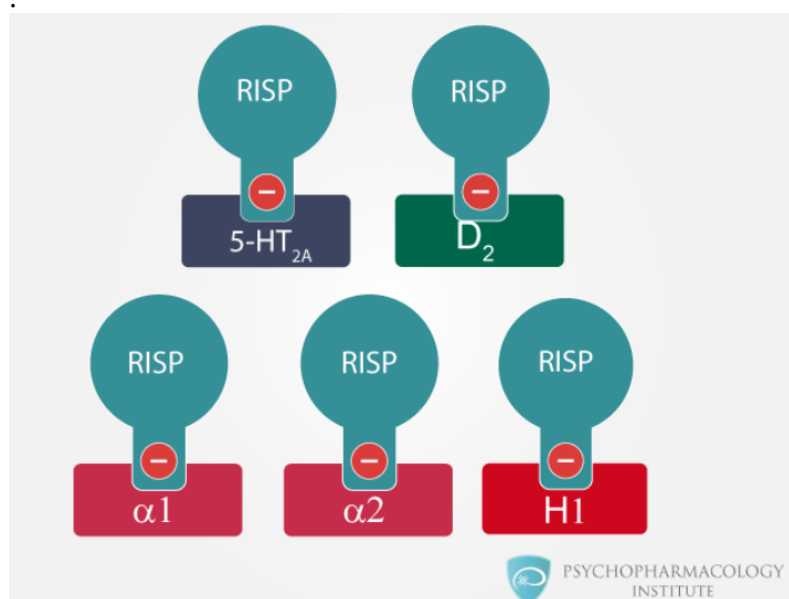
Figura 1: Antagonismo 5-HT_{2A}.



Fonte: Psychopharmacology Institute, (2014).

Ainda conforme Braz¹⁶, ao atuar nesses receptores, a risperidona ajuda a regular o equilíbrio dos neurotransmissores no cérebro, diminuindo significativamente os sintomas psicóticos e comportamentais associados à doença¹⁷, conforme a figura 2 a seguir:

Figura 2: A interação da risperidona com múltiplos receptores de neurotransmissores.



Fonte: Psychopharmacology Institute, (2014).

Pelo seu mecanismo de ação conforme descrito anteriormente acredita-se que a risperidona bloqueia os receptores adrenérgicos $\alpha 1$ e $\alpha 2$, bem como os receptores histaminérgicos H1, contribuindo para diversas propriedades farmacológicas. Acredita-se que o antagonismo dos receptores adrenérgicos $\alpha 2$ esteja relacionado à atividade antidepressiva, enquanto o bloqueio dos receptores H1 resulta em sedação. O antagonismo dos receptores adrenérgicos $\alpha 1$ é associado à hipotensão ortostática. Adicionalmente, várias evidências indicam que a antagonização dos receptores 5-HT_{2C} proporciona propriedades antidepressivas e ansiolíticas. A risperidona apresenta pequena ou nenhuma afinidade in vitro pelos receptores muscarínicos colinérgicos, resultando em efeitos colaterais anticolinérgicos mínimos na prática clínica. Isso é especialmente relevante na população idosa, onde a carga anticolinérgica que pode aumentar o risco de quedas, delírios e confusão é uma importante preocupação em termos de segurança¹⁸.

Sendo assim, os novos medicamentos antipsicóticos atípicos de segunda geração, como a risperidona, são provavelmente planejados de forma leve o comportamento agitado, mas não influenciam os sintomas psicóticos. Pessoas com demência frequentemente apresentam alucinações e delírios em algum estágio da doença. Nas fases mais avançadas, também podem exibir comportamentos agitados, como inquietação, gritos ou agressividade. É essencial entender que está por trás desses comportamentos, e existem diversas maneiras de gerenciá-los sem o uso de medicamentos. No entanto, os antipsicóticos como a risperidona ainda são prescritos com frequência para lidar com esses problemas¹⁹.

Desse modo, tem um papel neurotransmissores relevante na condução de mensagens pelo sistema nervoso, e também, fazendo o seu mecanismo de interferência no funcionamento de da dopamina e serotonina, como já visto acima. E que, relacionado a dopamina regula processos conectados a memória, humor e motivação, mas já associado a serotonina, essa molécula atua na regulação do sono, do humor e entre outros²⁰.

Em contrapartida a risperidona pode causar risco de AVC e de distúrbio vascular cerebral como reações adversas decorrentes a utilização do medicamento²¹, por isso a risperidona deve ser indicada apenas para o controle de agressão e sintomas psicóticos em pacientes com demência do tipo Alzheimer em estágio avançado, por um curto período de tratamento, e somente quando o paciente não responde a outras abordagens terapêuticas e há risco de danos ao próprio paciente ou a terceiros²².

Mas um estudo realizado durante oito meses em pacientes que foram atendidos no Centro de Referência do Idoso em Araraquara com a doença de Alzheimer revelou que no início do tratamento foram avaliados os parâmetros bioquímicos em relação lipídico através do exame laboratorial lipidograma, realizado em um período de tempo menor do que dois meses: Colesterol total (CT), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de alta densidade (HDL) e Triglicerídeos (TG). Os pacientes foram monitorados quanto

a problemas relacionados ao uso de risperidona e os eventos adversos foram reportados²³. Em relação às frações lipídicas, observou-se que alguns pacientes em uso de risperidona apresentaram uma diminuição mais acentuada do colesterol total (CT) e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), além de variações menores nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG). Embora haja evidências de distúrbios metabólicos associados ao uso desse medicamento, ele também tem demonstrado melhorias nos Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência (SPCD) em pacientes com Alzheimer. Pacientes em uso de risperidona demonstraram um perfil lipídico favorável à prevenção de doenças cardiovasculares, com reduções de colesterol total (CT) e LDL, além de pequenas variações de HDL e triglicerídeos (TG), sem alterações nos parâmetros clínicos ou problemas de segurança²³.

Já em outro estudo realizado em 2018, de acordo com Dos Santos²³ foi realizado com quinze pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer, que utilizavam diferentes medicamentos, incluindo risperidona, no Centro Universitário Franciscano, em Santa Maria, RS, no programa AMICA (Assistência Multidisciplinar Integrada aos Cuidadores de Pessoas com Doença de Alzheimer), teve como objetivo verificar se houve alguma manifestação relacionada ao uso do medicamento. Observou-se que, em idosos com demência, o uso de risperidona estava associado a episódios de fraqueza repentina ou paralisia da face, braços ou pernas, além de fala arrastada²³.

Além do mais, a avaliação do risco-benefício deve considerar o possível aumento do risco de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) na qual se trata de uma complicação com potencial risco de vida do tratamento com antipsicóticos, incluindo sintomas como falta de respostas, rigidiz muscular entre outros²⁴. A risperidona, o segundo antipsicótico atípico mais antigo, é frequentemente utilizada off-label para o tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos associados à demência, incluindo agitação, agressão e psicose. Vários estudos indicam que a risperidona possui uma eficácia modesta e estatisticamente significativa em ambientes clínicos. Portanto, na última década, preocupações relacionadas à segurança emergiram, especialmente quanto ao aumento do risco de eventos adversos cerebrovasculares e da mortalidade entre os idosos que fazem a utilização desse medicamento²⁵.

Em outra pesquisa, que teve como objetivo examinar o impacto dos antipsicóticos atípicos na mortalidade de pacientes com demência, como o Alzheimer, tratados com risperidona, constatou-se que esses pacientes são especialmente vulneráveis. Pacientes com doença de Alzheimer são apontados por apresentarem um risco de mortalidade relacionado ao uso prolongado de antipsicóticos. A mortalidade associada ao uso de risperidona pode estar ligada ao risco de eventos cerebrovasculares, já que o medicamento aumenta os níveis de prolactina, o que, por sua vez, prejudica as complicações vasculares²⁶.

A hiperprolactinemia é uma complicação comum com antipsicóticos e intensifica esses riscos. Embora a risperidona e a olanzapina sejam preferidas por terem menos efeitos anticolinérgicos em idosos e apresentarem perfil metabólico favorável, as mudanças na resposta medicamentosa com a idade aumentam a vulnerabilidade desses pacientes, o que pode impactar nas taxas de mortalidade²⁶.

No entanto, a risperidona, embora seja o único antipsicótico atípico licenciado para o tratamento de sintomas graves de SCPD (Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência) em diversos países, incluindo Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Reino Unido e, desde 2008, na União Europeia, foi utilizada com cautela. Apesar de sua eficácia comprovada no manejo de agressões persistentes em pacientes com Alzheimer que não respondem a tratamentos não farmacológicos, seu uso a longo prazo deve ser evitado. Isso se deve ao risco elevado de efeitos adversos graves, especialmente na população idosa, o que reforça a necessidade de considerar alternativas mais seguras sempre que possível²⁷.

A risperidona é metabolizada principalmente no fígado, onde sofre 9-hidroxilação que gera o metabólito ativo 9-hidroxi-risperidona (OH-RIS), mediada principalmente pelas enzimas CYP2D6 e, em menor grau, CYP3A4. Suas formulações disponíveis incluem solução oral, comprimidos desintegrantes orais e formulações injetáveis de ação prolongada²⁷. No controle de transtornos de comportamento em pacientes com demência, deve ser administrada em doses baixas. O tratamento geralmente começa com 0,25 mg duas vezes ao dia, com ajustes conforme necessário. Entre os efeitos adversos mais comuns estão insônia, ansiedade, tontura e ganho de peso, além de possíveis infecções respiratórias. Sintomas extrapiramidais também podem ocorrer, sendo importante considerar uma interrupção gradual para evitar sintomas de abstinência. Assim, a risperidona é uma ferramenta útil, mas precisa ser prescrita com cautela e monitoramento adequado para garantir a segurança do paciente²⁸.

Em suma, a risperidona tem sido amplamente utilizada no tratamento da doença de Alzheimer em contextos clínicos reais, tornando-se uma opção popular devido à sua eficácia, especialmente no controle de sintomas comportamentais e psicológicos. Com o uso de curto prazo, este medicamento tem demonstrado ser bem tolerado pela maioria dos pacientes. No entanto, é importante lembrar que a avaliação contínua dos riscos e benefícios é essencial para garantir que os efeitos adversos sejam minimizados, reforçando a necessidade de

monitoramento durante o tratamento²⁸.

Entretanto esses efeitos adversos da risperidona incluem insônia, agitação, sedação, tontura, rinite, hipotensão, ganho de peso e distúrbios menstruais, como galactorreia e efeitos extrapiramidais, dependendo da dose administrada. A risperidona é um derivado do benzisoxazol e foi o segundo antipsicótico atípico desenvolvido após a clozapina¹².

Porém, como outros antipsicóticos, seu uso está associado a potenciais efeitos adversos graves, como parkinsonismo, quedas, risco aumentado de morte e eventos cerebrovasculares adversos (como AVC e ataques isquêmicos transitórios). O aumento do risco de AVC e morte em idosos que utilizam antipsicóticos como a risperidona é amplamente documentado, levando a um aviso de segurança emitido pela FDA (Food and Drug Administration) dos EUA, que exigiu que a risperidona e outros antipsicóticos incluíssem essa advertência em suas embalagens¹⁷.

3.2 A eficácia da risperidona no tratamento de sintomas psiquiátricos e físicos da doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer (DA) do ponto de vista histopatológico, é a enfermidade neurodegenerativa mais comum relacionada à idade, cujos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos levam a uma deficiência progressiva e, eventualmente, à incapacidade. Isso ocorre devido a extensa perda de sinapses e pela morte de neurônios nas áreas cerebrais associadas às funções cognitivas, como o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral²⁹.

Os pacientes portadores da patologia, possuem uma ampla gama de sintomas psiquiátricos, incluindo alucinações, delírios, ansiedade, agressividade, agitação, comportamento excessivamente desinibido ou passivo, alterações do sono e/ou de humor, denominados sintomas comportamentais e psicológicos das demências³⁰. Para o manejo desses sintomas são utilizadas estratégias farmacológicas. Dentre elas, os antipsicóticos atípicos como a risperidona e a olanzapina, que são de segunda geração e geram o bloqueio dos receptores dopamiérgicos D2 e os receptores serotoninérgicos, sendo os mais indicados por possuírem menor probabilidade de causar efeitos colaterais³¹.

A demência é um problema mundial de saúde pública devido ao crescimento da população idosa ao redor do globo. Para além da perda de memória, a demência muitas vezes leva a alterações comportamentais, exigindo tratamento para obtenção do controle ideal dos sintomas. A risperidona, por possuir um rápido início de ação, graças à sua curta meia-vida, favorece sua aplicação no tratamento de psicose aguda severa com características farmacológicas parecidas e uma meia-vida consideravelmente mais longa (24,8h), possibilitando a administração uma vez ao dia^{32,33}.

No entanto, assim como outros medicamentos, sobretudo os antipsicóticos, possuem possíveis efeitos adversos, como: quedas, doenças renais e hepáticas, apneia do sono, disfunção sexual e eventos adversos cerebrovasculares (AVC, que inclui acidente vascular cerebral e ataque isquêmico temporário). Entretanto, apesar do risco, a risperidona segue sendo cuidadosamente recomendada para o tratamento, acompanhado por um profissional médico, levando em conta os benefícios³⁴.

Em um estudo realizado em 2019, por Jin B., Liu H.,³⁶ foi comparada as intervenções disponíveis para o BPSD, e foi identificado que o tratamento com risperidona e aripiprazol é mais eficaz do que o tratamento não farmacológico, evidenciando uma eficácia considerável. Algumas evidências indicam que as inquietações relacionadas à segurança em idosos podem ser reduzidas com doses mais baixas de risperidona (0,25-2 mg/dia) em um período de 6 a 12 semanas. No dia 01 de janeiro de 2020, após uma revisão de estudos clínicos, o Australian Pharmaceutical Benefits Scheme sugeriu que a utilização de risperidona fosse restringida a um período de 12 semanas^{35,36,37}.

Ainda é elevada a utilização *off-label* de antipsicóticos de forma universal, dentre eles, a risperidona sendo frequentemente prescrito fora do rótulo.³⁸ Embora existam preocupações com a segurança, a risperidona persiste como uma opção terapêutica popular para pacientes com Alzheimer e sintomas comportamentais, particularmente aqueles com agitação mais intensa e comportamentos agressivos, sendo aprovada para esse uso em diversos países, como: Austrália, Canadá, Reino Unido, Nova Zelândia, Brasil e entre outros³⁹.

É importante notar que a risperidona é o único antipsicótico aprovado para tratar BPSD grave, mesmo com evidências clínicas favoráveis para outros antipsicóticos, como aripiprazol e quetiapina. Isso pode acontecer em parte devido ao fato de que a risperidona é o antipsicótico atípico mais antigo disponível no mercado, após a clozapina, e possui uma utilização bem consolidada, reduzindo os sintomas comportamentais físicos, como a agressividade e mal humor e reduzindo a psicose⁴⁰.

Em pacientes com BPSD, as decisões de tratamento devem ser fundamentadas numa relação favorável entre risco e benefício. Com base nas atuais evidências sobre a eficácia e segurança da risperidona no tratamento da BPSD, sua utilização deve ser limitada a pacientes com sintomas severos (agressão, agitação ou

psicose) que não apresentam uma resposta adequada a tratamentos não farmacológicos, como: atividades físicas, estimulação cognitiva, estímulo social, terapia de reminiscência e entre outros⁴¹.

Neste contexto, uma dose baixa (0,25-2 mg diariamente) e um tratamento breve (6-12 semanas) devem ser incentivados. Ademais, a risperidona deve ser evitada em pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral ou com fatores de risco para o mesmo. O profissional de saúde, médico, também precisam monitorar os pacientes em relação ao parkinsonismo e ao risco de queda. A risperidona deve ser suspensa após 12 semanas se o risco de ocorrência de eventos adversos aumentar ou se não houver qualquer benefício percebido⁴¹.

Portanto, a relevância de uma análise meticulosa das possíveis interações medicamentosas entre antipsicóticos como a risperidona, particularmente em um grupo de pacientes idosos comumente afetados por diversas doenças crônicas e submetidos a múltiplas terapias, fica evidente. O manejo complexo do BPSD exige um entendimento aprofundado do funcionamento dos antipsicóticos, possíveis interações com outros medicamentos, sobreposição de sintomas e espectros, sem negligenciar o contexto social, o aconselhamento do paciente e do cuidador, e sempre levando em conta uma terapia não farmacológica como primeira opção⁴².

Em segurança ao paciente, a escolha do medicamento correto e adaptação do mesmo na terapia, como uma diretriz geral, é imprescindível para sua devida eficácia. É desejável usar antipsicóticos na menor dose suficiente para controlar os sintomas, pela menor duração, com acompanhamento rigoroso do surgimento de efeitos indesejados. Para minimizar os perigos, os profissionais de saúde devem levar em conta a diminuição progressiva dos antipsicóticos assim que o controle dos sintomas comportamentais for obtido⁴³.

A DA trata de um problema em ascensão na área da saúde, social e econômica. A elevação da expectativa de vida, aliada ao envelhecimento populacional progressivo, resulta em um aumento na incidência e prevalência de doenças crônicas ligadas à idade, evidenciado pela complexidade dos pacientes mais velhos. Mesmo com o avanço no diagnóstico da DA, não há medicamentos capazes de alterar a doença presente, e sim, para reduzir os danos causados ao paciente a partir dos efeitos comportamentais físicos e psiquiátricos causado pela patologia^{44,45}.

Os sintomas comportamentais compõem uma parcela da complexidade da demência e estão associados a um desempenho cognitivo inferior. Seu manejo é particularmente desafiador, especialmente em pacientes complexos e vulneráveis. Entre os tratamentos farmacológicos disponíveis e licenciados para doenças psiquiátricas, apenas a risperidona é aprovada para transtornos comportamentais na demência, mostrando resultados promissores em um curto prazo, com eficácia modesta e estatisticamente significativa no ambiente clínico⁴⁵.

Em pacientes com Alzheimer com psicose ou agitação que responderam ao tratamento com risperidona por um período de 4 a 8 meses, a interrupção do uso da risperidona foi ligada a um risco elevado de recaída. Embora os medicamentos antipsicóticos sejam efetivos, eles são frequentemente interrompidos devido ao receio de efeitos colaterais e às normas federais que sugerem a interrupção antecipada. Com raras exceções, a maior parte dos estudos de interrupção de medicamentos antipsicóticos em pacientes demenciados não identificou o retorno de psicose ou agitação⁴⁶.

Apesar de diversos estudos terem demonstrado diversos níveis de eficácia para sintomas comportamentais não cognitivos para uma vasta gama de medicamentos, incluindo antipsicóticos, ainda existem evidências restritas para oferecer orientação sobre a sua utilização contínua⁴⁷. Para pessoas que respondem bem aos antipsicóticos, a interrupção desses medicamentos foi ligada a uma recaída significativa. A utilização de antipsicóticos no tratamento da demência é desafiadora devido a uma série de efeitos secundários alarmantes, que surgem após 12 semanas de uso contínuo da risperidona, no tempo limite de um tratamento de curta duração⁴⁸.

Considerando as complexidades do uso de antipsicóticos em idosos, um algoritmo de tomada de decisão pode auxiliar os profissionais de saúde a decidir se é apropriado ou não interromper o uso de antipsicóticos. Todos os envolvidos e diversas entidades profissionais, incluindo a APA e a Associação Americana de Psiquiatria Geriátrica, estão de acordo que métodos não farmacológicos para o controle de comportamentos problemáticos em pacientes demenciados devem ser inicialmente testados, antes da introdução de um tratamento farmacológico. Um primeiro passo para gerenciamento dos sintomas, é identificar e tratar as causas subjacentes^{48,49}.

A diminuição progressiva e a interrupção brusca do tratamento com a risperidona, podem não ser adequadas para pessoas com distúrbios crônicos de humor, comportamento psicóticos, ou aquelas que apresentaram uma recaída sintomática frequente. Independentemente do método empregado para tratar a demência, a agitação e psicose, os médicos precisam estar vigilantes de perto, assegurando que os pacientes recebam a devida educação e suporte farmacológico, considerando a pesada carga que esses sintomas representam e as complexidades do uso do medicamento antipsicótico no cenário regulatório vigente, trazendo segurança no tratamento e resposta eficaz⁵⁰.

3.3 A segurança e o auxílio da Risperidona na modulação dos sintomas do Alzheimer.

Os sintomas comportamentais constituem uma dimensão significativa da complexidade da doença de Alzheimer (DA), sendo frequentemente associados a um pior prognóstico cognitivo. As alterações são mais pronunciadas em regiões como o hipocampo, o córtex pré-frontal e o sistema límbico, que desempenham papéis cruciais na memória, cognição e regulação emocional. Nesse contexto, déficits de memória manifestam-se principalmente como esquecimentos de informações recentes, comprometimento da capacidade de evocação e desorientação temporal. Além disso, a DA compromete habilidades fundamentais, incluindo a resolução de problemas, funções linguísticas e o reconhecimento de objetos ou rostos familiares, refletindo o impacto progressivo da neurodegeneração em circuitos neurais específicos⁵¹.

A privação do sono e a insônia estão fortemente associadas à patogênese da doença de Alzheimer, desempenhando um papel recorrente no agravamento dos sintomas e na progressão da doença como um todo. Estudos indicam que o sono insuficiente ou de baixa qualidade contribui para o declínio cognitivo e tem o potencial de acelerar significativamente a progressão da neurodegeneração. Esse impacto ocorre, em parte, porque os distúrbios do sono podem promover o acúmulo patológico de proteínas neurotóxicas, como o beta-amiloide e a tau fosforilada, as quais estão diretamente implicadas na disfunção neuronal. Além disso, o sono exerce funções cruciais na consolidação da memória e na remoção de metabólitos tóxicos através do sistema glinfático, que opera de forma otimizada durante as fases profundas do sono. Dessa forma, o sono não é apenas um coadjuvante, mas um fator decisivo na manutenção da saúde cerebral e na mitigação dos mecanismos que levam à neurodegeneração⁵².

Conduzir o paciente ao sono sadio é imprescindível para uma operação saudável das demais atividades. Devido à indução à sedação, o manejo do sono pode ser melhor conduzido durante o tratamento nas fases iniciais. O tratamento precoce do sono pode diminuir o acúmulo e melhorar a eliminação das células beta-amiloide, o que retarda o Alzheimer. A instabilidade neurofisiológica promove uma maior frequência de episódios de agressividade, psicose e alucinações. Esses eventos estão associados à progressiva neurodegeneração, evidenciada por alterações estruturais, como o alargamento dos sulcos entre os giros cerebrais e o afinamento do córtex, além do aumento de marcadores inflamatórios no tecido cerebral. Esse quadro inflamatório exacerbado compromete a integridade da comunicação neural, intensificando a sinaptopatia e a perda funcional em circuitos críticos para a cognição. Como consequência, ocorre um impacto indireto na estabilização dos sintomas, agravando o estresse neuronal em regiões vulneráveis, como o hipocampo, onde a redução dos níveis de acetilcolina, fundamental para a plasticidade sináptica e a função cognitiva, é particularmente deletéria⁵³.

Pelo perfil antagonista sob os receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopamínicos D₂, os sintomas desencadeados pela neuroinflamação demonstram ser atenuados, como a melhora significativa da agressividade pela ação da Risperidona. O mecanismo seletivo da risperidona ao bloquear o receptor 5-HT_{2A}, reduz os efeitos como náuseas e alucinações e a ação sobre o receptor D₂ deixa em evidência a diminuição dos efeitos extrapiramidais, o que traz mais lucidez aos pensamentos e melhorando os mecanismos da memória e aprendizado. Em menor grau, a Risperidona bloqueia os receptores adrenérgicos α_1 e α_2 e os receptores histaminérgicos H₁, contribuindo para outras propriedades farmacológicas; o antagonismo dos receptores adrenérgicos α_2 contribui para a atividade antidepressiva, e o bloqueio dos receptores H₁ leva à sedação; isso corrobora para o ajuste do sono, melhorando o quadro emocional posteriormente; linhas de evidência sugerem que antagonizar os receptores 5-HT_{2C} também resulta em propriedades antidepressivas e ansiolíticas⁵⁴.

Atualmente, os cuidados com a demência são predominantemente fornecidos por cuidadores informais, que não recebem remuneração pelo trabalho. Esses cuidadores, muitas vezes familiares, desempenham um papel crucial no suporte diário, mas enfrentam altos níveis de estresse e sobrecarga. A saúde física e mental, bem como a qualidade de vida desses indivíduos, são fatores essenciais para garantir a continuidade e a eficácia do tratamento. A complexidade da doença de Alzheimer exige um alto nível de tratamento e cuidado, o que se demonstra muito caro e psicologicamente exigente, sendo as estimativas por indivíduo fixadas em cerca de duzentos e dois mil e duzentos e setenta reais (R\$202,270,00) por ano. Com o atendimento domiciliar proporciona aumento da expectativa de vida e progressão retardada da doença, a necessidade de considerar a qualidade de vida do cuidador informal é essencial, especialmente considerando a amplitude da pesquisa que documenta as ligações entre o cuidado informal e a saúde mental, assim como o aumento da necessidade de cuidados informais⁵⁵.

O uso desse fármaco deve ser rigorosamente monitorado devido seu potencial de desencadear efeitos não desejados. Os eventos adversos mais frequentemente relatados durante o tratamento com Risperidona são de maior prevalência do que os efeitos metabólicos, como insônia, ansiedade, dor de cabeça, parkinsonismo, depressão e acatisia. Entretanto, eventos adversos menos frequentes, mas ainda comuns são complicações no

trato respiratório, infecção do trato urinário; anemia, distúrbios do sono, agitação, diminuição da libido, sedação ou sonolência, distonia, tontura, discinesia, tremor, visão turva, taquicardia, hipotensão ou hipertensão, dor abdominal, desconforto abdominal, vômito, náusea, constipação, gastroenterite, diarreia, dispepsia, boca seca, hiperprolactinemia, exantema, espasmos e dor musculoesquelética⁵⁶.

Apesar disso, embora evidências indiquem a integridade das estruturas cerebrais sendo sustentadas pela administração da Risperidona, a idade tem um efeito significativo na depuração do fármaco, e em idosos, o risco de qualquer comorbidade é acentuado. A partir disso, a deficiência proteica, como a hipoalbuminemia, prevalente em idosos, se torna um agravante dos sintomas extrapiramidais, pela deficiência da metabolização e alta concentração plasmática dos metabólitos ativos. Então, o uso de medicamentos antipsicóticos está associado a danos substanciais e isso é parcialmente explicado por causas genéticas ou outras causas de variação na atividade das enzimas metabolizadoras citocromo P450 e fatores que afetam a excreção renal⁵⁷.

Existe também uma forte incidência do risco de acidente vascular cerebral (AVC) associado ao início do uso de antipsicóticos em pessoas com DA. Índícios mostram que o risco de AVC aumenta significativamente após o início do tratamento com antipsicóticos. No entanto, não é observada uma associação contínua entre o uso de antipsicóticos e o risco de AVC após esse período inicial. Caso os seja prescrito, a eficácia e a segurança do tratamento devem ser avaliadas rapidamente, com um monitoramento constante e a interrupção do medicamento sendo breve, se necessário. No entanto, indivíduos com demência vascular podem apresentar um risco elevado de acidente vascular cerebral, embora algumas condições vasculares também possam estar presentes em pacientes com DA. Por isso, é fundamental seguir as diretrizes clínicas para minimizar o risco de eventos adversos, como o AVC, destacando a importância de um cuidado especial no uso dos antipsicóticos^{58,59}.

A chave para contornar pontos adversos do uso da Risperidona está em tomar decisões baseadas em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, e o uso deve ser sempre restrito, monitorado de perto e interrompido rapidamente quando necessário, com estratégias adicionais como ajustes de dose, monitoramento cardiovascular e alternativas terapêuticas, para minimizar os riscos de efeitos adversos incluindo o aumento do risco de AVC. Apesar disso, devido ao potencial neuromodulador, a viabilização comportamental promovida pela Risperidona gera maior disposição para aceitação ao tratamento não farmacológico e assistência dos profissionais pelo paciente. Com isso, atividades neuroestimulantes como terapias cognitivas podem ser melhor viabilizadas, devido ao maior controle emocional promovido pelo medicamento. Além disso, tratamentos físicos como estímulo esportivo controlado pode auxiliar também a recuperação cardiovascular e diminuir processos inflamatórios, pois, a prática de atividade física regular pode contribuir para um declínio cognitivo mais lento, podendo impactar a atenção e as funções executivas^{60,61}.

4. Conclusão

A partir da premissa de que a Risperidona age de maneira mais seletiva em receptores decisivos na doença de Alzheimer, observamos que seu uso é potencialmente benéfico no controle dos sintomas comportamentais e psicológicos sem os efeitos colaterais exacerbados frequentemente associados a outros antipsicóticos típicos. O desenvolvimento do Alzheimer, caracterizado pela deterioração progressiva de funções cognitivas e comportamentais, demanda terapias que controlem sintomas neuropsiquiátricos.

Neste contexto, a Risperidona, que se destaca por sua afinidade pelos receptores D2 e 5-HT2A em áreas específicas do cérebro, atua de forma seletiva no hipocampo e córtex pré-frontal, regiões críticas para os sintomas psicóticos. Ao longo deste estudo, discutimos evidências que indicam a eficácia da Risperidona na melhora de sintomas psicóticos e comportamentais em pacientes com Alzheimer, demonstrando uma resposta significativa com menor ocorrência de efeitos extrapiramidais. Assim, concluímos que, apesar das dificuldades encontradas ao longo desta pesquisa, como a escassez de estudos específicos sobre os mecanismos de ação em contextos de demência, conseguimos evidenciar seu potencial para o controle dos sintomas comportamentais e psicóticos. Essa análise farmacológica abre caminhos para perspectivas futuras, podendo orientar novos estudos sobre terapias mais seguras e eficazes para Alzheimer.

Assim, esse trabalho contribui para ampliar o entendimento clínico sobre a Risperidona, oferecendo suporte para o uso racional de antipsicóticos e auxiliando no aprimoramento de estratégias terapêuticas que visam melhorar a qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Com isso, uso da Risperidona representa uma alternativa promissora para o tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a sobrecarga de seus cuidadores. Mesmo diante dos riscos associados, a análise de seus benefícios justifica sua aplicação terapêutica no contexto da demência, enfatizando a importância de um acompanhamento médico rigoroso para maximizar a eficácia e minimizar possíveis efeitos adversos.

5. Referências

1. Yunusa I, Rashid N, Demos GN, Mahadik BS, Abler VC, Rajagopalan K. Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2022 Mar 5;39(5):1993–2008.
2. Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 2022 Jan 1;79(1):48.
3. Vinasi R, Buciuta A, Coman HG. Antipsicóticos atípicos no tratamento de sintomas psicóticos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36:169–80.
4. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Review: Risk of Cerebrovascular Adverse Events and Death in Elderly Patients With Dementia When Treated With Antipsychotic Medications: A Literature Review of Evidence. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2011 Jan 31;26(1):10–28.
5. Papola D, Ostuzzi G, Thabane L, Guyatt G, Barbui C. Antipsychotic drug exposure and risk of fracture. *International Clinical Psychopharmacology*. 2018 Jul;33(4):181–96.
6. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug 1;13(8):722–30.
7. Calsolaro V, Femminella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C, et al. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) and the Use of Antipsychotics. *Pharmaceuticals*. 2021 Mar 9;14(3):246.
8. Bhat AA, Gupta G, Afzal O, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Alfawaz Altamimi AS, et al. Neuropharmacological effect of risperidone: From chemistry to medicine. *Chemico-Biological Interactions* [Internet]. 2023 Jan 5;369:110296.
9. Calsolaro V, Antognoli R, Okoye C, Monzani F. The Use of Antipsychotic Drugs for Treating Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 Dec 6;10.
10. Gimenez-Llort L, Johansson B. Pharmacology of BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia). *Frontiers Media SA*; 2021.
11. Chopra S, Segal A, Oldham S, Holmes A, Sabaroedin K, Orchard ER, et al. Network-Based Spreading of Gray Matter Changes Across Different Stages of Psychosis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2023 Sep 20;
12. Alisson S, Santana. Medicamentos psicotrópicos dispensação na Farmácia Universitária. Riufsb [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 9];
13. Lima C, Patrocínio MCA, et al. Psicofarmacologia e Psiquiatria Geral Para Graduandos e Generalistas. Cap. 6, Antipsicóticos [recurso eletrônico]. Fortaleza: EdUnichristus; 2019. p. 65.
14. Vista do ANTIPSICÓTICOS E PACIENTES DO SEXO FEMININO EM TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA EM IDADE FÉRTIL: UMA ANÁLISE ACERCA DA HIPERPROLACTINEMIA | REVISTA FOCO [Internet]. Focopublicacoes.com.br. 2024 [cited 2024 Nov 9]. *Rev Foco*. 2024;17(5)
15. De Preenchimento O. FORMULÁRIO PARA ÍNICIO DE DISPENSAÇÃO DA

RISPERIDONA [Internet]. [cited 2024 Nov 9].

16. Caetano D. Risperidona: um novo antipsicótico atípico: revisão da farmacocinética e da farmacodinâmica. J bras psiquiatr [Internet]. 1995;305–10.
17. Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2020 May 20;11(596).
18. Blog Afya Educação Médica - Uso de antipsicóticos em pacientes com demência: novas diretrizes da American Psychiatric Association [Internet]. Afya.com.br. 2018 [cited 2024 Nov 9].
19. Ribeiro HF, Dos Santos JSF, De Souza JN. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. Revista de Neuro-Psiquiatria. 2021 Aug 9;84(2):113–27.
20. Cebrim CFF. Risperidona e risco de eventos adversos cerebrovasculares, em pacientes com demência vascular ou mista. Farmacoterapêutica [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 9];19(04):16–7.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Alerta SNVS/ANVISA/GGMON n01, de 17 de março de 2015 [Internet]. Brasília: ANVISA; 2015 [citado em 09 nov 2024].
22. Forgerini M, Herdeiro MT, Galduróz JCF, Mastroianni P de C. Risk factors associated with drug therapy among elderly people with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. Sao Paulo Medical Journal. 2020 Jun;138(3):216–8.
23. Gabriele, Schroeder F, Limberger JB. Uso racional de psicofármacos em pessoas idosas com doença de Alzheimer. Disciplinarum Scientia | Saúde [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 9];19(1):25–41.
24. Santos GAA dos. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease : scientific and clinical aspects. Cham: Springer; 2022.
25. Phiri P, Engelthaler T, Carr H, Delanerolle G, Holmes C, Rathod S. Associated mortality risk of atypical antipsychotic medication in individuals with dementia. World Journal of Psychiatry. 2022 Feb 19;12(2):298–307.
26. Carolina M, Lage L. CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS - UNIPAC CURSO DE FARMÁCIA RISCOS DO USO DE ANTIPSICÓTICOS EM IDOSOS COM DEMÊNCIA: REVISÃO DE LITERATURA [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 9]
27. Zhang Z, Zhang X, Xu L. Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Medicine. 2024 Jul 5;103(27):e35663–3.
28. Mecanismo de ação da Risperidona - Psychopharmacology Updates for Clinicians - Psychopharmacology Institute [Internet]. Psychopharmacology Updates for Clinicians - Psychopharmacology Institute. 2014.
29. Miziak B, Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Some Candidate Drugs for Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. Pharmaceuticals. 2021 May 13;14(5):458.
30. Zhao Q, Tang XC. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. European Journal of Pharmacology [Internet]. 2002 Nov 29;455(2-3):101–7.
31. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and Psychological Symptoms of

Dementia. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2012 May 7;3(73).

32. Ringman JM, Schneider L. Treatment Options for Agitation in Dementia. *Current Treatment Options in Neurology* [Internet]. 2019 Jun 24 [cited 2020 Jan 19];21(7).

33. Rormann C, Schmauß M, Bakri N, Gerwe M, Schreiner A. Initial Treatment of Severe Acute Psychosis with Fast Orally Disintegrating Risperidone Tablets. *Pharmacopsychiatry*. 2006 Nov;39(6):209–12.

34. Álamo C. The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 2013;03(01).

35. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [Internet]. 2016 Jul 31;7(5):229–45.

36. in B, Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2019 Jan 21;266(10):2363–75.

37. Torres-Lista V, López-Pousa S, Giménez-Llort L. Impact of Chronic Risperidone Use on Behavior and Survival of 3xTg-AD Mice Model of Alzheimer's Disease and Mice With Normal Aging. *Frontiers in Pharmacology*. 2019 Sep 24;10.

38. Risperidone: Revised PBS restrictions for behavioural and psychological symptoms of dementia [Internet]. NPS MedicineWise. 2020.

39. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, et al. Antipsychotic Use in Dementia. *The Canadian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct 8 [cited 2020 Feb 7];62(3):170–81.

40. McNeal KM, Meyer RP, Lukacs K, Senseney A, Mintzer J. Using risperidone for Alzheimer's dementia-associated psychosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008 Sep 8;9(14):2537–43.

41. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369–9.

42. Vaz FNC, Bortoluzzi Trombim L, de Freitas GBL, Haskel MVL, dos Santos G, Wouk J, et al. Polypharmacy in Alzheimer's disease patients in Brazil: Guidance for pharmaceutical assistance. *F1000Research* [Internet]. 2017 Nov 29

43. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *American Journal of Psychiatry*. 2016 May;173(5):543–6.

44. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and Care. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10113):2673–734.

45. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial in Dementia Patients Continuing or Stopping Neuroleptics (The DART-AD Trial). Brayne C, editor. *PLoS Medicine*. 2008 Apr 1;5(4):e76.

46. Moreira FSM, Jerez-Roig J, Ferreira LM de BM, Dantas AP de QM, Lima KC, Ferreira MÂF. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 Jun;25(6):2073–82.

47. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, et al. Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2012 Oct 18 [cited 2020 May 10];367(16):1497–507.

48. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & Dementia*. 2013 Apr 5;9(5):602–8.
49. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: Update on Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Persons with Dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jul 18;33(5):957–70.
50. Devanand DP. Psychosis, Agitation, and Antipsychotic Treatment in Dementia. *American Journal of Psychiatry*. 2013 Sep;170(9):957–60.
51. Sadeghmousavi S, Eskian M, Rahmani F, Rezaei N. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2020 Oct 6;17(1).
52. Calsolaro V, Antognoli R, Okoye C, Monzani F. The Use of Antipsychotic Drugs for Treating Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2020 Jan 19];10.
53. Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 May 20;11(596).
54. Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 May 20;11(596).
55. Hellis E, Mukaetova-Ladinska EB. Informal Caregiving and Alzheimer's Disease: The Psychological Effect. *Medicina* [Internet]. 2023 Jan 1;59(1):48.
56. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Zubiaur P, Abad-Santos F, Koller D. Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2021 Jul 14;12:711940.
57. Roughley M, Mena C, Howard R, Reeves S, Bertrand J. Guiding safer risperidone prescribing in Alzheimer's disease with therapeutic drug monitoring. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2023 Feb 15;
58. Koponen M, Rajamaki B, Lavikainen P, Bell JS, Taipale H, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Use and Risk of Stroke Among Community-Dwelling People With Alzheimer's Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021 Oct
59. AL-HARRASI, A. M. et al. Motor signs in Alzheimer's disease and vascular dementia: Detection through natural language processing, co-morbid features and relationship to adverse outcomes. *Experimental Gerontology*, v. 146, p. 111223, abr. 2021.
60. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging* [Internet]. 2019 May 24;11(10):3138–55.
61. Lacerda RAV, Desio JAF, Kammers CM, Henkes S, Freitas de Sá M, de Souza EF, et al. Sleep disorders and risk of alzheimer's disease: A two-way road. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 2024 Nov [cited 2024 Sep 29];101:102514.