



## RISCOS ACERCA DA DOENÇA DE PARKINSON DEVIDO AO USO PROLONGADO DE RISPERIDONA

BRUNA TUNIN CHICA PERGO; GABRIELLI CRISTINA DA SILVA SANTOS;  
LETÍCIA PALAZZI RIBEIRO

### RESUMO

A risperidona, antipsicótico de segunda geração, é amplamente utilizada no tratamento de transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia e transtorno bipolar. Embora seja bem tolerada, seu uso prolongado e em altas doses pode ocasionar efeitos adversos como: efeitos extrapiramidais, distúrbios motores, sedação e hipotensão ortostática. Estudos indicam que entre 50% a 75% dos pacientes em uso crônico de antipsicóticos apresentam transtornos do movimento induzidos por essas medicações. A farmacodinâmica da risperidona age bloqueando receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, o que contribui para sua eficácia terapêutica, mas também pode gerar efeitos adversos. **Método:** análise de estudos clínicos e relatos de casos de pacientes em uso prolongado de risperidona realizado no período de 2020 a 2024. **Resultados:** indicam que os sintomas extrapiramidais causados pela risperidona podem mimetizar os sintomas motores da DP, dificultando o diagnóstico precoce da doença. A pesquisa evidencia a importância de um monitoramento cuidadoso dos pacientes, para evitar falhas no diagnóstico e garantir um manejo adequado. **Conclusão:** o uso prolongado de risperidona pode complicar o diagnóstico da Doença de Parkinson (DP), pois os antipsicóticos interferem no sistema dopaminérgico, contribuindo para o surgimento de sintomas parkinsonianos. Esses efeitos podem mimetizar sinais da DP, dificultando sua identificação precoce. Isso ressalta a importância de uma vigilância clínica constante, criteriosa e detalhada para assegurar o tratamento adequado, prevenir falhas diagnósticas e evitar diagnósticos errôneos, garantindo assim um manejo eficaz dos pacientes. **Objetivo:** investigar a relação entre o uso prolongado de risperidona e a dificuldade de diagnóstico da Doença de Parkinson (DP), uma vez que seus sintomas podem ser confundidos com os efeitos adversos da medicação.

**Palavras-chave:** Antipsicótico; efeitos extrapiramidais; parkinsonismo

### 1 INTRODUÇÃO

A risperidona é um antipsicótico de segunda geração (ou comumente atípico), metabolizado principalmente pelo citocromo P450 (CYP2D6). Essa medicação é comumente prescrita para quadros psiquiátricos como esquizofrenia, transtorno bipolar e irritabilidade nos casos de autismo. A droga é relativamente bem tolerada, porém, propensa a causar efeitos extrapiramidais, principalmente pela relação de exposição à droga, ou seja, pela tolerabilidade do paciente (Zhang, 2020).

Estudo realizado em 2021 aponta que a prevalência de transtornos do movimento induzidos por antipsicóticos durante o tratamento prolongado foi entre 50 e 75%. Dentre os países incluídos no estudo, o Brasil teve participação, como critério de inclusão, de pacientes

esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos como olanzapina, risperidona, ziprasidona e clozapina. Dentre as 213 amostras brasileiras, o total de transtornos do movimento induzidos por antipsicóticos foi de 81 (Ali *et al*, 2021).

Nesse contexto, faz-se importante a discussão acerca do tema visando a melhor orientação durante o uso da Risperidona, especialmente em populações vulneráveis, como nos pacientes psiquiátricos e nos idosos frágeis (Zhang *et al*, 2020).

É comum que pacientes com doenças psiquiátricas, em especial esquizofrenia e transtorno bipolar necessitem de altas doses de fármacos para o manejo da doença (Zhang *et al*, 2020). Dentre esses medicamentos, estão os antipsicóticos, que podem ser típicos ou atípicos. Nesse contexto, portanto, os principais antipsicóticos típicos, ou também conhecidos, como antipsicóticos de primeira geração, estão o haloperidol e a clorpromazina e, dentre os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, terminologia mais recente, estão a risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina e lurasidona.

A farmacocinética dos antipsicóticos de segunda geração é caracterizada pela metabolização do fármaco através da família de isoenzimas citocromo P450, mais precisamente pelas isoenzimas CYP2D6 e são transformados no metabólito 9-hidroxisperidona, responsáveis pela metabolização de cerca de 20% dos fármacos disponíveis no mercado, atualmente. Em menor quantidade, são metabolizados pela CYP3A4 (Taylor *et al*, 2020).

O fármaco possui um perfil farmacológico responsável pela realização do bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5HT2A na fenda sináptica, resultando em efeitos terapêuticos que atuam tanto nos sintomas positivos quanto negativos de transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia. Sua ação combinada nesses sistemas (bloqueio da dopamina e serotonina) contribui para um equilíbrio entre eficácia e segurança, embora ainda possam ocorrer efeitos adversos, como sedação e distúrbios motores, dependendo da dose e da resposta individual do paciente (Meltzer, 2021). A risperidona pode contribuir com efeitos em outras vias de neurotransmissores, como os receptores alfa adrenérgicos e de histamina H1, levando a efeitos adversos como hipotensão ortostática e sedação, respectivamente. Dessa forma, a partir do bloqueio de terminada via, os efeitos adversos aparecem concomitantes. O bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa-1, por exemplo, pode causar tontura, sedação e hipotensão. Já o bloqueio de dopamina-2 no estriado pode causar efeitos motores, especialmente em doses altas. O bloqueio desses receptores na hipófise pode causar hiperprolactinemia. Os sintomas extrapiramidais são dose dependente, e a discinesia tardia é rara, com risco menor em comparação aos antipsicóticos convencionais (Stahl, 2020).

Além disso, segundo a FDA, agência de administração de drogas e alimentação do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estado Unidos, alerta o aumento do risco de infarto em pessoas idosas e recomenda evitar o uso de antipsicóticos atípicos em pessoas que fazem uso de medicações que aumentam o risco do prolongamento do intervalo QT (Zhang *et al*, 2020).

Os efeitos extrapiramidais, efeito adverso do medicamento, alvo deste estudo, pode apresentar sintomas que incluem em acatisia, bradicinesia, mioclonias, hipocinesia, distonia aguda, pseudoparkinsonismo, sialorreia, sinal da roda denteada, entre outros. O diagnóstico diferencial da síndrome extrapiramidal induzida por fármacos é frequentemente negligenciado ou feito de forma incorreta pelos profissionais de saúde, muitas vezes devido à falta de conhecimento adequado sobre as manifestações clínicas dessas reações adversas. A identificação precisa é essencial para a escolha do tratamento mais adequado e a redução do impacto dos efeitos colaterais (Ataíde, 2022).

Existe ainda a necessidade de distinção entre os sintomas do parkinsonismo medicamentoso e da doença de Parkinson, principalmente pois envolve causas, evolução e tratamentos diferentes, apesar de algumas semelhanças clínicas. Enquanto a doença de

Parkinson é causada pela degeneração dopaminérgica, o parkinsonismo pode ser resultado de uma variedade de condições e muitas vezes apresenta uma resposta limitada ou nula aos tratamentos típicos da doença de Parkinson. Dessa maneira, apesar de semelhante a clínica, sua fisiopatologia e tratamento são distintos, fazendo-se necessário o diagnóstico diferencial e manejo adequado da condição.

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente o sistema motor. Ela se caracteriza pela perda de dopamina nas células nervosas da substância negra, uma região do cérebro envolvida no controle dos movimentos. A diminuição dos níveis de dopamina resulta em sintomas motores típicos da doença, como tremores, rigidez, bradicinesia (lentidão nos movimentos) e dificuldades de equilíbrio. Além dos sintomas motores, a DP também pode afetar aspectos não motores, como alterações no humor, no sono e na cognição. Com o avanço da doença, a pessoa pode enfrentar uma maior incapacidade motora, além de complicações como dificuldades para engolir, quedas e declínio cognitivo. Diante disso, um diagnóstico precoce é crucial para retardar a progressão da doença e oferecer opções terapêuticas mais eficazes (Romanowska *et al*, 2023).

Um artigo de 2023 publicado pelo American Academy of Neurology revelou que antipsicóticos e benzodiazepínicos estão associados ao aumento do risco para doença de Parkinson (Romanowska *et al*, 2023). Os antipsicóticos podem interferir no sistema dopaminérgico do cérebro, o que, ao longo do tempo, pode contribuir para o surgimento de sintomas parkinsonianos. Isso ressalta a importância de uma monitorização cuidadosa dos pacientes que fazem uso crônico desses medicamentos, uma vez que os efeitos adversos podem mascarar os sinais iniciais da DP, dificultando um diagnóstico precoce e o manejo adequado da doença.

Dessa forma, o uso prolongado e em altas doses de risperidona no tratamento de doenças psiquiátricas, como esquizofrenia e transtornos bipolares, pode mascarar o diagnóstico precoce da doença de Parkinson devido à interferência nos sistemas dopaminérgicos do cérebro. Quando o paciente está usando risperidona, esses sintomas podem ser confundidos com os efeitos adversos do medicamento, o que dificulta a identificação precoce da doença neurodegenerativa. O efeito antipsicótico da risperidona pode, assim, mascarar a verdadeira causa dos sintomas motores, levando a um atraso no diagnóstico de Parkinson (Hooten, 2023).

Sendo assim, o objetivo do artigo consiste em investigar a relação entre o uso prolongado de risperidona e a dificuldade de diagnóstico da Doença de Parkinson (DP), uma vez que seus sintomas podem ser confundidos com os efeitos adversos da medicação.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica com característica qualitativa. O levantamento bibliográfico foi realizado via plataformas científicas de pesquisa como PubMed; Scielo; Portal periódicos. Foram utilizadas palavras-chave como: (i) Risperidona; (ii) Parkinsonismo AND risperidona; (iii) Drug Induced parkinsonism; (iv) Drug induced parkinsonism AND neuroleptics, em idiomas nacionais e estrangeiros, com seleção temporal entre os anos de 2020 a 2024.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados sobre o uso de risperidona em pacientes com transtornos psiquiátricos revelou uma prevalência significativa de efeitos extrapiramidais, especialmente em tratamentos prolongados. De acordo com um estudo realizado por (Ali *et al*, 2021), entre os pacientes esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos no Brasil, 81 dos 213 participantes apresentaram transtornos do movimento induzidos pela medicação. A risperidona, embora eficaz no controle dos sintomas positivos e negativos de condições

psiquiátricas, demonstrou ser associada a um risco considerável de efeitos adversos motores, como acatisia, bradicinesia e distonia, que foram mais prevalentes em doses mais altas e com maior tempo de exposição ao fármaco.

O uso prolongado de risperidona pode mascarar os sinais iniciais da DP, dificultando o diagnóstico precoce da doença neurodegenerativa e retardando o início do tratamento adequado (Romanowska et al, 2023). Isso é particularmente relevante em idosos e em pacientes com comorbidades, que podem estar mais suscetíveis a interações medicamentosas que afetam o sistema dopaminérgico.

Em termos de vantagens, este estudo reforça a importância dos antipsicóticos atípicos no manejo dos transtornos psiquiátricos. No entanto, como destaca o artigo *CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-Analysis*, os efeitos adversos, particularmente os extrapiramidais, exigem uma análise crítica sobre a relação risco-benefício, principalmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades.

Entre as limitações do estudo, destaca-se a falta de um controle mais rigoroso sobre a metabolização da risperidona, como a parte genética e interações medicamentosas. Estudos futuros poderiam se beneficiar de uma análise mais aprofundada da farmacogenética dos pacientes e de como diferentes perfis de metabolização podem impactar a ocorrência de efeitos adversos. Além disso, a comparação entre a risperidona e outros antipsicóticos atípicos, como olanzapina e quetiapina, em termos de efeitos extrapiramidais, seria valiosa para uma avaliação mais abrangente da segurança do fármaco. Além disso, a pequena disposição de artigos científicos recentes acerca do tema dificultou a realização da revisão bibliográfica.

Em conclusão, os resultados deste estudo confirmam a literatura existente sobre os riscos de efeitos extrapiramidais associados ao uso de risperidona, com implicações significativas para a prática clínica, especialmente no manejo de pacientes idosos e em uso prolongado de antipsicóticos. A monitorização contínua e a realização de diagnóstico diferencial adequado são essenciais para minimizar os riscos e otimizar o tratamento, garantindo a segurança e eficácia no manejo de transtornos psiquiátricos.

#### 4 CONCLUSÃO

Portanto, a risperidona em uso prolongado está frequentemente associada a quadros de Parkinsonismo e ao desenvolvimento da doença de Parkinson; posto isso a prescrição deve ser gerenciada de maneira responsável, monitorando periodicamente os pacientes e possíveis apresentações de quadros Parkinsonianos; com a frequência individualizada, levando os fatores de risco neurológicos e cardiovasculares individuais sempre em conjunto.

Nesse viés, a necessidade da neurologia em realizar futuros estudos acerca da temática se faz necessária para aprimorar os conhecimentos na área, de forma que seja possível a realização de pesquisas específicas sobre os efeitos das medicações antipsicóticas atípicas ou de segunda geração, em seu uso a longo prazo tendo foco no risco de desenvolvimento de Parkinsonismo, outros distúrbios do movimento e doença de Parkinson.

#### REFERÊNCIAS

**ALI, T. et al.** Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, v. 16, n. 9, p. e0257129, setembro, 2021. Acesso em: 5 jan. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257129>.

**ATAÍDE, B. R. B. DE; CARVALHO, G. A.; GUTERRES, A. DA S.** Efeitos extrapiramidais e estado nutricional associado ao uso de antipsicóticos em pacientes

internados em um hospital de referência psiquiátrica, Belém-Pará. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e29311729895, maio, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257129>. Acesso em: 5 jan. 2025.

**CHOKHAWALA, K.; STEVENS, L.** Antipsychotic medications. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, fevereiro, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>. Acesso em: 5 jan. 2025.

**CHYOU, T.-Y.; NISHTALA, R.; NISHTALA, P. S.** Comparative risk of Parkinsonism associated with olanzapine, risperidone and quetiapine in older adults-a propensity score matched cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 29, n. 6, p. 692–700, abril, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pds.5007>. Acesso em: 8 jan. 2025.

**D'SOUZA, R. S.; HOOTEN, W. M.** Extrapiramidal symptoms. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, julho, 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/>. Acesso em: 6 jan. 2025.

**MCDONAGH, M. S. et al.** Updating the comparative evidence on second-generation antipsychotic use with schizophrenia. *Psychiatric Research and Clinical Practice*, v. 2, n. 2, p. 76–87, dezembro, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534115/>. Acesso em: 6 jan. 2025.

**MELTZER, H. Y.; GADALETA, E.** Contrasting typical and atypical antipsychotic drugs. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, v. 19, n. 1, p. 3–13, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483761/>. Acesso em: 5 jan. 2025.

**ROMANOWSKA, J. et al.** Association between use of any of the drugs prescribed in Norway and the subsequent risk of Parkinson disease: A drug-wide association study. *Neurology*, v. 101, n. 21, p. e2068–e2077, novembro, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37816645/>. Acesso em: 5 jan. 2025.

**STAHL, Stephen M.** *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*. 7. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2020.

**TACHIBANA, K. et al.** Symptomatic characteristics of Parkinson's disease induced by neuroleptic drugs, based on a functional neuroimaging diagnosis. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, v. 59, n. 4, p. 485–490, fevereiro, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062624/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

**TAYLOR, C. et al.** A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. *Genes*, v. 11, n. 11, p. 1295, outubro, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/11/1295>. Acesso em: 5 jan. 2025.

**VÁSQUEZ-BUILES, S. et al.** Drug-induced parkinsonism: what should a psychiatrist know? *Revista Mexicana de Neurociencia*, v. 22, n. 4, julho, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.24875/RMN.20000010>. Acesso em: 8 jan. 2025.

**ZHANG, L. et al.** CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, v. 40, n. 7, p. 632–647, julho, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519344/>. Acesso em: 10 jan. 2025.