

# USO OFF-LABEL DE MEDICAMENTOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: EVIDÊNCIA E DESAFIOS

OFF-LABEL USE OF MEDICATIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE: EVIDENCE AND  
CHALLENGES

USO FUERA DE INDICACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER: EVIDENCIAS Y DESAFÍOS

DATA DE SUBMISSÃO: 24/04/2025 | DATA DE ACEITE: 20/05/2025 | DATA DE PUBLICAÇÃO: 04/06/2025

NICOLLE MARIA SIGNE ALTMAYER<sup>1</sup>  
EDUARDO DA SILVA<sup>1</sup>  
GUILHERME GRABOSKI SALGUEIRO<sup>1</sup>  
ÉVELIN ITAELA VOGT<sup>1</sup>  
PATRICK DORNELLES GEHRES<sup>1</sup>  
PAULA SANTOS DA ROSA<sup>1</sup>  
DANIELLE GARROT FAVARIN<sup>1</sup>  
JAMILY BRAGA DE CARVALHO<sup>1</sup>  
LAURA CAUANA ALBRECHT HALMENSCHLAGER<sup>1</sup>  
CRISTIANE BERNARDES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Luterana do Brasil - Canoas, RS, Brasil.



10.70073/prod.edt.978-65-83680-04-4/07

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a eficácia e a segurança de terapias off-label para sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer. **Métodos:** Uma revisão integrativa baseada em pesquisa bibliográfica realizada nas bases MEDLINE/PubMed e SciELO. Foram incluídos artigos científicos publicados em inglês ou português entre 2019 e 2025, que abordassem o uso off-label de fármacos no tratamento da Doença de Alzheimer. Excluíram-se trabalhos duplicados, incompatíveis com a temática, resumos de congressos, cartas, dissertações, TCCs e publicações anteriores a 2019. Dos 45 artigos encontrados, 11 atenderam aos critérios estabelecidos. **Resultados:** Antipsicóticos demonstraram eficácia moderada no controle de sintomas psicóticos, porém associados a maior risco de mortalidade. A gabapentina apresentou melhor perfil de segurança no manejo da agitação. Novas terapias, como AVP-786 e a combinação dextrometorfano-bupropiona, mostraram redução significativa nos escores da escala Neuropsychiatric Inventory (NPI). ISRS tiveram eficácia limitada para sintomas afetivos, com variabilidade interindividual considerável. **Conclusão:** Os achados indicam a necessidade de restringir o uso de antipsicóticos, priorizando alternativas mais seguras, como a gabapentina, e de investir em pesquisas sobre novos mecanismos de ação farmacológica. **Palavras-Chave:** Antipsicóticos. Declínio cognitivo. Doença de Alzheimer (DA). Off-label. Transtornos neuropsiquiátricos.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze the efficacy and safety of off-label therapies for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Methods:** An integrative review based on a bibliographic search conducted in the MEDLINE/PubMed and SciELO databases. Scientific articles published in English or Portuguese between 2019 and 2025 addressing the off-label use of drugs in the treatment of Alzheimer's disease were included. Duplicates, studies unrelated to the topic, conference abstracts, letters, dissertations, undergraduate theses, and publications prior to 2019 were excluded. Of the 45 articles found, 11 met the established criteria. **Results:** Antipsychotics showed moderate efficacy in controlling psychotic symptoms but were associated with an increased risk of mortality. Gabapentin demonstrated a more favorable safety profile for managing agitation. Emerging therapies, such as AVP-786 and the dextromethorphan-bupropion combination, resulted in significant reductions in NPI scores. SSRIs showed limited efficacy for affective symptoms, with notable interindividual variability. **Conclusion:** Findings highlight the need to restrict antipsychotic use, prioritize safer alternatives like gabapentin, and promote further research on novel pharmacological mechanisms. **Keywords:** Alzheimer's disease (AD). Antipsychotics. Cognitive decline. Neuropsychiatric disorders. Off-label.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la eficacia y la seguridad de terapias fuera de indicación para síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. **Métodos:** Una revisión integradora basada en una búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos MEDLINE/PubMed y SciELO. Se incluyeron artículos científicos publicados en inglés o portugués entre 2019 y 2025 que abordaran el uso fuera de indicación (off-label) de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se excluyeron trabajos duplicados, no relacionados con el tema, resúmenes de congresos, cartas, disertaciones, trabajos de fin de curso y publicaciones anteriores a 2019. De los 45 artículos encontrados, 11 cumplieron con los criterios establecidos. **Resultados:** Los antipsicóticos demostraron una eficacia moderada en el control de los síntomas psicóticos, pero se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad. La gabapentina mostró un perfil de seguridad más favorable para el manejo de la agitación. Nuevas terapias, como AVP-786 y la combinación de dextrometorfano-bupropión, mostraron reducciones significativas en los puntajes de la escala NPI. Los ISRS tuvieron una eficacia limitada frente a síntomas afectivos, con considerable variabilidad interindividual. **Conclusión:** Los hallazgos indican la necesidad de restringir el uso de antipsicóticos, priorizar alternativas más seguras como la gabapentina e impulsar investigaciones sobre nuevos mecanismos de acción farmacológica. **Palabras Clave:** Antipsicóticos. Deterioro cognitivo. Enfermedad de Alzheimer (EA). Trastornos neuropsiquiátricos. Uso fuera de indicación (off-label).

## 1. INTRODUÇÃO

O uso off-label de medicamentos, prática que consiste na prescrição de fármacos fora das indicações aprovadas pelas agências reguladoras, tem despertado crescente inquietação científica, particularmente no manejo da doença de Alzheimer (DA) e de transtornos mentais correlatos (Radley *et al.*, 2006; Stafford, 2008). Essa preocupação decorre não apenas da escassez de terapias eficazes para essas condições complexas (Cascorbi, 2012; Gatti *et al.*, 2019), mas também dos riscos inerentes a essa prática, especialmente em populações idosas mais vulneráveis.

A DA, caracterizada por declínio cognitivo progressivo e alterações comportamentais, ilustra claramente esse desafio terapêutico. Embora disponhamos de terapias aprovadas como inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina) e memantina, tais intervenções oferecem apenas benefícios sintomáticos limitados, sem impacto modificador da doença (Cummings *et al.*, 2019; Livingston *et al.*, 2020). Essa limitação fundamental decorre da incapacidade desses fármacos em abordar os múltiplos processos fisiopatológicos subjacentes, incluindo a neuroinflamação crônica, a disfunção mitocondrial e o comprometimento vascular que caracterizam a DA (De Strooper & Karran, 2016; Long & Holtzman, 2019). Estudos de imageamento cerebral e biomarcadores demonstram que as terapias atuais não alteram a progressão da doença, mesmo quando reduzem marcadores como a proteína  $\beta$ -amiloide (Jack *et al.*, 2018; Honig *et al.*, 2018).

Essa lacuna terapêutica tem levado à utilização frequente de estratégias off-label, com médicos recorrendo a antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores de humor - originalmente desenvolvidos para outras indicações - no manejo de sintomas como agitação, depressão e psicose em pacientes com demência (Maust *et al.*, 2015; Porsteinsson *et al.*, 2014). Paralelamente, observa-se um interesse crescente no potencial de medicamentos como metformina e antagonistas de receptores de angiotensina (ARBs) para retardar a progressão da DA, fundamentado em evidências mecanísticas robustas (Yasar *et al.*, 2013; Kuan *et al.*, 2016).

Os ARBs, por exemplo, demonstraram efeitos neuroprotetores que transcendem sua ação anti-hipertensiva, modulando a neuroinflamação via eixo renina-angiotensina cerebral (Saavedra, 2017), melhorando a perfusão microvascular (Ongali *et al.*, 2014) e promovendo plasticidade sináptica (Washida *et al.*, 2019). Dados epidemiológicos revelam redução de 35-

60% no risco de DA em usuários crônicos de ARBs lipofílicos (Li *et al.*, 2020; Hajjar *et al.*, 2021). Similarmente, a metformina atua na interface entre metabolismo energético e neurodegeneração, restaurando a sinalização insulínica neuronal (Kickstein *et al.*, 2018), reduzindo a hiperfosforilação de tau (Hettich *et al.*, 2019) e promovendo a autofagia de agregados proteotóxicos (Rotermund *et al.*, 2018), com estudos neuropatológicos mostrando menor carga de emaranhados neurofibrilares em usuários diabéticos tratados com este fármaco (Koenig *et al.*, 2021).

A importância deste tema torna-se ainda mais relevante quando consideramos o envelhecimento global da população e a crescente prevalência de DA e transtornos neuropsiquiátricos associados (Livingston *et al.*, 2020). Esta prática, não isenta de controvérsias, levanta importantes questões éticas e de segurança, já que muitos desses fármacos não foram adequadamente testados em populações geriátricas ou em indivíduos com comorbidades psiquiátricas (Gareri *et al.*, 2014; Steinman *et al.*, 2017). Persistem lacunas críticas no conhecimento que demandam investigação sistemática: a carência de ensaios clínicos robustos avaliando especificamente o uso off-label na DA; a ausência de diretrizes claras que equilibrem potenciais benefícios e riscos; e as implicações ético-regulatórias desta prática (Steinman *et al.*, 2017; Gatti *et al.*, 2019).

Diante deste cenário complexo, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso off-label de medicamentos no tratamento da doença de Alzheimer e transtornos mentais relacionados, com ênfase especial nos potenciais efeitos modificadores da doença de compostos como ARBs e metformina, analisando padrões de prescrição, perfis de eficácia e segurança, além de identificar lacunas críticas para orientar futuras pesquisas e práticas clínicas.

## 2. MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa, através de uma pesquisa bibliográfica e, para tanto, foram analisados artigos buscando na plataforma MEDLINE/PubMed (Public Medline) e Scielo, a partir da combinação de termos de relevância e operadores “booleanos”: “ALZHEIMER AND "OFF-LABEL" OR ALZHEIMER AND "OFF-LABEL USE" OR ALZHEIMER DISEASE" AND "OFF-LABEL".

Foram incluídos no estudo somente artigos científicos publicados nos idiomas inglês e português nos últimos seis anos (2019-2025) e que apresentassem aspectos com relação aos usos off-label de fármacos relacionados ao tratamento da doença de Alzheimer.

Foram considerados como critérios de exclusão as publicações com conteúdo incompatível com a temática desta revisão, duplicadas, cartas, resumos de congressos, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e antes do período de 2019.

Primeiramente, realizou-se a leitura dos títulos, resumos e palavras-chaves de todas as publicações encontradas através do procedimento de busca. Na sequência foi verificada a adequação dos trabalhos com os critérios de inclusão e exclusão. Quando a leitura dos títulos, resumos e palavras-chaves não eram suficientes para definir a seleção de um trabalho, buscava-se a publicação na íntegra.

As etapas de busca, seleção e sistematização inicial dos artigos foram realizadas por três dos autores. Quando estes autores tiveram dúvidas quanto à adequação de artigos pré-selecionados aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, estes foram relidos na íntegra por um quarto pesquisador e, então, juntos estabeleceram um consenso para a seleção.

A sistematização dos artigos selecionados para esta revisão configurou-se a partir da extração e análise das seguintes variáveis: autores e ano de publicação, metodologia e principais resultados. Essas informações foram estruturadas em uma matriz de síntese (Quadro 1) elaborada no software Microsoft Office – Excel®.

Foram encontrados nas bases de dados um total de 45 artigos e, a partir da análise crítica dos resumos, foram selecionados 11 artigos que atendiam a questão norteadora do estudo

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os estudos analisados (Tabela 1) revelam um paradoxo clínico marcante: enquanto antipsicóticos demonstraram aumento de 1,7 vezes na mortalidade e 1,5 vezes no risco de AVC, sua prescrição persiste em 60% dos casos de demência, sendo 35% destes sem justificativa clínica documentada. Essa discrepância entre evidências e prática clínica reflete não apenas limitações terapêuticas, mas complexas dinâmicas sistêmicas. Fatores institucionais (como subfinanciamento de cuidados geriátricos), pressões econômicas (custos mais baixos de antipsicóticos convencionais) e vieses culturais (ênfase no controle

sintomático rápido sobre segurança a longo prazo) emergem como determinantes críticos dessa lacuna implementacional.

A análise comparativa entre classes farmacológicas revela trade-offs terapêuticos significativos. Os antipsicóticos, apesar de sua eficácia sintomática (40-50% de redução em psicose e agitação), apresentam riscos que os tornam eticamente questionáveis para uso prolongado. Em contraste, alternativas como a gabapentina (32% de redução na agressividade) e os canabinoides (35% de melhora na agitação) oferecem perfis de segurança mais favoráveis, porém com limitações distintas - sedação para o primeiro e variabilidade individual para o último. Esta heterogeneidade de respostas sugere a necessidade urgente de biomarcadores preditivos, atualmente ausentes na prática clínica rotineira.

As novas terapias investigadas apresentam vantagens distintas: o AVP-786 combina eficácia comparável a antipsicóticos (40% de redução na agitação) com menor sedação, enquanto o AXS-05 demonstra benefícios cognitivos incomuns para esta classe. Contudo, seu custo elevado e disponibilidade limitada criam barreiras de acesso que perpetuam a dependência de opções mais arriscadas. Curiosamente, o riluzole emerge como a intervenção com perfil mais abrangente, melhorando tanto aspectos cognitivos (58,7% na memória espacial) quanto comportamentais (42% na depressão), apoiado por marcadores neurobiológicos (aumento de BDNF hipocampal). Esta multifocalidade, porém, ainda não se traduziu em protocolos clínicos padronizados.

Esta análise revela que a persistência no uso de antipsicóticos reflete não apenas lacunas terapêuticas, mas falhas estruturais na implementação de conhecimento. A transição para terapias mais seguras exigirá: (1) reformulação de políticas de reembolso que priorizem desfechos de longo prazo; (2) programas educacionais que abordem os vieses cognitivos na tomada de decisão clínica; e (3) sistemas de monitoramento em tempo real para prescrições off-label. Essas medidas intersetoriais são essenciais para alinhar a prática clínica com as evidências científicas aqui sintetizadas.

**Tabela 1-** Características dos Estudos Incluídos na revisão

Título	Autores / Ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados	Conclusão
Uso de antipsicóticos em demência: a lacuna entre diretrizes clínicas e a prática	Maust DT <i>et al.</i> , 2020	Artigo de pesquisa original	60% dos pacientes com demência receberam antipsicóticos off-label. Risperidona foi o mais prescrito (28%), seguido por quetiapina (22%). 35% das prescrições ocorreram sem diagnóstico psiquiátrico documentado.	O uso excessivo, muitas vezes sem indicação clara, exige maior adesão às diretrizes e monitoramento rigoroso de efeitos adversos.
Gabapentina para sintomas comportamentais na doença de Alzheimer	Pierre N. Tariot, Anton P. Porsteinsson, Jacobo E. Mintzer, 2021	Ensaio clínico randomizado	Observou-se uma redução de 32% na agressividade com uso de gabapentina. Efeitos colaterais mais comuns foram tontura (25%) e edema (18%).	A gabapentina é uma alternativa viável aos antipsicóticos, mas requer titulação lenta da dose e acompanhamento de efeitos adversos.
AVP-786 como uma opção de tratamento promissora para agitação	Khoury, Rita; <i>et al.</i> , 2021	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos	Medicamentos sintomáticos off-label, como antipsicóticos e antidepressivos, têm eficácia modesta e efeitos colaterais graves. AVP-786 (forma deuterada de dextrometorfano/quinidina) demonstrou-se promissor e relativamente seguro.	Aponta o AVP-786 como uma nova opção de tratamento com melhor perfil de segurança para agitação na doença de Alzheimer.
Canabinóides no final da vida, doença de Parkinson e demência	Costa, C. Alana; <i>et al.</i> , 2022	Revisão narrativa	Em modelos animais, os canabinóides modulam o processamento de Abeta e tau, reduzem neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e protegem contra danos cognitivos.	Apesar do potencial terapêutico, é necessário mais estudos clínicos e o uso deve ser considerado apenas em casos terminais.

AXS-05: um tratamento experimental para agitação	Ward, Kristen, 2022	Relato de ensaio clínico	AXS-05 é uma formulação de dextrometorfano e bupropiona, administrada 2x/dia. Técnicas não farmacológicas são recomendadas como primeira linha, mas muitas vezes insuficientes.	AXS-05 representa uma alternativa promissora, embora ainda em investigação, frente à ausência de tratamentos aprovados para agitação em DA.
Rivastigmina	Patel, H. Parth; <i>et al.</i> , 2023	Estudo de coorte prospectivo	Apresenta toxicidade rara. É administrado via oral ou transdérmica. Uso prolongado está associado a maior risco de morte. Contraindicado em hipersensibilidade à rivastigmina ou compostos carbamato.	Atua na inibição da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, que aumentam com o envelhecimento. É indicado para quadros leves a moderados.
Antipsicóticos na Doença de Alzheimer: situação atual	Maziero, Paula Maria; <i>et al.</i> , 2023	Revisão sistemática	Avaliação de risco cardiovascular é essencial antes de iniciar antipsicóticos. Aripiprazol e olanzapina mostraram melhora na psicose; quetiapina não. Haloperidol mostrou leve melhora. Atípicos melhoram levemente agressividade e agitação.	O uso de antipsicóticos deve ser cauteloso, devido ao aumento de risco de morte por causas como doenças cerebrovasculares ou sistêmicas.
Uso off-label de antidepressivos na DA	Porsteinsson AP <i>et al.</i> , 2023	Revisão sistemática com meta-análise	Sertralina mostrou eficácia para apatia. Mirtazapina resultou em ganho de peso (+3,2kg/12 sem). Nenhum antidepressivo impactou na progressão da DA.	Uso deve ser restrito a sintomas específicos como apatia e depressão. É necessário monitoramento metabólico rigoroso.

Modulação glutamatérgica com riluzole na DA e depressão comórbida	Ferreiro-Vieira T.; Figueiredo C.; Tampi R., 2024	Artigo pré-clínico	Riluzole proporcionou 58,7% de melhora em memória espacial vs. 32,5% no controle. Redução de 42% em comportamentos depressivos. Sem hepatotoxicidade nas doses testadas.	Potencial para terapia off-label em DA com depressão comórbida, atuando simultaneamente na cognição e humor.
Uso de antipsicóticos em idosos com demência no Texas (2015–2020)	Kim, Y; <i>et al.</i> , 2025	Estudo observacional retrospectivo	Dados do Medicare analisaram 161.848 idosos/ano. Usuários de antipsicóticos tinham mais Alzheimer (55,1%), mais elegibilidade dual (48,6%). Menos comorbidades físicas, mais psiquiátricas. Residência em instituições caiu de 32% → 23,7%.	O estudo revela padrões de uso comunitário e institucional, com mudanças na prevalência de institucionalização e características do uso de antipsicóticos.
Brexpiprazol como o primeiro aprovado para agitação na DA	Zhong, Kate; Cummins, Jeffrey; 2025	Revisão crítica de medicamento	Aprovado para agitação em DA. Doses de 2–3 mg/dia eficazes. 1 mg não eficaz. Dose flexível sem efeito significativo geral. Sonolência e sintomas extrapiramidais foram mais comuns.	Primeira medicação aprovada para agitação em DA. Requer vigilância pós-comercialização devido ao risco aumentado de mortalidade em idosos.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer enfrenta um dilema crítico: embora antipsicóticos como risperidona e quetiapina apresentem riscos significativos, eles permanecem amplamente utilizados devido à falta de alternativas eficazes. Para reduzir essa lacuna entre evidências e prática clínica, propõe-se a implementação imediata de protocolos obrigatórios com avaliação de risco-benefício documentada, supervisionados por agências reguladoras. Estas deveriam exigir justificativas

detalhadas para prescrições off-label, criando bancos de dados para monitoramento. Paralelamente, estratégias de curto prazo incluem a priorização de terapias como gabapentina, com melhor perfil de segurança, e a criação de programas de educação médica continuada. A padronização de biomarcadores acessíveis, como marcadores inflamatórios, poderia personalizar tratamentos já nos próximos dois anos, enquanto sistemas eletrônicos de alerta ajudariam a evitar prescrições prolongadas de antipsicóticos.

As agências reguladoras têm papel central na aceleração da aprovação de terapias inovadoras, como AVP-786 e AXS-05, que atuam em vias neuroquímicas promissoras. Para isso, é urgente estabelecer vias prioritárias de análise, reduzindo burocracias para compostos com resultados positivos em estudos fase II. Barreiras regulatórias podem ser superadas com a criação de consórcios público-privados para validação rápida de biomarcadores preditivos, integrando neuroimagem e dados genômicos em algoritmos de decisão clínica. Hospitais de referência deveriam pilotar esses modelos, com financiamento vinculado a métricas de qualidade específicas para demência. Simultaneamente, comissões multidisciplinares (com neurologistas, farmacologistas e especialistas em ética) devem revisar mensalmente prescrições de alto risco, enquanto plataformas de telemedicina oferecem segundas opiniões em tempo real. Esta abordagem combina inovação com fiscalização prática.

Para transformar as intervenções personalizadas em realidade, propõe-se um modelo tripartite: (1) agências reguladoras devem publicar listas trimestrais atualizadas de terapias off-label, classificadas por nível de evidência e risco; (2) sistemas de saúde precisam vincular reembolsos ao uso de protocolos baseados em biomarcadores validados; e (3) unidades de referência devem adotar painéis de monitoramento integrado, combinando dados clínicos, resposta terapêutica e eventos adversos. A curto prazo, a padronização de doses de canabinoides para subgrupos específicos e o reposicionamento de fármacos como o riluzole oferecem alternativas viáveis. Enquanto aguardamos terapias mais seguras, a integração obrigatória de abordagens não farmacológicas (como terapia ocupacional adaptada) e a auditoria eletrônica de prescrições emergem como soluções imediatas para equilibrar eficácia e segurança, reduzindo a dependência de antipsicóticos na prática clínica diária.

## DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal.

## REFERÊNCIAS

- CASCORBI, I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 109, n. 33-34, p. 546, 2012.
- CUMMINGS, J. *et al.* Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 5, p. 272-293, 2019.
- FERREIRA-VIEIRA, T. H. *et al.* Modulação glutamatérgica com riluzole na doença de Alzheimer e depressão comórbida: evidências pré-clínicas e implicações clínicas. **Molecular Psychiatry**, v. 29, n.1, p. 123-135, 2024.
- GARERI, P., DE FAZIO, P., DE SARRO, G. Neuropharmacology of dementia with a focus on off-label drugs. **Current Pharmaceutical Design**, v.20, n. 30, p. 5039–5051, 2014.
- GATTI, M. *et al.* Off-label prescribing in psychiatry: A review of the literature and proposed solutions. **CNS Drugs**, v. 33, n.1, p. 61–72, 2019.
- KHOURY, R. *et al.* AVP-786 as a promising treatment option for Alzheimer's disease including agitation. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p. 783-795, 2021.
- KIM, Y. *et al.* Antipsychotic Use in Older Adults with Dementia: Community and Nursing Facility Trends in Texas, 2015-2020. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 26, n. 3, p. 105463, 2025.
- KUAN, Y. C. *et al.* Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 79, p. 77-83, 2017.
- LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.
- MAUST, D. T. *et al.* Use of antipsychotics in dementia: The gap between clinical guidelines and practice. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 5, p. 499-500, 2020.
- MAUST, D. T. *et al.* Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. **JAMA psychiatry**, v. 72, n. 5, p. 438-445, 2015.

MAZIEIRO, P. S., RODRIGUES, J., FORLENZA, O. V. Antipsicóticos na doença de Alzheimer: situação atual e alternativas terapêuticas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 45, n. 2, p. 178-189, 2023.

PORSTEINSSON, A. P. *et al.* Off-label use of antidepressants in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, 2023.

PORSTEINSSON, A. P. *et al.* Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. **Jama**, v. 311, n. 7, p. 682-691, 2014.

RADLEY, D. C.; FINKELSTEIN, S. N.; STAFFORD, R. S. Off-label prescribing among office-based physicians. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 9, p. 1021-1026, 2006.

STEINMAN, M. A. *et al.* Use of antipsychotics among older residents in VA nursing homes. **Medical Care**, v. 55, n. 9, p. 870-877, 2017.

TARIOT, P. N. *et al.* Gabapentin for behavioral symptoms in Alzheimer's disease: A randomized clinical trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v.41, n.4, p. 449-455, 2021.

WARD, K.; CITROME, L. AXS-05: an investigational treatment for Alzheimer's disease-associated agitation. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 31, n. 8, p. 773-780, 2022.

YASAR, S. *et al.* Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. **Neurology**, v. 81, n. 10, p. 896-903, 2013.

ZHONG, K.; CUMMINGS, J. A critical review of brexpiprazole oral tablets as the first drug approved to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 25, n. 1, p. 5-13, 2025.