

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Narciso Rocha Lebre

EFEITOS DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DOS SINTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA ACESSANDO O
INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO

Dissertação no âmbito do Mestrado em Geriatria orientada pelas Professoras
Doutoras Maria Isabel Jacinto Santana e Bárbara Cecília Bessa dos Santos
Oliveiros Paiva e apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra

Maio de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado forças e sabedoria para a conclusão deste trabalho;

Ao meu marido, Renan, por não desistir de mim e não fazer-me desistir das minhas batalhas;

Ao meu pai, Geraldo Narciso, pelo seu empenho neste trabalho e na vida para que eu sempre tenha êxito em tudo o que faço;

À minha mãe, Ana Lúcia, pela sua eterna compreensão;

À minha madrastra, Simone, sempre incansável nas minhas solicitações;

Às Professoras Doutoras Isabel Santana e Bárbara Oliveiros, orientadora e co-orientadora, respetivamente;

Ao Professor Doutor Manuel Veríssimo.

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	6
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GERAL.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
METODOLOGIA.....	10
- Critérios de elegibilidade.....	10
- Estratégia de pesquisa	12
-Gestão de dados	12
-Processo de seleção.....	12
- Processo de colheita de dados	13
- Resultados e priorização	13
- Risco de viés em estudos individuais	14
- Síntese de Dados.....	14
- Meta-viés (es)	14
RESULTADOS.....	15
- Seleção dos estudos.....	15
- Características dos estudos incluídos	16
- Resultados de cada Estudo.....	18
- Síntese dos Resultados.....	21
Medida Principal	22
Medidas secundárias.....	22
LIMITAÇÕES.....	23
DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
APÊNDICE 1.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos estudos após revisão sistemática.....	16,17
Tabela 2 - Medida principal – Diferença NPI score total entre a linha de base e ponto final.....	22
Tabela 3 - Alteração da pontuação do MMSE entre a linha de base e ponto final.....	22
Tabela 4 - Pontuação média do MMSE em cada estudo.....	22

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é responsável por cerca de dois terços dos casos de demência e pode estar acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos que podem variar desde sintomas leves até severos. O *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) é o instrumento para avaliação clínica mais comumente utilizado, tanto em ensaios clínicos como na prática clínica.

Este trabalho teve por objetivo de avaliar a eficácia de intervenções farmacológicas dirigidas aos sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes na Doença de Alzheimer com recurso ao NPI medido antes e após o tratamento por meio de uma revisão sistemática, se possível com meta-análise dos estudos selecionados. Para tal, foi desenvolvido um protocolo que foi registado com o número CRD42021252374 no PROSPERO. O processo de seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois revisores que obtiveram relatórios completos para todos os títulos que pareciam atender aos critérios de inclusão. Após a triagem destes relatórios, os revisores decidiram se atendiam aos critérios de inclusão.

Seis estudos foram incluídos para análise. Um avaliou a efetividade dos anti-demenciais entre si no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA; outro avaliou a da risperidona; um a da amisulpride, outro a da risperidona e amisulpride; um avaliou a eficácia da quetiapina sobre o haloperidol e outro avaliou a efetividade do metrifonato. Todos os estudos demonstraram que os fármacos utilizados foram eficazes no tratamento da maioria dos sintomas neuropsiquiátricos na DA com efeitos secundários, porém os dados apresentados não foram suficientemente consistentes para definir uma estratégia de tratamento. Aquela que é mais adequada parece ser a avaliação global do idoso considerando-se caso a caso, pois o uso de medicamentos psicotrópicos em idosos com demência implica efeitos secundários que eventualmente superam os seus benefícios.

Estudos com metodologias adequadas que avaliem potenciais tratamentos dos sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer são importantes para auxílio à prática clínica para que se possa otimizar os cuidados prestados aos pacientes idosos com esta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: “Doença de Alzheimer”, “tratamento farmacológico”, “sintomas neuropsiquiátricos”, “demência” e “inventário neuropsiquiátrico”.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) accounts for about two-thirds of dementia cases and may be accompanied by neuropsychiatric symptoms that can range from mild to severe. The Neuropsychiatric Inventory (NPI) is the most commonly used instrument for clinical assessment, both in clinical trials and in clinical practice.

This study aimed to evaluate the effectiveness of pharmacological treatments directed at the most prevalent neuropsychiatric symptoms in AD using NPI measured before and after treatment through a systematic review, if possible with meta-analysis studies that have been selected. To this end, a protocol was developed and registered under the number CRD42021252374 in PROSPERO. Two reviewers carried out the study selection process independently, who obtained complete reports for all titles that appeared to meet the inclusion criteria. After the former reviewers screened the full-text reports, they decided whether they met the inclusion criteria.

Six studies were included for analysis. One evaluated the effectiveness of anti-dementia drugs among themselves in the treatment of neuropsychiatric symptoms in AD; another evaluated that of risperidone; one that of amisulpride, the other that of risperidone and amisulpride; one assessed the effectiveness of quetiapine over haloperidol and the other assessed the effectiveness of metrifonate. All studies demonstrated that the drugs used were effective in treating most neuropsychiatric symptoms in AD with side effects, but the data presented were not sufficiently consistent to define a treatment strategy. The one that is most appropriate seems to be the global assessment of the elderly, considering it on a case-by-case basis, as the use of psychotropic medications in elderly people with dementia implies side effects that eventually outweigh its benefits.

Studies and appropriate methodologies that assess potential treatments for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease are important for the daily practice, so that the care provided to elderly patients with this disease can be optimized.

KEYWORDS: “Alzheimer’s Disease”; “pharmacological treatment”; “neuropsychiatric symptoms”; “dementia”; Neuropsychiatric Inventory”.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional observado em países desenvolvidos é o resultado conjunto do aumento da esperança de vida e da queda da natalidade. Estima-se que existam atualmente 900 milhões de pessoas com 60 anos ou mais em todo o mundo. A incidência de demência aumenta exponencialmente com a idade, calculando-se que existam já cerca de 46,8 milhões de pessoas com demência a nível global, com uma projeção de duplicação a cada 20 anos, atingindo um valor de 81,1 milhões em 2040. O impacto social e económico associado a esta condição torna-a um importante problema de saúde pública (1).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por um declínio cognitivo progressivo com impacto funcional e alterações do comportamento, sendo responsável por cerca de dois terços dos casos de demência (2).

Os sintomas neuropsiquiátricos (NPS) afetam cerca de 97% dos indivíduos com demência durante o curso da doença e, embora possam ser flutuantes, surgem frequentemente como os sintomas inaugurais e são transversais a todos os estádios (3). Na DA, apresentam-se como fenótipos de comportamento multidimensionais altamente prevalentes (80 a 90%) (4). Uma combinação de variáveis biológicas (alterações cerebrais, comorbilidades e medicações), psicológicas (história de vida e personalidade) e ambientais/sociais (rede de suporte, dinâmica familiar, stress do cuidador e etc), apresentam-se como causas/fatores de risco em conjunto, não sendo considerado um único fator causal específico (5,6). Quanto às alterações neurobiológicas, na depressão por exemplo, observa-se uma diminuição da neurotransmissão monoaminérgica e da função frontoparietal; a apatia associa-se a atrofia estrutural e défices funcionais nas regiões frontal e medial e a agitação/agressão é o resultado de uma disfunção cortical no cíngulo anterior, ínsula e regiões fronto-lateral e temporo-lateral, défices na transmissão colinérgica e aumento de receptores D2/D3 livres no estriado (7). A associação entre dor e aumento dos sintomas de agitação também tem sido sugerida. Um estudo realizado na Noruega demonstrou uma redução significativa da agitação com o tratamento da dor em doentes com demência moderada a severa demonstrando que um efetivo controlo da dor pode ter um papel importante no tratamento da agitação podendo reduzir o número de prescrições desnecessárias de psicotrópicos nesta população (8).

Durante todo o curso da doença um indivíduo irá apresentar um ou mais NPS que poderão variar desde leves (depressão, ansiedade, irritabilidade e apatia) até severos (agitação, agressão, verbalização aberrante, alucinações, desinibição entre outros) (4,5). Existem vários instrumentos para avaliação clínica destes sintomas sendo o *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) o mais comumente utilizado tanto em ensaios clínicos como na prática clínica (3,5). A versão

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

atual (9) avalia 12 dos sintomas neuropsiquiátricos mais observados na demência, e que tenham ocorrido há menos de um mês: delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, apatia, irritabilidade, euforia, desinibição, comportamento motor aberrante, distúrbios do sono e apetite e hábitos alimentares anormais. Trata-se de um questionário estruturado aplicado por um examinador treinado ao cuidador do doente. O informante é questionado sobre a frequência dos sintomas em cada domínio em uma escala de 1 (ocasionalmente; menos de uma vez por semana) a 4 (muito frequentemente; mais de uma vez por dia). Ao informante também é perguntado sobre a severidade do comportamento numa escala de 1 a 3 (leve, moderado ou severo). Multiplicam-se então os achados da frequência pela severidade e obtém-se um score de 1-12. Versões alternativas do NPI também são utilizadas em lares de idosos (10) e por médicos de uma forma mais rápida a fim de facilitar o acesso desses sintomas na prática clínica (11).

Quanto à prevalência dos NPS na DA, uma meta-análise de 48 estudos mostrou que o distúrbio mais frequente é a apatia (49%), seguida da depressão (42%), agressão (40%), ansiedade (39%) e alterações do sono (39%), enquanto o menos prevalente era a euforia (7%). O estudo também mostrou que a duração da doença, idade, nível educacional, origem da população e a gravidade do comprometimento cognitivo têm influência na prevalência dos NPS (12).

Outro estudo realizado na Noruega (13) analisou o curso individual dos NPS em uma coorte de 113 doentes com DA com demência leve (MMSE de pelo menos 20) com *follow up* de 12 anos. No geral, a apresentação clínica mostrou-se bastante variável a depender do doente, diagnóstico e NPS específico. Aproximadamente todos os doentes apresentaram NPS clinicamente significativos com episódios isolados como curso mais comum, seguidos pelas recidivas e os estáveis foram os menos comuns. A apatia foi o sintoma mais estável, enquanto que a ansiedade e depressão apresentaram persistência relativamente baixa. No geral, a apresentação clínica mostrou-se bastante variável a depender do paciente, diagnóstico e NPS específico.

Em Buenos Aires um *follow up* de 354 doentes com provável DA (14) verificou que, a apatia é um marcador de comportamento de demências mais agressivas caracterizadas por uma progressão mais rápida dos danos cognitivos, funcionais e emocionais.

Na Europa, um estudo transversal de dados coletados de 2354 doentes com DA de 12 centros do consórcio Europeu da DA mostrou a presença de 4 sub-síndromes neuropsiquiátricas: hiperatividade, psicose, sintomas afetivos e apatia. Esta última sendo a mais prevalente (65%), seguida pela hiperatividade (64%), sintomas afetivos (59%) e psicose (38%). Os doentes apresentavam-se em média em estádios moderados de demência (MMSE \pm 17.8 \pm 5.9) (15).

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

Nos Estados Unidos, um estudo prospectivo longitudinal que avaliou a prevalência de sintomas neuropsiquiátricos de 408 doentes diagnosticados com demência acompanhados durante 5 anos em Utah mostrou que 63% deles tinham DA e que os NPS aumentam em prevalência com o decorrer do tempo. Os mais prevalentes foram depressão (77%), apatia (71%) e ansiedade (62%), enquanto os menos prevalentes foram euforia (6%) e desinibição (31%). 97% dos doentes apresentaram pelo menos um sintoma ao longo do acompanhamento. O sintoma com apresentação clínica mais severa e persistente foi a apatia (16).

Os efeitos dos NPS são dramáticos tanto para os doentes como para os cuidadores, pois estão associados a um declínio funcional, a uma progressão acelerada da doença e ao aumento da mortalidade. A deterioração da qualidade de vida do doente e o desgaste dos cuidadores, são uns dos principais motivos de institucionalização precoce e concorrem para o aumento dos custos em saúde. Apesar da sua elevada prevalência e impacto, permanecem sub-diagnosticados e de difícil tratamento(3, 17).

Neste contexto, é fundamental reconhecer precocemente os NPS nos diversos estadios da DA a fim de proporcionar um tratamento e o melhor cuidado ao doente. Idealmente deve haver um plano de tratamento individualizado baseado na experiência clínica e conhecimentos do especialista. A identificação e correção dos desencadeantes, as adaptações do ambiente e a formação dos cuidadores, contextualizam o modelo de “cuidados centrado na pessoa” que também inclui a revisão de polimedicação, musicoterapia e atividades adaptadas. No seu conjunto, são considerados a primeira linha de intervenção (5,6,18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) como alternativas efetivas ao uso de psicotrópicos e neurolépticos (25).

Apesar disso, as medidas não-farmacológicas têm demonstrado pouco consenso e são difíceis de serem implementadas clinicamente por várias razões como: défice de conhecimento e pouca formação no uso destas estratégias, necessidades de tempo e falta de resultados a tais estratégias. Além disso, não existem orientações formais quanto ao tempo e intensidade destas estratégias, além de que existe a percepção de pouca eficácia comparativamente ao tratamento farmacológico (7, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Além disso, alguns NPS podem não responder adequadamente a tais medidas, colocando o doente em risco e com necessidade de uma intervenção farmacológica mais avançada (26).

Na DA, a investigação tem privilegiado o desenvolvimento de fármacos dirigidos à vertente cognitiva em desfavor dos que modelam especificamente os NPS. Apesar da falta de consenso, muitos clínicos prescrevem rotineiramente medicações psicotrópicas, principalmente para doentes em instituições de longa permanência (26). Além disso, as estratégias farmacológicas dirigidas aos NPS associados à demência têm como base os tratamentos desenvolvidos para patologias psiquiátricas idiopáticas sem considerarem-se os mecanismos

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

biológicos responsáveis por estes sintomas na situação de demência (4). Apesar disso, existem orientações clínicas no sentido de recomendar as opções farmacológicas somente quando os sintomas se apresentam de forma severa e não houver contra-indicações ou quando as terapias não farmacológicas já foram realizadas mas falharam (5, 26).

Somente dois fármacos têm aprovação formal para utilização em NPS na demência: a pimavanserin, aprovada nos Estados Unidos para o tratamento das alucinações e delírios na vertente da psicose e a risperidona, aprovada no Canadá e na Europa, para tratamentos de curto prazo de agressividade persistente na DA moderada a severa (3). Na prática clínica, para a agitação, tem-se utilizado o citalopram em complemento da analgesia para controle de dor e em alguns casos de psicose, a risperidona (18).

Em Portugal, as normas da Direção Geral da Saúde (32) seguem as orientações europeias e americanas, privilegiando uma identificação e evicção dos desencadeantes e a abordagem não farmacológica de primeira linha, aconselhando-se adicionalmente uma estratégia de “*low and slow*” e uma avaliação periódica da necessidade de manutenção de tratamentos farmacológicos. De entre os fármacos recomendados, destaca-se o uso privilegiado dos inibidores da recaptção da serotonina (SSRIs) no tratamento da depressão e a risperidona como fármaco recomendado para o tratamento da psicose.

Em conclusão, a complexidade dos NPS na demência e o relativo desconhecimento das estratégias mais eficazes de intervenção, justificam a análise de estudos que avaliam a terapêutica dos NPS na DA a fim de proporcionar uma base sólida de conhecimento com impacto no tratamento dos doentes e melhoria da qualidade de vida dos doentes, cuidadores e familiares.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve por objetivo de avaliar a eficácia de intervenções farmacológicas dirigidas aos sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes a Doença de Alzheimer com recurso ao NPI medido antes e após o tratamento por meio de uma revisão sistemática, se possível com meta-análise dos estudos selecionados.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar a terapêutica farmacológica utilizada para cada sintoma e a sua eficácia;

Identificar os efeitos secundários da terapêutica utilizada e verificar se estes são relevantes para a prática clínica diária;

Verificar se a terapêutica utilizada pode afetar positiva ou negativamente o funcionamento cognitivo do doente, comparando a pontuação inicial do MMSE e após o tratamento.

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado com base no protocolo de revisão registado com o número CRD42021252374 e pode ser acessado na página <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

- Critérios de elegibilidade

- Desenho dos Estudos

Foram selecionados para a revisão sistemática estudos clínicos randomizados controlados e com dupla ocultação, estudos clínicos prospetivos randomizados, estudos de coorte e transversais com dados coletados antes e depois da intervenção. Séries de casos e relatos de casos foram excluídos.

- Participantes

Foram selecionados para a revisão sistemática estudos cuja intervenção farmacológica visou doentes com os seguintes critérios: idade acima de 60 anos, presença de demência de acordo com a DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) e diagnóstico de Doença de Alzheimer provável de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)) nas formas ligeira, moderada ou grave (MMSE – Mini-Mental State Examination < 26) com sintomas neuropsiquiátricos avaliados pelo Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) e com acompanhamento em consultórios, lares e hospitais. Foram excluídos estudos cujos participantes apresentavam outra forma de demência ou outra doença degenerativa ou quando utilizavam quaisquer

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

medicamentos para o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos, com exceção de anticolinérgicos.

- Intervenção

Foram selecionados estudos que analisaram os efeitos de terapias farmacológicas e sua eficácia no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer bem como seus efeitos secundários. Os fármacos utilizados foram classificadas de acordo com o seu mecanismo de ação, a saber: antedemenciais, antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores do humor, ansiolíticos, estimulantes do Sistema Nervoso Central de entre outros (canabinnol, anti-hipertensores etc).

Estudos que analisaram terapias não farmacológicas foram excluídos.

- Comparativos

Foram selecionados estudos em que se utilizaram grupos de controlos (participantes que não recebem o fármaco em estudo) ou que utilizaram dois ou mais fármacos para comparação entre si.

- *Follow up*

Os participantes dos estudos tinham de ser seguidos por pelo menos 4 semanas uma vez que este é o intervalo de tempo mínimo para que se observe qualquer tipo de efeito de um medicamento no sistema nervoso central (33).

- Línguas

Incluía-se estudos já publicados em língua Inglesa, Francesa ou Portuguesa.

- Fontes de informação

As estratégias de pesquisa da literatura foram desenvolvidas utilizando-se termos médicos (MeSH) e palavras-chave relacionadas com o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, EMBASE e CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

A pesquisa limitou-se ao estudo de humanos e a bibliografia incluída foi compartilhada com a equipa de revisão sistemática bem como com os *experts* em Doença de Alzheimer identificados pela equipa.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

- Estratégia de pesquisa

Consideraram-se apenas estudos com dados quantitativos publicados entre os anos de 1994, ano da primeira publicação do NPI (9) a 2020. Os termos utilizados para pesquisa foram “Doença de Alzheimer”, “tratamento farmacológico”, “sintomas neuropsiquiátricos”, “demência” e “inventário neuropsiquiátrico” ou uma combinação destes com a frase “tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer” e tiveram acesso em 02.12.2020.

-Gestão de dados

Os resultados da pesquisa de literatura foram inseridos no Mendeley e um dos revisores desenvolveu e testou questões de triagem e formulários com base nos critérios de inclusão e exclusão. Resumos de citações e artigos de texto completo foram enviados com perguntas de triagem para a aplicação Mendeley. Publicações duplicadas e dados de vários relatórios do mesmo estudo foram evitados usando formas tradicionais de gerenciamento de dados. Todos os artigos foram lidos atentamente pelo autor principal. Como é uma revisão de múltiplos ensaios de fármacos, foram considerados relatórios como a descrição do desenho do estudo, número de doentes analisados, nível de significância escolhido e desfechos primários e secundários.

-Processo de seleção

Dois revisores, um deles com capacidade para resolver divergências, triaram de forma independente títulos e resumos gerados pela pesquisa em relação aos critérios de inclusão. Ambos obtiveram relatórios completos para todos os títulos que pareciam atender aos critérios de inclusão. Posteriormente à triagem dos relatórios decidiram se atendiam aos critérios de inclusão. Quando necessário um dos revisores contactou os autores do estudo e obteve informações adicionais para resolver questões sobre elegibilidade e, se aplicável, registou as razões para a exclusão dos ensaios.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

- Processo de colheita de dados

Usando formulários padronizados, o autor extraiu os dados de cada um dos estudos elegíveis. O resumo dos dados incluiu a metodologia, os detalhes da intervenção e todos os resultados importantes do doente relatados relativamente aos doentes incluídos em cada estudo elegível.

(Formulário de dados - apêndice 1)

- Itens de dados

Extraíram-se o local do estudo, o nome genérico da intervenção experimental, o tipo de controlo utilizado, dosagem, frequência e duração do tratamento, efeitos colaterais, características dos doentes incluídos (idade média, NPS, NPI - pontuação total e domínios), tipo de desenho do estudo, tamanho do estudo, duração do acompanhamento, análise de intenção de tratamento, desfechos primários e secundários, NPI e MMSE antes e depois da intervenção.

- Resultados e priorização

Medida principal

A medida principal foi a mudança de pontuação na escala NPI (pontuação total e domínios) entre a linha de base e ponto final, o que permitiu avaliar o efeito da intervenção farmacológica em NPS em doentes com DA e a sua eficácia.

Medidas secundárias

1. Alteração da pontuação do MMSE entre a linha de base e ponto final, o que evidencia o efeito do fármaco na função cognitiva e permite apoiar a escolha dos médicos na prática clínica.
2. Pontuação média do MMSE em cada estudo, o que permitiu avaliar o estadió da doença em que os NPS são mais comuns, apoiando mais uma vez a prática clínica.
3. Efeitos secundários: número de doentes que experimentaram algum evento adverso, com que medicamento e qual o mais frequente de entre eles.

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

- Risco de viés em estudos individuais

Para apoiar a avaliação do possível risco de viés para cada estudo, as informações foram colhidas usando a ferramenta de colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés (Tabela 8.5.a no Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções), que inclui: geração apropriada de sequência de alocação aleatória, ocultação da sequência de alocação, ocultação dos participantes, provedores de saúde, coletores de dados, avaliadores de resultados e proporção de doentes perdidos para acompanhamento. Para cada domínio da ferramenta, descrevemos os procedimentos realizados para cada estudo. Um julgamento quanto ao possível risco de parcialidade em cada um dos seis domínios foi feito a partir das informações extraídas, classificadas como "alto risco" ou "baixo risco". Também se levou em consideração o patrocínio da indústria.

- Síntese de Dados

Os dados encontrados foram inseridos numa tabela Excel para resumo da informação e identificação da possibilidade de aplicar meta-análise.

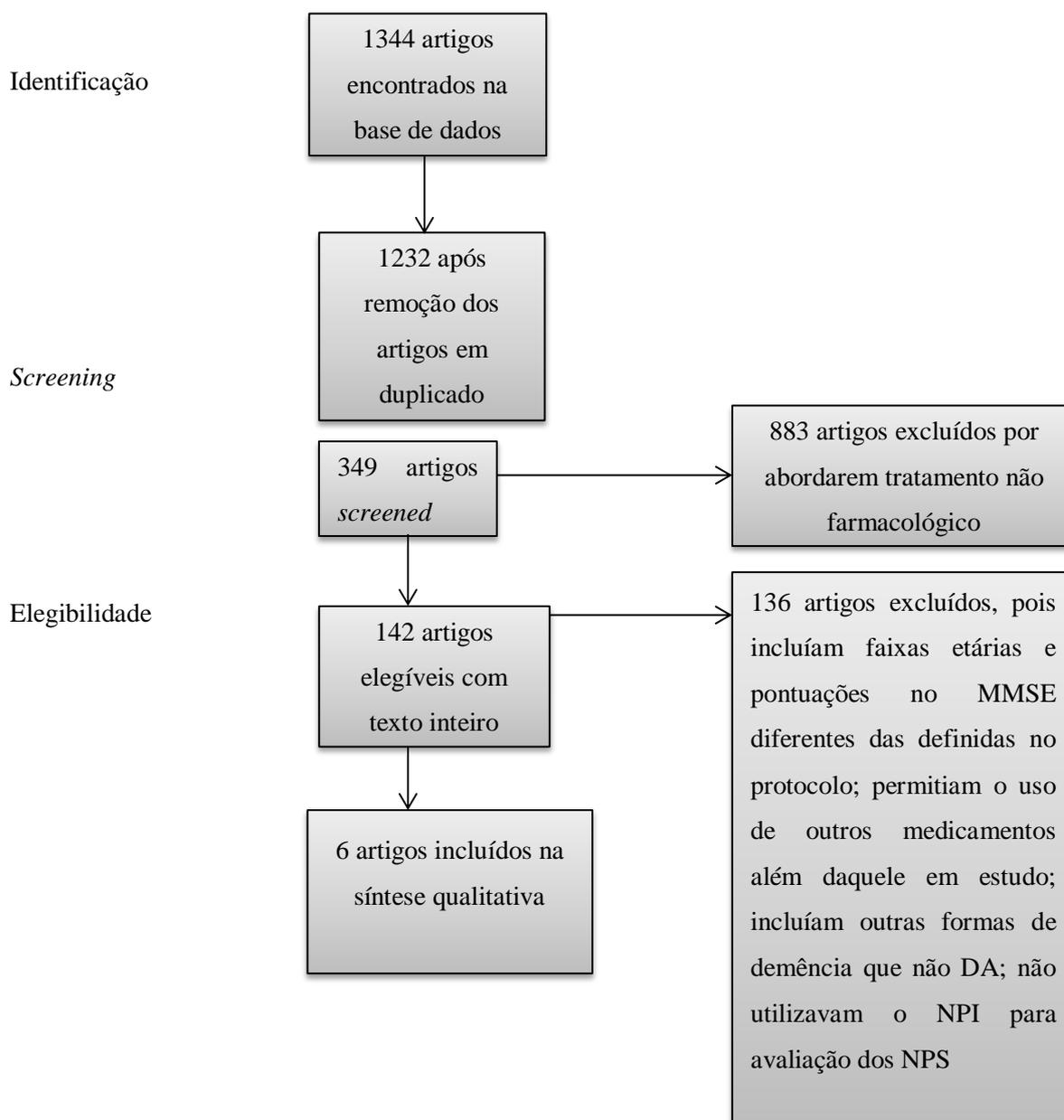
- Meta-viés (es)

Para detetar relatórios de resultados seletivos, foi avaliado se o protocolo do ensaio clínico randomizado foi publicado antes do início do recrutamento de doentes para o estudo, para que os resultados previstos no protocolo e no relatório publicado pudessem ser comparados. Quando um protocolo não estava disponível, os resultados relatados nos métodos e nas seções de resultados do relatório publicado foram comparados. Uma meta-regressão foi efetuada para identificar possíveis fontes de viés no tamanho do efeito.

RESULTADOS

- Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos desde sua identificação até à decisão de inclusão está descrito no diagrama a seguir:



- Características dos estudos incluídos

Tabela 1 – Resumo dos estudos após revisão sistemática

Autores, ano e local	Cumbo E, Ligori LD, 2014, Italia³⁴	Onor ML et al, 2007, Itália³⁵	Lim H-K et al, 2007, Coreia do Sul³⁶	Savaskan E et al, 2006, Suíça³⁷	Mauri M et al, 2006, Itália³⁸	Morris J C et al, 1998, USA³⁹
Tipo de estudo	Ensaio clínico prospetivo, longitudinal, randomizado, 4 braços, grupo paralelo	Ensaio clínico prospetivo, sem ocultação	Ensaio clínico prospetivo randomizado sem ocultação	Ensaio clínico prospetivo, comparativo, randomizado sem ocultação	Ensaio clínico prospetivo sem ocultação	Ensaio clínico prospetivo, multicêntrico randomizado com dupla ocultação, grupo paralelo
Medicamento	Donepezil 10mg/dia ¹ ; rivastigmina 12mg/dia ² ; memantina 20mg/dia ³ ; galantamina 24mg/dia ⁴	Risperidona 1mg/dia	Amisulpride 50 mg/dia e risperidona 0,5 mg/dia	quetiapina (25-200mg/dia) vs haloperidol (0,5-4mg/dia)	Amisulpride 200mg/dia	Metrifonato 0,65 mg/kg/dia
NPI baseline / endpoint	- 3,67 ± 7,07 ¹ ; - 3,73 ± 9,11 ² ; - 3,79 ± 6,11 ³ ; - 1,63 ± 7,58 ⁴	28,8 para 8,30 (p < 0,001)	F=71,85 p<0,0001	delírios (quetiapina - 2,7 e haloperidol - 3,4 p=0,017) e agitação (quetiapina - 3,2 e haloperidol - 2,5 p=0,016)	29,3 para 18,4 (p<0,01)	Metrifonato 1,15 Placebo 3,90 p=0,0161
NPS	Todos	Todos	Todos	Todos	agitação e comportamento motor aberrante	Todos
Follow-up	12 meses	3 meses	2 meses	1m 7d	3 meses	8m15d
Nº de doentes do estudo	146	122	28 (15 amisulpride; 13 risperidona)	22 (11 quetiapina e 11 haloperidol)	18	334
Nº randomizados	34 ¹ ; 39 ² ; 40 ³ ; 33 ⁴					215
Nº controle						119

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

Tabela 1 – Resumo dos estudos após revisão sistemática (continuação)

Autores, ano e local	Cumbo E, Ligori LD, 2014, Itália ³⁴	Onor ML et al, 2007, Itália ³⁵	Lim H-K et al, 2007, Coreia do Sul ³⁶	Savaskan E et al, 2006, Suíça ³⁷	Mauri M et al, 2006, Itália ³⁸	Morris J C et al, 1998, USA ³⁹
Média de idade	78,5	72,18 (60-85 anos)	>65anos (amisulpride 74,2 e risperidona 75,07)	>65 anos (quetiapina 81,9 e haloperidol 82,3)	74,1 (68-82)	73.5
Média MMSE	10 - 24	14 - 26	amisulpride 12,8 e risperidona 13,2	quetiapina 19,9 e haloperidol 18,1	14,4	Entre 10 e 26
MMSE baseline / endpoint			amisulpride 0,5 e risperidona - 0.8 (0,030)	quetiapina 2,3 e haloperidol - 0,8	14,1	Metrifonato -0.43 (CI - 1.05 a 0.197) P= 0.1788
Efeitos secundários	41,7% (agitação, confusão, insônia, sedação, cefaleias, náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso)	Em geral bem tolerada com discreto agravamento nos EPS*	Bem tolerados com alguns efeitos secundários como EPS e sonolência dependendo do aumento da dosagem	EPS e hipertensão arterial (grupo do haloperidol); síncope e gastroenterite (grupo da quetiapina)	bem tolerado	Diarreia e rinite
Conclusão	Houve melhoria estatisticamente significativa dos scores com todas as medicações, exceto com a galantamina (p 0,927). Principalmente a memantina e a rivastigmina foram efetivas no TTM [†] dos NPS em pacientes com DA ligeira/moderada sem grandes efeitos adversos.	A risperidona tem boa eficácia na redução dos sintomas psicóticos e comportamentais dos pacientes com demência.	Tanto a amisulpride como a risperidona são efetivos e bem tolerados no TTM de doentes com DA e NPS	A quetiapina mostrou-se superior ao haloperidol no controlo dos sintomas comportamentais, cognitivos e distúrbios do sono-vigília de pacientes com DA	O amisulpride pode ser útil no TTM dos NPS sem grandes efeitos na cognição ou motores.	O metrifonato mostrou ser útil na DA, além de seguro e bem tolerado em pacientes idosos

*EPS: sintomas extrapiramidais; †TTM: tratamento

- Resultados de cada Estudo

Cumbo E, Ligori LD (34) demonstraram em um ensaio clínico com 146 doentes, prospetivo, longitudinal, randomizado e com um *follow-up* de 12 meses que o uso dos anti-demençiais donepezilo (10mg/dia), rivastigmina (12mg/dia), galantamina (24mg/dia) e memantina (20mg/dia) podem ser efetivos no controlo dos sintomas neuropsiquiátricos de indivíduos com DA ligeira a moderada e sem grandes efeitos secundários. Os efeitos do tratamento foram avaliados ao início, com 6 meses e após 12 meses do uso do medicamento através do NPI. A análise estatística utilizou o Software SAS (versão 8.2) e a mudança nos *scores* do NPI entre o início e o final do tratamento foram analisados pelas médias de ambos os testes “*two-tailed t*” teste e “*Wilcoxon Signed-rank*” teste ($p=0,05$).

Os resultados do *score* total do NPI no mês 12 em relação ao início demonstraram melhora estatisticamente significativa com o uso de todas os fármacos (memantina – $3,79 \pm 6,11$ $p<0,001$ em ambos os testes; donepezilo – $3,67 \pm 7,07$ $p=0,011$ e $p=0,008$; rivastigmina – $3,73 \pm 9,11$ $p=0,030$ e $p=0,046$), exceto no grupo da galantamina ($- 1,63 \pm 7,58$ $p=0,927$ no “*paired t*” teste e $p=0,879$ no “*Wilcoxon Signed-rank*” teste).

Os resultados expressos em percentagem mostraram que a taxa de doentes com melhora dos sintomas foi inferior no grupo da galantamina (31,7%) comparativamente aos outros três grupos (memantina 41,6%; donepezilo 38,1% e rivastigmina 4,3%).

A análise dos resultados de cada domínio do NPI mostrou melhoria em todos os grupos. O domínio agitação/agressão foi o *item* do NPI com mais elevado índice de melhoria do início ao mês doze, porém só teve significância o grupo da memantina (média – 1,07; $p<0,001$) e da rivastigmina (média – 1,20; $p<0,002$).

Não houve mudança estatisticamente significativa entre o valor do MMSE ao início e no final do tratamento.

Efeitos secundários foram reportados em 41,7% dos pacientes no grupo da memantina, 54,8% no grupo do donepezilo, 43,5% no grupo da rivastigmina e 43,3% no grupo da galantamina. Agitação foi o efeito secundário mais prevalente em todos os grupos, seguido por confusão, insónia, sedação e cefaleias. Ressalta-se que os efeitos foram transitórios, de leve a moderada intensidade e resolveram espontaneamente sem a necessidade de qualquer tipo de intervenção.

Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E (35) no ensaio clínico com 122 doentes prospetivo, sem ocultação e *follow-up* de 12 semanas demonstraram que a

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

risperidona em baixas doses é bem tolerada e produz reduções dos sintomas comportamentais e psicológicos nos NPS associados à DA. Todos os doentes foram tratados com uma dose inicial de 0,5mg de risperidona ao deitar, com aumento para 1mg pela manhã e ao deitar após três dias. Uma dose adicional de 0,5 mg a cada três dias era aceitável até a atenuação dos sintomas psicóticos. A dose média alcançada foi de 1,5mg/dia.

A resposta ao tratamento foi avaliada através do NPI realizado no início, às 4 semanas e 12 semanas de tratamento. O *score* total do NPI mudou de $28,8 \pm 13,92$ no início para $8,30 \pm 7,00$ ao final das 12 semanas. A redução dos *scores* de cada domínio foi estatisticamente significativo, exceto o domínio do apetite ($p < 0,0001$). A agitação foi o sintoma predominante na escala do NPI antes do tratamento. Este sintoma mostrou uma melhoria passando de um *score* de $5,13 \pm 3,52$ no início para $1,46 \pm 1,69$ no final do tratamento ($p < 0,0001$).

Relativamente aos efeitos secundários, 15 doentes apresentaram sintomas extrapiramidais leves que não se verificavam no início do estudo e 20 deles apresentaram um agravamento dose-dependente dos sintomas extrapiramidais pré-existentes.

Lim H-K, Pae C-U, Lee C, Lee C-U (36) em ensaio clínico com 28 doentes, prospetivo, randomizado, sem ocultação e com um *follow-up* de 8 semanas demonstraram que o amisulpride e a risperidona podem ser efetivos e bem tolerados no tratamento dos NPS associados à DA. Os doentes foram randomizados com uma dose inicial de 50mg/dia de amisulpride ou 0,5mg/dia de risperidona, o primeiro medicamento poderia atingir a dosagem máxima de 400mg/dia e o segundo de 4mg/dia a critério do médico após a segunda visita. A dose média diária utilizada no estudo com o amisulpride foi de $85 \pm 53,3$ mg e da risperidona foi de $1,8 \pm 0,9$ mg. A efetividade do tratamento foi avaliada utilizando-se do NPI realizado ao início, primeira semana, quatro semanas e às 8 semanas. A análise estatística foi realizada utilizando-se o SPSS 10.0 para Windows.

O *score* total do NPI reduziu de forma estatisticamente significativa durante o tratamento ($F=71,85$, $p < 0,0001$) em ambos os grupos sem diferenças significativas entre eles. Os domínios do NPI com redução significativa foram o delírio, alucinações, agitação, irritabilidade, desinibição e distúrbios do comportamento noturno ($p < 0,001$). Enquanto os domínios referentes à ansiedade, euforia, apatia, comportamento motor aberrante e apetite não apresentaram redução significativa ($p > 0,05$). A mudança do *score* do MMSE foi de $0,5 \pm 1,8$ no grupo do amisulpride e de $-0,8 \pm 1,1$ no grupo da risperidona ($p=0,030$).

Não houve diferença na incidência de efeitos secundários em ambos os grupos. Os efeitos secundários observados no grupo da amisulpride foram sonolência (33,3%), cefaleias (20%), sintomas extrapiramidais (20%), tonturas (20%), insónia (13,3%) e confusão (6,6%). No

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

grupo da risperidona os efeitos secundários mais observados foram sintomas extrapiramidais (38,4%), sonolência (23%), cefaleias (23%), obstipação (23%) e tonturas (5,3%).

Savaskan E, Schnitzler C, Schröder C, Cajochen C, Müller-Spahn F, Wirz-Justice A (37) em um estudo clínico com 22 doentes, prospetivo, comparativo, randomizado e sem ocultação com um *follow-up* de 5 semanas, demonstraram que a quetiapina, em doses moderadas, pode ser eficaz no tratamento de alterações de comportamento na DA, com melhor tolerabilidade que o haloperidol. Os doentes foram randomizados para quetiapina (25-200mg/dia) ou haloperidol (0,5-4mg/dia). A dosagem poderia ser incrementada em 25 mg/semana para a quetiapina e 0,5mg/semana para o haloperidol. A dosagem média atingida do haloperidol foi de 1,9mg e da quetiapina de 125mg. As variáveis estudadas foram analisadas utilizando-se a análise de variância para medidas repetidas.

Para avaliar o efeito do tratamento utilizaram os *scores* do NPI que revelaram efeitos similares (redução dos sintomas) para ambos os fármacos em dois domínios: delírio ($p=0,017$) e agitação ($p=0,016$). A quetiapina mostrou melhoria estatisticamente significativa nos domínios da depressão ($p=0,031$), ansiedade ($p=0,052$) e comportamento motor aberrante ($p=0,01$). Em contraste, o haloperidol agravou significativamente a atividade motora aberrante (comparando o início com o final do tratamento).

Quanto aos efeitos secundários, dois doentes do grupo do haloperidol apresentaram sintomas extrapiramidais e um apresentou hipertensão arterial; no grupo da quetiapina um doente apresentou síncope transitória e um apresentou gastroenterite.

Mauri M, Manciola A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G (38) realizaram um ensaio clínico em 18 doentes, prospetivo, sem ocultação e com follow-up de 2 semanas para estudar o medicamento amisulpride. Concluíram que o fármaco pode ser útil no controlo da agitação em doentes com DA sem afetar significativamente a vigília ou a atividade motora. A dose inicial da amisulpride utilizada foi de 100mg/dia e elevada para 200mg/dia após a primeira semana de tratamento. O NPI foi utilizado para avaliar a efetividade do tratamento (medido no início e no final do tratamento), assim como o MMSE, que foi utilizado para avaliar o efeito do medicamento no estado cognitivo global. A análise estatística utilizou o SPSS-11 e a depender dos tipos de variáveis o *t*-teste para dados pareados e o teste “*Wilcoxon signed-rank*” foram utilizados para comparar medidas clínicas no início e ao final do estudo. O valor mínimo para significância estatística foi considerado em $p<0,05$.

A análise demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa no *score* total do NPI ($29,3\pm 10$ no início e $18,4\pm 7$ após 12 semanas, $p<0,01$) bem como nos seguintes subitens: agitação/agressão (de $6,5\pm 3,1$ para $3,1\pm 2,7$; $p<0,01$), ansiedade (de $5,6\pm 2,7$ para $2,7\pm 1,9$;

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

$p < 0,01$), delírio (de $3,5 \pm 2,2$ para $1,7 \pm 1,2$; $p < 0,05$) e irritabilidade (de $4,8 \pm 2,3$ para $2,7 \pm 1,9$; $p < 0,05$). Em contraponto, não foi observado efeito significativo nos distúrbios noturnos de comportamento. Para além disso, observou-se melhoria no sub-item do desgaste do cuidador em 14 dos 18 doentes. Não se observaram mudanças significativas no estado cognitivo (MMSE $14,4 \pm 2$ no início e $14,1 \pm 2$; $P > 0,05$).

Em geral o amisulpride foi bem tolerado sem efeitos secundários relevantes.

Morris et al (39) em ensaio clínico com 334 doentes randomizados (119 para placebo e 215 para metrifonato) prospetivo, multicêntrico, em dupla ocultação, com grupo paralelo com o metrifonato e acompanhados por um período de 36 semanas demonstraram que este medicamento parece ser útil no tratamento sintomático da DA. Os doentes tratados com metrifonato receberam uma dose inicial entre 100-180mg (2mg/kg) por 2 semanas seguida por uma dose de manutenção entre 30-60mg (0,65mg/kg) nas outras 24 semanas. A análise das variáveis foi realizada utilizando-se o modelo ANOVA.

Na análise do *score* total do NPI observou-se uma mudança de 1,15 entre o início e o final do tratamento com metrifonato, já no grupo placebo houve uma diferença de 3,90 ($p < 0,0161$). O tratamento com metrifonato melhorou de forma estatisticamente significativa o subitem alucinações ($p = 0,002$). A análise estatística das diferenças do tratamento placebo-metrifonato favoreceram o metrifonato, porém sem significância estatística.

Os efeitos secundários apresentados foram leves e transitórios, dependendo da dosagem e do tempo de tratamento. Os doentes no braço do metrifonato apresentaram comparativamente ao grupo placebo mais diarreia, câibras e rinite.

- Síntese dos Resultados

As heterogeneidades dos dados de cada estudo assim como as diversas metodologias utilizadas, a par com a ausência de medidas comuns reportadas pelos diferentes estudos, não possibilitaram a realização de uma meta-análise quantitativa, remetendo-nos para uma síntese descritiva e qualitativa dos estudos, conforme a seguir:

Medida Principal

Tabela 2 - Medida principal – Diferença NPI score total entre a linha de base e ponto final

Estudo	Cumbo E, Ligori LD, 2014 ³⁴	Onor ML et al, 2007 ³⁵	Lim H-K et al, 2007 ³⁶	Savaskan E et al, 2006 ³⁷	Mauri M et al, 2006 ³⁸	Morris J C et al, 1998 ³⁹
NPI total baseline / endpoint	Donepezil n = 34; m=3,67; sd=7,07; p=0,011 Rivastigmina n = 39; m=3,73; sd=9,11; p=0,030 Memantina n = 40; m=3,79; sd=6,11; p<0,001 Galantamina n = 33; m=1,63; sd=7,58; p=0,927	Risperidona n = 122; m=20,5; sd=10,46; p<0,001	N=28; F=71,85 p<0,0001 sd=??	Não há	N= 18; 29.3 ±10 para 18.4±7; p < 0.01	Metrifonato n=215; m=1,15; sd=?; placebo n=119; m=3,90; sd=?; p=0,0161

Medidas secundárias

Tabela 3 - Alteração da pontuação do MMSE entre a linha de base e ponto final

Estudo	Cumbo E, Ligori LD, 2014 ³⁴	Onor ML et al, 2007 ³⁵	Lim H-K et al, 2007 ³⁶	Savaskan E et al, 2006 ³⁷	Mauri M et al, 2006 ³⁸	Morris J C et al, 1998 ³⁹
MMSE baseline / endpoint	Sem mudança estatisticamente significativa	Sem informação	amisulpride 0.5±1.8; risperidona -0.8±1 p=0.030	quetiapina 2,3 e haloperidol - 0,8; sd=??	n = 18; m=14,1; sd=2	n = 334; m= - 0,43; sd=0,32

Tabela 4 - Pontuação média do MMSE em cada estudo

Estudo	Cumbo E, Ligori LD, 2014 ³⁴	Onor ML et al, 2007 ³⁵	Lim H-K et al, 2007 ³⁶	Savaskan E et al, 2006 ³⁷	Mauri M et al, 2006 ³⁸	Morris J C et al, 1998 ³⁹
MMSE médio	10-24	14-26	amisulpride 12,8 e risperidona 13,2; sd=?	quetiapina 19,9 e haloperidol 18,1; sd=?	14,1; sd=2	-0.43; sd=0,32 P= 0.1788

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

LIMITAÇÕES

Cumbo E, Ligori LD (34) avaliaram os efeitos dos anti-demenciais entre si no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos, porém não utilizaram um grupo controlo, metodologia que poderia ter permitido uma análise mais fidedigna dos dados encontrados. Para além disso, o número de doentes em cada grupo de tratamento foi relativamente pequeno e o estudo foi realizado sem ocultação, permitindo que vieses de alocação acontecessem. Por fim, tratou-se de um estudo exploratório e não comparativo em que não se realizou um ajuste para co-variáveis como seja as características clínicas e demográficas na análise dos dados.

Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E (35) avaliaram a efetividade da risperidona no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, porém também não consideraram um grupo controlo e o estudo foi realizado sem ocultação. Outra limitação é o período de acompanhamento relativamente curto (12 semanas) que pode não ser suficiente para avaliar os efeitos secundários do medicamento a longo prazo. Revela-se ainda que, apesar dos resultados positivos em termos de eficácia, a risperidona causou alguns sintomas extrapiramidais leves e exacerbou outros pré-existentes, o que nos leva a questionar o real benefício deste fármaco em doentes idosos polimedicados.

Lim H-K, Pae C-U, Lee C, Lee C-U (36) realizaram um estudo comparativo entre o amisulpride e a risperidona num número muito reduzido de doentes (41) e *follow-up* curto (8 semanas). Para além destas limitações, também não consideraram um grupo controlo e o estudo foi realizado sem ocultação. Salienta-se que, apesar de ter sido testada uma dose relativamente baixa de amisulpride (média de 85mg/dia), foram encontrados efeitos secundários consideráveis que também foram evidentes com a risperidona, principalmente os sintomas extrapiramidais.

Savaskan E, Schnitzler C, Schröder C, Cajochen C, Müller-Spahn F, Wirz-Justice A (37) realizaram um estudo comparativo entre a quetiapina e o haloperidol. Também utilizaram um número muito pequeno de doentes (22) e *follow-up* muito curto (5 semanas). Este tipo de estudo não contemplou a comparação com placebo e foi realizado sem ocultação, métodos que constituem uma limitação aos resultados obtidos.

Mauri M, Manciola A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G (38) investigaram o medicamento amisulpride no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, num estudo com 18 doentes que foram acompanhados durante 12 semanas. Considera-se um número muito pequeno de doentes, o que representa um óbice à obtenção de resultados fiáveis. Outras limitações do estudo foram a ausência de grupo placebo e ter sido realizado sem

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

ocultação. Ao compararmos este estudo com o de **Lim H-K, Pae C-U, Lee C, Lee C-U** (36), o primeiro utilizou uma dosagem menor de amisulpride (85mg/dia) e encontrou efeitos secundários consideráveis num curto período de tempo, já no segundo foi utilizada uma dosagem superior (200mg/dia) e não se observaram efeitos secundários relevantes por um período de acompanhamento mais longo. Esta discrepância merece uma reflexão e cautela na consideração dos efeitos adversos e tolerabilidade do fármaco.

Morris et al (39) realizaram um estudo prospetivo, multicêntrico, randomizado e em dupla ocultação com o metrifonato, um inibidor da acetilcolinesterase. Apesar dos bons resultados no tratamento da DA, este medicamento não foi aprovado pela US FDA para este fim por motivos de segurança.

O presente estudo tem limitações, decorrentes da heterogeneidade dos métodos utilizados nos estudos selecionados, muito diversos e que assim dificultaram uma análise objetiva. Como resultado, só foi possível realizar uma análise subjetiva dos dados apresentados. Apesar disso, revelamos a adequação do protocolo desenvolvido, o qual poderá ser utilizado em trabalhos futuros permitindo colher dados fiáveis que auxiliem na prática clínica diária.

DISCUSSÃO

O tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA tem sido um desafio na prática clínica. Muitos estudos têm sido realizados com as mais variadas classes de medicamentos para os diversos sintomas apresentados (40, 41, 42, 43, 44, 45), com destaque para os antidepressivos (46, 47, 48), antipsicóticos (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55) e até o canabinóides (56, 57, 58, 59).

Apesar dos resultados destes estudos sugerirem efeitos positivos destes medicamentos, o seu real benefício para tratar os sintomas neuropsiquiátricos na demência e na DA ainda permanece duvidoso. Porsteinsson AP et al (60) em ensaio clínico randomizado de 186 doentes com citalopram 30mg/dia e *follow-up* de 9 semanas demonstraram que este medicamento pode ser eficaz no tratamento da agitação na DA, porém seus efeitos adversos cognitivos e cardiológicos podem limitar a sua utilização em tal dosagem. Este estudo não foi incluído na análise porque selecionou participantes com *score* do MMSE entre 5 a 28.

A Pimavanserin, um antipsicótico atípico aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da psicose na doença de Parkinson, tem sido estudado no tratamento deste sintoma na DA. Ballard C et al (61) num ensaio clínico randomizado, com 178 doentes em dupla

ocultação, controlado demonstraram que a pimavanserin na dose de 34mg/dia e *follow-up* de 12 semanas, era eficaz nas primeiras 6 semanas de utilização e apresentava um perfil de tolerabilidade aceitável e sem efeitos negativos na cognição. Após as 6 semanas este medicamento não mostrou vantagem em relação ao placebo. Este estudo não foi incluído na análise porque selecionou participantes com idade igual ou superior a 50 anos.

Em estudo meta-epidemiológico de 38 ensaios clínicos randomizados controlados que utilizaram antipsicóticos convencionais e atípicos para o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, Vredeveld EJ, Husholf TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ (62) demonstraram que estes não são eficazes quando avaliados por resultados objetivos e ainda aumentam o risco de efeitos secundários, principalmente sintomas extrapiramidais e sonolência, conforme referidos no presente estudo.

Schneider LS et al (45) demonstraram em ensaio clínico randomizado controlado, em dupla ocultação com 421 doentes com DA e NPS e *follow-up* de 36 semanas que os antipsicóticos atípicos olanzapina, quetiapina e risperidona são mais efetivos que o placebo no tratamento dos sintomas, porém os seus efeitos secundários limitam a sua efetividade, de maneira que o seu uso deve ser restrito a pacientes com ausência ou poucos efeitos secundários e para aqueles cujos benefícios possam ser indubitáveis. Este estudo não foi incluído na análise porque não utilizou o NPI para análise dos resultados.

Rosenberg PB et al (63) demonstraram num estudo longitudinal que acompanhou 230 doentes com DA durante uma média de 3,7 anos que o uso de medicação psicotrópica (antidepressivos, antipsicóticos típicos e atípicos e benzodiazepínicos) estava associado a um declínio cognitivo e funcional mais rápido na DA sem no entanto melhorar os sintomas neuropsiquiátricos.

Para além disso, medicamentos antipsicóticos também têm sido associados a um aumento da mortalidade em doentes idosos com demência (64, 65).

Apesar dos medicamentos anti-demenciais específicos serem eficazes na vertente cognitiva, os seus efeitos nos sintomas neuropsiquiátricos são controversos. Howard RJ et al (66) demonstraram em ensaio clínico randomizado controlado de 272 doentes e seguimento de 12 semanas que o uso de donepezilo 10mg/dia não se mostrou mais efetivo no tratamento da agitação em doentes com DA. Por outro lado, Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W (67) realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado com 978 doentes com DA ligeira a moderada e verificaram que a terapia com galantamina nas dosagens de 8, 16, 24 mg/dia) estava associada a uma redução no aparecimento de distúrbios de comportamento e melhoria destes quando pré-existentes. No presente estudo, foi descrito que os fármacos anti-

Efeitos do tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática acessando o inventário neuropsiquiátrico

demenciais são efetivos no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, com exceção da galantamina, o que representa uma clara discrepância com os resultados obtidos no estudo de Cummings e colaboradores.

Uma meta-análise publicada em 2015 (68) demonstrou que dentre os vários fármacos utilizados no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos, os inibidores da acetilcolinesterase e os antipsicóticos atípicos mostraram evidências consistentes de efeitos benéficos nestes sintomas, porém com alguns efeitos secundários. Por outro lado, os antidepressivos e a memantina não mostraram benefícios apesar de não apresentarem efeitos secundários.

Dois outros estudos meta-analíticos (69, 70) também demonstraram os benefícios dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase nos sintomas neuropsiquiátricos.

CONCLUSÃO

Com este estudo conseguimos identificar os antedemenciais, antipsicóticos típicos (haloperidol) e atípicos (risperidona, quetiapina, amisulpride) e o metrifonato como terapêuticas utilizadas no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA e avaliar a sua eficácia. Dentre os antedemenciais, a memantina e a rivastigmina mostraram-se superiores no tratamento do sintoma agitação/agressão. A risperidona e a amisulpride mostraram-se úteis no tratamento do delírio, alucinações, agitação, irritabilidade, desinibição e distúrbios do comportamento noturno. O haloperidol e a quetiapina evidenciaram efeitos benéficos similares no tratamento do delírio e agitação, com superioridade deste último nos sintomas de depressão, ansiedade e comportamento motor aberrante. Já o metrifonato mostrou-se benéfico para o tratamento de alucinações.

Foi possível ainda identificar que os antedemenciais e a amisulpride não demonstraram impacto negativo na função cognitiva dos doentes, não alterando, de forma significativa, o MMSE no início e ao final do tratamento.

Os efeitos secundários mais frequentemente reportados e mais relevantes clinicamente foram os efeitos extra-piramidais causados pelo haloperidol, risperidona e amisulpride, o que leva-nos a possibilidade de utilizar estes medicamentos como “resgate”, por um curto período de tempo, no tratamentos dos sintomas neuropsiquiátricos na DA. Para além disso, deve considerar-se que o uso de medicamentos psicotrópicos em idosos com demência implica

efeitos secundários que eventualmente superam os seus benefícios, além de que, alguns deles podem aumentar a mortalidade destes doentes.

Torna-se, portanto, imprescindível uma avaliação global do doente idoso para que se possa chegar, em diálogo com ele e com os seus familiares e pesando os riscos e benefícios do tratamento, a uma tomada de decisão mais correta aplicada a cada situação.

Estudos com metodologias adequadas que avaliem potenciais tratamentos dos NPS na Doença de Alzheimer são importantes para auxílio à prática clínica com o objetivo de otimizar os cuidados prestados a estes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADI – Alzheimer’s Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015; 1-82.
2. Nature Outlook. Alzheimer’s Disease. 2018 July; Vol. 559, N° 7715, S1-20.
3. Lanctôt KL et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer’s disease: New treatment paradigms. *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017; 3: 440-449. DOI 10.1016/j.trci.2017.07.001.
4. Nowrangi MA, Lyketsos CG, Rosenberg PB. Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s dementia. *Alzheimer’s Research & Therapy*. 2015; 7:12: 1-10. DOI 10.1186/s13195-015-0096-3.
5. Tible OP, Riese F, Savaskan E, Gunten AV. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10(8): 297-309. DOI 10.1177/1756285617712979.
6. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s disease. *Current Psychiatry Reports*. 2018; 20:117: 1-13. DOI 10.1007/s11920-018-0978-8.
7. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015; 350:1-33. DOI 10.1136/bmj.h369.
8. Husebo, BS, Ballard C, Cohen-Mansfield J, Seifert R, Aarsland D. The response of agitated behavior to pain management in persons with Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 1-10. DOI 10.1016/j.jagp.2012.12.006.
9. Cummings JL et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec 01; 44 (12). DOI 10.1212/WNL.44.12.2308.
10. Wood S et al. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents: characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000; 8(1): 75-83. DOI 10.1097/00019442-200002000-00010.
11. Kaufer DI et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2000; 12(2): 233-239.
12. Zhao Q-F et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15; 190: 264-271. DOI 10.1016/j.jad.2015.09.069.
13. Vick-Mo AO, Giil LM, Borda MG, Ballard C, Aarsland D. The Individual course of Neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer’s and Lewy Body dementia: 12-year longitudinal cohort study. *The British Journal of Psychiatry*. 2020; 216: 43-48. DOI 10.1192/bjp.2019.195.
14. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 8-11. DOI 10.1136/jnnp.2005.069575.
15. Aalten P et al. Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: Part I. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24: 457-463. DOI: 10.1159/000110738.
16. Steinberg M et al. Point and 5-year point period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia. The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb; 23 (2): 170-177. DOI 10.1002/gps.1858.

17. Eikelboom WS et al. Early recognition and treatment of neuropsychiatric symptoms to improve quality of life in early Alzheimer's Disease: protocol of the BEAT-IT Study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2019; 11:48: 1-12. DOI 10.1186/s13195-019-0503-2.
18. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's Disease: an international Delphi consensus. *International Psychogeriatrics*. 2019; 31-1: 83-90. DOI 10.1017/S1041610218000534.
19. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:946–53.
20. Griffiths AW et al. Barriers and facilitators to implementing dementia care mapping in care homes: results from the DCMTM Epic trial process evaluation. *BMC Geriatrics*. 2019; 19(37): 1-16. DOI 10.1186/s12877-019-1045-y.
21. Surr CA, Shoesmith E, Griffiths AW, Kelley R, McDermid J, Fossey J. Exploring the role of external experts in supporting staff to implement psychosocial interventions in care home settings: results from the process evaluation of a randomized controlled trial. *BMC Health Services Research*. 2019; 19 (790): 1-13. DOI 10.1186/s12913-019-4662-4.
22. Lichtwarck B et al. TIME to reduce agitation in persons with dementia in nursing homes. A process evaluation of a complex intervention. *BMC Health Services Research*. 2019; 19 (349): 1-16. DOI 10.1186/s12913-019-4168-0.
23. Teri L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons LE. Training Community Consultants To Help Family Members Improve Dementia Care: A Randomized Controlled Trial. *The Gerontologist*. 2005; 45 (6): 802-811.
24. Maidment I D et al. MEDREV (pharmacy-health psychology intervention in people living with dementia with behavior that challenges): the feasibility of measuring clinical outcomes and costs of the intervention. *BMC Health Services Research*. 2020; 20 (157): 1-9. DOI 1186/s12913-020-5014-0.
25. Fossey J et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomized trial. *BMJ*. 2006 March 16; 1-6. DOI 10.1136/bmj.38782.575868.7C.
26. Keszychi RM, Fisher DW, Dong H. The Hiperactivity-Impulsivity-Irritability-Disinhibition-Agression-Agitation Domain in Alzheimer's Disease: Current Management and Future Directions. *Frontiers in Pharmacology*. 2019 Sep; 10 (1109): 1-20. DOI 10.3389/fphar.2019.01109.
27. Surr CA et al. Effectiveness of Dementia Care MappingTM to reduce agitation in care home residents with dementia: an open cohort cluster randomized controlled trial. *Aging & Mental Health*. 2020 Apr 13; 1-14. DOI 10.1080/13607863.2020.1745144.
28. Van de Ven G et al. Effects of Dementia-Care Mapping on Residents and Staff of Care Homes: A Pragmatic Cluster-Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2013 July 2; 8 (7): e67325. DOI 10.1371/journal.pone.0067325.
29. Livingston G et al. Clinical and cost-effectiveness of the Managing Agitation and Raising Quality of Life (MARQUE) intervention for agitation in people with dementia in care homes: a single-blind cluster-randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6: 293-304. DOI 10.1016/s2215-0366(19)30045-8.
30. Ballard C et al. Impact of person-centred-care training and person-centred activities on quality of life, agitation and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: A cluster-randomized controlled trial. *PLOS Medicine*. 2018 Feb 6; 1-18. DOI 10.1371/journal.pmed.1002500.

31. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2014 April; 62(4): 762-769. DOI 10.1111/jgs.12730.
32. Direção Geral da Saúde. Norma nº053/2011: Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. Lisboa, 2011, 21p.
33. Baldessarini, RJ. Drugs and the treatment of Psychiatric Disorders. In: Hardman, JG; Limbird, LE. (Eds.). Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. New York: McGraw Hill, 2001, p. 447-483.).
34. Cumbo E, Ligor LD. Differential Effects of Current Specific Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month, Randomized, Open-Label Trial. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014; 39: 477-485. DOI 10.3233/JAD-131190.
35. Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E. Clinical Experience with risperidona in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2007; 31: 205-209. DOI 10.1016/j.pnpbp.2006.09.001.
36. Lim H-K, Pae C-U, Lee C, Lee C-U. Amisulpride versus Risperidone Treatment for Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Dementia of the Alzheimer Type: A randomized, open, prospective Study. *Neuropsychobiology.* 2006; 54: 247-251. DOI 10.1159/000100779.
37. Savaskan E, Schnitzler C, Schröder C, Cajochen C, Müller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of Behavioural, Cognitive and Circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's Disease: Haloperidol vs. Quetiapine. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2006; 9: 507-516. DOI 10.1017/S1461145705006036.
38. Mauri M, Manciola A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G. Amisulpride in the treatment of behavioural disturbances among patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114: 97-101. DOI 10.1111/j.1600-0404.2006.00660.x.
39. Morris et al. Mefenazine benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998; 50: 1222-1230.
40. Rosenberg PB et al. Safety and Efficacy of Methylphenidate for Apathy in Alzheimer's Disease: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2013 August; 74(8): 810-816. DOI 10.4088/JCP.12m08099.
41. Padala PR et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans with Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2018; 175: 158-168. DOI 10.1176/appi.ajp.2017.17030316.
42. Devanand DP et al. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's Disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design. *Contemp Clin Trials.* 2018 August; 71: 33-39. DOI 10.1016/j.cct.2018.05.019.
43. Arbus C et al. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: Results of the REAL.FR Cohort. *International Psychogeriatrics.* 2010; 22(1): 120-128. DOI 10.1017/S1041610209990780.
44. Carotenuto A et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim results of the ASCOMALVA Trial. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017; 805-815. DOI 10.3233/JAD-160675.

45. Schneider LS et al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006 October 12; 355(15): 1525-38.
46. Ehrhardt S et al. Escitalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (S-CiTAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Alzheimers Dement*. 2019 November; 15 (11): 1427-1436. DOI 10.1016/j.jalz.2019.06.4946.
47. Weintraub D et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's Disease: Week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 April; 18(4): 332-340. DOI 10.1097/JGP.0b013e3181cc0333.
48. Maier F et al. Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer Disease A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 May 28; 1-14. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.6027.
49. Rankin ED, Layne RD. The Use of Olanzapine in the Treatment of Negative Symptoms in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005; 17(3): 423-424.
50. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007; 68: 1356-1363.
51. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwintz MC, Devine NA. Quetiapine to Treat Agitation in Dementia – A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Current Alzheimer Research*. 2007; 4: 81-93.
52. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine Treatment for Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23: 393-400. DOI 10.1002/gps.1892.
53. Brodaty H et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Risperidone for the Treatment of Aggression, Agitation, and Psychosis of Dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003 February; 64(2): 134-143.
54. Brodaty H et al. Risperidone for Psychosis of Alzheimer's Disease and Mixed Dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 1153-1157. DOI 10.1002/gps.1409.
55. Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31: 205-209. DOI 10.1016/j.pnpbp.2006.09.001.
56. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology*. 2006; 185: 524-528. DOI 10.1007/s00213-006-0343-1.
57. Herrmann N et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J of Geriatric Psychiatry*. 2019 November; 27(11): 1161-1173. DOI 10.1016/j.jagp.2019.05.002.
58. van den Elsen GAH et al. Tetrahydrocannabinol for Neuropsychiatric Symptoms in Dementia A Randomized Controlled Trial. *Neurology*. 2015 June 9; 84: 2338-2346.
59. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomized crossover trial. *Trials*. 2020; 21(188): 1-11. DOI 10.1186/s13063-020-4085-x.

60. Porsteinsson AP et al. Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease The CitAD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014; 311(7): 682-691. DOI 10.1001/jama.2014.93.
61. Ballard C et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of Pimavanserin versus Placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet*. 2018 March; 17: 213-222.
62. Vredevelde EJ, Husholf TA, Zuidema SU, Luijendijk HJ. Subjective versus Objective Outcomes of Antipsychotics for the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms Associated with Dementia. *CNS Drugs*. 2019; 33: 933-942. DOI 10.1007/s40263-019-00654-y.
63. Rosenberg PB et al. The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 December; 27(12): 1248-1257. DOI 10.1002/gps.3769.
64. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294: 1934-1943. DOI 10.1001/jama.294.15.1934.
65. Maust DT et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and The Risk of Death in Patients with Dementia Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (5): 438-445. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
66. Howard RJ et al. Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007 October 4; 357 (14): 1382-1392.
67. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction on Behavioral Disturbances and Caregiver Distress by Galantamine in Patients with Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*. 2004; 16: 532-538.
68. Wang J et al. Pharmacological treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2015; 86: 101-109. DOI 10.1136/jnnp-2014-308-112.
69. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Jan 8; 289 (2): 210-216.
70. Farlow MR, Cyrus PA. Mefenoxate therapy in Alzheimer's disease: a pooled analysis of four randomized, placebo-controlled trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11: 202-211. DOI 10.1159/000017238.

APÊNDICE I

FORMULÁRIO DE DADOS

Autores:

Ano:

Local (país):

Desenho do estudo:

Follow-up:

Número de doentes: Randomizados: Controlos:

Características dos doentes:

Idade média: Gênero: MMSE médio:

Demência leve-moderada ou Demência moderada-severa

Resultados primários:

Sintomas neuropsiquiátricos estudados:

Inventário neuropsiquiátrico inicial: score total / domínios

Inventário neuropsiquiátrico final: score total / domínios

Medicamento (nome, dose, frequência, duração do tratamento):

Efeito do tratamento em cada domínio (IC 95%):

Efeito (Inventário Neuropsiquiátrico score total – IC95%):

Resultados Secundários:

MMSE inicial:

MMSE final:

Efeitos secundários:

Conclusão: