

# O uso de antipsicóticos em pacientes com diagnóstico de demência

## The use of antipsychotics in patients with dementia

Orestes Vicente Forlenza,<sup>1,2</sup> Eric Cretaz,<sup>2</sup> Breno Satler de Oliveira Diniz<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar sistematicamente as evidências que sustentam o uso de antipsicóticos no tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos em pacientes com demência, assim como rever as controvérsias e desvantagens dessa prescrição, tendo em vista, por um lado, a elevada prevalência destas manifestações no curso clínico das demências e, por outro, a maior susceptibilidade do idoso aos eventos adversos desses medicamentos. **Método:** Revisão sistemática da literatura sobre o uso de antipsicóticos típicos e atípicos em pacientes portadores de síndromes demenciais. As bases de dados usadas para este fim foram o PubMed/Medline, Embase e SciELO. A busca por trabalhos se limitou aos anos de 1986 a 2007, selecionando-se ensaios clínicos randomizados e metanálises da literatura. **Resultados:** Há evidências a partir de ensaios randomizados, duplamente encobertos, controlados por placebo, de que os antipsicóticos típicos e atípicos são eficazes no tratamento dos sintomas comportamentais que ocorrem nas síndromes demenciais, especialmente os quadros psicóticos e alterações do comportamento motor. Entretanto, o uso destas medicações está associado a eventos adversos importantes. Embora os antipsicóticos atípicos estejam menos associados aos efeitos colaterais extrapiramidais, comuns entre os neurolépticos de primeira geração, podem aumentar a incidência de eventos cerebrovasculares e do risco de morte, sobretudo em pacientes vulneráveis. **Conclusão:** Os antipsicóticos devem ser usados com cautela nos pacientes com demência, buscando otimizar o regime de dosagem e duração do tratamento, e avaliando-se individualmente a relação risco-benefício.

**Descritores:** Demência; Neurocomportamento, sinais e sintomas; Agentes antipsicóticos; Terapia, comportamental; Transtornos cerebrovasculares

### Abstract

**Objective:** The objective of the present study is to systematically review the supporting evidence for the use of antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with dementia, as well as the controversies and limitations of this prescription. We discuss the available evidence in the light of the high prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia in this population, along with the greater susceptibility of elderly patients to adverse events. **Method:** Systematic literature review of the use of typical and atypical antipsychotics in patients with dementia was carried out in the databases PubMed/Medline, Embase and SciELO. The search was limited to clinical trials and meta-analysis of the literature published from 1986 to 2007. **Results:** Evidence drawn from randomized, double-blind, placebo controlled trials support the use of both typical and atypical antipsychotics in the treatment of behavioral symptoms of dementia, especially psychotic symptoms and abnormal psychomotor activity. Nevertheless, the use of these drugs in demented patients is not devoid of important adverse events. Although the induction of extrapyramidal symptoms is not as frequent or severe with atypical antipsychotics as it is with first-generation neuroleptics, the former drugs may particularly increase the risk of cerebrovascular events and death. **Conclusion:** Although effective, antipsychotic drugs must be prescribed cautiously in patients with dementia. Dose regimens, duration of treatment and a cautious assessment of risk-benefit must be established for each patient.

**Descriptors:** Dementia; Neurobehavioral, signs and symptoms; Antipsychotics agents; Behavior therapy; Cerebrovascular disorders

<sup>1</sup> Laboratório de Neurociências, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Ambulatório de Psiquiatria Geriátrica, LIM-27, Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Este trabalho foi realizado no Departamento e Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

### Correspondência

Orestes Vicente Forlenza  
Laboratório de Neurociências – LIM 27  
Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, FMUSP  
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 - 3º andar  
05403-010 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: forlenza@usp.br

Submetido: 19 Fevereiro 2008

Aceito: 31 Março 2008

## Introdução

Sintomas comportamentais e psicológicos (SCPD) são freqüentes ao longo do curso clínico de quadros demenciais de diversas etiologias, com taxas de incidência estimadas em até 75%.<sup>1</sup> Em estudo epidemiológico recente realizado no Brasil, Tatsch et al.<sup>2</sup> reportaram prevalência de SCPD de 78% na população estudada. As manifestações neuropsiquiátricas mais comuns neste estudo foram: apatia, depressão, alterações do sono e alterações do comportamento. De acordo com diversos estudos, o surgimento destes quadros varia de acordo com a etiologia, o estágio evolutivo e a gravidade do quadro demencial. Em geral, quadros ansiosos e alterações do humor são mais comuns em estágios iniciais dos quadros demenciais, enquanto a incidência de sintomas psicóticos, a apatia, a agitação psicomotora e a agressividade aumentam progressivamente à medida que o processo neurodegenerativo progride.<sup>3-5</sup>

A identificação precoce destas manifestações e a introdução de medidas terapêuticas adequadas são fundamentais na prática psicogeriátrica. A presença de SPCD aumenta o risco de morte dos pacientes<sup>6,7</sup> e é um fator de risco independente para a aceleração do declínio cognitivo e da institucionalização dos pacientes.<sup>8</sup> Além disto, a sua presença é um dos principais fatores que aumentam o estresse sobre os cuidadores dos pacientes com demência, sendo, conseqüentemente, um fator que leva ao aumento da incidência de transtornos psiquiátricos nestes últimos, com perturbações que vão da síndrome do esgotamento (*burnout*) aos transtornos depressivos.<sup>9-11</sup> Por outro lado, o manejo adequado dos SPCD pode diminuir substancialmente o estresse relacionado aos cuidados com o paciente.<sup>12,13</sup>

Neste artigo, será feita uma breve revisão das principais síndromes comportamentais que podem acometer o paciente demenciado, assim como as suas principais formas de manejo, com foco no tratamento medicamentoso com antipsicóticos. Serão discutidas as evidências que sustentam a sua prescrição para pacientes com demência, bem como as limitações e riscos associados a esta prática.

## Método

Os autores realizaram uma revisão da literatura sobre as características das principais síndromes comportamentais nos pacientes portadores de transtornos demenciais, assim como as principais evidências na literatura para a indicação do uso dos antipsicóticos (típicos e atípicos) para o tratamento destes quadros, e os principais riscos relacionados (direta e indiretamente) ao seu uso. Os autores realizaram pesquisa sistemática de ensaios clínicos e metanálises que constam nos bancos de dados Pubmed/Medline, Embase e SciELO. A busca se limitou aos anos de 1986 a 2007, incluindo-se periódicos em português, inglês e espanhol. Os termos usados na pesquisa foram “demência” (*dementia*), “síndromes comportamentais e psicológicas nas demências” (*behavioral and psychological symptoms of dementia*), “tratamento” (*treatment*), “neurolépticos” (*neuroleptics*), “antipsicóticos típicos” (*typical antipsychotics*), “antipsicóticos atípicos” (*atypical antipsychotics*), “haloperidol” (*haloperidol*), “risperidona” (*risperidone*), “olanzapina” (*olanzapine*), “quetiapina” (*quetiapine*), “aripirazole” (*aripiprazole*) e “ziprasidona” (*ziprasidone*). Além disto, os autores fizeram revisão sistemática nas referências dos trabalhos selecionados para busca de artigos relevantes para o presente trabalho. Por meio destas estratégias de busca, 206 artigos que descreviam resultados de ensaios clínicos ou metanálises foram selecionados e revisados, e as informações mais relevantes foram sintetizadas na presente revisão.

## As síndromes comportamentais nas demências

Em sua descrição original, em 1907, Alois Alzheimer relatou o caso de uma paciente de 53 anos, que se apresentava com delírios

e alucinações associadas a um rápido declínio cognitivo. Esses achados clínicos levaram o neuropatologista alemão, inicialmente, a denominar a doença como “psicose senil”.<sup>14,15</sup> Pouco mais tarde, com base nos importantes achados patológicos descritos e organizados pelo médico, a denominação definitiva da “doença de Alzheimer” (DA) foi proposta, em 1910, por Emil Kraepelin, catedrático da clínica em que atuava Alois Alzheimer. A paciente descrita por Alzheimer apresentava uma forma grave, pré-senil da doença. Hoje se sabe que, na DA, a presença de sintomas psicóticos se associa a uma evolução mais rápida da demência, resultando invariavelmente em maior estresse sobre os cuidadores e maior risco de institucionalização precoce do paciente.

Nas síndromes demenciais em geral, incluindo-se a DA, a prevalência de ideação delirante varia entre 15,7% e 43,5%, sendo que os conteúdos delirantes mais freqüentes, de cunho paranóide, envolvem desde suspeitas e desconfianças pouco estruturadas até idéias de estar sendo roubado(a) ou convicções sobre presença de estranhos na casa. Também são descritos delírios de abandono, de grandeza, de infidelidade e delírios depressivos. Outros quadros encontrados menos comumente, mas com grande riqueza psicopatológica, são a síndrome de Capgras (em que o paciente acredita que pessoas conhecidas, geralmente familiares, foram substituídas por impostores) e a paramnésia reduplicativa (em que o paciente acredita que um ambiente conhecido tenha sido reproduzido em outro local). Naturalmente, muitos dos conteúdos delirantes dessas síndromes clínicas exuberantes resultam de interpretações errôneas da realidade, estabelecidas a partir de falsos reconhecimentos e outras falhas cognitivas.

Os fenômenos alucinatórios são menos freqüentes que os delírios na DA, com estimativas de prevalência que variam entre 16,9 e 34,3%. As modalidades mais freqüentes são as alucinações visuais, seguidas das auditivas e olfatórias.<sup>16</sup> A prevalência dessas alterações sensoriperceptivas na DA é semelhante à observada da demência vascular (DV). Na demência por corpos de Lewy (DCL), as alucinações são mais freqüentes, sendo a modalidade sensorial mais comum a visual. Neste quadro demencial, as alucinações visuais podem ser simples ou complexas, e o paciente apresenta crítica parcial de seu caráter anormal. Esta pode ser uma das primeiras manifestações da DCL e é um dos critérios diagnósticos nucleares deste quadro demencial.<sup>17</sup>

A agressividade verbal manifesta-se em média em 24% (de 11% a 51%) dos pacientes demenciados, em geral acompanhando os estágios mais avançados da doença. A agressividade física é também um fenômeno freqüente, observado em média em 14% desses pacientes (de 1% a 56%), sendo mais comum em indivíduos institucionalizados. Na DA, a agressividade geralmente está associada à ocorrência de fenômenos psicóticos. Esses fenômenos também decorrem da diminuição da disponibilidade cerebral de neurotransmissores, afetando os sistemas colinérgico, serotoninérgico e gabaérgico.<sup>18</sup>

A agitação física nos pacientes demenciados pode ser descrita pela presença de atividades motoras e verbais inapropriadas, que não são explicadas pela necessidade do paciente, mas também podem estar associadas a quadros de confusão mental.<sup>19</sup> Inclui vários sintomas diferentes, como, por exemplo, inquietação física inespecífica, não-cooperação, negativismo, ou comportamentos repetitivos verbais (repetição de sentenças ou produção incessante de queixas e solicitações) e motores (estereotípias, comportamentos de utilização, perambulação). Tais manifestações comportamentais são muito freqüentes em pacientes com demência (cerca de 50%) e sua incidência aumenta com o avançar da doença.<sup>20</sup> A presença destes sintomas está associada, muitas vezes, a outros SPCD, principalmente idéias delirantes e erros de identificação, e são fonte importante de estresse para cuidadores. Na realidade, são essas

alterações comportamentais de difícil manejo que definem, muitas vezes, a opção pela institucionalização destes pacientes.

### Manejo farmacológico das síndromes comportamentais nas demências

O diagnóstico precoce das síndromes comportamentais nas demências (SCD) é o passo inicial e fundamental para o seu manejo adequado. A identificação de fatores precipitantes ou agravantes, assim como comorbidades clínicas que possam estar associadas à origem do quadro devem ser identificadas e tratadas corretamente. Neste contexto, o diagnóstico diferencial com quadros de *delirium* e de dor é fundamental,<sup>21</sup> tendo em vista as diferentes estratégias de manejo que devem ser utilizadas nestes quadros e nos SPCD. Orientações sobre a natureza patológica do quadro, assim como as abordagens psicossociais são, muitas vezes, úteis no seu manejo. Em alguns casos, o manejo não-farmacológico destes fatores é suficiente para a melhora destes quadros, sem a necessidade do uso de medicações.

#### 1. Antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos são as drogas usadas por mais tempo no tratamento dos SPCD; a droga desta classe mais estudada é o haloperidol. Apesar de serem utilizados a várias décadas na prática clínica, existem poucos estudos controlados conduzidos com drogas desta classe. Em um estudo randomizado e duplo-cego, o haloperidol em doses de 2 a 3 mg/dia foi mais eficaz que doses mais baixas (de 0,5 a 0,75 mg/dia) e do que o placebo no tratamento de sintomas psicóticos e da agitação psicomotora.<sup>22</sup> Por outro lado, as doses mais altas estiveram associadas a uma maior incidência de efeitos colaterais, principalmente sobre parkinsonismo e outras síndromes extrapiramidais. Em outro estudo, porém, o haloperidol não foi superior ao placebo ou a intervenções comportamentais no tratamento dos SPCD.<sup>23</sup> O haloperidol também não foi superior a outros antipsicóticos típicos em estudos controlados (p. ex. trifluoperazina e tioridazina), com maior incidência de sinais extrapiramidais nos grupos tratados com haloperidol.<sup>24,25</sup> Em uma metanálise no início da década de 90, Schneider et al.<sup>26</sup> mostram que os antipsicóticos típicos são superiores ao placebo no tratamento das SPCD e que não há vantagem terapêutica entre os diferentes antipsicóticos típicos. Entretanto, o benefício terapêutico das drogas desta classe é modesto no tratamento das manifestações neuropsiquiátricas.

Em conclusão, pode-se assumir que o uso de antipsicóticos típicos está recomendado para o tratamento dos SPCD, mas devem ser usados sempre nas menores doses necessárias para a obtenção dos benefícios terapêuticos; deve-se levar em conta que intervenções não-farmacológicas devem ser adotadas concomitantemente. A monitorização de efeitos colaterais deve ser cautelosa neste pacientes, principalmente com atenção à sedação excessiva e às manifestações extrapiramidais. Apesar da maior incidência de efeitos adversos extrapiramidais, deve-se dar preferência ao uso das butirofenonas em relação às fenotiazinas, tendo em vista a maior potência anticolinérgica destas últimas e o maior bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos periféricos. Essas propriedades farmacodinâmicas dos neurolepticos sedativos estão associadas, sobretudo no idoso, a um risco significativo de eventos adversos graves, tais como o *delirium* anticolinérgico e a hipotensão postural.

#### 2. Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos são medicamentos eficazes no controle das manifestações psicóticas em adultos e idosos, e estão associados a uma menor incidência de efeitos colaterais

extrapiramidais do que os antipsicóticos típicos.<sup>27</sup> Por esta razão, passaram a ser usados com frequência e como primeira opção terapêutica para o manejo dos SPCD. Nesta seção, revisaremos as evidências para a indicação de seu uso.

Estudos abertos demonstraram a eficácia da risperidona em baixas doses para o tratamento de SPCD, especialmente na redução dos sintomas psicóticos, da agitação psicomotora e da agressividade.<sup>28-30</sup> Em ensaios randomizados, controlados por placebo, a risperidona foi superior ao placebo no controle de SPCD.<sup>31,32</sup> Nestes estudos, a dose de risperidona variou entre 0,5 mg e 2,0 mg, e os eventos adversos mais comuns observados foram sinais extrapiramidais e sedação. Por outro lado, outros estudos não demonstraram a superioridade desta droga em comparação ao placebo no tratamento dos SPCD.<sup>33,34</sup>

A risperidona foi comparada a outros antipsicóticos no tratamento de SPCD em estudos randomizados e controlados. Em um estudo comparando risperidona e haloperidol, ela não se mostrou superior ao haloperidol em baixas doses para o controle de sintomas psicóticos e agitação psicomotora, embora houvesse menor incidência de eventos adversos no grupo tratado com risperidona.<sup>35</sup> Entretanto, outro ensaio clínico demonstrou maior eficácia da risperidona sobre o haloperidol no tratamento de sintomas psicóticos, além de menos efeitos colaterais no grupo tratado com ela.<sup>36</sup> A risperidona não se mostrou superior à olanzapina em dois ensaios randomizados e controlados, porém, o perfil de efeitos colaterais favoreceu a olanzapina.<sup>37</sup> Uma metanálise recente demonstrou que a risperidona é eficaz para o tratamento de sintomas psicóticos em paciente com DA, especialmente nos pacientes com sintomatologia mais grave.<sup>38</sup>

A olanzapina mostrou-se superior ao placebo no tratamento de sintomas comportamentais em dois ensaios randomizados e duplamente encobertos.<sup>39,40</sup> As doses mais eficazes nestes estudos foram de 5,0 mg a 7,5 mg diários, com perfil aceitável de efeitos colaterais. Entretanto, a olanzapina não foi mais eficaz que o haloperidol<sup>41</sup> ou a risperidona<sup>37</sup> no tratamento dos quadros psicóticos e das alterações psicomotoras.

Dois estudos abertos demonstraram eficácia da quetiapina para o controle de sintomas psicóticos e comportamentais em pacientes com demência.<sup>42,43</sup> Em um estudo randomizado e duplamente encoberto, controlado por placebo e comparativo ao haloperidol,<sup>44</sup> a quetiapina mostrou-se superior ao placebo e equivalente ao haloperidol no tratamento de sintomas psicóticos e comportamentais em pacientes com demência. Entretanto, os pacientes tratados com quetiapina apresentaram menos efeitos colaterais.<sup>45</sup>

No estudo *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness on Alzheimer's Disease Study* (CATIE-AD), a eficácia terapêutica de três antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona e olanzapina) foi comparada entre si e contra o placebo. Não foram observadas vantagens terapêuticas de nenhuma destas drogas quando comparadas entre si; surpreendentemente, o estudo sugeriu que nenhuma destas medicações seria clinicamente vantajosa em comparação com o placebo, tendo ainda a desvantagem de levarem a uma maior taxa de abandono do tratamento em função de eventos adversos.<sup>46</sup> Em uma outra análise do estudo CATIE-AD, o tratamento com as drogas ativas não se mostrou superior ao placebo, tomando-se como parâmetro de resposta a melhora da qualidade de vida dos pacientes, além de obviamente acarretar custos substancialmente maiores.<sup>47</sup>

Dois estudos randomizados, duplamente encobertos e controlados por placebo demonstraram que o aripiprazol foi mais eficaz que placebo para o controle de sintomas psicóticos e da agitação

psicomotora em pacientes com demência.<sup>48,49</sup> A dose eficaz nestes estudos variou entre 5 mg/dia e 10 mg/dia de aripiprazol. Não há estudos controlados com o uso da ziprasidona em pacientes com demência. Em um estudo aberto, a ziprasidona mostrou-se eficaz em diminuir alterações comportamentais em pacientes com demência.<sup>50</sup>

Apesar das evidências a favor do benefício do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de SCPD, obtidas a partir de estudos metodologicamente consistentes, duas metanálises recentes questionam os resultados dos estudos individuais.<sup>51,52</sup> Nestes trabalhos, o benefício do uso destas medicações no tratamento de SCPD foi de pequeno a moderado, e as drogas com maior evidência de eficácia terapêutica foram a risperidona e o aripiprazol. Demonstrou-se que a incidência de efeitos colaterais foi elevada, sendo um dos principais fatores responsáveis por altas taxas de interrupção do tratamento.

Apesar de os antipsicóticos atípicos serem costumeiramente prescritos para o tratamento de SPCD em pacientes com demência, esta indicação não foi aprovada pelas agências reguladoras internacionais (p. ex. *Food and Drug Administration* – FDA). A revisão dos ensaios clínicos com risperidona e olanzapina a partir de 2003 levantou dúvidas sobre a segurança do uso destes medicamentos para pacientes idosos, sobretudo na vigência de risco aumentado para a ocorrência de eventos cerebrovasculares (ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral) e de morte.<sup>53-55</sup> Desta maneira, a agência norte-americana FDA recomendou que a risperidona e a olanzapina não fossem usadas em idosos portadores de demência. Em 2005, o FDA estendeu esta recomendação para todos os antipsicóticos atípicos.<sup>56</sup> Entretanto, dois estudos observacionais que avaliaram a incidência de eventos cerebrovasculares em idosos tratados com antipsicóticos atípicos não encontraram aumento do risco destes eventos adversos nestes pacientes.<sup>57,58</sup> Estes achados foram confirmados por meio de estudo retrospectivo, que não encontrou aumento de eventos cerebrovasculares em pacientes idosos tratados com antipsicóticos atípicos, em comparação com aqueles tratados com antipsicóticos típicos.<sup>59</sup> Por outro lado, duas metanálises que avaliaram o risco de morte e de eventos cerebrovasculares em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos mostraram um aumento pequeno, porém significativo, da incidência destes eventos adversos, principalmente com a risperidona.<sup>60,61</sup>

### Recomendações gerais para o uso de antipsicóticos para tratamento de SCPD

Algumas recomendações gerais quanto ao uso de antipsicóticos para o tratamento de SPCD em pacientes idosos devem ser observadas: primeiramente, caso o paciente não esteja em uso de um inibidor da acetilcolinesterase (rivastigmina, galantamina ou donepezil) para o tratamento de base do quadro demencial, uma destas drogas deve ser iniciada. Estas drogas têm como objetivo o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina e são a base do tratamento dos sintomas cognitivos em pacientes com demências hipocolinérgicas, em especial a doença de Alzheimer.<sup>62</sup> Em uma metanálise recente, a reposição colinérgica mostrou-se eficaz em reduzir a intensidade dos sintomas comportamentais e psicológicos nestes pacientes.<sup>63</sup> Entretanto, o benefício terapêutico desta estratégia isoladamente é apenas moderado. Por outro lado, um ensaio clínico recente não confirmou a maior eficácia terapêutica destas drogas para o tratamento das alterações comportamentais em pacientes com demência.<sup>64</sup>

Devido à grande heterogeneidade dos resultados dos ensaios

clínicos, os benefícios observados através das metanálises destes estudos são geralmente pequenos ou moderados. Desse modo, a indicação e o ajuste do tratamento com antipsicóticos em pacientes com demência devem ser feitos sempre de modo individual, avaliando-se o binômio risco-benefício em cada caso. A medicação deve ser iniciada sempre em doses baixas, com aumento lento e progressivo, até a atingir dose eficaz; deve-se dar preferência à monoterapia. A definição de sintomas-alvos auxilia na avaliação da eficácia do tratamento proposto, e os objetivos terapêuticos devem ser revistos periodicamente, devendo o clínico ter em mente que determinadas alterações comportamentais (como a perambulação e a manipulação fecal) apresentam resposta pobre à farmacoterapia.<sup>21,65</sup> As medicações devem ser usadas pelo menor tempo possível, sendo a sua retirada gradual. O uso de antipsicóticos deve ser reservado aos pacientes com sintomatologia comportamental e psicótica mais grave, nos quais medidas comportamentais não foram suficientes para o controle dessas alterações. Deve-se avaliar o benefício da introdução de antipsicóticos em relação ao potencial de efeitos colaterais, e as questões de segurança (principalmente o risco aumentado de eventos cerebrovasculares e de morte com o uso de antipsicóticos atípicos) devem ser discutidas com base em evidências com os pacientes ou seus responsáveis.

Baseada na advertência publicada pelo FDA, a Associação Americana de Psiquiatria Geriátrica (*American Association for Geriatric Psychiatry*, AAGP)<sup>66</sup> faz as seguintes considerações: 1) tendo em vista as evidências ainda mais limitadas sobre tratamentos farmacológicos alternativos, a AAGP não recomenda a interrupção do uso de antipsicóticos atípicos para o tratamento dos SCPDs com base puramente na advertência do FDA; 2) os clínicos devem considerar, inicialmente, os métodos não-farmacológicos, e o potencial benefício individual da prescrição de antipsicóticos atípicos; essa decisão deve ser revista periodicamente; 3) os pacientes e/ou seus responsáveis devem ser informados de que se trata de uma indicação não prevista em bula (*off-label*) e deve ser obtido o consentimento informado, esclarecendo o maior risco de eventos adversos cerebrovasculares, síndrome metabólica e mortalidade nesses pacientes.

### Conclusão

Os sintomas comportamentais nas síndromes demenciais são condições muito prevalentes e trazem grande prejuízo ao paciente e sobrecarga adicional ao seu cuidador. O manejo adequado destes quadros envolve primeiramente uma avaliação clínica criteriosa dos fatores associados ao seu surgimento, assim como a introdução de medidas comportamentais como a primeira opção de tratamento. Os antipsicóticos devem ser reservados para os quadros com sintomatologia mais grave e que não responderam adequadamente às medidas comportamentais. O risco de eventos adversos graves, principalmente de eventos cerebrovasculares e morte, deve ser sempre analisado criteriosamente nesta população.

Os dados apresentados nesta revisão sistemática basearam-se em trabalhos selecionados da literatura médica que atenderam aos critérios metodológicos de inclusão (vide 'Método'); naturalmente, outros estudos disponíveis na literatura, mas que não foram incluídos nesta revisão, podem conter informações de natureza clínica relevantes para a compreensão do problema. Recomenda-se que a opinião final dos leitores seja fundamentada também com base nesses estudos, entre os quais se encontram revisões anteriores da literatura, relatos de casos e observações clínicas de pequenas séries de pacientes.



## Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Orestes V. Forlenza	FMUSP	---	---	---	---	---	---
Eric Cretaz	FMUSP	---	---	---	---	---	---
Breno Sattler Diniz	FMUSP	---	---	---	---	---	---

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: FMUSP = Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para mais informações, consultar as Instruções aos autores.

## Referências

- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
- Tatsch MF, Bottino CMC, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, Scalco AZ, Louzã MR. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):438-45.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-14.
- Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(9):1078-81.
- Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(11):1043-53.
- Gilley DW. Are behavioral and psychological symptoms of dementia associated with mortality in Alzheimer disease? *Int Psychogeriatr*. 2000;12(Suppl 1):63-6.
- Plati MC, Covre P, Lukasova K, Macedo EC. Depressive symptoms and cognitive performance of the elderly: relationship between institutionalization and activity programs. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):118-21.
- Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of older people in Canada: testing multifactorial definition of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(5):578-82.
- Donaldson C, Tarrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(4):248-56.
- Folquitto JC, Bustamante SE, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, Jacob Filho W, Litvoc J, Bottino CM. The Bayer - Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):350-3.
- Ballard CG, Eastwood C, Gahir M, Wilcock G. A follow-up study of depression in the carers of dementia sufferers. *BMJ*. 1996;312(7036):947.
- Arriola E, Ignacio Diago J, Antonio Burón J, Gallego R; Spanish Risperidone in Dementia Study Group. Open-label, observational study of the effects of risperidone on the behavioral and psychological symptoms of dementia and caregiver stress in the community setting. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3(1):8-16.
- Frank L, Kleinman L, Ciesla G, Rupnow MF, Brodaty H. The effect of risperidone on nursing burden associated with caring for patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1449-55.
- Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995;8(6):429-31.
- Berrios GE. Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. Historical and clinical aspects. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;(4):11-6.
- Sultzer DL. Psychosis and antipsychotic medications in Alzheimer's disease: clinical management and research perspectives. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):78-90.
- McKeith, IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien, JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londo E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M, for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*. 1996;47(4):876-83
- Cohen-Mansfield J, Marx M, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol*. 1989;44(3):M77-M84.
- Koss E, Weiner M, Ernesto C, Cohen-Mansfield J, Ferris SH, Grundman M, Schafer K, Sano M, Thal LJ, Thomas R, Whitehouse PJ. Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(Suppl 2):S45-50.
- Rayner AV, O'Brien JG, Shoenbachler B. Behavioral disorders of dementia: recognition and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;73(4):647-52.
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, Mayeux R. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1512-20.
- Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE, Foster NL, Schneider LS, Sano M, Whitehouse P, Tariot P, Mellow AM, Auchus AP, Grundman M, Thomas RG, Schafer K, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. 2000;55(9):1271-78.
- Steele C, Lucas MJ, Tune L. Haloperidol versus thioridazine in the treatment of behavioral symptoms in senile dementia of the Alzheimer's type: preliminary findings. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(6):310-12.
- Lovett WC, Stokes DK, Taylor LB, Young ML, Free SM, Phelan DG. Management of behavioral symptoms in disturbed elderly patients: comparison of trifluoperazine and haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(6):234-36.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(5):553-63.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(3):132-91.
- Kurz A, Schwalen SS, Schmitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *Int Psychogeriatr*. 2005;17(4):605-16.
- Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, Kraxberger E, Haushofer M. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11):894-900.
- Laks J, Engelhardt E, Marinho V, Rozenental M, Souza FC, Bacaltchuk J, Stoppe A Jr, Ferreira RC, Bottino C, Scalco M. Efficacy and safety of risperidone oral solution in agitation associated with dementia in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(4):859-64.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and

- behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):107-15.
32. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):134-43.
  33. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53(5):946-55.
  34. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, Lehman DL, Dossenbach M, Degenhardt EK, Breier A. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(8):722-30.
  35. Chan WC, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li SW, Chiu HF. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(12):1156-62.
  36. Suh GH, Son HG, Ju YS, Jcho KH, Yeon BK, Shin YM, Kee BS, Choi SK. A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(5):509-16.
  37. Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlik D, Weiner MF. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):726-30.
  38. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(5):475-84.
  39. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitani SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):968-76.
  40. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, Young CA, Lehman DL, Breier A. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):115-26.
  41. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R; Olanzapine-Haloperidol in Dementia Study group. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):1-8.
  42. Onor ML, Saina M, Aguglia E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2006;21(6):448-53.
  43. Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):128-30.
  44. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, Williams-Hughes C. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(9):767-76.
  45. 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. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(5):507-16.
  46. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1525-38.
  47. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar JL, Miller EA, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Lebowitz BD, Rabins P, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS. Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(11):1259-68.
  48. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, Iwamoto T. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):463-67.
  49. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, Forbes A. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(11):918-31.
  50. Rocha FL, Hara C, Ramos MG, Kascher GG, Santos MA, de Oliveira Lança G, Magalhães Scoralick F. An exploratory open-label trial of ziprasidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):445-48.
  51. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(3):191-210.
  52. Yury CA, Fisher JE. Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. *Psychother Psychosom*. 2007;76(4):213-8.
  53. FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Available from <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm> Accessed January 14, 2008.
  54. Dear Healthcare Professional. Health Canada Health Products and Food Branch. Available from [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-Department/risperdal1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-Department/risperdal1_e.html). Accessed January 14, 2008.
  55. Dear Healthcare Professional. Health Canada Health Products and Food Branch [on-line]. Available from [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-Department/zyprexa\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-Department/zyprexa_hpc_e.html). Accessed January 14, 2008.
  56. Food and Drug Administration. 2004 Safety Alert: Risperdal (risperidone) [on-line]. Available at [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/risperdal.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/risperdal.htm) Accessed January 14, 2008.
  57. Herrmann N, Mandani M, Lanctot K. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1113-5.
  58. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med*. 2005;165(6):696-701.
  59. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SL, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330(7489):445.
  60. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD003476.
  61. 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(15):1934-43.
  62. Burns A, O'Brien J; BAP Dementia Consensus Group, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, Feldman H, Ford G, Knapp M, McCaddon A, Iliffe S, Jacova C, Jones R, Lennon S, McKeith I, Orgogozo JM, Purandare N, Richardson M, Ritchie C, Thomas A, Warner J, Wilcock G, Wilkinson D; British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006;20(6):732-55.
  63. 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;289(2):210-6.
  64. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns AS, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindsay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, Jones RW, DeCesare J, Rodger M. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1382-92.
  65. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(2):354-61.
  66. American Association for Geriatric Psychiatry. 2005 Comment on the U.S. Food and Drug Administration's (FDA) advisory on off-Label use of atypical antipsychotics in the elderly [on-line]. Available at [http://www.aagponline.org/prof/antipsychstat\\_0705.asp](http://www.aagponline.org/prof/antipsychstat_0705.asp). Accessed March 17, 2008.