UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

MICHELI CRISTINA SIPIONI

EFETIVIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS DAS DEMÊNCIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Fortes Villas Boas

Botucatu
2025

MICHELI CRISTINA SIPIONI

EFETIVIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS DAS DEMÊNCIAS: revisão sistemática

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-graduação Profissional em Pesquisa Clínica.

Linha de Pesquisa do Projeto: Avaliação de Tecnologias de Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Fortes Villas Boas

Botucatu

2025

.

S618e

Sipioni, Micheli Cristina
Efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais das demências : revisão sistemática / Micheli Cristina Sipioni. -- Botucatu, 2025
81 p. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Paulo José Fortes Villas Boas

1. demência. 2. sintomas psicológicos e comportamentais da demência. 3. antipsicóticos. 4. revisão sistemática. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MICHELI CRISTINA SIPIONI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 dias do mês de junho do ano de 2025, às 8h30min, no(a) Central de Aulas da FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MICHELI CRISTINA SIPIONI, intitulada **Efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais das demências: Revisão sistemática**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. JULIA SIMÕES CORRÊA GALENDI (Participação Virtual) do(a) Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MAYRA SOUZA BOTELHO (Participação Virtual) do(a) Botucatu/SP. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS

A Deus, minha família, amigos
e professores da Faculdade de Medicina de Botucatu.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de toda sabedoria, agradeço pelo dom da vida, pelas oportunidades concedidas e pelo privilégio de realizar este mestrado. A Ele, Mestre dos Mestres, minha eterna gratidão por me fortalecer e capacitar ao longo desta trajetória.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo José Fortes Villas Boas, expresso meus mais sinceros agradecimentos. Sua postura ética, humana e profissional é uma verdadeira inspiração. Sinto-me profundamente honrada por tê-lo conhecido graças à indicação de uma grande amiga e por ter tido a oportunidade de aprender sob sua orientação. Agradeço por sua paciência, disponibilidade, atenção cuidadosa e apoio constante — sempre permeados por empatia e generosidade. Foi, sem dúvida, um dos grandes responsáveis por despertar em mim o interesse pela pesquisa.

Estendo meus agradecimentos a todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Por meio das aulas, encontros acadêmicos e constante disponibilidade para orientação, contribuíram de forma essencial para minha formação e para a construção deste trabalho.

À bibliotecária Marlucci Betini, agradeço a colaboração técnica na elaboração e execução das estratégias de busca nas bases de dados, etapa fundamental para o desenvolvimento desta revisão sistemática.

À banca examinadora de qualificação e defesa, registro minha sincera gratidão pelas contribuições valiosas, pelas observações criteriosas e pelo olhar atento, que foram fundamentais para o aprimoramento deste trabalho.

À colega de profissão Ana Luiza de Freitas Silva, agradeço pela parceria ao longo desta trajetória e pela contribuição efetiva na construção deste trabalho, sempre marcada por dedicação, responsabilidade e comprometimento.

À minha família, e de maneira especial aos meus pais, Wilson e Rita, meus irmãos, Júnior e Tiago, minha cunhada Selma e meus sobrinhos, Neto, Pedro e Eloá, agradeço por todo amor, incentivo e suporte incondicional ao longo desta jornada.

Aos amigos que estiveram ao meu lado, oferecendo apoio e tornando essa caminhada mais leve, deixo também meu sincero agradecimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), agradeço pelo apoio financeiro, por meio da concessão da bolsa CAPES – Programa

Piloto em Pesquisa Clínica (Processo nº 88887.892373/2023-00), fundamental para a viabilização desta pesquisa.

Aos meus pacientes, que foram uma das principais inspirações para o início desta jornada acadêmica, agradeço por me motivarem a buscar constante aprimoramento, com o objetivo de aplicar o conhecimento adquirido na prática clínica e, assim, oferecer um cuidado mais qualificado e humano.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu muito obrigada.

RESUMO

Introdução: A demência é uma síndrome caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo, configurando um importante problema de saúde pública. Estima-se que, em 2019, 57 milhões de pessoas viviam com demência em todo o mundo, com projeção de aumento para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050. Os sintomas psicológicos e comportamentais (SPCD) da demência acometem até 50% dos indivíduos com essa condição, impactando negativamente sua qualidade de vida. Embora os antipsicóticos atípicos sejam frequentemente utilizados no manejo dos SPCD, seu uso ainda não é formalmente aprovado para essa indicação. **Objetivo**: Avaliar a efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos SPCD das demências e a ocorrência de eventos adversos maiores e mortalidade. **Métodos**: Esta revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi conduzida conforme as diretrizes da Colaboração Cochrane e reportada de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA). Foram incluídos estudos que compararam antipsicóticos atípicos — olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona, disponibilizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para esquizofrenia refratária — com placebo ou nenhuma intervenção, em pacientes com diagnóstico de demência. Os desfechos avaliados foram: controle dos SPCD, mortalidade e eventos adversos não fatais menores. A busca foi realizada nas bases CINAHL, CENTRAL, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SciELO, SCOPUS e Web of Science. A seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação do risco de viés foram realizadas por dois revisores. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta RoB 2, e a certeza da evidência pelo sistema Grading of Recomendations Assessment, Development, and Evaluation. Resultados: Foram incluídos quatro estudos, totalizando 994 participantes. Na avaliação do risco de viés dois estudos foram classificados com algumas preocupações, um com alto risco e outro com baixo risco. Observou-se redução dos SPCD segundo os escores da Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) (diferença média: -2,44; IC 95%: -4,57 a -0,30; p = 0,03), com certeza da evidência muito baixa. Em contrapartida, com base na Neuropsychiatric Inventory – NPI (Inventário Neuropsiquiátrico), não se observou diferença estatisticamente significativa (diferença média: -13,90; IC 95%: -27,96 a 0,16; p = 0,05), também com certeza da evidência muito baixa. Não foram encontradas

diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de quedas (RR: 1,10; IC 95%: 0,74–1,62), infecção do trato urinário (RR: 0,95; IC 95%: 0,50–1,79) e mortalidade (RR: 2,16; IC 95%: 0,59–7,88), classificados como de baixa ou muito baixa certeza da evidência. **Conclusão**: Com base nas evidências obtidas, os antipsicóticos atípicos podem contribuir para o controle dos SPCD, embora os resultados sejam limitados e inconsistentes. Não houve diferença significativa na ocorrência de eventos adversos (quedas, infecção do trato urinário e mortalidade) entre os grupos avaliados. Esses achados reforçam a importância de decisões clínicas individualizadas, pautadas na avaliação cuidadosa da relação entre riscos e benefícios.

Palavras-chave: Demência; sintomas psicológicos e comportamentais da demência; antipsicóticos; revisão sistemática.

ABSTRACT

Background: Dementia is a syndrome characterized by progressive cognitive decline and represents a significant public health issue. In 2019, an estimated 57 million people were living with dementia worldwide, with projections rising to 78 million by 2030 and 139 million by 2050. Psychological and behavioral symptoms of dementia (PBSD) affect up to 50% of individuals with this condition, negatively impacting their quality of life. Although atypical antipsychotics are frequently used to manage PBSD, their use has not been formally approved for this indication. **Objective**: To evaluate the effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), as well as the occurrence of major adverse events and mortality. **Methods**: This systematic review of randomized controlled trials was conducted following the Cochrane Collaboration guidelines and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA). We included studies comparing atypical antipsychotics—olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, and ziprasidone (as listed in the Brazilian Ministry of Health's Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for treatment-resistant schizophrenia)—with placebo or no intervention, in patients diagnosed with dementia. The outcomes assessed were PBSD control, mortality, and non-serious adverse events. Searches were performed in the following databases: CINAHL, CENTRAL, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SciELO, SCOPUS, and Web of Science. Study selection, data extraction, and risk of bias assessment were performed independently by two reviewers. Risk of bias was assessed using the RoB 2 tool, and certainty of evidence was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. Results: Four studies were included, totaling 994 participants. Regarding risk of bias, two studies were rated as having some concerns, one as high risk, and one as low risk. A reduction in PBSD was observed according to the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (mean difference: -2.44; 95% CI: -4.57 to -0.30; p = 0.03), with very low certainty of evidence. In contrast, no statistically significant difference was found based on the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (mean difference: -13.90; 95% CI: -27.96 to 0.16; p = 0.05), also with very low certainty. No significant differences were found in the occurrence of falls (RR: 1.10; 95% CI: 0.74–1.62), urinary tract infections (RR: 0.95; 95% CI: 0.50–1.79), or mortality (RR: 2.16; 95% CI: 0.59–7.88), all rated as low or very

low certainty of evidence. **Conclusion**: Based on the available evidence, atypical antipsychotics may contribute to PBSD management; however, the findings are limited and inconsistent. No significant differences were observed in adverse events (falls, urinary tract infections, and mortality) between the intervention and control groups. These results underscore the need for individualized clinical decision-making, guided by a careful assessment of the risk-benefit ratio.

Keywords: Dementia; psychological and behavioral symptoms of dementia; antipsychotics; systematic review.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Caracterísitcas das escalas utilizadas para avaliação dos SPCD (em ordem alfabética).....16

Quadro 2 - Descrição da estratégia de PICO a ser utilizada no presente projeto de Revisão Sistemática. Botucatu, 2017.....21

Quadro 3 - Sumário da avaliação da Certeza da evidência. Antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona) comparados a placebo ou nenhuma intervenção em indivíduos idosos com demência.....36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....29
Figura 2 - Classificação da qualidade dos estudos.....31
Figura 3 - Classificação da qualidade dos estudos.....31
Figura 4 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Controle de sintomas Psicológicos e Comportamentais segundo NPI (estudos ordenados alfabeticamente).....32
Figura 5 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Controle de sintomas Psicológicos e Comportamentais segundo BPRS (estudos ordenados alfabeticamente).....32
Figura 6 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: queda (estudos ordenados alfabeticamente).....33
Figura 7 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho secundário: infecção do trato urinário(estudos ordenados alfabeticamente).....33
Figura 8 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Óbito (estudos ordenados alfabeticamente).....34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACES	Agitation-Calmness Evaluation Scale
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (Escala de Avaliação de Patologia Comportamental na Doença de Alzheimer)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CGI-C	Clinical Global Impression – Change
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
DA	Doença de Alzheimer
EMBASE	Excerpta Medica Database
FAST	Functional Assessment Staging
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Confidence Interval
ITT	Intention-to-Treat
ITU	Infecção do Trato Urinário
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LOCF	Last Observation Carried Forward
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEEM	Miniexame do Estado Mental
MeSH	Medical Subject Headings
NPI	Neuropsychiatric Inventory
OLZ	Olanzapine
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomized Controlled Trial
ROB 2	Risk of Bias 2 Tool – Cochrane
RR	Risk Ratio

SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SCOPUS	Elsevier Bibliographic Database
SPCD	Sintomas Psicológicos e Comportamentais das Demências
SUS	Sistema Único de Saúde
UNESP	Universidade Estadual Paulista

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1 CAUSAS ETIOLÓGICAS DE DEMÊNCIA 14
1.2 SINTOMAS PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS RELACIONADOS À DEMÊNCIA (SCPD) 14
1.3 CARACTERÍSTICAS DOS ANTIPSICÓTICOS 17
1.4 ANTIPSICÓTICOS NO AMBITO DO SUS 19
1.5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO 19
1.6 OBJETIVO 20
2 MÉTODOS 21
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 21
2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 21
2.2.1 Critérios de Inclusão: 21
2.2.2 Critérios para diagnóstico de demência e etiologias dos quadros demenciais 22
2.2.3 Tipos de intervenção 22
2.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS 23
2.3.1 Bases de dados eletrônicas 24
2.3.2 Seleção dos Estudos 24
2.4 GESTÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS 24
2.5 VARIÁVEIS COLETADAS 25
2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS 25
2.7 MEDIDAS DE EFEITO DO TRATAMENTO 26
2.7.1 Unidade de análise 26
2.8 DADOS AUSENTES 26
2.9 AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE 26
2.10 AVALIAÇÃO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO 26
2.11 SÍNTESE DE DADOS 27
2.12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE 27
2.13 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA 27
2.14 ASPECTOS ÉTICOS 27
3 RESULTADOS 28
3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS 28

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (APÊNDICE D) 29
3.3 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS 30
3.4 RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS 32
3.4.1 Efeito das intervenções 32
2.4.2 Eventos adversos 33
3.5 SÍNTESE NARRATIVA DOS RESULTADOS NÃO META-ANALISADOS: ..34
3.6 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE).....35
4 DISCUSSÃO 42
5 LIMITAÇÕES.....43
5.1 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PARA PESQUISAS FUTURAS 44
6 CONCLUSÃO.....46
7 FINANCIAMENTO.....47
REFERÊNCIAS 48
APÊNDICE A - REGISTRO PROTOCOLO PROSPERO.....56
APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA.....68
APÊNDICE C – ESTUDOS EXCLUÍDOS E RAZÃO PARA EXCLUSÃO (EM ORDEM ALFABÉTICA, COM SUAS RESPECTIVAS REFERÊNCIAS) 72
APÊNDICE D - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (EM ORDEM ALFABÉTICA) 74

1 INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome com comprometimento cognitivo progressivo, abrangendo um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizada por uma perda progressiva da função cognitiva e a capacidade de realizar atividades de vida diárias, que pode ser acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais de diferentes tipos e severidade[1,2].

Esse quadro é considerado um grande problema de saúde global. O número de pessoas que vivem com demência em todo o mundo era estimado em 57 milhões em 2019, com projeção de aumento para 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050[3]. A prevalência da demência é de 6,5% na população do Reino Unido com idade superior a 65 anos[4]. Nos Estados Unidos, estima-se que 4,5 milhões de pessoas com mais de 65 anos vivam atualmente com Demência da Doença de Alzheimer (DA), com projeção de 13,8 milhões em 2050[5]. Uma Revisão Sistemática (RS) sugere que a prevalência de demência é menor na África Subsariana (5%) e maior na América Latina (8,5%) do que no resto do mundo[6].

De acordo com o Relatório Nacional sobre a Demência: Epidemiologia, (Re)conhecimento e Projeções Futuras, publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, a prevalência de demência no Brasil é alarmante, com 8,5% da população brasileira com 60 anos ou mais diagnosticada com a condição, o que corresponde a aproximadamente 2,71 milhões de pessoas. A prevalência da demência no país está em ascensão devido ao aumento da expectativa de vida, com projeções que indicam que, até 2050, o número de pessoas afetadas pela doença poderá crescer significativamente, atingindo cerca de 5,6 milhões de casos. No entanto, uma grande parte dos casos permanece não diagnosticada, com aproximadamente 80% dos indivíduos com demência no Brasil sem o diagnóstico formalmente reconhecido[7].

A incidência aumenta substancialmente até a idade de 85 anos. As mulheres apresentam 56% mais chances de desenvolver a Demência da Doença de Alzheimer em comparação aos homens. No entanto, quando se considera o risco de demências em geral, observa-se um equilíbrio entre os sexos. A taxa anual idade-específica aumenta de 0,1% entre 60 e 64 anos para 8,6% aos 95[8].

Os encargos de saúde pública associados à demência englobam custos diretos (como atendimentos médicos, medicamentos e hospitalizações) e indiretos (como a perda de produtividade e o impacto sobre as famílias). Quanto maior a

prevalência de demência, maiores são os custos relacionados à doença[9].

1.1 CAUSAS ETIOLÓGICAS DE DEMÊNCIA

A Doença de Alzheimer (DA) é responsável por 50% a 70% dos casos de demência, enquanto 30 a 40% são decorrentes de demência vascular (DV) e 15 a 20% de demência mista[10]. Outras causas neurodegenerativas são demências fronto-temporal (DFT) responsável por 20 a 25%, demência com corpos de Lewy (DCL) (15%) e secundária à doença de Parkinson, que corresponde a aproximadamente 3% a 5% dos casos de demência na população geral[11,12].

Existem causas reversíveis, como aquelas relacionadas com hipotireoidismo, infecções por sífilis ou HIV, hidrocefalia de pressão normal e deficiência de vitamina B12, entre outras[9].

O diagnóstico das demências envolve avaliação clínica, funcional e cognitiva, com base em critérios internacionalmente reconhecidos[1,9]. Instrumentos como o Miniexame do Estado Mental (MEEM) e a Escala de Estadiamento Funcional (FAST – Functional Assessment Staging) são amplamente utilizados como ferramentas auxiliares na prática clínica. O MEEM avalia domínios como orientação, atenção, memória, cálculo e linguagem, com pontuação máxima de 30 pontos, sendo que os escores de corte variam de acordo com a escolaridade do paciente 1. A escala FAST, por sua vez, classifica a progressão funcional da demência em estágios de 1 (ausência de comprometimento) a 7 (comprometimento funcional grave), sendo útil no monitoramento da evolução do quadro demencial[10]. Ambas as escalas são reconhecidas na literatura como parte da abordagem diagnóstica da síndrome demencial[1,9].

1.2 SINTOMAS PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS RELACIONADOS À DEMÊNCIA (SCPD)

A presença de SPCD ocorre em 50% dos pacientes demenciados e afeta a qualidade de vida do paciente e do cuidador. Estudos identificaram prevalência de até 80% dos SPCD na DA, principalmente agitação, agressividade, irritabilidade, depressão, ansiedade, apatia, distúrbios de comportamento, alterações do sono, delírios e alucinações[13–15]. Com a progressão dos sintomas cognitivos e funcionais

nos pacientes demenciados, há uma tendência ao agravamento dos sintomas neuropsicológicos[16]. Os SPCD são angustiantes para o paciente[17] e para seus cuidadores[18]. Estão associados com depressão clinicamente significativa para ambos os grupos[19] e são frequentemente a causa de institucionalização do paciente demenciado[20].

Diversas escalas clínicas têm sido amplamente utilizadas para avaliar os SPCD em pacientes com demência, especialmente no contexto de intervenções farmacológicas. Os instrumentos utilizados com suas pontuações e intepretações são conceituados a seguir e apresentados na Tabela 1.

- Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES): é empregada para mensurar os níveis de agitação e calma, possibilitando o acompanhamento da evolução clínica e da eficácia terapêutica. A pontuação da ACES varia de 1 (calmo ou sonolento) a 9 (extremamente agitado), com valores mais baixos indicando um estado de calma e valores mais altos refletindo maior agitação[21].

- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): é utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas psiquiátricos em diversas condições, como esquizofrenia e transtornos afetivos, com ênfase em manifestações como alucinações, hostilidade e mania. A BPRS é composta por 18 itens, cada um pontuado de 1 (ausente) a 7 (extremamente grave). A soma total dos escores reflete a gravidade global dos sintomas psiquiátricos, sendo que escores mais elevados indicam maior severidade dos sintomas[22].

- Clinical Global Impression – Change (CGI-C) fornece uma medida global da mudança clínica observada. O CGI-C é avaliado em uma escala de 1 (muito melhorado) a 7 (muito piorado), com valores mais baixos indicando melhora clínica e valores mais altos indicando piora do quadro[23].

- Neuropsychiatric Inventory (NPI) é uma ferramenta amplamente validada para a avaliação de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência, cobrindo 12 domínios, entre eles delírios, alucinações e agitação. A pontuação do NPI resulta da multiplicação entre a frequência (0–4) e a gravidade (1–3) de cada sintoma, com escores totais variando de 0 a 144. Escores mais altos indicam maior gravidade e frequência dos sintomas neuropsiquiátricos[24].

- Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) foi desenvolvida especificamente para mensurar alterações comportamentais na Demência da Doença de Alzheimer (DA), com foco em aspectos como agressividade, insônia e agitação noturna. Cada um dos 7 itens é pontuado de 0 (ausente) a 3 (grave),

com a soma total indicando a gravidade dos distúrbios comportamentais associados à DA[25].

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) é voltada para a avaliação de sintomas positivos, negativos e gerais da esquizofrenia, sendo útil na análise da resposta terapêutica em contextos psiquiátricos. A escala consiste em 30 itens, dos quais 7 avaliam sintomas positivos, 7 sintomas negativos e 16 sintomas gerais. Cada item é pontuado de 1 (ausente) a 7 (extremo), com valores mais altos refletindo maior severidade dos sintomas [26].

- Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) avalia especificamente agitação em idosos com demência, considerando comportamentos como agressividade, vocalizações disruptivas e resistência ao cuidado. A pontuação é baseada na frequência de ocorrência dos comportamentos, variando de 1 (nunca) a 7 (várias vezes por hora). Escores mais altos indicam maior nível de agitação[27].

O manejo dos SPCD deve ser realizado com a mesma dedicação e atenção dispensadas ao tratamento dos sintomas cognitivos. Esse manejo envolve, inicialmente, a exclusão de causas precipitantes, como delirium, dor, impactação fecal, déficits sensoriais e infecções. Em seguida, são adotadas intervenções não farmacológicas. Contudo, em muitos casos, torna-se necessário introduzir um tratamento medicamentoso, sendo os antipsicóticos considerados a abordagem de primeira linha [28,29,30].

Quadro 1 - Caracterísitcas das escalas utilizadas para avaliação dos SPCD (em ordem alfabética)

Escala	Forma de pontuação	Interpretação
ACES[21]	Varia de 1 (calmo ou sonolento) a 9 (extremamente agitado)	Avalia o grau de sedação. Valores mais baixos indicam um estado de calma e os mais altos refletem maior agitação
BEHAVE-AD[25]	Itens sobre sintomas comportamentais (0–3 por item)	Avalia gravidade de sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer (DA)
BPRS[22]	18 itens avaliados de 1 a 7	Avalia sintomas psicóticos e comportamento geral. Escores mais altos indicam maior severidade

Escala	Forma de pontuação	Interpretação
CGI-C[23]	Escala de 7 pontos (1 = muito melhorado; 7 = muito piorado)	Avalia a impressão clínica global de mudança do paciente. Valores mais baixos indicam melhora clínica e vice-versa
CMAI[27]	Escala de frequência para 29 comportamentos agitados (1 a 7)	Escores mais altos indicam maior nível de agitação
NPI[24]	Frequência (0-4) × severidade por domínio (1-3)	Avaliação de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com demência, em 12 domínios. Escores mais altos indicam maior gravidade e frequência dos sintomas
PANSS[26]	30 itens em 3 subescalas: sintomas positivos, negativos e gerais	Avalia gravidade da psicose (esquizofrenia, demência, etc.). Valores mais altos refletem maior severidade dos sintomas

Fonte: dados da pesquisa

1.3 CARACTERÍSTICAS DOS ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos, também denominados neurolépticos, constituem uma classe de fármacos amplamente utilizada no tratamento de diversas condições neuropsiquiátricas. Dentre suas principais indicações clínicas estão: transtornos psicóticos, como a esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtornos do humor com características psicóticas e para SCPD[31].

De acordo com a revisão sistemática conduzida por Seitz *et al.* (2017)[32], a prevalência global do uso de antipsicóticos em indivíduos com demência foi estimada em 27,5%, com variações significativas conforme o ambiente de cuidado. Em instituições de longa permanência, essa prevalência chegou a 37,5%, enquanto em contextos comunitários foi de 12,3%. O uso dessas medicações mostrou-se proporcional à gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos, alcançando 45,1% nos casos mais avançados. Embora o estudo não estratifique os dados por tipo específico de demência, destaca-se a ampla prescrição de antipsicóticos atípicos — como

risperidona, olanzapina e quetiapina — em detrimento dos típicos, devido ao perfil mais favorável de tolerabilidade[32].

Apesar da alta prevalência do uso de antipsicóticos em Instituições de Longa Permanência (ILP), frequentemente a prescrição é realizada de maneira inadequada, com pouca monitoração e, em muitos casos, sem a devida avaliação dos riscos associados, como efeitos adversos graves e aumento da mortalidade[33].

Farmacologicamente, os antipsicóticos são classificados em duas categorias principais: antipsicóticos típicos (ou de primeira geração) e antipsicóticos atípicos (ou de segunda geração). Essa distinção fundamenta-se em diferenças nos perfis farmacodinâmicos e nos efeitos adversos predominantes de cada grupo. Entre os antipsicóticos típicos mais utilizados na prática clínica destacam-se o haloperidol, a levomepromazina e a clorpromazina. Entre os atípicos, encontram-se a risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, aripiprazol e ziprasidona[31,34].

O principal mecanismo de ação dos antipsicóticos envolve o bloqueio dos receptores dopaminérgicos do subtipo D2 no sistema nervoso central, o que resulta na redução da hiperatividade dopaminérgica, especialmente na via mesolímbica. Essa via está intimamente associada à manifestação dos sintomas positivos das psicoses, como delírios e alucinações[31,34].

Os antipsicóticos típicos, ou de primeira geração, apresentam elevada afinidade pelos receptores D2, promovendo eficácia clínica, porém com alta propensão ao desenvolvimento de efeitos adversos extrapiramidais, em decorrência do bloqueio da via nigroestriatal. Já os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, atuam não apenas como antagonistas dos receptores D2, mas também como antagonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT2A. Essa característica farmacodinâmica está relacionada a uma menor incidência de sintomas extrapiramidais e à potencial melhora de sintomas negativos, observada em alguns quadros psicóticos[31].

Pacientes idosos apresentam maior suscetibilidade às reações adversas dos antipsicóticos, devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas ao envelhecimento[35]. O uso de antipsicóticos nessa população pode estar associado a efeitos adversos clínicos significativos, incluindo aumento do risco de quedas, sedação, parkinsonismo[3] (manifestado por acatisia, bradicinesia, rigidez muscular, tremores de extremidades e discinesia tardia), comprometimento do bem-estar[36], isolamento social, declínio cognitivo acelerado[37], prolongamento do intervalo

QT[38], reações de hipersensibilidade severas[39] e maior risco de acidente vascular cerebral[40].

Os antipsicóticos típicos, em comparação com os atípicos, apresentam maior risco de efeitos adversos extrapiramidais. Já os antipsicóticos atípicos, embora apresentem menor incidência de sintomas motores, estão associados a um risco aumentado de efeitos metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia e intolerância à glicose, especialmente com o uso prolongado[31,34].

1.4 ANTIPSICÓTICOS NO AMBITO DO SUS

No Sistema Único de Saúde (SUS), os antipsicóticos são disponibilizados através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para esquizofrenia[41,35], incluindo tanto antipsicóticos da segunda geração (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona) quanto os de primeira geração (típicos). Entre esses, o haloperidol (comprimidos, solução oral e decanoato) é formalmente citado no protocolo. Outros típicos — clorpromazina, levomepromazina, flufenazina e tioridazina — também são disponibilizados via SUS e utilizados na prática clínica, especialmente em atenção básica, embora não estejam ainda padronizados no CEAF para esquizofrenia[31].

1.5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os antipsicóticos atípicos são amplamente utilizados na prática clínica para o manejo dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência (SPCD), conforme relato de diversos autores[29,30,31,32,33,34,41]. Contudo esses medicamentos não possuem aprovação formal para essa indicação, sendo frequentemente prescritos de forma off-label.

Os antipsicóticos atípicos vêm sendo priorizados na prática clínica em relação aos típicos, devido ao menor risco de efeitos extrapiramidais, como parkinsonismo e discinesia tardia, especialmente em idosos frágeis[46], apesar de seu perfil de eventos adversos — como sedação, efeitos metabólicos e risco cardiovascular[29, 57,98].

Contudo, o custo mais elevado dos antipsicóticos atípicos, em comparação

aos típicos, constitui uma barreira adicional à sua prescrição ampla, sobretudo no sistema público de saúde e em populações economicamente vulneráveis[50]. Tal disparidade reforça a importância de avaliar com precisão não apenas a eficácia clínica, mas também a efetividade e segurança desses medicamentos no contexto da saúde pública brasileira.

Diante desse panorama, esta revisão sistemática se justifica pela necessidade de consolidar, de forma metodologicamente rigorosa, as evidências disponíveis sobre a efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos SPCD. A proposta visa não apenas subsidiar a tomada de decisão clínica com base em evidências, mas também oferecer subsídios para futuras diretrizes, políticas públicas e decisões regulatórias mais alinhadas à realidade da população brasileira com demência.

1.6 OBJETIVO

Avaliar a efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos SPCD das demências e a ocorrência de eventos adversos maiores e mortalidade.

2 MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esta revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados foi conduzido adotando-se as diretrizes e normatizações da Colaboração Cochrane[41] e foi reportada de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)[42]. O protocolo foi registrado na plataforma de registros de revisões sistemáticas International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número CRD42024625627 (Apêndice A).

A pergunta de pesquisa “Qual a efetividade dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais das demências?” foi desenvolvida com base no acrônimo PICO (P: Paciente, I: Intervenção, C: Comparação, O: Desfecho), conforme o quadro 1.

Quadro 2 - Descrição da estratégia de PICO a ser utilizada no presente projeto de Revisão Sistemática. Botucatu, 2017.

P	Pessoas com demência
I	Uso de antipsicóticos atípicos
C	Placebo ou nenhuma intervenção
O	Primários: Controle dos sintomas psicológicos e comportamentais das demências, incidência de eventos adversos não-fatais maiores e mortalidade. Secundários: Visitas à unidade de emergência, internação hospitalar e incidência de eventos adversos não-fatais menores.

Fonte: dados da pesquisa

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

2.2.1 Critérios de Inclusão:

Tipos de estudos: Ensaios clínicos randomizado (ECR), duplo cego ou não, controlado com placebo ou nenhuma intervenção, publicados.

Tipos de participantes: pessoas, independente do sexo, com diagnóstico

de demência de qualquer etiologia, vivendo na comunidade ou institucionalizadas, com contato regular (mais que uma vez por semana) com cuidador.

2.2.2 Critérios para diagnóstico de demência e etiologias dos quadros demenciais

a) Diagnóstico clínico de demência[1,43];
b) Demência da Doença de Alzheimer usando qualquer critério comumente utilizado (por exemplo NINCDS ADRDA43-46, CID-10, DSM IV, DSM-V, CAMCOG);
c) Demência Vascular [47-49];
d) Demência Fronto-temporal[50];
e) Demencia por Corpos de Lewy[11,51];
f) Demência secundária à doença de Parkinson[11,12].

2.2.3 Tipos de intervenção

Uso de antipsicóticos atípicos - olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona – todos disponibilizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Esquizofrenia Refratária[35] em qualquer dose ou frequência de administração.

Duração mínima do tratamento: qualquer tempo.

Comparação: Uso de placebo ou nenhuma intervenção.

Desfechos: Foram incluídos os estudos que relataram pelo menos uma das medidas de resultados clínicos.

2.2.3.1 Desfechos primários

1) Controle dos SPCD: observado o número de pacientes que apresentou controle dos SPCD, em cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo. Os SPCD avaliados foram: Delírios, alucinações, distúrbios do sono, apatia, agitação, irritabilidade, agressividade e depressão. Os intrumentos para avaliação dos SPCD foram: NPI, BPRS, CGI-C, CMAI, PANSS, ACES e BEHAVE-AD.

2) Incidência de eventos adversos não-fatais maiores como quedas,

eventos cardiovascular e cerebrovascular: número de eventos adversos não-fatais para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo.

3) Mortalidade: número de pacientes que evoluiu para óbito para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo.

2.2.3.2 Desfechos secundários

1) Visitas à unidade de emergência: número de pacientes que buscou unidade de emergência para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo;

2) Internação hospitalar: número de pacientes que necessitou de internação hospitalar para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo;

3) Incidência de eventos adversos não-fatais menores (que não quedas, eventos cardiovascular e cerebrovascular): número de eventos adversos não-fatais para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo.

2.2.4 Critérios de Exclusão

1) Indivíduos que não possuiam diagnóstico etiológico definido para demência, incluindo as seguintes etiologias: Demência da doença de Alzheimer, demência vascular, demência mista, demência por corpos de Lewy, demência secundária à doença de Parkinson ou demência frontotemporal.

2) Uso de psicotrópicos distintos dos antipsicóticos atípicos que estão padronizados no SUS: olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona.

3) Estudos cujos desfechos não estavam alinhados aos objetivos propostos na presente revisão.

4) Tipos de estudos que não eram ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos ou abertos.

2.3 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

2.3.1 Bases de dados eletrônicas

Estratégias de busca foram criadas para os principais bancos de dados eletrônicos de saúde: CINAHL (1982 a 2023), Controlled Clinical Trials of Cochrane Collaboration – CENTRAL (2023), EMBASE (por Elsevier, 1980 a 2023), LILACS (por Virtual Health Library, 1982 a 2023), Medline (por PUBMED, 1966 a 2023), SCIELO (2002 a 2023), SCOPUS (1980 a 2023) e Web of Science (1980 a 2023).

As estratégias de busca para cada base de dados podem se encontradas no Apêndice B. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma de publicação.

2.3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os arquivos provenientes de cada base de dados foram exportados para o software Rayyan, onde os estudos foram selecionados em duas fases[52].

Na Fase 1, os resumos, encontrados pelas estratégias de buscas nas bases, foram avaliados por dois revisores independentes (MCS e ALFS), que identificaram, pela leitura do título e abstract, se os manuscritos preenchiam os critérios de elegibilidade.

Os casos de dúvidas foram avaliados por um terceiro revisor (PJFVB) e os que permaneceram como dúvidas, foram discutidos em reunião de consenso entre os revisores, com leitura do artigo completo, sempre que necessário.

Na Fase 2, os artigos foram analisados em um formulário padronizado onde foram registrados o título do artigo, o PMID/DOI, autoria, ano de publicação e revista e SIM (se o artigo contempla as informações previstas nos critérios de elegibilidade), NÃO ou “?” (nos casos em que as informações do título e abstract foram insuficientes para o revisor definir pela inclusão ou exclusão).

2.4 GESTÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos incluídos, foram extraídos independentemente por dois revisores (MCS e PJFVB), usando formulário normatizado, para minimizar o risco de erro ao extrair dados e para garantir que os mesmos dados fossem gravados para cada estudo. O formulário foi previamente testado em um piloto. Sempre que foi necessário, os investigadores principais de ensaios selecionados foram contatados por e-mail, para fornecer informações adicionais e relevantes, quando não estavam

disponíveis no manuscrito completo.

2.5 VARIÁVEIS COLETADAS

Os desenhos dos estudos, características dos participantes, caracterização da intervenção(s) e da comparação, foram extraídos de cada um dos estudos incluídos.

Os desfechos dicotômicos foram extraídos como números de participantes que experimentaram os resultados em cada grupo e o total da amostra para intervenção e comparação. Para os resultados contínuos foram extraídas as médias aritméticas e desvios padrão para cada grupo de tratamento, juntamente com os números de participantes em cada grupo. Divergências sobre dados extraídos foram resolvidas por consenso e um revisor independente foi consultado nos casos de desacordos persistentes.

2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação do risco de viés dos desfechos primários foi realizada por dois revisores (MCS e PJFVB) de modo independente por meio da ferramenta revisada RoB 2[41].

Foram avaliados os seguintes domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização, (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas, (3) viés por dados faltantes do desfecho, (4) viés na mensuração do desfecho e (5) viés na seleção dos resultados reportados.

Cada um destes critérios foi avaliado em pares, independentemente e julgado explicitamente aplicando: (1) baixo risco de viés; (2) alto risco de viés; ou (3) algumas preocupações. As divergências entre os autores sobre o risco de viés foram resolvidas por consenso.

2.7 MEDIDAS DE EFEITO DO TRATAMENTO

Os desfechos dicotômicos foram apresentados como a relação de risco com intervalos de confiança de 95%. Para os desfechos contínuos, empregou-se a diferença de médias, e a síntese dos dados foi realizada por modelo de efeito aleatório, considerando a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos.

2.7.1 Unidade de análise

A unidade apropriada de análise foi pelo indivíduo, ao invés de hospital, instituição ou centro. Em estudos com vários grupos de intervenções, foram incluídos apenas os grupos que atendiam aos critérios de elegibilidade.

2.8 DADOS AUSENTES

Os investigadores de ensaios clínicos com dados ausentes ou informações pouco claras (por exemplo, claro risco de viés) foram contatados por e-mail.

A análise utilizada foi a intenção de tratar (ITT), em que os resultados avaliados foram de acordo com a intervenção para a qual os sujeitos foram alocados pela randomização.

2.9 AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE

A heterogeneidade foi avaliada por inspeção visual do forest plot, identificada pelo teste Q de Cochran e quantificada pelo índice I2. Os valores do I2 foram interpretados de acordo com a orientação da colaboração Cochrane[53], como segue:

- 0 a 40: pode não ser importante;
- 30 a 60: pode representar a heterogeneidade moderada;
- 50-90: pode representar considerável heterogeneidade;
- 75-100: considerável heterogeneidade.

2.10 AVALIAÇÃO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Foi construído *funnel plot* para identificar evidências de viés de publicação.

2.11 SÍNTESE DE DADOS

Os dados foram agrupados em meta-análise utilizando o software estatístico Review Manager ® (RevMan Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2014).

Foram utilizados modelos de efeito randômico para a síntese de dados baseado em virtude de heterogeneidade clínica ou metodológica.

Os dados foram plotados utilizando o risco relativo (RR) para resultados dicotômicos e diferença de médias (DM) para resultados contínuos.

2.12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

As análises de sensibilidade também foram executadas para explorar as diferenças entre os modelos (efeito fixo versus efeito aleatório) para o pool de dados onde houve heterogeneidade. Além disso, foram efetuadas estas análises para ensaios com dados não esclarecidos.

2.13 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada de acordo com a abordagem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Os domínios de risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão foram classificados como “não grave”, “grave” ou “muito grave”. Para as classificações “grave” e “muito grave”, foi adicionada uma justificativa explicando o julgamento realizado. O GRADE foi aplicado para cada desfecho do estudo. A Tabela de Sumário dos Achados (Summary of Findings) foi elaborada utilizando o software online GRADEpro GDT (Grupo de Trabalho GRADE, Universidade McMaster) [54,55].

2.14 ASPECTOS ÉTICOS

Em conformidade com a Resolução no 510 de 7 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde, por se tratar de revisão sistemática de literatura, esta pesquisa não tem necessidade de submissão e aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

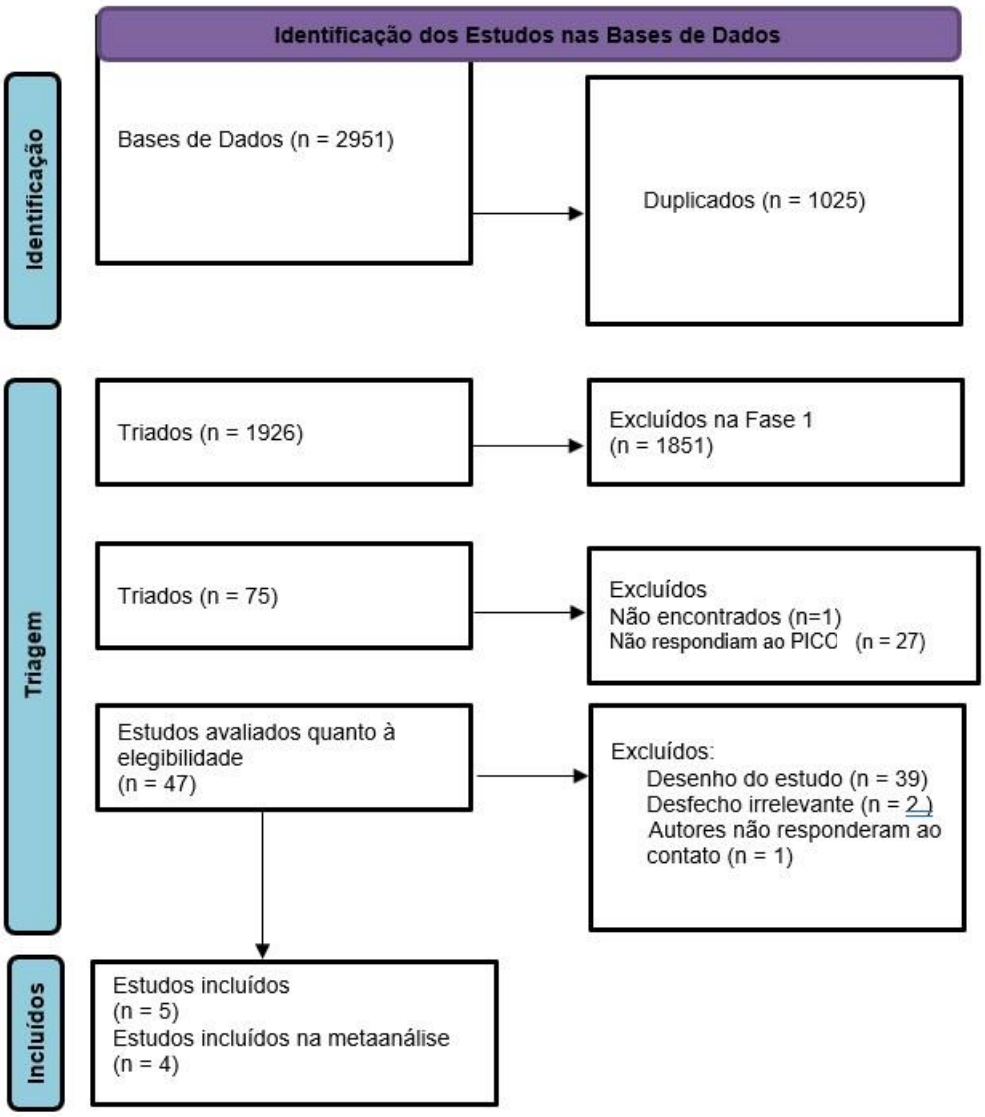
A busca eletrônica foi conduzida nas principais bases de dados de saúde, com o objetivo de identificar todos os estudos relevantes que atendessem aos critérios de elegibilidade. Foram identificados, ao todo, 2.351 registros, dos quais 1.926 foram selecionados para revisão. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Os registros foram distribuídos da seguinte forma por base de dados: 1.242 estudos na Medline, 97 estudos na base Controlled Clinical Trials da Cochrane Collaboration, 421 estudos na EMBASE, nenhum estudo na LILACS, 17 estudos na SCIELO, 276 estudos na Web of Science, 286 estudos na CINAHL e 612 estudos na SCOPUS.

Após a triagem de títulos e resumos por dois revisores, 1851 foram excluídos, restando, 75 registros. Desses, 27 estudos não correspondiam à questão PICO e um estudo não foi localizado, restando dessa forma 47 estudos para leitura de textos completos.

Durante a leitura na íntegra, 42 estudos foram excluídos[57–97] (detalhes podem ser consultados no Apêndice C). A principal razão para a exclusão foi o tipo do estudo: Trinta e nove não eram ECR[57–83,85– 89,92–97]; dois não avaliavam os desfechos de interesse [84,91]; um foi excluído, devido à ausência de resposta dos autores[90]; e um estudo apresentava dois relatos sobre os mesmos dados[57]. Dessa forma, quatro estudos foram incluídos na revisão.

Figura 1 - PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)[42]



Fonte: Adaptado de [42]

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (APÊNDICE D)

Os estudos incluídos avaliaram 994 pacientes (sendo 636 pacientes intervenção e 358 pacientes controle) dos repectivos locais: Austrália, Canadá, Estados Unidos da América, Europa, Romênia, Rússia. A idade média dos pacientes variou de 54 a 97 anos e o tempo de acompanhamento variou de 24 horas a 36 semanas. Dois estudos recrutaram pacientes com demência da Doença de Alzheimer em ambulatórios[98,29]. Um estudo analisou pacientes com demência da Doença de Alzheimer e demência mista (Demência da doença de Alzheimer e

Demência Vascular) em uma Instituição de Longa Permanência (ILP)[57]. Já outro estudo avaliou pacientes com Demência da Doença de Alzheimer, demência vascular e demência Mista em ILP ou internação hospitalar[99].

Os critérios diagnósticos utilizados para avaliação do déficit cognitivo variaram entre os estudos, sendo utilizados: Imagens cerebrais estruturais[29]; Mini exame do estado mental (MEEM)[98,29,57] e Escala de avaliação funcional (FAST)[57].

Os SPCD foram avaliados segundo as escalas: NPI [29,98]; BPRS [29,98,99]; CGI-C[29,57,99]; BEHAVE-AD[57]; PANSS[99]; CMAI[57] e ACES[99].

Dentre os estudos incluídos, os antipsicóticos avaliados foram: Quetiapina (25 mg ou 50 mg), olanzapina (2,5 mg ou 5,0 mg) e risperidona (0,5 mg e 1 mg) administrados via oral[29]; aripiprazol (2 mg, podendo ter sido titulada a dose para 5,10,15 mg/dia)[98]; risperidona (1,03 ± 0,61 mg/dia.)[57] e olanzapina (2,5 mg e 5 mg) [99].

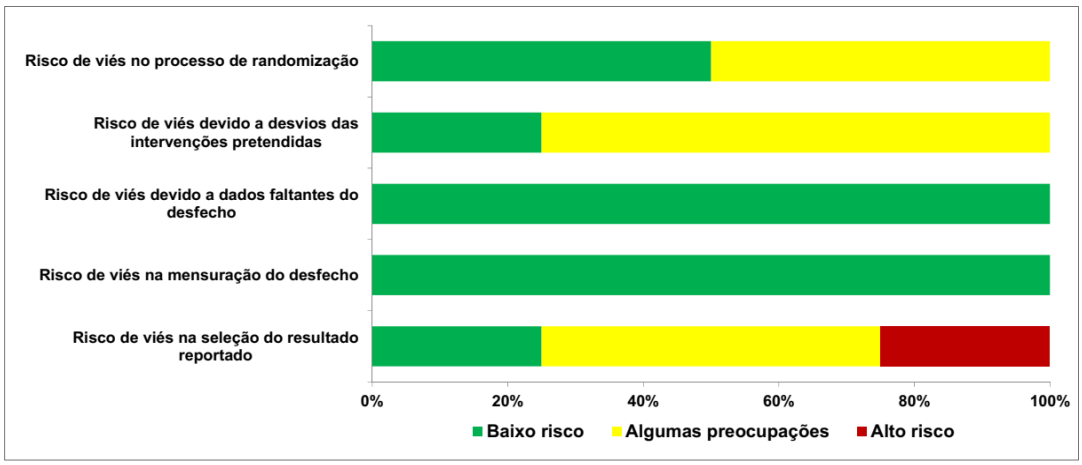
Quanto aos desfechos primários, relacionados à melhora dos SPCD, estes foram avaliados com base na variação das pontuações das respectivas escalas: NPI[29,98]; BPRS[29,98,99]; CGI-C[29,57,98]; BEHAVE-AD[57]; CMAI[99]; PANSS[99] e ACES[99] .

Em relação aos principais efeitos colaterais dos antipsicóticos avaliados nos estudos, pode-se citar: eventos cérebrovasculares [29,57,99]; óbitos [29,57,98]; lesão acidental[29,57,98,99]; alterações cognitivas[29,98,99], ganho de peso[29,98]; sinais extrapiramidais[29,98,99]; infecção do trato urinário[57,98]; cefaléia[99]; constipação[57]; agitação[57] e bronquite[98].

3.3 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Na avaliação do risco de viés pela Rob-2, dois estudos foram classificados com algumas preocupações[98,57], um com alto risco[99] e outro com baixo risco[29]. (Figuras 2 e 3)

Figura 2 - Classificação geral do risco de viés nos estudos incluídos



Fonte: dados da pesquisa

Figura 3 - Avaliação detalhada do risco de viés por domínio em cada estudo

Autor *et al.*, (ano)	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Brodaty, 2005	Risperidona	Placebo	+	!	+	+	!	!
De Deyn,2005	Aripiprazol	Placebo	!	!	+	+	!	!
Meehan, 2002	Olanzapina	Placebo	!	!	+	+	-	-
Schneider, 2006	Olanzapina, quetiapina e risperidona	Placebo	+	+	+	+	+	+

Domínios:

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

Julgamentos:

+ Baixo risco

! Algumas preocupações

- Alto risco

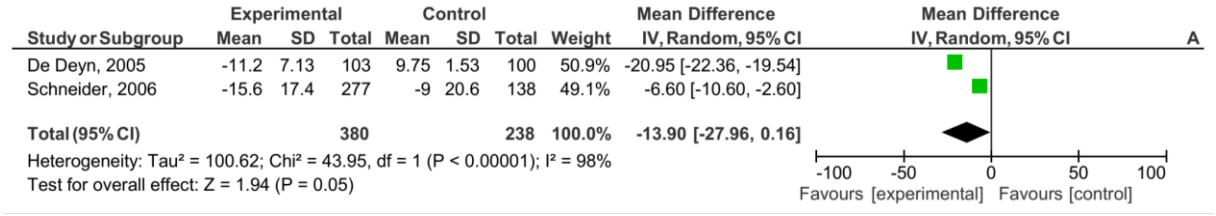
Fonte: dados da pesquisa

3.4 RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS

3.4.1 Efeito das intervenções

1) **Desfechos primários referentes à melhora dos SPCD avaliados com a Subescala de psicose do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)**: o controle dos SPCD mensurados pela NPI, foram avaliados em dois estudos[29,98]. A meta-análise mostrou que não houve significância estatística (Diferença Média -13,90 (IC 95% -27,96 – 0,16); p = 0,05) (Figura 4).

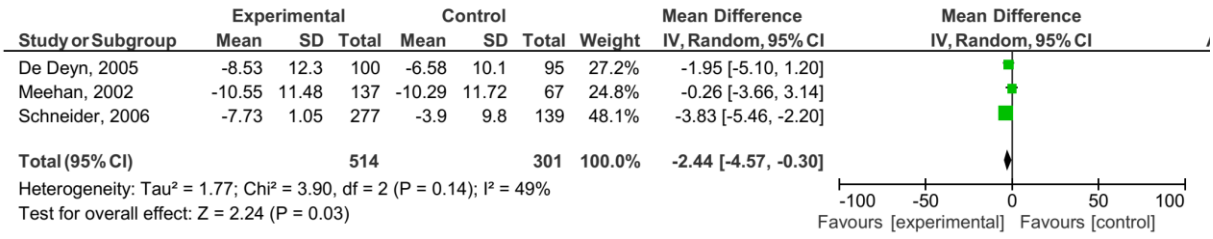
Figura 4 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Controle de sintomas Psicológicos e Comportamentais segundo NPI (estudos ordenados alfabeticamente)



Fonte: dados da pesquisa

2) Desfechos primários referentes à melhora dos SPCD avaliados com a Escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS): Os SPCD mensurados pela BPRS foram avaliados por três estudos[29,98,99]. A meta-ánalise mostrou significância estatística a favor do uso da intervenção (Diferença Média -2,44 (IC 95% -4,57 – -0,30); p = 0,03) (Figura 5).

Figura 5 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Controle de sintomas Psicológicos e Comportamentais segundo BPRS (estudos ordenados alfabeticamente)

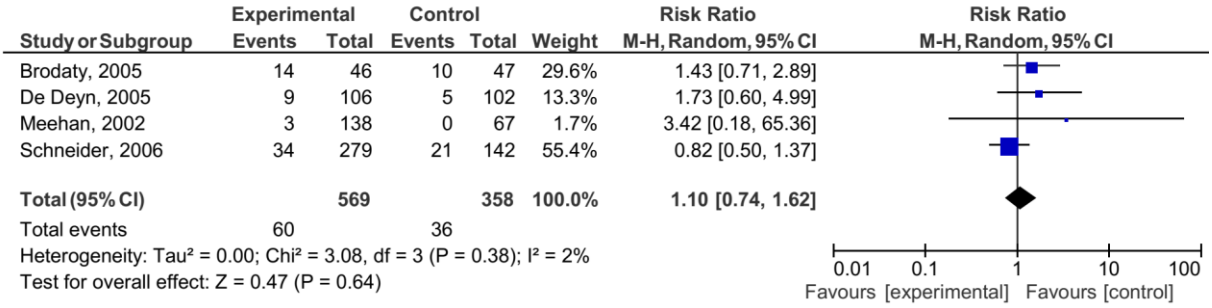


Fonte: dados da pesquisa

2.4.2 Eventos adversos

1) Ocorrência de Queda: a ocorrência de queda foi avaliada em quatro estudos[29,57,98,99]. A meta-análise não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação da intervenção com o controle (927 participantes, 96 eventos: RR 1,10, IC 95% 0,74 – 1,62; p = 0,64) (Figura 6).

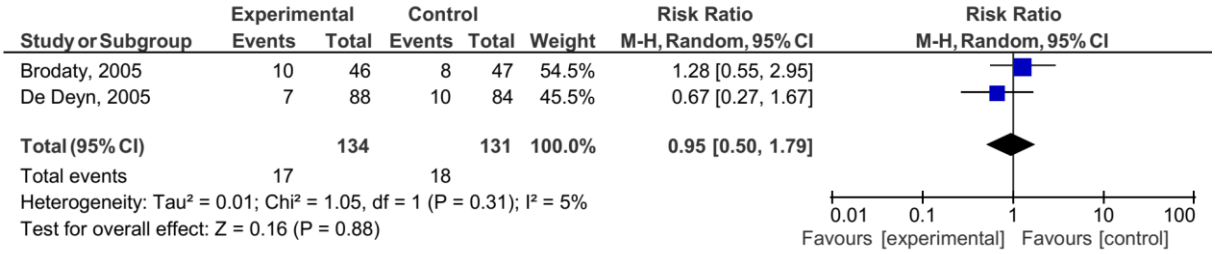
Figura 6 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: queda (estudos ordenados alfabeticamente)



Fonte: dados da pesquisa

2) Ocorrência de infecção do trato urinário: A ocorrência de infecção do trato urinário foi avaliada em dois estudos. Foram observados 35 eventos em 265 participantes. A meta-análise não mostrou diferença estatística (RR: 0,95, IC 95 0,50 – 1,79; p = 0,88).

Figura 7 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho secundário: infecção do trato urinário (estudos ordenados alfabeticamente)

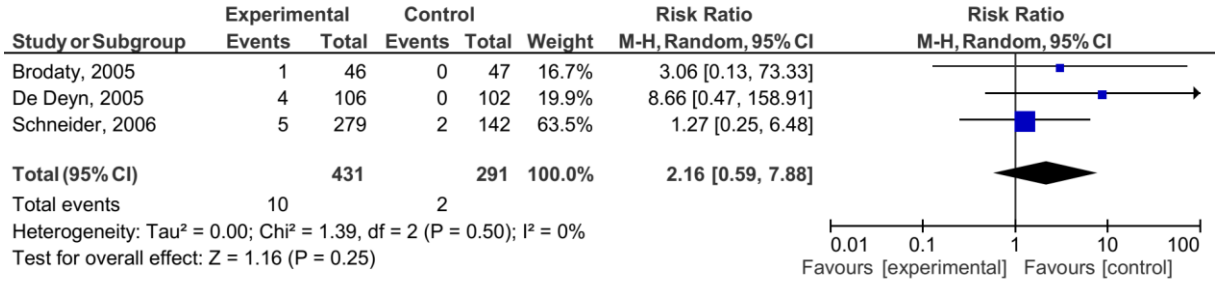


Fonte: dados da pesquisa

3) Ocorrência de óbitos: Na meta-análise do evento óbito foram incluídos 3 estudos[29,57,98] que não mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação da intervenção com o controle (722 participantes, 12 eventos: RR 2,16,

IC 95% 0,59 – 7,88; p = 0,25). (Figura 7)

Figura 8 - Comparação entre intervenção (antipsicóticos) versus placebo para o desfecho primário: Óbito (estudos ordenados alfabeticamente)



Fonte: dados da pesquisa

3.5 SÍNTESE NARRATIVA DOS RESULTADOS NÃO META-ANALISADOS:

Nesta revisão sistemática, não foi possível realizar meta-análises na avaliação dos SPCD pelas escalas CGI-C, CMAI, PANSS, ACES e BEHAVE-AD, bem como para alguns eventos adversos, devido à ausência de dados completos nos estudos incluídos. Dessa forma, foram analisados os achados individuais dos estudos elegíveis.

O estudo de Brodaty *et al.*[57] observou que a risperidona promoveu melhora clínica significativa dos SPCD, segundo a escala BEHAVE-AD e pela CGI-C, com maior número de pacientes classificados como ‘muito melhorados’ ou ‘melhorados’, de acordo com a CGI-C, em comparação ao placebo. Apesar de maior incidência de sonolência e eventos cerebrovasculares no grupo risperidona, estas diferenças não alcançaram significância estatística. A taxa de descontinuação por eventos adversos foi numericamente superior com risperidona.

De Deyn *et al.*[98] não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre aripiprazol e placebo nas escalas de avaliação global (CGI-S e CGI-I). A incidência de eventos adversos foi semelhante, exceto por uma maior frequência de sonolência no grupo aripiprazol. Não foram detectadas alterações significativas em sintomas extrapiramidais, função cognitiva, parâmetros metabólicos ou cardiovasculares.

Meehan *et al.*[99] relataram melhora na agitação com olanzapina em comparação ao placebo, especialmente na escala PANSS-EC, embora os resultados

na CMAI não tenham indicado diferença significativa. Não houve aumento relevante na sedação excessiva nem diferenças relevantes na ocorrência de eventos adversos, incluindo sonolência, cefaleia, eventos cardiovasculares, sintomas extrapiramidais e alterações cognitivas.

No estudo de Schneider *et al.*[29], os antipsicóticos atípicos não apresentaram superioridade ao placebo na eficácia global (CGI-C). O tempo até a descontinuação por ineficácia foi significativamente maior com risperidona e olanzapina do que com quetiapina e placebo. As taxas de descontinuação por intolerabilidade foram significativamente mais elevadas nos grupos que utilizaram antipsicóticos. Sedação, sintomas extrapiramidais, confusão mental e ganho de peso foram mais comuns com olanzapina e risperidona. A quetiapina apresentou menor incidência de efeitos extrapiramidais, mas ainda foi associada a níveis elevados de sedação.

3.6 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência sobre o uso de antipsicóticos atípicos em idosos com demência indicou que, para o controle dos SPCD avaliado por meio das escalas NPI e BPRS, a certeza é muito baixa, principalmente devido a limitações metodológicas nos estudos incluídos, inconsistência entre os achados e imprecisão nas estimativas.

Em relação à ocorrência de quedas, a certeza da evidência também foi considerada muito baixa, afetada por risco de viés, imprecisão e heterogeneidade dos resultados.

Para infecções do trato urinário e mortalidade, a certeza foi avaliada como baixa, com rebaixamentos por risco de viés e amplitudes dos intervalos de confiança que indicam incerteza quanto ao verdadeiro efeito das intervenções. Recomenda-se cautela na interpretação e aplicação clínica desses achados. Explicações adicionais sobre os critérios de avaliação da evidência estão detalhadas no quadro 3.

Quadro 3 - Sumário da avaliação da Certeza da evidência. Antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona) comparados a placebo ou nenhuma intervenção em indivíduos idosos com demência

Melhora dos SPCD avaliados com a Subescala de psicose do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI):

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viès	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona	placebo ou não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
2	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	muito grave[b]	não grave	grave[c]	nenhum	380	238	-	MD 13.9 menor (27.96 menor para 0.16 mais alto)	⨁◯◯◯ Muito baixa[a,b,c]

Melhora dos SPCD avaliados com a Escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viès	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona	placebo ou não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
3	ensaios clínicos randomizados	grave[d]	muito grave[e]	não grave	grave[f]	nenhum	514	301	-	MD 0 - 2,44 (4.57 menor para 0.3 menor)	⊕◯◯◯ Muito baixa[d,e,f]

Ocorrência de quedas

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viès	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona	placebo ou não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
4	ensaios clínicos randomizados	muito grave[g]	grave[h]	não grave	grave[i]	nenhum	60/569 (10.5%)	36/358 (10.1%)	RR 1.10 (0.74 para 1.62)	10 mais por 1.000 (de 26 menos para 62 mais)	⨁◯◯◯ Muito baixa[g,h,i]

Ocorrência de infecção do trato urinário

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viès	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona	placebo ou não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
2	ensaios clínicos randomizados	grave[i]	não grave	não grave	grave[k]	nenhum	17/134 (12.7%)	18/131 (13.7%)	RR 0.95 (0.50 para 1.79)	7 menos por 1.000 (de 69 menos para 109 mais)	⨁⨁◯◯ Baixa[j,k]

Ocorrência de óbitos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viès	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina e ziprasidona	placebo ou não intervenção	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
3	ensaios clínicos randomizados	grave[i]	não grave	não grave	grave[m]	nenhum	10/431 (2.3%)	2/291 (0.7%)	OR 2.16 (0.59 para 7.88)	8 mais por 1.000 (de 3 menos para 45 mais)	⨁⨁◯◯ Baixa[l,m]

Fonte: dados da pesquisa, gerados pelo software online GRADEpro GDT (Grupo de Trabalho GRADE, Universidade McMaster).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explicações:
a. Um dos estudos apresentou algumas preocupações na avaliação geral do risco de viés. (DeDeyn)
b. Alta heterogeneidade entre os estudos de 98%
c. Intervalo de confiança amplo -13,90 (IC 95% -27,96 – 0,16);
d. Estudo De Deyn: algumas preocupações; estudo Meehan: alto risco de viés
e. Heterogeneidade de 49%
f. Intervalo de confiança considerável (IC 95% -4,57 – -0,30)
g. Estudo Brodaty: Algumas preocupações; Estudo De Deyn: Algumas preocupações; Estudo Meehan: alto risco de viés e apenas o estudo Scheneider com baixo risco de viés

h. Apesar de baixa heterogeneidade estatística (I^2 = 2%), houve ampla variação nos efeitos entre os estudos incluídos, com razões de risco discrepantes em magnitude e direção, sem justificativa evidente, o que reduz a confiança na estimativa combinada.
i. IC 95% 0,74 – 1,62;
j. Ambos os estudos apresentaram algumas preocupaçõe
k. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido à imprecisão, uma vez que o intervalo de confiança (IC 95%: 0,50–1,79) incluiu tanto uma possível redução do risco quanto um aumento, além de atravessar o limiar da nulidade, indicando incerteza quanto à direção e magnitude real do efeito.
l. Estudos Brodaty e De Deyn com algumas preocupações
m. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis devido à imprecisão muito grave, uma vez que o intervalo de confiança (IC 95%: 0,59–7,88) é extremamente amplo, incluindo tanto uma possível redução do risco quanto um aumento expressivo, além de atravessar o limiar da nulidade, indicando grande incerteza quanto à magnitude e à direção do efeito.

4 DISCUSSÃO

Nesta RS, avaliou-se a efetividade e segurança de antipsicóticos atípicos no manejo dos SPCD. Os achados sugerem que esses medicamentos podem proporcionar melhora em alguns desfechos clínicos, especialmente nos sintomas psicóticos, embora com limitações metodológicas e de segurança.

A melhora dos SPCD foi evidenciada na meta-análise com a escala BPRS, que apresentou redução estatisticamente significativa dos escores nos grupos que utilizaram antipsicóticos atípicos em comparação ao placebo. No entanto, a análise com a escala NPI não demonstrou diferença estatística. Em ambos os casos, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, principalmente devido à imprecisão, à inconsistência e à presença de risco de viés nos estudos incluídos. Esses resultados são consistentes com as evidências apresentadas por Ballard *et al.*[86], que indicam uma eficácia limitada dos antipsicóticos atípicos nos SPCD, com efeitos mais evidentes em sintomas específicos, como agressividade e delírios. A melhora observada na presente revisão sistemática por meio da escala BPRS, que avalia sintomas psicóticos e comportamento geral, corrobora essa perspectiva. Por outro lado, a ausência de diferença estatística nos escores da NPI, escala que abrange diversos domínios neuropsiquiátricos, reforça a hipótese de que os efeitos terapêuticos dos antipsicóticos podem ser restritos a manifestações clínicas específicas, sem evidência de benefício clínico abrangente. Yunusa *et al.* [101], em uma revisão sistemática, também identificaram melhora nos SPCD com o uso de antipsicóticos atípicos, destacando a olanzapina e a risperidona como os fármacos mais eficazes nesse contexto. Seus resultados reforçam a tendência observada nesta revisão, ainda que os autores também alertem para os riscos associados ao uso prolongado, especialmente em populações vulneráveis.

Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentemente descritos nos estudos incluídos foram sedação, sintomas extrapiramidais, eventos cerebrovasculares, infecção urinária e quedas. Embora as meta-análises realizadas nesta revisão sistemática para quedas, infecção urinária e óbitos não tenham evidenciado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, os intervalos de confiança amplos indicam incerteza quanto à direção e magnitude dos efeitos, o que reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

A revisão de Zhang *et al.*[100], que comparou a olanzapina a outros antipsicóticos atípicos em idosos com demência, reforça essas preocupações ao relatar um risco aumentado de sedação e ganho de peso com a olanzapina, apesar de sua eficácia superior em sintomas de agressividade.

De forma complementar, Schneider *et al.*[29] também observaram maior incidência de eventos adversos — como sedação, sintomas extrapiramidais e confusão mental — nos grupos tratados com antipsicóticos atípicos, além de taxas significativamente mais elevadas de descontinuação por intolerabilidade. Ainda assim, risperidona e olanzapina apresentaram maior tempo até a descontinuação por ineficácia em comparação ao placebo, sugerindo um possível benefício clínico em termos de manutenção do efeito terapêutico.

Em contraste, De Deyn *et al.*[98] relataram um perfil de segurança semelhante entre aripiprazol e placebo, sem diferenças estatisticamente significativas em eventos adversos graves, o que está em consonância com os achados desta revisão, que também não demonstraram superioridade da intervenção nesses desfechos.

Outro achado relevante foi a ausência de superioridade consistente na eficácia global (CGI-C). Isso levanta questionamentos sobre a relevância clínica dos benefícios observados e fortalece a importância da avaliação individualizada na prescrição desses medicamentos, como já discutido por Schneider *et al.*[29] e reforçado nesta revisão.

Além dos impactos diretos sobre os pacientes, destaca-se uma lacuna expressiva na literatura quanto à avaliação dos efeitos dos SPCD e de seu tratamento sobre os cuidadores. Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão avaliou desfechos relacionados à sobrecarga física, emocional e psicológica dos cuidadores, tampouco os impactos do manejo farmacológico sobre sua qualidade de vida. Este aspecto é de extrema relevância, considerando que o cuidado de pessoas com demência recai, majoritariamente, sobre familiares, que frequentemente desenvolvem depressão, ansiedade, exaustão e adoecem física e mentalmente, como bem demonstrado por Brodaty[57]. A ausência dessa avaliação limita sobremaneira a compreensão integral dos efeitos das intervenções farmacológicas, tanto na dinâmica do cuidado quanto na sustentabilidade desse modelo assistencial.

5 LIMITAÇÕES

Esta revisão apresenta limitações relevantes, que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, não foi possível realizar meta-análises para desfechos cardiovasculares, embora esses eventos tenham sido reportados nos estudos incluídos. Essa limitação decorreu da insuficiência de dados estruturados de forma homogênea ou do relato inconsistente entre os estudos, impossibilitando a análise conjunta. Essa lacuna impede uma avaliação abrangente da segurança cardiovascular dos antipsicóticos, aspecto crítico dado o perfil de risco dessa população.

Além disso, por não terem sido relatados, não foram analisados desfechos relacionados à utilização de serviços de saúde, como visitas às unidades de emergência e internações hospitalares, que são indicadores fundamentais tanto da gravidade clínica quanto do impacto econômico e social dessas intervenções.

Outras limitações metodológicas limitantes incluem: (i) a heterogeneidade substancial entre os estudos, em termos de critérios diagnósticos, escalas de avaliação dos SPCD, doses dos antipsicóticos e tempo de acompanhamento; (ii) o risco de viés moderado a alto identificado em parte dos estudos, especialmente pela ausência de cegamento adequado e pelo tamanho amostral reduzido; (iii) a restrição da busca à literatura publicada, sem inclusão formal da literatura cinzenta, o que pode ter introduzido viés de publicação.

5.1 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PARA PESQUISAS FUTURAS

Do ponto de vista clínico, os resultados desta revisão reforçam que o uso de antipsicóticos atípicos no manejo dos SPCD deve ser extremamente criterioso e reservado para situações em que intervenções não farmacológicas tenham falhado, e quando os sintomas representem risco para o paciente ou para terceiros. Além disso, o uso deve ser pelo menor tempo possível, com reavaliações frequentes e monitoramento rigoroso dos eventos adversos.

Por outro lado, as evidências aqui sintetizadas reforçam a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica, que contemplem não apenas desfechos tradicionais, mas também avaliem impacto sobre cuidadores, qualidade de vida, carga econômica, utilização de serviços de saúde e segurança cardiovascular. Tais estudos são fundamentais para subsidiar a tomada de

decisão clínica, além de orientar políticas públicas mais alinhadas às necessidades de pacientes, cuidadores e sistemas de saúde.

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática indicam que os antipsicóticos atípicos podem apresentar benefício clínico em sintomas específicos dos SPCD, como delírios e agressividade, embora não tenham demonstrado eficácia global consistente. Melhora estatisticamente significante foi observada com a escala BPRS com certeza da evidência muito baixa.

No que se refere à segurança, para os eventos quedas, infecção urinária e óbito, não foram evidenciados diferenças estatísticas entre os grupos com baixa e muita baixa certeza de evidência. Estes achados reforçam a necessidade de uma prescrição criteriosa, limitada a contextos de risco e após tentativa de abordagens não farmacológicas.

Observou-se uma lacuna importante nos estudos incluídos quanto à avaliação de desfechos centrados nos cuidadores, na utilização de serviços de saúde e na segurança cardiovascular.

Frente aos dados obtidos, recomenda-se novas pesquisas de alta qualidade, que considerem desfechos clínicos relevantes, impacto no cuidador e segurança a longo prazo, pois o fortalecimento da base de evidências é crucial para orientar decisões clínicas mais seguras, individualizadas e alinhadas às reais necessidades da pessoa com demência e sua rede de apoio.

7 FINANCIAMENTO

Bolsa de Mestrado - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Programa Piloto em Pesquisa Clínica - Processo 88887.892373/2023-00

REFERÊNCIAS

[1] SMID, J. *et al.* Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, p. 1–24, 28 nov. 2022.

[2] DUBOIS, B. *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, Londres, v. 9, n. 11, p. 1118–1127, nov. 2010.

[3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dementia*. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia. Acesso em: 11 jun. 2025.

[4] MATTHEWS, F. E. *et al.* A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*, Londres, v. 382, n. 9902, p. 1405–1412, 26 out. 2013.

[5] HEBERT, L. E. *et al.* Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, Minneapolis, v. 80, n. 19, p. 1778–1783, 7 maio 2013.

[6] PRINCE, M. *et al.* The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, n. 1, p. 63–75, e2, jan. 2013.

[7] BRASIL. Ministério da Saúde. *Relatório Nacional sobre a Demência: Epidemiologia, (Re)conhecimento e Projeções Futuras*. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

[8] GAO, S. *et al.* The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, v. 55, n. 9, p. 809–815, set. 1998.

[9] HUGO, J.; GANGULI, M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 30, n. 3, p. 421–442, ago. 2014.

[10] CACABELOS, R. Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 258, supl. 1, p. 28–47, mar. 2008.

[11] McKEITH, I. G. *et al.* Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, v. 65, n. 12, p. 1863–1872, 27 dez. 2005.

[12] RABINOVICI, G. D.; MILLER, B. L. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, v. 24, n. 5, p. 375–398, maio 2010.

[13] CAPUTO, M. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 117, n. 6, p. 455–464, jun. 2008.

[14] DI IULIO, F. *et al.* Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics*, v. 22, n. 4, p. 629–640, jun. 2010.

[15] WANG, F. *et al.* Drug Therapy for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Current Neuropharmacology*, v. 14, n. 4, p. 307–313, 2016.

[16] DINIZ, B. S. *et al.* Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry*, v. 202, n. 5, p. 329–335, maio 2013.

[17] GILLEY, D. W. *et al.* Hallucinations and associated factors in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 3, n. 4, p. 371–376, 1991.

[18] RABINS, P. V.; MACE, N. L.; LUCAS, M. J. The impact of dementia on the family. *JAMA*, v. 248, n. 3, p. 333–335, 16 jul. 1982.

[19] BALLARD, C. G. *et al.* A follow up study of depression in the carers of dementia sufferers. *BMJ*, v. 312, n. 7036, p. 947, 13 abr. 1996.

[20] STEELE, C. *et al.* Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, v. 147, n. 8, p. 1049–1051, ago. 1990.

[21] VOYER, P.; DOUCET, L. The agitation-calm scale (ACES): A tool for assessing agitation in elderly individuals with dementia. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, v. 7, n. 2, p. 125–131, 2000.

[22] OVERALL, J. E.; GORHAM, D. R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, v. 10, p. 799–812, 1962.

[23] GUY, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication No. ADM 76-338*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1976.

[24] CUMMINGS, J. L. *et al.* The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, v. 44, n. 12, p. 2308–2314, 1994.

[25] REISBERG, B.; BOKSAY, I.; FRANCES, R. The BEHAVE-AD: A behavioral rating scale for Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, v. 10, n. 4, p. 49–

67, 1996.

[26] KAY, S. R.; FISZBEIN, A.; OPLER, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 13, n. 2, p. 261–276, 1987.

[27] COHEN-MANSFIELD, J. Agitation in the elderly. I: An empirical study of prevalence and characteristics. *Journal of Gerontology*, v. 41, n. 3, p. 283–289, 1986.

[28] FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; McHUGH, P. R. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

[29] SCHNEIDER, L. S. *et al.* Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 15, p. 1525–1538, 12 out. 2006.

[30] SINK, K. M.; HOLDEN, K. F.; YAFFE, K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*, v. 293, n. 5, p. 596–608, 2 fev. 2005.

[31] TAYLOR, D.; BARNES, T. R. E.; YOUNG, A. H. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14. ed. Wiley-Blackwell, 2021.

[32] SEITZ, D. P.; PURANDARE, N.; CONN, D. K. Antipsychotic Use in Dementia: Is There a Problem and Are There Solutions? *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 62, n. 3, p. 170–181, 2017.

[33] FURNISS, L.; CRAIG, S. K.; BURNS, A. Medication use in nursing homes for elderly people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 13, n. 7, p. 433–439, jul. 1998.

[34] STAHL, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 5. ed. Cambridge University Press, 2021.

[35] BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica - Esquizofrenia* [Internet]. 2012 [citado 31 jan. 2017]. Disponível em: _18.06.2012.pdf

[36] BALLARD, C.; GRAY, A.; AYRE, G. Psychotic symptoms, aggression and restlessness in dementia. *Revue Neurologique (Paris)*, v. 155, supl. 4, p. S44–S52, 1999.

[37] McSHANE, R. *et al.* Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ*, v. 314, n. 7076, p. 266–270, 25 jan. 1997.

[38] REILLY, J. G. *et al.* QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet*, Londres, v. 355, n. 9209, p. 1048–1052, 25 mar.

2000.

[39] McKEITH, I. *et al.* Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*, v. 305, n. 6855, p. 673–678, 19 set. 1992.

[40] FARLOW, M. R.; SHAMLIYAN, T. A. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *European Neuropsychopharmacology*, 19 jan. 2017.

[41] HIGGINS, J.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2. ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019 [citado 29 maio 2023].

[42] PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021.

[43] McKHANN, G. M. *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 3, p. 263–269, maio 2011.

[44] JACK, C. R. Jr. *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 3, p. 257–262, maio 2011.

[45] McKHANN, G. *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology*, v. 34, n. 7, p. 939–944, jul. 1984.

[46] SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, p. 25–39, 28 nov. 2022.

[47] ROMÁN, G. C. *et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*, v. 43, n. 2, p. 250–260, fev. 1993.

[48] UDAKA, F. [Idea and diagnostic criteria of vascular dementia; NINDS-AIREN]. *Nihon Rinsho*, v. 69, supl. 10, pt. 2, p. 300–304, dez. 2011.

[49] BARBOSA, B. J. A. P. *et al.* Diagnóstico do comprometimento cognitivo vascular: recomendações da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, p. 53–72, 28 nov. 2022.

[50] SOUZA, L. C. de *et al.* Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, p. 40–52, 28 nov. 2022.

[51] PARMERA, J. B. *et al.* Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, p. 73–87, 28 nov. 2022.

[52] OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews.

Systematic Reviews, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

[53] HIGGINS, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, v. 343, p. d5928, 2011.

[54] BALSCHEM, H. *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 64, n. 4, p. 401–406, abr. 2011.

[55] GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, v. 336, n. 7650, p. 924–926, 26 abr. 2008.

[56] PURGATO, M. *et al.* Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, CD006531, 2014.

[57] BRODATY, H. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 64, n. 2, p. 134–143, 2003.

[58] KRYZHANOVSKAYA, L. A. *et al.* A review of treatment-emergent adverse events during olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 67, n. 6, p. 933–945, 2006.

[59] JESTE, D. V. *et al.* ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*, v. 33, n. 5, p. 957–970, 2008.

[60] MURAMATSU, R. S. *et al.* Alternative formulations, delivery methods, and administration options for psychotropic medications in elderly patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n. 2, p. 98–114, 2010.

[61] ROCHA, F. L. *et al.* An exploratory open-label trial of ziprasidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 22, n. 5–6, p. 445–448, 2006.

[62] RIGGS, A. R. Antipsychotic use for behavioral and psychological symptoms of dementia. *US Pharmacist*, v. 38, n. 11, p. HS8–HS14, 2013.

[63] DA SILVA, E. M. *et al.* Antipsychotics in Alzheimer's disease: A critical analysis. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 5, n. 1, p. 38–43, 2011.

[64] ROSEN, J.; BOHON, S.; GERSHON, S. Antipsychotics in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, n. 358, p. 170–175, 1990.

[65] DAIELLO, L. A. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Medicine & Health Rhode Island*, v. 90, n. 6, p. 191–194, 2007.

[66] BOUCKAERT, F. Atypical antipsychotics for treatment of psychotic disorders in the

elderly. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, v. 58, n. 18, p. 1172–1178, 2024.

[67] POLLOCK, B. G.; MULSANT, B. H. Behavioral disturbances of dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 11, n. 4, p. 206–212, 1998.

[68] IBACH, B. Dementia - Treatment of behavioural disturbances with neuroleptics. *PsychoNeuro*, v. 33, n. 6, p. 233–237, 2007.

[69] RASKIND, M. A.; RISSE, S. C.; LAMPE, T. H. Dementia and antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 48, supl., p. 16–18, 1987.

[70] BRAVO-JOSÉ, P. *et al.* Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia. *Farmacia Hospitalaria*, v. 43, n. 4, p. 140–145, 2019.

[71] MAHER, A. R. *et al.* Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 306, n. 12, p. 1359–1369, 2011.

[72] RAMOS, M. G.; ROCHA, F. L. Eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos nas demências: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, p. 218–224, 2006.

[73] NASR-WYLER, A. *et al.* Neuroleptic in the elderly: when to use and what to use. *Revue de Gériatrie*, 8. ed., p. 269–274, 2023.

[74] MAGLIONE, M. *et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011 [citado 2 fev. 2025].

[75] RESTIFO, S.; LEMON, V.; WATERS, F. Pharmacological treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia in psychogeriatric inpatient units. *Australasian Psychiatry*, v. 19, n. 1, p. 59–63, 2011.

[76] BEIER, M. T. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 64, supl. 1, p. S9–S17, 2007.

[77] SULTZER, D. L. Psychosis and antipsychotic medications in Alzheimer's disease: clinical management and research perspectives. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 17, n. 1–2, p. 78–90, 2004.

[78] BADWAL, K. *et al.* Psychosis Management in Lewy Body Dementia: A Comprehensive Clinical Approach. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 35, n. 3, p. 255–261, 2022.

[79] DEVANAND, D. P. Psychosis, agitation, and antipsychotic treatment in dementia. *American Journal of Psychiatry*, v. 170, n. 9, p. 957–960, 2013.

[80] FALSETTI, A. E. Risperidone for control of agitation in dementia patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 57, n. 9, p. 862–870, 2000.

[81] BARTON FRENCHMAN, I. Risperidone, haloperidol, and olanzapine for behavioral disturbances in nursing home patients: A retrospective analysis. *Current Therapeutic Research*, v. 61, n. 10, p. 742–750, 2000.

[82] ROCCA, P. *et al.* Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: preliminary findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 61, n. 6, p. 622–629, 2007.

[83] BHANA, N.; SPENCER, C. M. Risperidone: a review of its use in managing behavioral symptom of dementia. *Drugs & Aging*, v. 16, n. 6, p. 451–471, 2000.

[84] DEVANAND, D. P. *et al.* The antipsychotic discontinuation in Alzheimer disease trial: rationale and design. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 20, n. 4, p. 362–373, 2012.

[85] BET, P.; STEK, M. The application of antipsychotic drugs in elderly patients with dementia. *Tijdschrift voor Verpleeghuisgeneeskunde*, p. 13–17, 2005.

[86] ANTAI-OTONG, D. The art of prescribing: pharmacological management of psychosis in Alzheimer's disease. *Perspectives in Psychiatric Care*, v. 44, n. 2, p. 120–123, 2008.

[87] BALLARD, C.; WAITE, J. The effectiveness of atypical antipsychotics in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 1, CD003476, 2006.

[88] CHEN, A. *et al.* The Psychopharmacology Algorithm Project: update on dementia. *Psychiatry Research*, v. 295, p. 113641, 2021.

[89] DUFRESNE, C. The role of antipsychotics in behavioral disturbances in the elderly. *L'Encéphale*, v. 34, n. 6, supl., p. S242–S248, 2008.

[90] KLEIJER, B.; VAN MARUM, R. The treatment of demented elderly with antipsychotic drugs. *Tijdschrift voor Verpleeghuisgeneeskunde*, v. 31, n. 2, p. 68–70, 2006.

[91] LINDER, M. *et al.* The use of antipsychotics for dementia. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, v. 48, n. 2, p. 139–140, 2011.

[92] DO VALE, F. A. C. *et al.* Treatment of Alzheimer's disease in Brazil: II. Behavioral symptoms. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 5, n. 3, p. 189–197, 2011.

[93] GARERI, P. *et al.* Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 34, n. 1, p. 109–123, 2014.

[94] TRIFIRÒ, G.; SPINA, E.; GAMBASSI, G. Use of antipsychotics in elderly with dementia: safety profiles. *Pharmacological Research*, v. 59, n. 1, p. 1–12, 2009.

[95] MANZANO-PALOMO, S. *et al.* Use of Antipsychotics in BPSD: Spanish Delphi Consensus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 49, n. 6, p. 573–582, 2020.

[96] MOTSINGER, C. D.; PERRON, G. A.; LACY, T. J. Use of atypical antipsychotics in dementia. *American Family Physician*, v. 67, n. 11, p. 2335–2340, 2003.

[97] BERKOWITZ, A. Ziprasidone for dementia in elderly patients: case review. *Journal of Psychiatric Practice*, v. 9, n. 6, p. 469–473, 2003.

[98] DE DEYN, P. *et al.* Aripiprazole for the treatment of psychosis in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 25, n. 5, p. 463–467, 2005.

[99] MEEHAN, K. M. *et al.* Intramuscular olanzapine vs. lorazepam in agitated dementia. *Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 4, p. 494–504, 2002.

[100] ZHANG, Z.; ZHANG, X.; XU, L. Comparative efficacy of olanzapine and risperidone in Alzheimer's disease: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, v. 103, n. 27, p. e35663, 2024. DOI: 10.1097/MD.0000000000035663.

[101] YUNUSA, I. *et al.* Atypical antipsychotic use and outcomes in older adults with dementia: meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, v. 109, p. 22–35, 2019. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007.

APÊNDICE A - REGISTRO PROTOCOLO PROSPERO

NIHR | National Institute for Health and Care Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Effectiveness of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review

Micheli Sipioni, Paulo Villas Boas, Ana Silva

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided here.

Citation 1 change
Micheli Sipioni, Paulo Villas Boas, Ana Silva. Effectiveness of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. PROSPERO 2024 CRD42024625627. Available from https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024625627.

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title 1 change
Effectiveness of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review

Original language title 1 change
EFETIVIDADE DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS PSICOLÓGICOS E COMPORTAMENTAIS DAS DEMÊNCIAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Review objectives 1 change
"What is the effectiveness of atypical antipsychotics for managing behavioral and psychological symptoms of dementia?"

Keywords
antipsychotics, behavioral and psychological symptoms of dementia, Keywords: Dementia, systematic review

SEARCHING AND SCREENING

Searches 1 change

A comprehensive search was performed in the following electronic databases: PubMed/MEDLINE (1966 to 2023), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2023), EMBASE (1980 to 2023), LILACS (1982 to 2023), SciELO (2002 to 2023), Web of Science (1980 to 2023), CINAHL (1982 to 2023), and SCOPUS (1980 to 2023).

The search strategy combined controlled vocabulary (e.g., MeSH terms) and free-text terms related to dementia, behavioral and psychological symptoms, and atypical antipsychotics (including olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, and ziprasidone). Boolean operators (AND, OR) were used to combine terms appropriately.

No restrictions were applied regarding language or publication date.

Searches were supplemented by manual screening of the reference lists of the included studies and searching clinical trial registries (e.g., ClinicalTrials.gov).

References were managed using Zotero software, and duplicate records were removed before screening. The selection process was performed by two independent reviewers using the Rayyan platform.

Study design 1 change

Only randomized study types will be included.

Included

We will include randomized controlled trials (RCTs), regardless of publication status, that evaluate the use of atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, or ziprasidone) compared to placebo or no intervention in individuals diagnosed with dementia. Both parallel-group and crossover RCTs will be considered, provided they report outcomes relevant to the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD).

Excluded

We will exclude studies that are not randomized controlled trials (RCTs), such as observational studies, cohort studies, case-control studies, case reports, case series, quasi-experimental studies, non-randomized trials, narrative reviews, systematic reviews, meta-analyses, letters, conference abstracts, and editorials. Additionally, trials that do not assess clinical outcomes related to the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) will be excluded.

Link to search strategy 1 change

A full search strategy is available in the full protocol as described in the *Availability of full protocol* section

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied 1 change

This review addresses the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), which comprise a range of neuropsychiatric manifestations such as agitation, aggression, irritability, depression, anxiety, hallucinations, delusions, apathy, and sleep disturbances. BPSD occur across all major types of dementia, including Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia.

These symptoms are highly prevalent, affecting approximately 50% to 80% of individuals with dementia, and are associated with increased caregiver burden, reduced quality of life, higher rates of institutionalization, and greater healthcare utilization.

While non-pharmacological interventions are recommended as first-line treatment, atypical antipsychotics are frequently prescribed off-label in situations where symptoms are severe, refractory, or pose a risk of harm to the patient or others. However, the use of these medications remains controversial due to their association with significant adverse events, including increased risks of falls, cerebrovascular events, cognitive decline, and mortality in elderly populations.

This review aims to evaluate the effectiveness and safety of atypical antipsychotics for the management of BPSD in people with dementia of any etiology, in order to inform clinical practice and healthcare decision-making.

Population 1 change

Included
Participants will include individuals of any gender, diagnosed with dementia of any etiology, including Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, dementia with Lewy bodies, or frontotemporal dementia.

Eligible participants may be living in the community or institutionalized (e.g., nursing homes or hospitals).

Studies must include participants presenting behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), such as agitation, aggression, irritability, delusions, hallucinations, sleep disturbances, depression, anxiety, or apathy.

There are no restrictions regarding the severity of dementia, stage of disease, or type of care setting.

Excluded
Participants will be excluded if they do not have a confirmed etiological diagnosis of dementia, including Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, dementia with Lewy bodies, or frontotemporal dementia.

Studies will also be excluded if participants were using psychotropic medications other than atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, or ziprasidone) as part of the intervention.

Additionally, studies involving participants without behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) or those that do not assess outcomes related to BPSD management will be excluded.

Intervention(s) or exposure(s) 1 change

Included
The included interventions are atypical antipsychotic medications specifically olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, and ziprasidone, which are available in clinical practice and in public health systems such as the Brazilian Unified Health System (SUS).

There are no restrictions regarding dose, frequency, route of administration (oral, intramuscular, or others), or treatment duration.

Studies are eligible if the primary purpose of the intervention is the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), regardless of the clinical setting (community, outpatient, nursing home, or hospital).

Combination therapies with other psychotropic drugs are not considered; only studies where the atypical antipsychotic is used as the primary intervention will be included.

Excluded
Studies will be excluded if the intervention involves the use of psychotropic medications other than atypical antipsychotics, including typical (first-generation) antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, mood stabilizers, or other classes of psychotropic drugs as part of the primary intervention.

Studies evaluating polypharmacy where atypical antipsychotics are not the main intervention of interest will also be excluded.

Additionally, studies that do not clearly report the use of one or more of the following atypical antipsychotics — olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine, or ziprasidone — will be excluded.

Comparator(s) or control(s) 1 change

Included
PICO tags selected: Placebo; Usual Care

The eligible comparators are placebo or no pharmacological intervention.

Studies are included if the atypical antipsychotic is compared to placebo or to no active treatment specifically aimed at managing behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD).

Standard care or usual care is acceptable as a comparator only if it does not include the use of antipsychotic medications or other psychotropic drugs targeting BPSD.

This criterion ensures that the effects observed are attributable to the atypical antipsychotic intervention compared to the absence of pharmacological treatment for BPSD.

Excluded
Comparators will be excluded if they involve the use of other pharmacological treatments aimed at managing behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), such as typical antipsychotics, antidepressants, benzodiazepines, mood stabilizers, or any combination therapy that includes psychotropic drugs.

Studies that compare atypical antipsychotics with another atypical or typical antipsychotic, or with any active pharmacological intervention targeting BPSD, will also be excluded.

Context 1 change
Dementia is a major public health issue worldwide, associated with progressive cognitive decline and significant functional impairment. In addition to cognitive symptoms, a large proportion of individuals with dementia experience behavioral and psychological symptoms (BPSD), including agitation, aggression, irritability, depression, anxiety, delusions, hallucinations, and sleep disturbances. These symptoms severely impact the quality of life of both patients and caregivers and are a major cause of caregiver burden, institutionalization, and increased healthcare costs.

Despite international recommendations prioritizing non-pharmacological interventions as the first-line approach for BPSD, atypical antipsychotics are frequently prescribed off-label due to the limited availability and effectiveness of non-pharmacological strategies in certain settings. However, the use of these medications in elderly individuals with dementia is highly controversial due to the associated risks, including falls, cerebrovascular events, sedation, cognitive worsening, and increased mortality.

This systematic review aims to synthesize the available evidence regarding the effectiveness and safety of atypical antipsychotics for the management of BPSD in people with dementia of any etiology. The findings are expected to inform clinical decision-making, guide healthcare professionals, support the development of clinical guidelines, and contribute to public health policies, especially in contexts such as the Brazilian Unified Health System (SUS) and other similar healthcare settings worldwide.

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes 1 change
The primary outcomes are:

Effectiveness in managing behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) — measured by validated clinical scales such as the Neuropsychiatric Inventory (NPI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression – Change (CGI-C), Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD), Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES), and Positive and Negative

Syndrome Scale (PANSS). This includes outcomes such as reduction in agitation, aggression, delusions, hallucinations, irritability, anxiety, depression, apathy, and sleep disturbances.

Adverse events – major non-fatal events — including the incidence of falls, cardiovascular events, and cerebrovascular events.

All-cause mortality — number of deaths in the intervention and comparator groups during the study period.

Additional outcomes 1 change

The secondary outcomes are:

Emergency department visits — number of participants requiring visits to emergency services in each group.

Hospital admissions — number of participants requiring hospitalization in each group.

Adverse events – minor non-fatal events — including but not limited to urinary tract infections, sedation, extrapyramidal symptoms, constipation, headache, confusion, bronchitis, weight gain, and other non-severe adverse events reported by the included studies.

These secondary outcomes are important to provide a broader understanding of the potential impacts of atypical antipsychotic use on healthcare resource utilization and the safety profile beyond major adverse events.

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding) 1 change

Data extraction will be performed independently by two reviewers using a standardized data extraction form developed specifically for this review.

The following information will be extracted from each included study:

Study identification details (author, year, country)

Study design and setting

Sample characteristics (population, age, gender, type and severity of dementia)

Details of the intervention (drug name, dosage, route of administration, treatment duration)

Comparator details (placebo or no treatment)

Outcomes assessed (including measurement instruments used)

Results for primary and secondary outcomes (numerical data)

Information on adverse events (major and minor)

Follow-up duration

Funding sources and conflicts of interest

Any disagreements between reviewers during data extraction will be resolved through discussion, and if consensus is not reached, a third reviewer will be consulted.

If any relevant data are missing or unclear, attempts will be made to contact the study authors for clarification.

All extracted data will be organized in a spreadsheet designed for this review and will be used for qualitative synthesis and, if possible, quantitative analysis (meta-analysis).

Risk of bias (quality) assessment 1 change

The risk of bias of the included studies will be assessed using the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool, which is the recommended tool for randomized controlled trials (RCTs).

The following domains will be evaluated for each study:

Bias arising from the randomization process

Bias due to deviations from intended interventions

Bias due to missing outcome data

Bias in measurement of the outcome

Bias in selection of the reported result

Each domain will be judged as "low risk of bias," "some concerns," or "high risk of bias", according to the RoB 2 guidance.

The risk of bias assessment will be independently performed by two reviewers. Discrepancies will be resolved by discussion or consultation with a third reviewer if necessary.

The results of the risk of bias assessments will be presented both in narrative form and in graphical summaries (risk of bias tables and figures)

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis 1 change

A qualitative synthesis of the results will be conducted for all included studies, summarizing the main characteristics, interventions, outcomes, and findings.

If the data are sufficiently homogeneous in terms of participants, interventions, comparators, and outcomes, a meta-analysis will be performed. The meta-analysis will use a random-effects model, considering the expected clinical and methodological heterogeneity among the studies.

The primary effect measures will be:

For dichotomous outcomes: Risk Ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI).

For continuous outcomes: Mean Difference (MD) or Standardized Mean Difference (SMD) with 95% confidence intervals, depending on whether the studies used the same measurement scales.

Statistical heterogeneity will be assessed using the I^2 statistic, with values of 25%, 50%, and 75% representing low, moderate, and high heterogeneity, respectively. The Chi-square test (Cochran's Q) will also be used, with a significance level of p < 0.10.

When substantial heterogeneity is detected, potential sources will be explored through subgroup analyses (e.g., by type of dementia, specific antipsychotic used, or setting) and sensitivity analyses (e.g., excluding studies with high risk of bias).

Publication bias will be assessed visually using funnel plots if at least ten studies are included in a meta-analysis.

The statistical analyses will be performed using RevMan (Review Manager) software, version 5.4 or higher, and, if necessary, complemented by analyses in R (meta or metafor packages).

If meta-analysis is not feasible due to high heterogeneity or insufficient data, results will be presented in a descriptive narrative synthesis.

Analysis of subgroups or subsets 1 change

If sufficient data are available, subgroup analyses will be conducted to explore potential sources of heterogeneity. The planned subgroups are:

Type of dementia:

Alzheimer's disease

Vascular dementia

Mixed dementia

Dementia with Lewy bodies

Frontotemporal dementia

Specific antipsychotic used:

Olanzapine

Quetiapine

Risperidone

Clozapine

Ziprasidone

Setting:

Community-dwelling participants

Nursing home residents

Hospitalized patients

Duration of treatment:

Short-term (up to 12 weeks)

Long-term (more than 12 weeks)

Risk of bias:

Studies classified as low risk of bias

Studies with some concerns or high risk of bias

The subgroup analyses will be performed using interaction tests within the meta-analysis framework, comparing the effects between subgroups. The random-effects model will be maintained for all subgroup analyses.

These analyses aim to evaluate whether the treatment effects differ according to dementia subtype, antipsychotic drug, care setting, treatment duration, or study quality.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members 1 change

Ms Micheli Sipioni (review guarantor and contact) Faculdade de Medicina de Botucatu. Brazil.

No conflict of interest declared.

Professor Paulo Villas Boas. Faculdade de Medicina de Botucatu. Brazil.

No conflict of interest declared.

Ms Ana Silva. Faculdade de Medicina de Botucatu. Brazil.

No conflict of interest declared.

Named contact

Ms Micheli Sipioni (michelisip@hotmail.com). Faculdade de Medicina de Botucatu. Brazil.

Review affiliation

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)

Funding source 1 change

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Brazil.

Grant number

2100 reais mensalmente por 2 anos

Additional non-commercial funding information

Funder name: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Funder country: Brazil

Additional commercial funding information
Not applicable

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline
Start date: 01 August 2023. End date: 01 June 2025

Date of first submission to PROSPERO
19 December 2024

Date of registration in PROSPERO
30 December 2024

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results 1 change
Results of the review will be published in English and Portuguese.

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	✓
Formal searching/study identification	✓	✓
Screening search results against inclusion criteria	✓	✓
Data extraction or receipt of IPD	✓	✓
Risk of bias/quality assessment	✓	✓
Data synthesis	✓	✓

Review status
The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

PROSPERO version history 1 change

- Version 2.0, published 24 May 2025
- Version 1.2, published 23 May 2025
- Version 1.1, published 30 Dec 2024
- Version 1.0, published 30 Dec 2024

Review conflict of interest
None known

Country
Brazil

Medical Subject Headings 1 change
Antipsychotic Agents; Behavioral Symptoms; Dementia; Humans

Revision note 1 change
The changes in this version were made to refine the title, eligibility criteria, outcomes, and methodological details in order to ensure that the protocol accurately reflects the scope and objectives of the review. The updates aim to improve clarity and precision as the review is currently in progress and approaching its final stages.

Disclaimer
The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The guarantor for this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA

BVS- Lilacs

(Idoso OR Aged OR Anciano OR Idosos OR Pessoa Idosa OR Pessoa de Idade OR Pessoas Idosas OR Pessoas de Idade OR População Idosa OR Idoso de 80 Anos ou mais OR Aged, 80 and over OR Anciano de 80 o más Años OR Idoso de 80 ou mais Anos OR Idosos de 80 Anos ou mais OR Idosos de 80 ou mais Anos OR Velhíssimos) AND (Demência OR Dementia OR Demência Senil Tipo Paranoide OR Tauopatias OR Tauopathies OR Transtornos Neurodegenerativos Associados à Proteína tau) AND ((Antipsicóticos OR Antipsychotic Agents OR Agente Antipsicótico OR Agente Neuroléptico OR Agentes Antipsicóticos OR Anti-Psicótico OR Antipsicótico OR Droga Antipsicótica OR Droga Neuroléptica OR Drogas Antipsicóticas OR Efeito Antipsicótico OR Efeitos Antipsicóticos OR Fármaco Antipsicótico OR Fármaco Neuroléptico OR Medicamento Antipsicótico OR Medicamento Neuroléptico OR Medicamentos Antipsicóticos OR Medicação Antipsicótica OR Neuroléptico OR Neurolépticos OR Tranquilizante Maior OR Tranquilizantes Maiores) OR (olanzapina OR Olanzapine OR “2-Metil-4-(4-Metil-1-Piperazinil)-10H-Tieno(2,3-b)(1,5)Benzodiazepina” OR LY 170053 OR Pamoato de Olanzapina OR Zolafren OR Zyprexa) OR (quetiapina OR Fumarato de Quetiapina OR Quetiapine Fumarate OR Seroquel) OR (risperidona OR Risperidone) OR (clozapina OR Clozapine) OR (Ziprasidona OR Ziprasidone))

Scielo via Web of Science

(Idoso OR Aged OR Anciano OR Idosos OR Pessoa Idosa OR Pessoa de Idade OR Pessoas Idosas OR Pessoas de Idade OR População Idosa OR Idoso de 80 Anos ou mais OR Aged, 80 and over OR Anciano de 80 o más Años OR Idoso de 80 ou mais Anos OR Idosos de 80 Anos ou mais OR Idosos de 80 ou mais Anos OR Velhíssimos) AND (Demência OR Dementia OR Demência Senil Tipo Paranoide OR Tauopatias OR Tauopathies OR Transtornos Neurodegenerativos Associados à Proteína tau) AND (Antipsicóticos OR Antipsychotic Agents OR Agente Antipsicótico OR Agente Neuroléptico OR Agentes Antipsicóticos OR Anti-Psicótico OR Antipsicótico OR Droga Antipsicótica OR Droga Neuroléptica OR Drogas Antipsicóticas OR Efeito Antipsicótico OR Efeitos Antipsicóticos OR Fármaco Antipsicótico OR Fármaco Neuroléptico OR Medicamento Antipsicótico OR Medicamento Neuroléptico OR Medicamentos Antipsicóticos OR Medicação Antipsicótica OR Neuroléptico OR Neurolépticos OR Tranquilizante Maior OR Tranquilizantes Maiores OR olanzapina OR Olanzapine OR “2-Metil-4-(4-Metil-1-Piperazinil)-10H-Tieno(2,3-b)(1,5)Benzodiazepina” OR LY 170053 OR Pamoato de Olanzapina OR Zolafren OR Zyprexa OR quetiapina OR Fumarato de Quetiapina OR Quetiapine Fumarate OR Seroquel OR risperidona OR Risperidone OR clozapina OR Clozapine OR Ziprasidona OR Ziprasidone)

MeSH + EMTREE + GPT

(Aged OR Elderly OR “aged patient” OR “aged people” OR “aged person” OR “aged subject” OR “elderly” OR “elderly patient” OR “elderly people” OR “elderly person” OR “elderly subject” OR “senior citizen” OR senium OR “Aged, 80 and over” OR “Oldest Old” OR centenarian OR centenarians OR nonagenarian OR nonagenarians OR octogenarian OR octogenarians OR “very old” OR “very elderly”) AND (Dementia OR Dementias OR Amentia OR Amentias OR “Senile Paranoid Dementia” OR “Dementias, Senile Paranoid” OR “Paranoid Dementia, Senile” OR “Paranoid Dementias, Senile” OR “Senile Paranoid Dementias” OR “Familial Dementia” OR “Dementia, Familial” OR “Dementias, Familial” OR “Familial Dementias” OR demention OR Tauopathies OR Tauopathy) AND (“Antipsychotic Agents” OR “Tranquillizing Agents, Major” OR “Major Tranquillizing Agents” OR “Major Tranquilizer” OR “Tranquilizer, Major” OR “Antipsychotic Drug” OR “Drug, Antipsychotic” OR “Antipsychotic Agent” OR “Agent, Antipsychotic” OR “Antipsychotic Medication” OR “Medication, Antipsychotic” OR “Neuroleptic Agent” OR “Agent, Neuroleptic” OR “Neuroleptic

Drug” OR “Drug, Neuroleptic” OR Antipsychotic OR “Antipsychotic Drugs” OR Antipsychotics OR “Major Tranquilizers” OR “Neuroleptic Agents” OR “Neuroleptic Drugs” OR Neuroleptics OR “Tranquilizing Agents, Major” OR “Major Tranquilizing Agents” OR “Antipsychotic Effect” OR “Effect, Antipsychotic” OR “Antipsychotic Effects” OR “antipsychotic agent” OR “antipsychotic agents” OR “antipsychotic agents, butyrophenone” OR “antipsychotic agents, phenothiazine” OR “antipsychotic drug” OR “butyrophenone tranquilizers” OR “classical antipsychotic” OR “classical antipsychotic agent” OR “classical antipsychotic drug” OR “long acting neuroleptic” OR “major tranquilizer” OR “major tranquillizer” OR neuroleptic OR “neuroleptic drug” OR neurolepticum OR “phenothiazine tranquilizers” OR “tranquilizer, major” OR “tranquilizing agents, major” OR “typical antipsychotic” OR “typical antipsychotic agent” OR “typical antipsychotic drug” OR “typical neuroleptic” OR “typical neuroleptic agent” OR “typical neuroleptic drug” OR Olanzapine OR “2-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno(2,3-b)(1,5)benzodiazepine” OR “LY-170052” OR “LY 170052” OR “LY170052” OR Zyprexa OR Zolafren OR “LY 170053” OR “Olanzapine Pamoate” OR “2 methyl 10 (4 methyl 1 piperazinyl) 4h 3 thia 4, 9 diaza benzo [f] azulene” OR “2 methyl 10 (4 methyl 1 piperazyl) 4h 3 thia 4, 9 diaza benzo [f] azulene” OR “2 methyl 10 (4 methylpiperazin 1 yl) 4h 3 thia 4, 9 diaza benzo [f] azulene” OR “2 methyl 4 (4 methyl 1 piperazinyl) 10h benzo [b] thieno [2, 3 e] [1, 4] diazepine” OR “2 methyl 4 (4 methyl 1 piperazinyl) 10h thieno [2, 3 b] [1, 5] benzodiazepine” OR “2 methyl 4 (4 methyl 1 piperazyl) 10h benzo [b] thieno [2, 3 e] [1, 4] diazepine” OR “2 methyl 4 (4 methyl 1 piperazyl) 10h thieno [2, 3 b] [1, 5] benzodiazepine” OR “2 methyl 4 (4 methylpiperazin 1 yl) 10h benzo [b] thieno [2, 3 e] [1, 4] diazepine” OR “2 methyl 4 (4 methylpiperazin 1 yl) 10h thieno [2, 3 b] [1, 5] benzodiazepine” OR “5 methyl 8 (4 methyl 1 piperazinyl) 4 thia 2, 9 diazatricyclo [8.4.0.0 (3, 7)] tetradeca 1 (10), 3 (7), 5, 8, 11, 13 hexaene” OR “5 methyl 8 (4 methylpiperazin 1 yl) 4 thia 2, 9 diazatricyclo [8.4.0.0 (3, 7)] tetradeca 1 (10), 3 (7), 5, 8, 11, 13 hexaene” OR aedon OR anzatric OR anzorin OR arenbil OR arkolamyl OR bloonis OR “caprilon (olanzapine)” OR “dopin tab” OR egolanza OR fredilan OR “inp 105” OR “inp105” OR “jolyon md” OR lanopin OR lanzac OR lapenza OR lapozan OR lazap OR “ly 170053” OR “ly170053” OR malanxin OR meltolan OR midax OR “norpen oro” OR nykob OR olace OR oladay OR olan OR olandix OR olandus OR olanex OR “olanex instab” OR olansek OR olanzalet OR olanzalux OR “olanzapine mylan” OR “olanzapine pamoate” OR “olanzapine pamoate dihydrate” OR “olanzapine pamoate monohydrate” OR olanzaran OR olanzin OR olapin OR olapine OR olazax OR “olazax disperzi” OR oleanz OR olenxa OR olexar OR olmyzem OR olpinat OR oltal OR olzap OR olzapin OR onza OR ozapex OR “ozapin md” OR ozapram OR psychozap OR ranofren OR relprevv OR rolyprexa OR stygapon OR vaira OR “vaira-v” OR xoltiva OR xyquila OR zalasta OR zalepin OR zelta OR ziora OR zolafren OR zolaxa OR zolrix OR zoxil OR zylanza OR zypadhera OR zyprex OR zyprexa OR zyprexa adhera OR “zyprexa relprevv” OR “zyprexa velotab” OR “zyprexa zydis” OR zyprexav OR olanzapine OR Quetiapine Fumarate OR “Ethanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)-, (E)-2-butenedioate (2:1) (salt)” OR Seroquel OR “ICI 204,636” OR “ICI-204636” OR ICI204636 OR “ICI 204636” OR Quetiapine OR “2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)thiazepine-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy)ethanol” OR “11 [4 [2 (2 hydroxyethoxy) ethyl] 1 piperazinyl] dibenzo [b, f] [1, 4] thiazepine” OR “2 [2 (4 benzo [b] [1, 4] benzothiazepin 6 ylpiperazin 1 yl) ethoxy] ethanol” OR “2 [2 [4 (dibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin 11 yl) 1 piperazinyl] ethoxy] ethanol” OR alaquet OR “alaquet xl” OR alcreno OR “alzen (drug)” OR “alzen sr” OR atrolak OR “atrolak prolong” OR “atrolak xl” OR aurinetine OR biquelle OR “biquelle xl” OR bonogren OR “bonogren sr” OR brancico OR “brancico xl” OR centroqueen OR derin OR “derin prolong” OR desiquet OR etiagen OR etiapin OR “fk 949” OR “fk 949e” OR “fk949” OR “fk949e” OR geroquel OR hedonin OR “hedonin prolong” OR “hedonin xr” OR “ici 204636” OR “ici 204646” OR “ici204636” OR “ici204646” OR kefrenex OR ketileppt OR ketilept OR “ketilept prolong” OR “ketilept retard” OR ketipinor OR “ketrel (quetiapine)” OR kvelux OR “kvelux sr” OR kventiax OR “kventiax prolong” OR “kventiax sr” OR kwetaplex OR loquen OR “loquen sr” OR matepil OR mintreleq OR “mintreleq xl” OR norsic OR notiabolfen OR “notiabolfen xl” OR pinexet OR psicotric OR “psicotric prolong” OR “psicotric retard” OR psyquet OR “psyquet xl” OR “q-pin” OR “qr 103” OR “qr103” OR “qudix” OR “qudix prolong” OR quelapin OR quental OR quentiax OR

“quentiax sr” OR quepin OR questax OR “questax prolong” OR “questax xr” OR quetamed OR quetex OR “quetex xr” OR quethartic OR “quethartic xl” OR quetialan OR “quetialan xr” OR quetiapin OR quetiapina OR “quetiapine fumarate” OR “quetiapine xr” OR quettor OR “quettor xl” OR rocoz OR “rocoz prolong” OR seresano OR seropia OR “seropia xr” OR seropin OR “seroquel depot” OR “seroquel ls” OR “seroquel prolong” OR “seroquel sr” OR “seroquel xl” OR “seroquel xr” OR serotiapin OR “serotiapin xr” OR setinin OR socalm OR sondate OR “sondate xl” OR symquel OR “symquel xr” OR tevaquel OR tiaquel OR tienapine OR tomel OR uniquet OR xeroquel OR “xeroquel lp” OR zaluron OR “zaluron xl” OR “zd 5077” OR “zd5077” OR Risperidone OR “Risperdal Consta” OR “Consta, Risperdal” OR Risperidal OR “R-64,766” OR “R 64,766” OR “R64,766” OR “R-64766” OR R 64766 OR R64766 OR “3 [2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzisoxazol 3 yl) 1 piperidinyl] ethyl] 6, 7, 8, 9 tetrahydro 2 methyl 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “3 [2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzisoxazol 3 yl) 1 piperidyl] ethyl] 6, 7, 8, 9 tetrahydro 2 methyl 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “3 [2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzisoxazol 3 yl) piperidin 1 yl] ethyl] 6, 7, 8, 9 tetrahydro 2 methyl 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “3 [2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzisoxazol 3 yl) piperidino] ethyl] 6, 7, 8, 9 tetrahydro 2 methyl 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “[2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzoxazol 3 yl) 1 piperidinyl] ethyl] 2 methyl 6, 7, 8, 9 tetrahydropyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “[2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzoxazol 3 yl) 1 piperidyl] ethyl] 2 methyl 6, 7, 8, 9 tetrahydropyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “[2 [4 (6 fluoro 1, 2 benzoxazol 3 yl) piperidin 1 yl] ethyl] 2 methyl 6, 7, 8, 9 tetrahydropyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one” OR “bb 0817” OR “bb0817” OR belivon OR consta OR “dlp 114” OR “dlp114” OR “doria” OR “en 3342” OR “en3342” OR eperon OR “jnj 410397” OR “jnj410397” OR “ly 03004” OR “ly03004” OR “lyn 005” OR “lyn005” OR neripros OR noprenia OR okedi OR “orb 215” OR “orb215” OR perseris OR “perseris kit” OR “r 064766” OR “r 64766” OR “r064766” OR “r64766” OR “rbp 7000” OR “rbp7000” OR “rcn 3028” OR “rcn3028” OR relday OR riperidon OR risolept OR rispen OR risperdal OR “risperdal consta” OR “risperdal depot” OR “risperdal flas” OR “risperdal instasolv” OR “risperdal m-tab” OR “risperdal quicklet” OR “risperdalconsta lp” OR risperdaloro OR risperidon OR risperisphere OR rispid OR rispolept OR “rispolept consta” OR rispolet OR “rispolux neo” OR rizodal OR rykindo OR sequinan OR “tv 46000” OR “tv46000” OR uzedy OR “val 401” OR “val401” OR zargus OR zofredal OR “zx 003” OR “zx003” OR Clozapine OR Clozaril OR “3 chloro 6 (4 methyl 1 piperazinyl) 11h benzo [b] [1, 4] benzodiazepine” OR “3 chloro 6 (4 methylpiperazin 1 yl) 11h benzo [b] [1, 4] benzodiazepine” OR “8 chloro 11 (4 methyl 1 piperazinyl) 5h dibenzo [b, e] [1, 4] diazepine” OR “8 chloro 11 (4 methylpiperazin 1 yl) 5h dibenzo [b, e] [1, 4] diazepine” OR alemoxan OR azaleptin OR clopine OR clopsine OR clozapin OR denzapine OR dorval OR dozapine OR elcrit OR fazaclo OR “fazaclo odt” OR “hf 1854” OR “hf1854” OR lapenax OR leponex OR lozapin OR lozapine OR “lx 100 129” OR “lx100129” OR sizopin OR versacloz OR “wander compound” OR zapen OR zaponex OR Ziprasidone OR ziprazidone OR “5-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)piperazinyl)ethyl)-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one” OR “ziprasidone hydrochloride” OR “CP 88059-01” OR “CP-88,059-1” OR “CP-88,059-01” OR “ziprasidone hydrochloride, monohydrate” OR Geodon OR “CP 88059” OR “CP-88,059” OR “5 [2 [4 (1, 2 benzisothiazol 3 yl) 1 piperazinyl] ethyl] 6 chloro 1, 3 dihydro 2h indol 2 one” OR “5 [2 [4 (1, 2 benzothiazol 3 yl) 1 piperazinyl] ethyl] 6 chloro 1, 3 dihydroindol 2 one” OR “5 [2 [4 (1, 2 benzothiazol 3 yl) piperazin 1 yl] ethyl] 6 chloro 1, 3 dihydroindol 2 one” OR “cp 88059” OR “cp 88059 01” OR “cp 88059 27” OR “cp 88059-01” OR “cp 88059-27” OR “cp 8805901” OR “cp 8805927” OR “cp88059” OR “cp88059 01” OR “cp88059 27” OR “cp88059-01” OR “cp88059-27” OR “cp8805901” OR “cp8805927” OR empreval OR “me 2112” OR “me2112” OR “rq 00000003” OR “rq00000003” OR zeldox OR zeldrox OR “ziprasidone hydrochloride” OR “ziprasidone hydrochloride monohydrate” OR “ziprasidone mesilate” OR “ziprasidone mesylate” OR “ziprasidone methanesulfonate” OR zipsilan OR zipsydon OR zipwell OR zypsila OR zypsilan) AND (“Psychotic Disorders” OR “Disorder, Psychotic” OR “Disorders, Psychotic” OR “Psychotic Disorder” OR Psychosis OR Psychoses OR “Schizoaffective Disorder” OR “Disorder, Schizoaffective” OR “Disorders, Schizoaffective” OR “Schizoaffective Disorders” OR “Schizophreniform Disorders” OR “Disorder, Schizophreniform” OR “Disorders, Schizophreniform” OR “Schizophreniform Disorder” OR “Psychosis, Brief Reactive” OR “Brief

Reactive Psychoses" OR "Brief Reactive Psychosis" OR "Psychoses, Brief Reactive" OR "Reactive Psychoses, Brief" OR "Reactive Psychosis, Brief" OR "impulsive behavior" OR "Behavior, Impulsive" OR "Behaviors, Impulsive" OR "Impulsive Behaviors" OR Impulsivity OR Impulsivities OR "Paranoid Behavior" OR "Behavior, Paranoid" OR "Behaviors, Paranoid" OR "Paranoid Behaviors" OR Violence OR "Violent Crime" OR "Crime, Violent" OR "Violent Crimes" OR "Structural Violence" OR "Violence, Structural" OR Atrocities OR "Interpersonal Violence" OR "Interpersonal Violences" OR "Violence, Interpersonal" OR "Violences, Interpersonal" OR "Assaultive Behavior" OR "Behavior, Assaultive" OR Hostility OR Hostilities OR "Irritable Mood" OR "Mood, Irritable" OR "Irritable Moods" OR "Moods, Irritable")

(Aged OR Elderly OR "aged patient" OR "aged people" OR "aged person" OR "aged subject" OR "elderly" OR "elderly patient" OR "elderly people" OR "elderly person" OR "elderly subject" OR "senior citizen" OR senium OR "Aged, 80 and over" OR "Oldest Old" OR centenarian OR centenarians OR nonagenarian OR nonagenarians OR octogenarian OR octogenarians OR "very old" OR "very elderly") AND (Dementia OR Dementias OR Amentia OR Amentias OR "Senile Paranoid Dementia" OR "Dementias, Senile Paranoid" OR "Paranoid Dementia, Senile" OR "Paranoid Dementias, Senile" OR "Senile Paranoid Dementias" OR "Familial Dementia" OR "Dementia, Familial" OR "Dementias, Familial" OR "Familial Dementias" OR demention OR Tauopathies OR Tauopathy) AND ("Antipsychotic Agents" OR Olanzapine OR "Quetiapine Fumarate" OR Risperidone OR Ziprasidone) AND ("Psychotic Disorders" OR "Disorder, Psychotic" OR "Disorders, Psychotic" OR "Psychotic Disorder" OR Psychosis OR Psychoses OR "Schizoaffective Disorder" OR "Disorder, Schizoaffective" OR "Disorders, Schizoaffective" OR "Schizoaffective Disorders" OR "Schizophreniform Disorders" OR "Disorder, Schizophreniform" OR "Disorders, Schizophreniform" OR "Schizophreniform Disorder" OR "Psychosis, Brief Reactive" OR "Brief Reactive Psychoses" OR "Brief Reactive Psychosis" OR "Psychoses, Brief Reactive" OR "Reactive Psychoses, Brief" OR "Reactive Psychosis, Brief" OR "impulsive behavior" OR "Behavior, Impulsive" OR "Behaviors, Impulsive" OR "Impulsive Behaviors" OR Impulsivity OR Impulsivities OR "Paranoid Behavior" OR "Behavior, Paranoid" OR "Behaviors, Paranoid" OR "Paranoid Behaviors" OR Violence OR "Violent Crime" OR "Crime, Violent" OR "Violent Crimes" OR "Structural Violence" OR "Violence, Structural" OR Atrocities OR "Interpersonal Violence" OR "Interpersonal Violences" OR "Violence, Interpersonal" OR "Violences, Interpersonal" OR "Assaultive Behavior" OR "Behavior, Assaultive" OR Hostility OR Hostilities OR "Irritable Mood" OR "Mood, Irritable" OR "Irritable Moods" OR "Moods, Irritable")

APÊNDICE C – ESTUDOS EXCLUÍDOS E RAZÃO PARA EXCLUSÃO (EM ORDEM ALFABÉTICA, COM SUAS RESPECTIVAS REFERÊNCIAS)

Estudo, ano	Motivos da exclusão
Antai-Otong [86], 2008	Revisão Narrativa
Badwal [78], 2022	Revisão Narrativa
Ballard [87], 2006	Revisão sistemática
Barton; Frenchman [81],2000	Revisão de prontuários
Beier [76], 2007	Revisão Narrativa
Berkowitz [97],2003	Revisão de casos
Bet [85], 2005	Artigo de revisão
Bhana [83], 2000	Revisão Narrativa
Bouckaert [66], 2002	Artigo de revisão
Bravo-José [70], 2019	Protocolo
Brodaty [57],2002	Dados contidos no Brodaty 2005
Chen [88], 2021	Revisão sistemática
D.P. Devanand [79], 2013	Editorial
Daiello [65], 2007	Revisão Narrativa
De Deyn [98], 2003	Protocolo
Devanand [84], 2012	Desfecho não correspondente
Dilip V Jeste [59], 2008	Artigo de opinião
Dufresne [89], 2008	Artigo de revisão
Falsetti [80], 2000	Revisão Narrativa
Gareri [93], 2014	Revisão Narrativa
Ibach [68], 2007	Revisão Narrativa
Kleijer [90], 2006	Solicitado artigo aos autores, porém sem resposta
Kryzhanovskaya [58],2006	Revisão de artigos
Linder [91], 2001	Desfecho não correspondente
Maglione M [74], 2011	Artigo de revisão
Maher [71], 2011	Revisão sistemática
Manzano-Palomo [95] ,2021	Estudo Delphi qualitativo
Motsinger [96], 2003	Revisão Narrativa
Muramatsu [60], 2010	Revisão Narrativa
Nasr-Wyler [73], 2003	Artigo de revisão
New drug offers hope to alleviate psychosis	Não localizado
Pollock [67], 1998	Artigo de revisão
Ramos [72], 2006	Revisão da literatura
Raskind [69], 1987	Artigo de revisão
Restifo [75], 2011	Estudo descritivo, naturalista e retrospectivo
Riggs [62], 2013	Revisão Narrativa

Estudo, ano	Motivos da exclusão
Rocca [82], 2007	Pesquisa observacional e retrospectiva
Rocha [61], 2006	Ensaio Clínico aberto, não controlado.
Rosen [64], 1990	Revisão Narrativa
Silva [63], 2011	Revisão Narrativa
Sink KM [30], 2005	Revisão Sistemática
Sultzer D. L. [77], 2004	Revisão Narrativa
Trifirò [94], 2009	Revisão Narrativa
Vale [92], 2011	Artigo de revisão

APÊNDICE D - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (EM ORDEM ALFABÉTICA)

Autor e ano	Desenho do estudo	País	Duração do estudo	PICO	Nº de pacientes randomizados	Resultados principais	Outras informações
Brodat *et al.*, 2005	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, com dois grupos paralelos	Austrália	12 semanas	-Pacientes institucionalizados com Alzheimer ou demência mista com delírios e/ou alucinações (BEHAVE-AD ≥ 2); -Risperidona oral (0,25–1 mg, 2x/dia); -Placebo; -Redução de sintomas psicóticos (BEHAVE-AD), melhora clínica global (CGI-C), função cognitiva (MEEM).	93 pacientes: Risperidona: 46 Placebo: 47	BEHAVE-AD: Melhora significativa (−5,2 vs. −3,3; p = 0,039); CGI-C: 59% responderam à risperidona vs. 26% no placebo (p < 0,001); MEEM: Diferença mínima, sem relevância clínica.	- Patrocinado por J&J. - Eventos adversos (EA): Sonolência: 43% vs. 21%; Eventos cerebrovasculares: 8,7% vs. 2,1% ; Descontinuação: 48% vs. 30%; Para: quedas; constipação; agitação e infecção urinária: sem significância estatística
De Deyn *et al.*, 2005	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, com dois	Multinacional (Europa e América do Norte)	10 semanas	-Pacientes com Alzheimer e sintomas psicóticos persistentes (delírios ou alucinações por ≥1 mês);	208 pacientes: Aripiprazol: 106 Placebo: 102	BPRS: Melhora significativa com aripiprazol (−8,53) vs. placebo (−6,58); NPI: Sem diferença	- Patrocinado por Bristol-Myers Squibb - EA:Sonolência (8% vs. 1%), lesão acidental (8% vs. 5%), bronquite (6% vs. 3%) e ITU

Autor e ano	Desenho do estudo	País	Duração do estudo	PICO	Nº de pacientes randomizados	Resultados principais	Outras informações
	grupos paralelos			-Aripiprazol 2–15 mg/dia; -Placebo; - Avaliação das escalas: NPI, BPRS, MEEM, CGI-S.		significativa (p = 0,169). MEEM: Leve piora no grupo aripiprazol (−0,81) vs. placebo (+0,53), sem relevância clínica. CGI-S/CGI-I: Sem diferenças (CGI-S: 4,83 vs. 4,84; CGI-I: 3,17 vs. 3,07).	(8% vs. 12%). Descontinuação: 9,4% (aripiprazol) vs. 6,9% (placebo). Sem diferenças significativas para sintomas extrapiramidais, cognição, ganho de peso ou parâmetros cardiovasculares.
Meehan *et al.*, 2002	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, com 4 grupos paralelos	EUA Rússia Romênia	24 horas	-Idosos > 55 anos, institucionalizados ou internados em hospitais, com demência e agitação aguda clinicamente relevante; -Olanzapina IM (2,5 mg ou 5 mg). -Lorazepam 1 mg IM;	272 pacientes: Olz 2,5 mg: 71 Olz 5 mg: 66 Lorazepam: 68 Placebo: 67	PANSS-EC: Redução significativa com olanzapina 5 mg (−8,67) e 2,5 mg (−7,86) vs. placebo (−5,27); - ACES: Sem sedação excessiva; CMAI: Melhora maior nas 2h (5	-Financiado pela indústria farmacêutica Eli Lilly and Company - EA: Sonolência e Cefaleia: sem diferença estatística; Sem alterações relevantes para: alteração cognitiva, ganho

Autor e ano	Desenho do estudo	País	Duração do estudo	PICO	Nº de pacientes randomizados	Resultados principais	Outras informações
				-Placebo; -Redução imediata da agitação (PANSS-EC), sedação (ACES) e comportamento (CMAI).		mg: −3,97; 2,5 mg: −3,77) vs. placebo (−2,78).	de peso, sintomas extrapiramidais e eventos cardiovasculares.
Schneider *et al.*, 2006	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, com 4 grupos paralelos	EUA	12 semanas	-Pacientes ambulatoriais com Alzheimer e sintomas comportamentais (psicose, agitação, agressividade) quase diariamente na última semana ou intermitentemente nas últimas 4 semanas, com gravidade mínima de “moderada” em escalas específicas como a BPRS ou NPI; -Olanzapina (2,5 mg ou 5,0 mg)	296 pacientes: Olz: 55 Quetiapina: 50 Risp: 49 Placebo: 142	CGI-C: Melhora sem diferença significativa (olanzapina 32%, quetiapina 26%, risperidona 29%, placebo 21%; p = 0,22). MEEM: Sem diferença significativa entre os grupos. Tempo até descontinuação total: Sem diferença (p = 0,52). Descontinuação por falta de	-Financiado pelo NIMH (EUA). - EA: Sonolência (24% olz, 22% quet, 15% risp vs. 5%), EPS (12% olz/risp, 2% quet vs. 1%), confusão (18% olz, 11% risp, 6% quet vs. 5%), ganho de peso (+0,45 kg/mês olz, +0,32 risp, +0,18 quet vs. −0,41 placebo), eventos cerebrovasculares (2% olz, 1% quet/risp vs. 1%), quedas (17% olz, 7% quet, 12% risp

Autor e ano	Desenho do estudo	País	Duração do estudo	PICO	Nº de pacientes randomizados	Resultados principais	Outras informações
				quetiapina (25 mg ou 50 mg), risperidona (0,5 mg ou 1,0 mg). -Placebo; -Tempo até descontinuação por qualquer razão, tolerabilidade, além da avaliação do CGI-C e MEEM		eficácia: Favoreceu olanzapina (22,1 sem) e risperidona (26,7 sem) vs. quetiapina (9,1 sem) e placebo (9,0 sem) (p = 0,002). Descontinuação por intolerância: Maior com antipsicóticos (olanzapina 24%, quetiapina 16%, risperidona 18%) vs. placebo (5%) (p = 0,009).	vs. 15%). Descontinuação por intolerância maior com antipsicóticos (24% olz, 16% quet, 18% risp) vs. 5% placebo.