

**Otimização da utilização de medidas
não farmacológicas no tratamento da
agitação/agressividade em pacientes com
demência**

Maria Francisca Moura de Freitas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Maio de 2022

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Doutor Francisco Alvarez, por prontamente aceitar orientar-me e por toda a ajuda e disponibilidade.

À minha família, pela dedicação, apoio e motivação incondicionais.

À minha avó, pela inspiração e por, inconscientemente, despertar o meu interesse no tema ao testemunhar em primeiro lugar os danos inerentes à passagem do tempo.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, presença e amparo em todas as horas.

Por último, tendo a consciência de que sozinha o caminho percorrido teria sido mais difícil, dirijo um agradecimento especial à minha mãe, Margarida, exemplo de coragem, resiliência e força.

Resumo

Introdução: Atualmente, a demência é uma das principais causas de incapacidade na população idosa. Caracteriza-se pela deterioração adquirida das capacidades cognitivas e pela presença de sintomas neuropsiquiátricos, estes últimos, destacam-se pela diminuição dramática que causam na qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores. O objetivo da presente tese é, a partir de revisão literária, analisar a eficácia de medidas não farmacológicas na redução do consumo de fármacos, nomeadamente antipsicóticos, no controlo de alterações comportamentais e psicológicas nos doentes com demência, em particular, na diminuição de agitação/agressividade.

Métodos: pesquisa bibliográfica em plataformas médicas, normas de orientação clínica, *guidelines* e manuais de Neurologia.

Resultados: São várias as medidas não farmacológicas que se demonstram úteis na redução do consumo de antipsicóticos, nomeadamente, a simples revisão medicamentosa por profissionais, educação sobre comunicação entre os cuidadores e os doentes, terapia com música, intervenção biopsicossocial e a atividade física.

Conclusão: Apesar de largamente utilizados, os antipsicóticos associam-se a reações adversas graves, particularmente, na população idosa, principal classe etária afetada pelas diversas demências. Tendo em conta a evidência científica é fundamental implementar medidas não farmacológicas adaptadas ao contexto social de cada doente para reduzir o consumo de antipsicóticos no controlo de alterações comportamentais.

Palavras-chaves

Agitação, agressividade, antipsicóticos, demência, neuropsiquiátrico.

Abstract

Introduction: Currently, dementia is one of the main causes of disability in the elderly population. It is characterized by the decrease in cognitive abilities and the presence of neuropsychiatric symptoms, the latter standing out for the dramatic decrease in the quality of life of patients and their caregivers. The aim of this thesis is, based on a literature review, to analyze the effectiveness of non-pharmacological measures in reducing drug consumption, particularly, antipsychotics, to control behavioral and psychological changes in patients with dementia, like agitation and aggressiveness.

Methods: The research took place in the main databases, neurology manuals and clinical guidelines.

Results: There are several non-pharmacological measures that have been shown to be useful in reducing the consumption of antipsychotics, such as medication review by professionals, development of effective communication skills between care-taker and patient, music therapy, biopsychosocial intervention and physical activity.

Conclusion: Despite being widely used, antipsychotics are associated with serious adverse reactions, particularly in the elderly population, the main age group affected by dementias. Considering the scientific evidence, it is essential to implement non-pharmacological measures adapted to the social context of each patient to reduce the consumption of antipsychotics in the control of behavioral changes.

Keywords

Agitation, aggression, antipsychotic, dementia, neuropsychiatric.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo e Palavras-Chave.....	v
Abstract and Keywords.....	vii
Índice.....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Acrónimos.....	xv
1- Introdução.....	1
2- Metodologia.....	3
3- Demência.....	5
4- Manifestações Neuropsiquiátricas.....	9
5- Causas das alterações psicológicas e comportamentais.....	13
6- Avaliação das alterações psicológicas e comportamentais.....	17
7- Abordagem farmacológica de alterações comportamentais.....	21
8- O que são antipsicóticos?.....	22
9- Indicações para utilização de antipsicóticos.....	23
10- Tendências da utilização de antipsicóticos.....	24
11- Perfil de segurança no idoso.....	27
12- Medidas não farmacológicas no controlo de alterações comportamentais.....	28
13- Evidência da eficácia das medidas não farmacológicas na redução do uso de antipsicóticos.....	30
14- Conclusão.....	33
15- Referências bibliográficas.....	37

Lista de figuras

- Figura 1** Causas de sintomas comportamentais e psicológicos
- Figura 2** Evolução da utilização das principais substâncias ativas entre 2000 e 2012 em Portugal Continental

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Sintomas comportamentais e psicológicos comuns na Doença de Alzheimer.
- Tabela 2** Algumas ferramentas de avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica.
- Tabela 3** Medidas não farmacológicas no controlo de alterações comportamentais e psicológicas.

Lista de Acrónimos

AD	Antidepressivos
APA	Antipsicóticos atípicos
APT	Antipsicóticos típicos
AVD	Atividades de vida diária
BZD	Benzodiazepinas
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia
BZD	Benzodiazepinas
DA	Doença de Alzheimer
DCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob
DCL	Demência de Corpus de Lewy
DDP	Demência associada à doença de Parkinson
DGS	Direção-Geral da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DVa	Demência Vascular
HTA	Hipertensão Arterial
IACHe	Inibidores da Acetilcolinesterase
ISRSN	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
ISRSs	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia computadorizada

1. Introdução

A demência é definida como uma deterioração adquirida das capacidades cognitivas que interfere com a normal realização das atividades de vida diária (AVD). Geralmente, a primeira função cognitiva a ser perdida é a memória episódica, ou seja, a capacidade de lembrar eventos específicos no tempo e no espaço. Tal é especialmente observado na Demência de Alzheimer, a forma mais prevalente de demência, já que noutras demências, como na Frontotemporal, a perda de memória não é comumente a primeira manifestação na apresentação clínica. Adicionalmente, observam-se outros défices, como na linguagem, capacidades visuoespaciais, praxias, cálculo, julgamento e resolução de problemas (1).

Para além das manifestações referidas, não menos importantes na caracterização de síndromes demenciais, e de especial interesse para esta dissertação são os sintomas neuropsiquiátricos. Estes são muito frequentes na Demência de Alzheimer e noutros tipos de demência. Incluem agitação, agressividade, apatia, desinibição, paranoia, depressão, ansiedade, delírio, alucinações, alterações do ciclo sono-vigília.

Na presente dissertação, destacam-se os comportamentos de agressividade e agitação frequentes nestes doentes, pela redução dramática que provocam na qualidade de vida do doente e dos seus familiares e/ou cuidadores. Mais de 80% dos doentes com demência apresentam, em alguma fase da sua doença, sintomas psicológicos e comportamentais, o que reflete a importância de agir no sentido de os controlar da forma mais eficaz possível (2).

O tratamento de doentes com sintomas neuropsiquiátricos é um desafio para os seus cuidadores e, infelizmente, as opções de tratamento são limitadas. As normas de orientação clínica recomendem como primeira intervenção as medidas não farmacológicas, no entanto, para muitos destes doentes, com sintomas persistentes, será prescrita medicação antipsicótica. Tal medicação, frequentemente, tem limitações terapêuticas e interfere nas AVD, para além de poder causar efeitos adversos graves.

Neste sentido, com esta dissertação pretende-se esclarecer como otimizar as intervenções não farmacológicas na gestão dos doentes com demência e sintomas neuropsiquiátricos, como agressividade e agitação, com o intuito de reduzir a medicação antipsicótica e assim minimizar os seus efeitos adversos.

2. Metodologia

Para a realização desta monografia foi feita uma pesquisa bibliográfica na plataforma *PubMed*, entre o período de setembro de 2021 e fevereiro 2022. As palavras-chave utilizadas foram “dementia”, “antipsychotic”, “agitation”, “aggression”, “non-pharmacological” e “neuropsychiatric”. A pesquisa foi realizada em inglês. Não houve qualquer restrição de língua na seleção dos artigos e foram priorizados os artigos mais recentes. Foram incluídos artigos científicos e artigos de revisão.

Para além destas plataformas, recorreu-se a Normas de Orientação Clínica e a dados da Direção-Geral da Saúde (DGS), assim como a manuais, *websites* e *guidelines* nacionais e internacionais.

3. Demência

Demência é o termo utilizado para descrever os sintomas de um grupo alargado de doenças que causam um declínio progressivo no funcionamento do indivíduo. É uma designação abrangente que descreve perda de memória, capacidade intelectual, raciocínio, competências sociais e alteração das reações emocionais (3). Na época atual, é uma das principais causas de incapacidade na população idosa e condiciona gravemente as atividades de vida diária dos idosos.

Atualmente, a OMS estima que mais de 55 milhões de pessoas vivam com demência, sendo que existem cerca de 10 milhões de novos casos por ano. Representa a 7^a causa de morte por todas as causas e é uma das principais razões de morbilidade e dependência em idosos, globalmente (4).

A Demência de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência nos países ocidentais, representando mais de metade de todos os doentes (entre 60 e 70%) (4). Assim, é uma importante causa de morbilidade, mortalidade e de encargos para os sistemas de saúde, nomeadamente, económicos. É uma doença neurodegenerativa, envolvendo fatores ambientais e genéticos, caracterizada pela acumulação de beta-amiloide, produto da degradação da proteína precursora amiloide, na forma de placas extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares, resultando em lesão neuronal progressiva, seletiva, sendo especialmente vulneráveis o hipocampo, amígdala, neocórtex temporal e alguns núcleos subcorticais (5). Os defeitos vasculares são também importantes, já que muitos dos doentes com DA revelam evidência de demência vascular. Em estádios iniciais, caracteriza-se por défices na memória, nomeadamente episódica, progredindo para outros défices cognitivos, como visuoespaciais, capacidades verbais e função executiva (planeamento). Desta forma, progressivamente, os problemas começam a interferir com as AVD do doente, como na gestão das finanças, no acompanhamento de instruções no trabalho, na condução, na realização de compras e na organização da casa (1). Geralmente, só mais tarde surgem sintomas como irritabilidade, perturbação de humor, alterações de comportamento, psicose ou agnosia (5). Estima-se que cerca de 90% dos doentes com DA experienciem sintomas neuropsiquiátricos (6), nomeadamente, perspetiva-se que 40% apresentem agitação em algum momento da manifestação da doença. Classicamente, a alteração cognitiva é progressiva, mas os sintomas não cognitivos, podem surgir e desaparecer ao longo de meses. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DA são história familiar positiva para DA e idade superior a 70 anos; outros fatores de risco incluem sexo feminino, síndrome de Down, depressão, reduzida atividade física/cognitiva, solidão, tabagismo, fatores de risco cardiovasculares, como HTA, DM e dislipidemia, entre

outros (5). Os exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), não mostram um padrão único e específico de DA e podem ser normais numa fase inicial da doença, sendo a sua principal indicação, a exclusão de outras patologias, como neoplasias primárias e secundárias, demência vascular, *etc.* Porém, à medida que a DA progride, torna-se visível, nos exames supracitados, uma atrofia cortical distribuída, com predominância posterior, com atrofia das estruturas de memória temporais mediais. Assim sendo, um declínio lentamente progressivo da memória e orientação, resultados normais nos exames laboratoriais e TC/RMN que demonstrem apenas atrofia cortical difusa ou predominantemente posterior e hipocampal são altamente sugestivas de DA. Não existe tratamento modificador da doença, embora existam vários fármacos com benefício modesto na redução de sintomatologia (1).

A segunda causa mais frequente de demência é a Demência Vascolar (DVa). As manifestações clínicas da DVa relacionam-se com a etiologia vascular, com evidência de défices cognitivos temporalmente relacionados com um evento cerebrovascular ou evidência de um declínio que é proeminente na atenção complexa e na função frontal-executiva. Há uma grande sobreposição nas características neuropsiquiátricas da DA e DVa, estima-se a prevalência de 40% de agitação nestes doentes (7), ainda que, um estudo realizado em 2017 evidencie uma prevalência significativamente maior de agitação em doentes com DA quando comparados com doentes com DVa (40% vs 15%), estes resultados são, eventualmente, explicados pela diferente medicação administrada (8).

Demências associadas à Doença de Parkinson (DDP) são, também, comuns. A sua frequência aumenta com a idade e afeta até 80% dos doentes com doença de Parkinson. Ao contrário da DA, a DDP afeta primariamente as funções executivas e a atenção, com preservação relativa da linguagem, memória e cálculo (1).

Outras das principais demências degenerativas incluem demência de Corpos de Lewy (DCL), com prevalência de agitação de 30%, caracteriza-se pelo o aparecimento de alterações cognitivas flutuantes, alucinações visuais, entre outras, previamente à disfunção motora-parkinsonismo, que também a caracteriza (5); a Demência Frontotemporal (DFT), com cerca de 40% dos doentes a experienciarem agitação (9), cursa com compromisso da função executiva, mudanças de personalidade, alteração do comportamento, desinibição e despreocupação emocional, com a memória episódica e orientação espacial preservadas em estádios iniciais. Nos doentes com menos de 65 anos a demência frontotemporal é a mais frequente (1).

Para além das referidas, encontram-se demências associadas à doença de Huntington e à Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Existem ainda outros distúrbios que conduzem a

demência como alcoolismo, intoxicação por fármacos, déficit vitamínico, no entanto, pela sua menor prevalência, terão menos destaque (3).

De forma geral, a etiologia das síndromes demenciais é multifatorial, mediada por fatores genéticos e ambientais. A fisiopatologia é complexa e inclui alterações metabólicas, cardiovasculares e neuropsiquiátricas. De uma forma geral, não fazendo parte do processo natural de envelhecimento, o fator de risco isolado mais relevante para a demência é a idade. Ainda que, antecedentes pessoais como diabetes, obesidade, doença coronária isquêmica ou lesões cerebrais traumáticas, entre outros, sejam, também, considerados fatores de risco relevantes (1).

O tratamento da demência é, ainda, limitado. São poucos os fármacos aprovados e com reduzida eficácia a reverter o declínio cognitivo. Desta forma, a prevenção primária e a identificação de fatores de risco modificáveis são as principais ferramentas para travar o aumento da incidência de síndromes demenciais.

4. Manifestações neuropsiquiátricas

Em alguma fase da demência, a maioria dos doentes, a par do declínio cognitivo, apresentarão sintomas psicológicos e comportamentais, como agitação e agressividade (2). Tais sintomas, são fonte de distress para o cuidador e o doente e podem representar insegurança para ambos. Podem surgir inesperadamente, sem causa aparente, ou quando o doente demenciado experiênciam stress, identificando-se a causa, como por exemplo, durante internamento no hospital pela mudança de ambiente ou como efeito adverso a um novo medicamento.

Os sintomas neuropsiquiátricos incluem agitação, agressividade, apatia, desinibição, paranoia, depressão, ansiedade, delírio, alucinações, alterações do ciclo sono-vigília (1).

A agitação é definida por um grupo de sintomas que podem incluir agressividade física ou verbal e excessiva atividade motora, é frequente e um dos sintomas mais persistentes descritos nos doentes com demência (10). Associa-se a aumento do sofrimento do doente, redução da qualidade de vida e uma progressão rápida para demência severa. É descrito como o 3º sintoma neuropsiquiátrico mais frequente, seguido de depressão e apatia. A sua prevalência aumenta quando se trata de doentes institucionalizados (9).

Estes comportamentos são flutuantes pelo que exigem uma avaliação contínua que permita identificar a frequência, gravidade e duração destes sintomas. Três eixos desta avaliação são o doente, a interação com o cuidador e o ambiente envolvente. A identificação de causas precipitantes ou agravantes do comportamento é indispensável na gestão destes doentes, quer seja depressão, dor, desconforto, efeitos secundários da terapêutica, fatores ambientais, entre outros (2).

A presença de sintomas neuropsiquiátricos resulta num maior comprometimento funcional em pacientes com demência, assim como num crescente comprometimento cognitivo (11). Para além disso, estes sintomas associam-se a uma aceleração da institucionalização dos doentes, sobretudo, em lares de idosos, numa maior utilização dos serviços de saúde e num prolongamento dos internamentos, tendo assim, notórios impactos financeiros a nível pessoal, institucional e governamental (12).

O tratamento da agressividade e agitação em doentes com demência é desafiador. Deve enfatizar medidas não farmacológicas como primeiro passo, utilizando estratégias práticas e de conhecimento geral. Os cuidadores e a família devem estar ativamente envolvidos no planeamento e implementação de planos de gestão destes comportamentos. É fundamental reduzir a presença de fatores médicos e não médicos que contribuam para estas manifestações neuropsiquiátricas.

Quando as opções farmacológicas são requeridas, é importante escolher medicações de acordo com o comportamento alvo, tendo as considerações práticas e a melhor evidência em mente (12).

Tabela 1 Sintomas comportamentais e psicológicos comuns na Doença de Alzheimer (adaptado de (7)).

Sintomas	Prevalência	Clínica	Medidas não farmacológicas	Medidas farmacológicas
Apatia	49% (variando entre 19%-88%)	Perda ou diminuição de motivação; menos probabilidade de iniciar conversa; menos interesse e/ou entusiasmo em interesses usuais; redução de participação em atividades sociais; perda ou diminuição de emoção espontânea a eventos negativos ou positivos.	Terapia com música, programas de estimulação cognitiva, atividades recreativas.	Sem evidência consistente para qualquer agente. Considerar antidepressivos, IChE, memantina e metilfenidato.
Depressão	42% (variando entre 19-78%)	Estado de espírito depressivo (tristeza, solidão), menos prazer em atividades regulares, isolamento ou distanciamento social, alterações do sono ou apetite, agitação psicomotora, irritabilidade, fadiga, pensamentos sobre a morte, sentimento de insignificância.	Psicoterapia, terapia com música.	Antidepressivos como ISRSs ou ISRSN podem ser tentados, ainda que os seus efeitos sejam inconsistentes nos ensaios clínicos.
Agitação/ Agressividade	40% (variando entre 11%-68%)	Bater nos pares ou em si próprio, atirar coisas, bater portar, maneirismos repetitivos, gritar.	Controlo de comportamento (educação do cuidador, cuidados de saúde centrados no doente), terapia com música.	Benefício ligeiro na utilização de antipsicóticos se necessário.
Psicose	Delírios: 31% (variando entre 9%-59%) Alucinações: 16% (variando entre 6%-41%)	Ilusões: Acreditar que são perigosos, acreditar que os cuidadores são impostores ou que os irão abandonar. Alucinações: falar com pessoas não presentes, ver objetos ou pessoas não	Identificar possíveis fatores precipitantes, modificações do ambiente, educação do cuidador.	Antipsicóticos. Possivelmente memantina e IChE.

presentes, sentir o sabor ou cheiros de substâncias não presentes.

Alterações ciclo sono-vigília	39% (variando entre 14%-69%)	Sono latência aumentada, sono diurno, frequentes despertar cedo.	fragmentado, de sono demasiado, sesta durante o dia,	Educação em higiene do sono, atividade física, terapia cognitiva-comportamental.	Evidência para melatonina ou ramelteona. Possível benefício com trazodona. Evitar BZD e hipnóticos não-benzodiazepínicos.
--------------------------------------	------------------------------	--	--	--	---

5. Causas das alterações psicológicas e comportamentais

São várias as causas que têm vindo a ser associadas às alterações psicológicas e comportamentais presentes nos doentes com demência. Entre elas, as alterações dos circuitos envolvidos na fisiopatologia da demência e a neurodegeneração cerebral inerente, em centros que controlam a cognição e emoção, desempenham um papel central (13).

Paralelamente, estas alterações tendem a aumentar a vulnerabilidade para *triggers* - isto é, a fatores desencadeadores destas manifestações - relacionados com o doente, o seu cuidador ou o próprio ambiente. À medida que a demência avança, a comunicação torna-se cada vez mais complicada. Assim sendo, é fundamental que os cuidadores dos doentes com demência desenvolvam estratégias que permitam identificar as necessidades que os doentes tentam transmitir.

Desta forma, fatores relacionados com o doente podem contribuir para o desenvolvimento das suas alterações comportamentais e psicológicas, tais como, uma doença não diagnosticada e, portanto, não tratada. Alguns dos exemplos comuns são infeção urinária, hipotiroidismo, anemia, obstipação, pneumonia. É fundamental identificá-las para tratar a patologia de base e, conseqüentemente, os sintomas comportamentais por estas agravados (1).

Um estudo realizado com o objetivo de analisar a prevalência de doenças agudas não diagnosticadas e as suas características, incluindo sintomas neuropsiquiátricos associados à doença em idosos residentes na comunidade com Doença de Alzheimer ou distúrbios relacionados, demonstra que mais de um terço dos doentes apresentavam algum problema de saúde não detetado associado à manifestação de alterações comportamentais (14). Os achados sugerem que os desafios do diagnóstico de doenças agudas com apresentação atípica devem ser enfrentados para promover a qualidade do atendimento e as necessidades especializadas dessa população vulnerável.

Medicação também pode ser responsável pelo surgimento ou agravamento desta sintomatologia nos doentes, tais como certos anticolinérgicos, opióides ou mesmo interações entre fármacos (13). Avaliação e tratamento inadequado da dor também se associam a sintomas psicológicos e a alteração de comportamento, sendo vários os estudos que demonstram que tratamento empírico da dor reduz a agitação em residentes de lares com demência moderada a grave (15).

Adicionalmente, fatores relacionados com os cuidadores também têm influência nas manifestações comportamentais destes doentes. De uma forma geral, cuidadores de doentes com sintomas neuropsiquiátricos têm maior carga de stress e, assim, observa-se uma prevalência aumentada de depressão e ansiedade neste grupo de cuidadores. Quando os doentes manifestam alterações de comportamento e, sobretudo, se os seus cuidadores apresentarem sinais de ansiedade ou depressão, mais facilmente, irão praticar estilos de comunicação negativa, como berrar e falar com tom austero. É importante fornecer ferramentas aos cuidadores para uma gestão desta sintomatologia eficaz tanto para os doentes, como para os próprios (16).

Os fatores ambientais também influenciam estes comportamentos. Geralmente, indivíduos com demência têm dificuldade a processar e a responder a estímulos no ambiente, particularmente, se ocorrerem mudanças na sua rotina, excesso de estimulação ou estimulação deficitária e demandas que excedem a capacidade funcional (16).

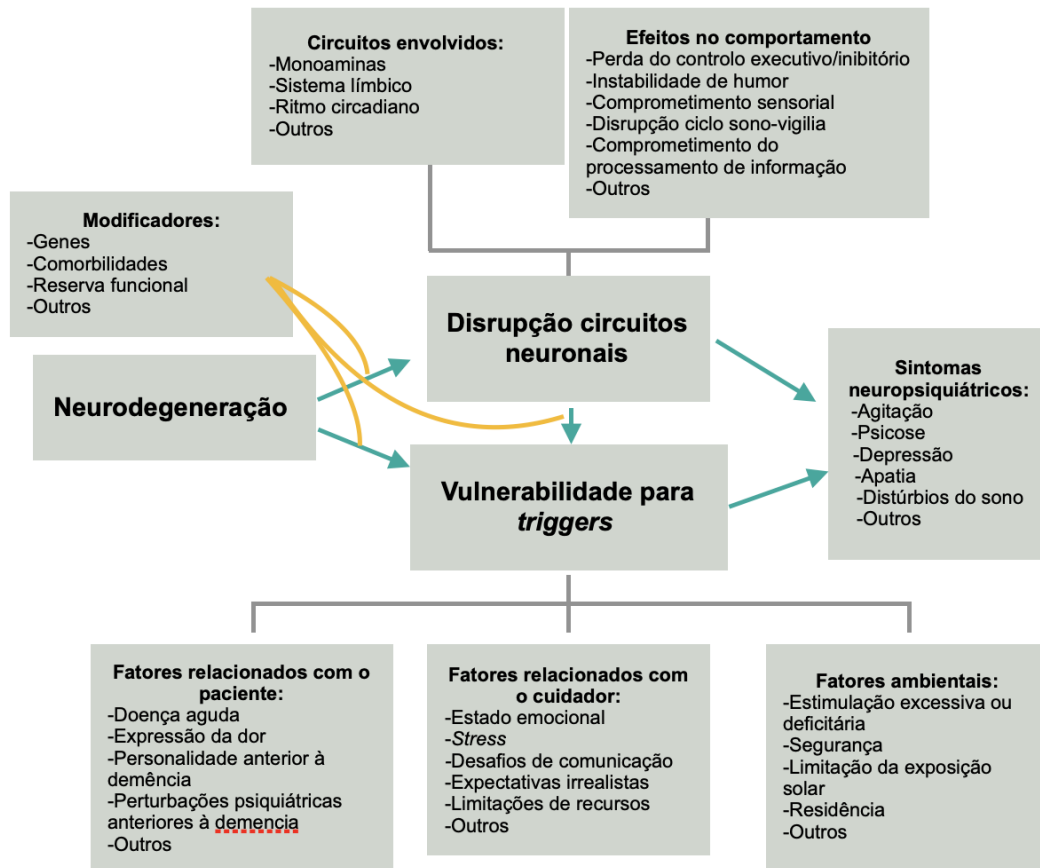


Figura 1: Causas de sintomas comportamentais e psicológicos. Adaptado de (13).

6. Avaliação das alterações psicológicas e comportamentais

A história clínica adjuvada com informação de familiares ou cuidadores, assim como o exame físico geral e o exame neurológico, são ferramentas básicas e indispensáveis na avaliação de doentes com suspeita de declínio cognitivo ou demência. A avaliação das alterações nas atividades de vida diária no quadro clínico de demência é, também, fundamental. O médico deve investigar causas potencialmente modificáveis que justifiquem a alteração de comportamento, tais como, nova medicação, *stress*, infeções, falha de comunicação ou fatores ambientais (2).

São vários os instrumentos que permitem a avaliação da gravidade das alterações comportamentais e psicológicas da demência. Estes devem ser traduzidos e adaptados ao contexto cultural de cada país. A DGS recomenda, no caso de Doença de Alzheimer o *Inventário Neuropsiquiátrico* (NPI, *Cummings et al.*, 1994), ainda que a sua utilização possa ser demorada na prática clínica, permite avaliar estas alterações do doente e realizar seguimento do tratamento sobre estes sintomas. Existem, ainda, escalas vocacionadas para avaliação destas alterações noutras formas de demência, entre elas, na Demência Fronto-Temporal- *Inventário do Comportamento Frontal*. Este questionário é utilizado para diagnosticar e quantificar as alterações do comportamento e da personalidade em doentes com Demência Fronto-Temporal, sendo aplicado ao cuidador do doente, quando este não esta presente (17). A *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD) foi desenvolvida para avaliar isoladamente os sintomas relacionados com o comportamento nos doentes com Demência de Alzheimer, bem como avaliar a resposta ao tratamento instituído (18). Por sua vez, a *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) avalia sistematicamente a agitação, comportamento frequente nesta população de doentes com demência. Esta escala é preenchida pelo cuidador do doente, o que introduz possível viés nos resultados (19). A *Behavior Rating for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD-BRSD) fornece uma ferramenta padronizada e confiável que pode ser administrada a cuidadores de indivíduos com demência, que avalia a presença e a frequência de alterações comportamentais (20).

Rotineiramente, deve-se avaliar sintomatologia depressiva comum nestes doentes. Deve ser tratada e é útil no diagnóstico diferencial do declínio cognitivo. Pode recorrer-se a escalas de aplicação breve, como a *Escala de Depressão Geriátrica* (*Yesavage, 1983*) (2). Esta escala, elaborada especificamente para idosos, possui duas versões, uma curta e outra longa, compostas por 15 e 30 questões, respetivamente, validadas internacionalmente e amplamente utilizadas na avaliação geriátrica global (21).

A *Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSDD), foi desenvolvida para rastrear depressão em idosos com demência. Inclui itens relativos ao bem-estar físico, sono, apetite e outros sintomas vegetativos. Estudos demonstram resultados superiores quando é aplicada a CSDD na triagem de depressão, em doentes com demência, em relação à Escala de Depressão Geriátrica, no entanto, a primeira requer a presença de um informador confiável à cerca do doente em estudo, requisito que nem sempre é possível cumprir (22).

Para além da avaliação neuropsiquiátrica e da sintomatologia depressiva, a avaliação cognitiva é fundamental para a caracterização do défice cognitivo e avaliação de estratégias implementadas. Existem vários testes para esta avaliação, entre eles *Exame Breve do Estado Mental* (*Mini-Mental State examination*, MMSE), o teste *Montreal cognitive assessment* (MOCA) e *Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) (2).

Tabela 2 Algumas ferramentas de avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica (adaptado de (7)).

Escala de Avaliação Cognitiva		Descrição	Tempo	Score	Avaliação
<i>Mini-Mental examination</i>	<i>State</i>	11 itens avaliando domínios cognitivos como orientação, atenção, memória e linguagem.	5-10 min	Escala de 30 pontos	Scores mais baixos, indicam maior comprometimento cognitivo.
<i>Montreal Assement</i>	<i>Cognitive</i>	Itens avaliando função visuoespacial e executiva, atenção e linguagem.	10 min	Escala de 30 pontos	Scores mais baixos, indicam maior comprometimento cognitivo.
<i>Alzheimer's Disease Assessment Cognitive Subscale</i>	<i>Disease Scale</i>	11 itens relacionados com memória, orientação, praxia e linguagem.	30 min	Escala de 70 pontos	Scores mais altos, indicam maior comprometimento cognitivo.
Escala de Avaliação comportamental		Descrição	Tempo	Score	Avaliação
<i>Inventário Neuropsiquiátrico</i>		12 itens relacionados com sintomas comportamentais de acordo com a gravidade (scores de 1-3) e frequência (scores de 1-4).	25-30 min	Escala de 144 pontos.	Scores mais altos indicam frequência aumentada/maior gravidade de sintomas comportamentais.
<i>Inventário de Comportamento Frontal (17)</i>	<i>do</i>	24 itens relacionados com os sintomas comportamentais.	15-30 min	Escala de 54 pontos.	Scores mais altos indicam frequência aumentada/maior gravidade de sintomas comportamentais.
<i>Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale</i>		26 itens (0-3 pontos) relacionados com sintomas comportamentais	20 min	Escala de 75 pontos.	Scores mais altos relacionam-se com maior gravidade de sintomas comportamentais.
<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>		29 itens (0-7 pontos) relacionados com agitação e agressividade.	15 min	Escala de 203 pontos.	Scores mais altos relacionam-se com maior grau de agitação/agressividade.

<i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>	19 itens (0-2 pontos) relacionados com sintomas depressivos.	20 min	Escala de 38 pontos.	Scores mais altos indicam maior grau de sintomas depressivos.
<i>Escala de depressão geriátrica (Yesavage, 1983) (21)</i>	15 questões (versão curta), 30 questões (versão longa)	15-30 min	Escala de 15 e 30 pontos, respetivamente.	Scores mais altos indicam maior grau de sintomas depressivos.
<i>Behavior Rating for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>	46 itens (0-5 pontos) relacionados com sintomas comportamentais	40 min	Escala de 148 pontos.	Scores mais altos relacionam-se com maior gravidade de sintomas comportamentais.

7. Abordagem farmacológica de alterações comportamentais

Não existe evidência de que qualquer medicamento seja eficaz na prevenção primária da demência. No entanto, foram demonstrados benefícios dos inibidores da acetilcolinesterase nos sintomas cognitivos e não cognitivos da Doença de Alzheimer, devendo, quando da prescrição, ter-se em conta os benefícios terapêuticos esperados, assim como, potenciais problemas de segurança e custos (2). Atuam inibindo a acetilcolinesterase, prolongando a ação da acetilcolina endógena. De uma forma geral, três fármacos desta classe são utilizados na prática clínica: donepezilo, rivastigmina e galantamina. Associam-se a benefícios ligeiros nas atividades de vida diária e na avaliação global dos doentes, evidenciando melhorias ligeiras na cognição. No entanto, não demonstram benefício relevante e consistente no controlo de sintomas comportamentais ou na qualidade de vida do(s) cuidador(es) (23).

Em relação à gestão de sintomas comportamentais e psicológicos esta deve ser altamente individualizada. Como referido anteriormente, em primeiro lugar, devem ser tentadas medidas não farmacológicas e, só quando estas falham, optar por medidas farmacológicas. Quase toda a medicação psicotrópica exige uma prescrição cuidadosa e criteriosa pelos efeitos adversos com que se relaciona. Idealmente, os médicos devem prescrever, inicialmente, doses baixas e considerar a sua descontinuação assim que possível (24).

Antidepressivos (AD) são comumente utilizados no tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos relacionados com demência, dado a baixa incidência de efeitos adversos relacionados com estes, quando comparados com outros medicamentos e tendo em conta as comorbilidades relacionadas com a depressão em doentes dementes. No entanto, a evidência da sua eficácia é reduzida, sendo maior quando relacionada com o tratamento de sintomas relacionados com agitação, em especial o tratamento com citalopram (pertencente à classe de ISRSs). Outros AD utilizados incluem escitalopram e sertralina, também ISRSs. Antidepressivos tricíclicos e paroxetina devem ser evitados pelas suas propriedades anticolinérgicas (24).

Benzodiazepinas, ainda que amplamente utilizadas, apresentam um benefício limitado e associam-se a efeitos adversos severos. De uma forma geral, é aconselhada a sua redução gradual (24), salvo raras exceções, como a utilização de Lorazepam em casos de extrema agitação ou agressão, não passível de outras intervenções (25).

Estudos recentes mostram eficácia de metilfenidato no tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos, sobretudo, quando relacionados com apatia (26).

O tratamento da Doença de Corpos de Lewy, que inclui demência com corpos de Lewy e demência relacionada com Doença de Parkinson, merece uma atenção especial, uma vez que, estes doentes, frequentemente, têm sintomas psicóticos e são, especialmente, propensos a efeitos adversos de antipsicóticos (24). Os inibidores da Acetilcolinesterase, como donepezilo ou rivastigmina, demonstram melhorar estes sintomas no grupo de doentes com demência relacionada com doença de Parkinson, o mesmo, não se verifica da demência com corpos de Lewy, atuando apenas como “promotores” cognitivos (27).

8. O que são os antipsicóticos?

Os antipsicóticos ou neurolépticos são uma das classes de fármacos psicotrópicos com um papel importante em diversas condições psiquiátricas. A sua principal indicação é o tratamento de transtornos psicóticos, como alucinações e delírios, no entanto, são muito utilizados *off-label* no tratamento de muitos distúrbios, tais como, depressão resistente a outros fármacos, demência e transtorno obsessivo-compulsivo (28). Variam de acordo com a sua eficácia, aplicabilidade, perfil de efeitos adversos e mecanismo de ação. Assim, no momento da sua prescrição devemos ter em conta diversos fatores como resposta clínica e tolerabilidade anterior a antipsicóticos (29).

Classicamente, são divididos em dois grupos: antipsicóticos típicos, clássicos ou de primeira geração e antipsicóticos atípicos, novos ou de segunda geração, de acordo com o seu mecanismo de ação. Diferem entre si no que respeita à seletividade dos recetores dopaminérgicos, refletindo na maior ou menor presença de efeitos secundários, como efeitos antiadrenérgicos (hipotensão ortostática), anticolinérgicos (visão turva, aumento da pressão intraocular, xerostomia, xeroftalmia, obstipação e retenção urinária), antihistamínicos (sonolência, aumento de peso), cardíacos e endócrinos, sendo os mais pertinentes, para esta distinção, os efeitos secundários extrapiramidais, como distonia aguda, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia (30).

Os antipsicóticos típicos incluem a clorpromazina, flufenazina, flupentixol, zuclopentixol e haloperidol. Atuam como bloqueadores D₂ da dopamina. Podem causar efeitos adversos particularmente relacionados com movimentos extrapiramidais.

Os antipsicóticos atípicos incluem clozapina, aripiprazol, paliperidona, ziprasidona, olanzapina, risperidona e quetiapina. Tipicamente, são melhor tolerados pelos doentes, mais eficazes no tratamento de sintomas negativos e apresentam menos efeitos extrapiramidais, uma vez que bloqueiam os recetores da dopamina de uma forma mais seletiva. Por sua vez, este grupo parece estar mais associado a efeitos cardiovasculares, com

aumento do risco de arritmias cardíacas pelo prolongamento da repolarização ventricular, e efeitos metabólicos, com aumento do peso, alterações no metabolismo lipídico e níveis de glicose. Desta forma, é evidente a relação desta classe farmacológica com o aumento do risco de síndrome metabólica (31).

9. Indicações para a utilização de antipsicóticos

A norma da DGS reserva as intervenções farmacológicas para situações onde não foi conseguido controlo das alterações psicológicas e comportamentais após eliminação de possíveis fatores causais ou intervenções psicossociais e para situações de urgência, como em casos de agressão grave (2).

Na presente norma, no tratamento das síndromes demenciais com sintomas comportamentais e psicológicos, como psicose, agitação psicomotora ou agressividade, os antipsicóticos de segunda geração surgem como uma das recomendações. No entanto, a sua utilização está associada a um aumento de risco de acidentes cerebrovasculares, pelo que o seu uso só é aconselhado após avaliação da reposta clínica e tolerabilidade anterior a antipsicóticos, do potencial de cada antipsicótico em causar efeitos secundários extrapiramidais, metabólicos e outros, a idade do doente, antecedentes médicos e evidência científica do antipsicótico. O doente pode ainda ter indicação para a realização de um ECG para excluir presença de risco cardiovascular aumentado (2).

Os antipsicóticos, salvo raras exceções, não devem ser utilizados na demência de corpos de Lewy, pelo risco acrescido de efeitos adversos, como o aparecimento ou agravamento de sintomas extrapiramidais ou deterioração física súbita grave (1).

De facto, os antipsicóticos conferem benefícios modestos para o tratamento a curto prazo de agressividade/agitação na demência. Por sua vez, os efeitos a longo prazo não estão tão bem esclarecidos (32).

A *guideline* da Academia Europeia de Neurologia compara a utilização de antipsicóticos atípicos (aripirazole, zotepina, olanzapina, quetiapina, risperidona ou clozapina) no controlo de agitação e agressividade com a não intervenção farmacológica e, ainda que com um grau de evidência baixo, recomenda a não utilização de antipsicóticos no tratamento desta sintomatologia pelo risco acrescido de mortalidade e morbidade. Para além desta recomendação, também priorizam a utilização de risperidona, entre os demais antipsicóticos atípicos, como tratamento de primeira linha quando o tratamento farmacológico é necessário (32).

Medicação psicotrópica, antipsicóticos incluídos, é frequentemente prescrita em unidades de cuidado de longo prazo para a mudança de comportamentos em residentes com demência, apesar das recomendações privilegiarem as medidas não farmacológicas (33).

Perspetiva-se que cerca de 40% dos doentes com demência em lares de idosos, experienciem mudança de comportamento como agitação e agressividade (33).

Apesar de ensaios de controlo randomizados e revisões sistemáticas mostrarem apenas eficácia modesta dos antipsicóticos no tratamento de psicose, agitação e agressividade e aumentarem o risco de efeitos adversos, na prática clínica são amplamente utilizados (34)! Os antipsicóticos típicos não demonstram eficácia clara no controlo de sintomas comportamentais e psicológicos (à exceção do haloperidol). Pelo contrário, os antipsicóticos atípicos têm evidência da sua eficácia nestes comportamentos (35). Uma revisão comparativa de eficácia revela que os antipsicóticos mais eficazes incluem risperidona (psicose, agitação, sintomas comportamentais em geral), olanzapina (agitação) e aripiprazol (sintomas comportamentais em geral) (36). Embora comumente usada, a quetiapina não mostrou eficácia para sintomas comportamentais e psicológicos, exceto em doses mais altas, que podem não ser bem toleradas (37). Outro estudo que compara risperidona, olanzapina e quetiapina com placebo em pessoas com sintomas comportamentais demonstrou eficácia, mas também mostrou uma grande percentagem de participantes que descontinuaram a medicação devido a efeitos adversos (38).

10. Tendências da utilização de antipsicóticos

Nas últimas décadas o consumo de antipsicóticos tem vindo a aumentar, assim como a sua utilização *off-label*, isto é, têm sido cada vez mais utilizados além das indicações aprovadas pelas agências regulamentares do medicamento. A prescrição *off-label* não permite determinar se um medicamento é clinicamente efetivo e/ou seguro, podendo aumentar o risco de efeitos adversos (39). O aumento desta utilização *off-label* é refletido no uso crescente e cada mais comum nas alterações comportamentais e psicológicas associadas à demência (40), mesmo verificando-se que os antipsicóticos são descritos como medicamentos potencialmente inadequados, sobretudo pelo risco de acidente vascular cerebral (AVC) em idosos com demência (41).

Van der Spek et al, com a publicação de um estudo, comprova que apenas 10% das prescrições de psicotrópicos para sintomas neuropsiquiátricos em doentes com demência são totalmente apropriados, segundo o *Appropriate Psychotropic drug use in Dementia*

(*APID*) *index*. Desta forma, torna-se necessário investir na otimização das indicações terapêuticas, duração do tratamento e avaliação do mesmo (42).

Como referido, o consumo de antipsicóticos tem sido crescente, globalmente. No estudo *International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014*, a prevalência global do uso de AP aumentou em 11 dos 17 países estudados (43).

Em Portugal, segundo um relatório do INFARMED, no período entre 2000-2012, o consumo de antipsicóticos aumentou 171%, destacando-se o aumento do uso de antipsicóticos atípicos, particularmente risperidona e olanzapina. A quetiapina também teve um crescimento acentuado e em 2012 foi a substância com maior consumo (44).

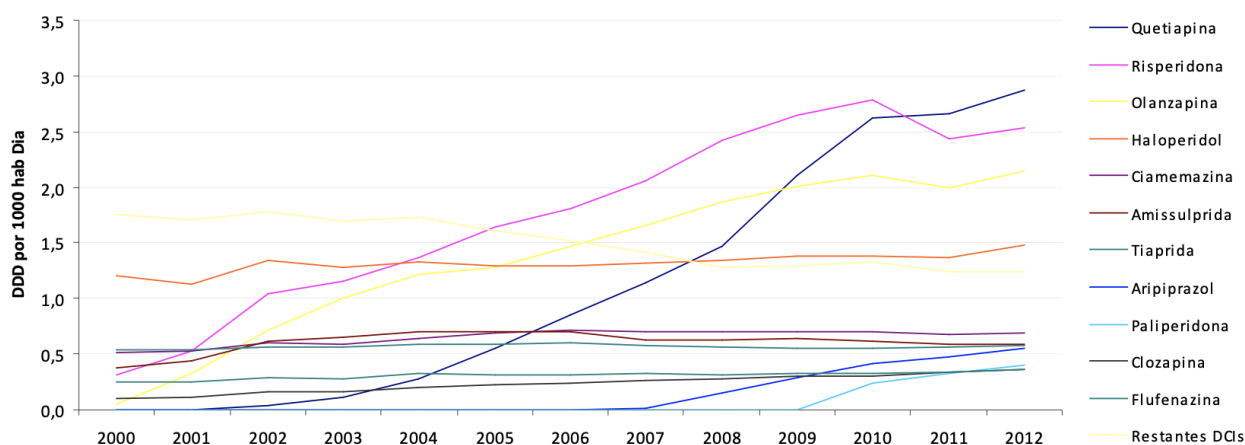


Figura 2 Evolução da utilização das principais substâncias ativas entre 2000 e 2012 em Portugal Continental (retirado de (44)).

De acordo com o estudo *Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no doente idoso: uma perspetiva cardiovascular*, que analisou as tendências de consumo de antipsicóticos em Portugal no período compreendido entre 2008 e 2017, recorrendo a dados de consumo em ambulatório fornecidos pela agência reguladora do medicamento-INFARMED, o consumo de antipsicóticos neste período aumentou 62%. Verificando-se um aumento no consumo de antipsicóticos atípicos maior em relação ao observado nos antipsicóticos típicos. Assim sendo, o rácio APA/APT tem vindo a aumentar ao longo do tempo. Em 2008 este rácio era de 1.9, sendo em 2017 de 3.6 (45).

Um estudo realizado em 2008 na Noruega, com uma amostra de 1163 residentes em lares de idosos, com 933 com diagnóstico de demência, demonstra que 75% dos pacientes em lares de idosos noruegueses usam fármacos psicotrópicos regularmente e que 88% destes continua a usar após um ano de follow-up. Sendo que 75% utilizavam continuamente antipsicóticos. Os sintomas neuropsiquiátricos foram relatados em 84% dos pacientes, com 47% destes a serem descritos como agitação e agressão (46).

A elevada prevalência de medicação psicotrópica em lares de idosos demonstra um *gap* entre as *guidelines* para o tratamento de mudanças de comportamento em doentes com demência e na prática clínica.

Atualmente, a redução da prescrição de medicação continua a ser um desafio. Algumas das barreiras são a dependência excessiva de medicamentos psicotrópicos, recursos insuficientes que facilitem a utilização de abordagens alternativas, formação inadequada do *staff*, a cultura do uso da medicação como terapia de primeira linha. De uma forma geral, é necessário investir na continuidade de equipas multidisciplinares, comunicação entre equipas, promover o envolvimento dos doentes e dos familiares na tomada de decisões, apoio na decisão terapêutica, educação e treino das equipas, regulamentações sobre o uso de medicação psicotrópica e avaliações da prática corrente. Além do referido, é importante garantir informação suficiente sobre a medicação de novos residentes para os elementos da equipa e é mandatário existirem revisões da medicação regulares e completas (33).

11. Perfil de segurança no idoso

A população idosa está particularmente suscetível à ocorrência de reações adversas pelo consumo de antipsicóticos, dado relevante no âmbito desta dissertação, já que a demência é, classicamente, uma doença do idoso.

Um estudo realizado num lar de idosos, com o objetivo de avaliar a incidência e possível prevenção de efeitos adversos induzidos por fármacos, concluiu que a classe dos antipsicóticos foi a que mais originou a eventos adversos (23%), sendo que muitos destes foram considerados evitáveis (26%) (47). Por outro lado, a prevalência de efeitos adversos relativos ao uso de antipsicóticos parece ser menos significativa quando se trata de um estudo realizado com doentes tratados em ambulatório, com a medicação cardiovascular associada às principais reações adversas. Expectável tendo em conta que, geralmente, a frequência de efeitos adversos se relaciona diretamente com a prevalência de prescrição, sendo a medicação cardiovascular a mais prescrita no contexto de tratamento em ambulatório (48).

Alguns ensaios clínicos reportam uma associação entre o uso de antipsicóticos atípicos e a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em idosos com demência. Esta evidência levou a agência reguladora do medicamento americana (*Food and Drug Administration-FDA*) e a europeia (*European Medicines Agency – EMA*) a emitir alertas sobre a possível associação entre o uso de antipsicóticos e eventos cerebrovasculares (49).

Outros eventos cardiovasculares descritos são: taquicardia, extrassístoles atriais e ventriculares, prolongamento QT, inversão onda T, depressão do segmento ST e bloqueios atrioventriculares (50). A longo prazo podem conduzir a doenças cardiovasculares *major* e, em última análise, resultar em morte súbita (45).

Desta forma, a utilização de antipsicóticos representa um risco aumentado de mortalidade em doentes idosos, quando utilizados no tratamento de alterações comportamentais e psicológicas de doentes com demência (45). Sendo que o aumento do risco se deve tanto ao risco por morte cardíaca, quer por qualquer causa de mortalidade (51).

12. Medidas não farmacológicas no controlo de alterações comportamentais e psicológicas

Tabela 3 Medidas não farmacológicas no controlo de alterações comportamentais e psicológicas.

Medidas	Descrição	Comentários
Identificação de causas médicas	Exclusão de <i>triggers</i> de sintomas comportamentais e psicológicos no doente demente, como insuficiência renal aguda, infeção urinária, meningite, desidratação, desnutrição, <i>etc.</i>	É fundamental excluir causas orgânicas causadoras de sintomas comportamentais e psicológicos, para que a causa, a base do problema, seja resolvida com o devido tratamento.
Identificação de dor	Identificação de causas de dor e tratamento das mesmas.	A prevalência de dor em doentes com demência pode ser significativa e, este grupo de doentes, pode ter especial dificuldade em identificá-la e descrevê-la. Na sua presença, a dor pode contribuir para os sintomas comportamentais e psicológicos (24).
Identificação de medicação/substâncias	Identificação de medicação e substâncias que possam causar ou contribuir para sintomas comportamentais e psicológicos. Assim como, considerar potenciais interações medicamentosas (24).	Deve-se prestar especial atenção a fármacos com propriedades anticolinérgicas, sedativos-hipnóticos, opióides e álcool (52).
Prestação de cuidados centrados do doente	Prestação de cuidados atendendo às capacidades e interesses dos doentes. Perceber a relação entre a experiência individual do paciente, comportamentos e bem-estar com a sua história de vida e princípios (53).	Relaciona-se com melhorias na qualidade de vida e sintomas neuropsiquiátricos dos doentes, assim como com interações positivas entre os doentes e os seus cuidadores (54).
Terapia com música	Realização de atividades com musicoterapeutas, como improvisação instrumental ou vocal, canto com músicas conhecidas ou	A terapia com música previne o aumento de medicação nos doentes com demência para controlo de

	não, dança/movimentos com música e ouvir música (55).	alterações comportamentais e psicológicas (55).
Atividade física	Prática de atividade física regular, adequada para a idade, combinando atividades aeróbicas, treino de força e equilíbrio e flexibilidade.	A prática de exercício físico associa-se a diminuição de comportamentos de agitação e agressividade, tanto verbal, quanto física. Para além de que, a evidência, suporta relação com diminuição do consumo de antipsicóticos.
Formação em comunicação prestadores de cuidados	Formação dos cuidadores de doentes com demência, em comunicação eficaz e promotora de uma relação positiva doente-cuidador.	Uma comunicação eficaz entre o doente e o seu cuidador parece relacionar-se com uma diminuição no consumo de antipsicóticos (56).

13. Evidência da eficácia das medidas não farmacológicas na redução do uso de antipsicóticos

Com base no objetivo de avaliar o impacto de intervenções não farmacológicas e revisão da medicação no consumo de antipsicóticos, *Ballard et al.*, realizaram um ensaio clínico randomizado de 9 meses, com residentes de 16 lares de idosos no Reino Unido. Dos participantes, 194 terminaram o estudo e destes, 74% eram mulheres, 47% estavam diagnosticados com demência severa e apresentavam idade média de 85,2 anos. Os 16 lares receberam intervenção no sentido de implementar cuidados centrados no doente, e destes, aleatoriamente, 8 receberam revisão da medicação antipsicótica, 8 intervenção no sentido de melhorar a interação social e 8 uma intervenção centrada em exercício físico. Assim sendo, a maioria dos lares recebeu mais que uma intervenção. A revisão de antipsicóticos reduziu em 50% o seu uso. O grupo que recebeu revisão medicamentosa, mas não recebeu intervenção na interação social, piorou os *outcomes* neuropsiquiátricos em relação ao grupo sem nenhuma destas 2 intervenções. Por sua vez, a desvantagem observada desapareceu quando o grupo com revisão medicamentosa também experienciou intervenção social. E, ainda, permitiu a redução da mortalidade (de 35% para 28%) quando comparado com o grupo sem qualquer uma dessas intervenções (53).

A destacar o papel da comunicação na gestão destes doentes, *Shaw et al.*, com o ensaio clínico randomizado *Educating Nursing Home Staff in Dementia Sensitive Communication: Impact on Antipsychotic Medication Use* verificam a redução significativa do consumo de antipsicóticos, assim como a redução de sintomas comportamentais, em 10 lares de idosos que receberam um programa de educação do *staff* – CHAT- *changing talk staff education program*. Este programa inclui 3 sessões de 1 hora com vídeos, *role playing* e identificação e redução de *elderspeak* (56).

Por outro lado, a destacar o papel da revisão de medicamentos por profissionais, com o ensaio clínico *Less Is More: The Impact of Deprescribing Psychotropic Drugs on Behavioral and Psychological Symptoms and Daily Functioning in Nursing Home Patients* em 33 lares noruegueses, com um total de 428 participantes, *Gedde et al.*, avaliam a *COSMOS intervention* centrada em 5 componentes: comunicação, revisão da medicação, controlo sistémico da dor, organização de atividades de acordo com as preferências e necessidades individuais dos doentes e segurança. Comparado com o grupo controlo, a revisão de medicação reduziu o uso de medicação psicotrópica (34% dos participantes reduziram pelo menos 1 medicação psicotrópica) e não se evidenciou qualquer alteração nos

comportamentos e sintomas neuropsiquiátricos, verificando-se uma redução segura. Para além disso, acrescenta-se que a redução do número de psicotrópicos foi tanto maior, quanto maior era a prescrição e esta diminuição não resultou num aumento de psicotrópicos *on demand* (57).

A intervenção biopsicossocial *TIME-Target Interdisciplinary Model for Evaluation and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms* reduziu a agitação e agressividade nos doentes com demência em lares de idosos, às 8 e 12 semanas de intervenção. O ensaio clínico contou com 33 lares de idosos noruegueses e 229 residentes. A intervenção *TIME*, baseada na terapia cognitivo-comportamental e cuidados centrados no doente, consiste numa avaliação abrangente do paciente com o objetivo de criar e pôr em ação um plano de tratamento individualizado para gerir sintomas neuropsiquiátricos em doentes com demência em lares de idosos. Quer o grupo controlo, quer o grupo de intervenção tiveram palestras sobre demência e sintomas neuropsiquiátricos, o grupo de intervenção recebeu um programa de treino adicional que incluiu mais palestras e *role play*, seguindo as etapas do programa *TIME*. Este conta com 3 fases: uma fase de registo e avaliação - avaliação pormenorizada dos doentes -, uma fase de reflexão guiada - conferência de caso para todo o grupo de funcionários para criar um conhecimento mútuo sobre o paciente - e uma fase de ação e avaliação- medidas do plano de tratamento postas em ação e avaliadas sistematicamente (58).

O efeito da intervenção psicossocial na redução da utilização de antipsicóticos em doentes com demência severa é estudado por *Fossey et al* num ensaio clínico randomizado. A intervenção ocorreu em 12 lares participantes no estudo, ao longo de 10 meses, e centrou-se na gestão de comportamentos de agitação sem recurso a fármacos. Consistiu em treino na prestação de cuidados centrados no doente e desenvolvimento de habilidades, como em técnicas de gestão comportamental (nomeadamente abordagem *Cohen-Mansfield*), em treino em suporte contínuo e em comunicação, com supervisão. Foram desenvolvidas intervenções individualizadas e privilegiada a escuta ativa, assim como o envolvimento dos familiares. Aos 12 meses de intervenção, a proporção de residentes nos lares de idosos a tomar neurolépticos reduziu significativamente no grupo de intervenção (23%) em relação ao grupo controlo (42.1%) - com uma redução observada de 19.1%. Sem alterações nos níveis de agitação ou comportamentais significativas observadas nestes dois grupos. Desta forma, a importância da promoção de cuidados centrados no doente e boas práticas na gestão de doentes com demência e sintomas comportamentais ficam evidenciadas neste estudo (59).

Em grande parte dos estudos disponíveis na área da gestão de sintomas neuropsiquiátricos em doentes com demência, a formação adequada dos cuidadores e médicos prescritores ocupa um lugar de grande relevância. *Westbury et al*, no estudo *RedUSE: reducing*

antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities, em 150 lares de idosos, contando com 12157 residentes, evidencia a redução em 13% do uso de antipsicóticos com um programa multi-estratégico de 6 meses, focando-se na revisão da medicação psicotrópica, educação do *staff* – sessões de 1hora, semanais, didáticas, com vídeos educativos sobre os riscos/benefícios do uso de psicotrópicos e estratégias não farmacológicas na gestão dos doentes com alteração do comportamento relacionada com a demência (60).

.Landi *et al*, com o estudo *Physical Activity and behaviour in the elderly: a pilot study* descreve o impacto de um programa exercício físico moderado a intenso nos problemas de comportamento em idosos com demência a viver em lares de idosos. Os doentes no grupo de intervenção (combinação de atividades aeróbicas, treino de força, equilíbrio e flexibilidade) revelaram uma diminuição significativa nas alterações de comportamento, como agressividade física e verbal. Neste grupo observou-se a diminuição do consumo de antipsicóticos. Assim, com este estudo conclui-se que a promoção de atividade física regular, para além de outros benefícios na saúde, pode atrasar ou prevenir as alterações de comportamento em doentes dementes (61).

A terapia com música também ocupa um lugar com importância no que respeita ao controlo de agitação de doentes com demência. A realização de um caso clínico randomizado em 14 lares na Dinamarca (com um total de 42 participantes), focou-se na comparação dos resultados obtidos em 6 semanas de tratamento *standard* e 6 semanas de tratamento baseado em terapia musical, com musicoterapeutas com pelo menos 1 ano de experiência na área. Foram realizadas 2 sessões individuais por semana, durante as 6 semanas, que contaram com improvisação instrumental ou vocal, canto com músicas conhecidas ou não, dança/movimentos com música e audição de músicas. A agitação verificada nestes doentes diminuiu no período da intervenção e não foi necessário o aumento de medicação psicotrópica. Pelo contrário, este aumento verificou-se no grupo controlo com cuidados *standard*, concluindo-se que terapia com música preveniu o aumento da medicação nos doentes com demência (55). A música recetiva (ouvir música de acordo com as preferências) pode também reduzir a agitação e problemas comportamentais em idosos com demência e parece ser ainda mais eficaz que a musicoterapia interativa (técnicas que envolvem a participação ativa dos residentes como cantar, tocar um instrumento, movimentos e conversas com outros). Assim, é de considerar o seu uso em lares de idosos, não só pelos benefícios evidenciados em ensaios clínicos, como também pela sua fácil aplicabilidade (62).

14. Conclusão

A demência representa uma das principais causas de incapacidade nos idosos e condiciona gravemente as atividades de vida diária dos doentes e dos seus cuidadores, relacionando-se diretamente com diminuição da qualidade de vida dos mesmos e com aumento da percentagem de institucionalização dos doentes.

A gestão do comprometimento cognitivo e funcional dos doentes com demência é, por si só, difícil. No entanto, esta torna-se, ainda mais desafiante, na presença de sintomas neuropsiquiátricos, presentes nas diferentes síndromes demenciais. Tais sintomas, para além de contribuírem para um maior comprometimento funcional, assim como para um crescente comprometimento cognitivo, são fonte de distress para o cuidador e o doente e podem representar insegurança para ambos. Desta forma, a otimização da gestão destes sintomas é crucial e indispensável, tanto para a população atual, como para a do futuro. O envelhecimento da população e aumento da esperança média de vida perspetiva um crescente número de pessoas com demência, em estádios mais avançados, já que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de demência. Assim sendo, evidentemente, as necessidades destes doentes tornam-se cada vez mais complexas.

As normas nacionais e internacionais são claras a priorizar as medidas não farmacológicas na abordagem de sintomas neuropsiquiátricos, no entanto, a utilização de fármacos para o tratamento destes sintomas é frequente, sobretudo, quando se trata de doentes institucionalizados.

De uma forma geral, o consumo de antipsicóticos tem sido crescente, nomeadamente, para o controlo de alterações comportamentais e psicológicas associadas à demência, mesmo sendo descritos como medicamentos potencialmente inadequados, sobretudo, pelo risco de acidente vascular cerebral em idosos com demência. Adicionalmente, a elevada prevalência de medicação psicotrópica em lares de idosos demonstra um gap entre as *guidelines* para o tratamento de mudanças de comportamento em doentes com demência e a prática clínica.

Assim sendo, facilmente percebemos a necessidade de alterar esta tendência de prescrição de medicação psicotrópica, especialmente, antipsicótica. Tal, no entanto, pode não ser fácil e representar um verdadeiro desafio para os cuidados de saúde. Algumas das barreiras a esta descontinuação da prescrição são a dependência excessiva de medicamentos psicotrópicos, recursos insuficientes que facilitem a utilização de abordagens alternativas, formação inadequada do staff, a cultura do uso da medicação como terapia de primeira linha. É necessário investir na continuidade de equipas multidisciplinares, comunicação entre equipas, promover o envolvimento dos doentes e dos familiares na tomada de decisões, apoio

na decisão terapêutica, educação e treino das equipas, regulamentações sobre o uso de medicação psicotrópica e avaliações da prática corrente.

Em relação às medidas não farmacológicas, várias demonstram eficácia na diminuição de sintomatologia neuropsiquiátrica. A sua implementação representa uma melhoria na qualidade de vida dos doentes e uma solução para a prescrição inadequada e excessiva de fármacos psicotrópicos, já que se demonstram úteis como auxiliares na redução ou mesmo cessação de certos fármacos. Para além de que muitas delas são custo-efetivas.

Ao longo desta dissertação, são destacados estudos centrados na avaliação do papel de medidas não farmacológicas na redução do consumo de antipsicóticos, classe farmacológica que representa diversos riscos para os idosos, principal classe etária afetada pela demência.

A simples revisão de antipsicóticos permite a redução do seu uso, sem que tal represente agravamento do estado neuropsiquiátrico do doente, se no mesmo forem aplicadas medidas não farmacológicas. Por exemplo, a inserção do doente numa terapia de intervenção social, que vise melhorar as suas interações com os pares, em conjunto com a redução do consumo de antipsicóticos, evidenciou melhoria dos *outcomes* em saúde do doente, nomeadamente na gestão dos sintomas comportamentais, e ainda se associou a redução da taxa de mortalidade. (53) A revisão de medicamentos associada a outros quatro componentes - comunicação, controlo sistémico da dor, organização de atividades de acordo com as preferências e necessidades individuais dos doentes e segurança- isto é *COSMOS intervention*, permite a redução do uso de medicação psicotrópica numa percentagem significativa de doentes, sem qualquer agravamento nos comportamentos e sintomas neuropsiquiátricos. Também se evidência que a redução dos psicotrópicos é tanto maior, quando maior a sua prescrição (57).

A intervenção *CHAT- changing talk staff education program* aplicado aos cuidadores de doentes com demência, centrado em sessões de videos, role playing e identificação de *elerspeak*, mostrou-se eficaz na redução do consumo de antipsicóticos e, ainda, na redução de sintomas comportamentais (56).

Intervenções biopsicossociais, baseadas em terapia cognitivo-comportamental e cuidados centrados no doente, associam-se a redução do estado de agitação e agressividade nos dentes com demência (58). A mesma associação verifica-se na aplicação de terapia com música e na implementação de programas de exercício físico moderado a intenso que permitirem não só reduzir as alterações do comportamento, como reduzir ou prevenir o aumento de medicação antipsicótica (61).

Quando as opções farmacológicas são requeridas, é importante escolher medicações que sejam escolhidas de acordo com o comportamento alvo, tendo considerações práticas e a melhor evidência em mente (12).

Em última instância, a prevenção primária e a identificação de fatores de risco modificáveis são as principais ferramentas para travar o aumento da incidência de síndromes demenciais e, logicamente, todos os sintomas a estas associados. A necessidade desta prevenção é reforçada pelo facto de o tratamento da demência ser, ainda, limitado, já que são poucos os fármacos aprovados e com reduzida eficácia a reverter o declínio cognitivo.

15. Referências bibliográficas

1. Hauser S, Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Mcgraw-Hill Company, editor. 2018.
2. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas [Internet]. 2011. Available from: <https://nocs.pt/abordagem-terapeutica-alteracoes-cognitivas/>
3. Associação Alzheimer Portugal. O que é a Demência? [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://alzheimerportugal.org/o-que-e-a-demencia/>
4. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. Ian B. Wilkinson, Tim R, Kate W, Anna G, Catriona H, Harriet O. Manual Oxford de Medicina Clínica. 10^a. Euromedice, editor. 2017.
6. Anatchkova M, Brooks A, Swett L, Hartry A, Duffy RA, Baker RA, et al. Agitation in patients with dementia: a systematic review of epidemiology and association with severity and course. *Int Psychogeriatr*. 2019 Sep;31(9):1305–18.
7. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:5–32.
8. Anor CJ, O'Connor S, Saund A, Tang-Wai DF, Keren R, Tartaglia MC. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4-5):127–34.
9. Carrarini C, Russo M, Dono F, Barbone F, Rispoli MG, Ferri L, et al. Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Front Neurol*. 2021 Apr;16;12:644317.
10. Selbaek G, Engedal K, Benth JS, Bergh S. The course of neuropsychiatric symptoms in nursing-home patients with dementia over a 53-month follow-up period. *Int Psychogeriatr*. 2014 Jan;26(1):81–91.
11. Daniel Press MdmAM. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia [Internet]. [cited 2022 Feb 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia>
12. Wolf MU, Goldberg Y, Freedman M. Aggression and Agitation in Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Jun;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):783–803.
13. Gerlach LB, Kales HC. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):127–39.

14. Hodgson NA, Gitlin LN, Winter L, Czekanski K. Undiagnosed illness and neuropsychiatric behaviors in community residing older adults with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Apr-Jun;25(2):109–15.
15. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Jul;343jul15 1:d40654065.
16. Smith M, Hall GR, Gerdner L, Buckwalter KC. Application of the Progressively Lowered Stress Threshold Model across the continuum of care [vi.]. *Nurs Clin North Am*. 2006 Mar;41(1):57–81.
17. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Sinapse-vol-7-n-1. Soci. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.spneurologia.com/>
18. Monteiro IM, Boksay I, Auer SR, Torossian C, Ferris SH, Reisberg B. Addition of a frequency-weighted score to the Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease Rating Scale: the BEHAVE-AD-FW: methodology and reliability. *Eur Psychiatry*. 2001 Jan;16 (S1):5s–24s.
19. Griffiths AW, Albertyn CP, Burnley NL, Creese B, Walwyn R, Holloway I, et al. Validation of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory Observational (CMAI-O) tool. *Int Psychogeriatr*. 2020 Jan;32(1):75–85.
20. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*. 2008 Mar;4(2):96–109.
21. Ferrari, JF, Dalacorte, RR. Use of Yesavage’s Geriatric Depression Scale to evaluate the prevalence of depression in inpatient elderly subjects. *Sci Med (Porto Alegre)*, 2007; 17(1): 3-8.
22. Kørner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann N, Marie Brodersen A, Wedervang-Jensen T, et al. The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. *Nord J Psychiatry*. 2006;60(5):360–4.
23. Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer’s disease: clinical management and prevention. *BMJ*. 2019 Dec;367:16217.
24. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 Jul;21(8):66.
25. Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer’s and mixed dementia. *J Psychopharmacol*. 2018 May; 32(5)509-23
26. Ruthirakuhan MT, Hermann N, Abraham EH, Chan S, Lanctot KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer’s disease. *Cochrane Libr*. 2018;2018(6).

27. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al.. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Aug;172(8):731-42.
28. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 2013;64(1):393–406.
29. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas [Internet]. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/29/utilizacao-clinica-de-antipsicoticos/>
30. Carol Tamminga MU. Medicamentos antipsicóticos [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/disturbios-de-saude-mental/esquizofrenia-e-transtornos-relacionados/medicamentos-antipsicoticos>
31. Jeon SW, Kim YK. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct;18(10):E2174.
32. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1805–20.
33. Harrison SL, Cations M, Jessop T, Hilmer SN, Sawan M, Brodaty H. Approaches to Deprescribing Psychotropic Medications for Changed Behaviours in Long-Term Care Residents Living with Dementia. *Drugs Aging*. 2019;Feb,36(2):125–36.
34. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016 Sep;7(5):229-45.
35. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar;350 mar02 7:h369
36. Maglione M, Maher AR, HU J, Wang Z et al. Off-label use of atypical antipsychotics: An update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC087-EF.
37. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May;173(5):543-6.
38. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct ;355(15):1525-38.

39. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS One*. 2018 Jul;13(7):e0198363.
40. Jester DJ, Hyer K, Molinari V, Andel R, Rozek E. Age-dependent determinants of antipsychotic use among newly admitted residents of skilled nursing facilities: A population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Oct;33(10):1370–82.
41. Aguiar JP, Heitor Costa L, Alves da Costa F, Leufkens HG, Martins AP. Identification of potentially inappropriate medications with risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events among elderly patients in ambulatory setting and long-term care facilities. *Clin Interv Aging*. 2019 Mar;14:535–47.
42. van der Spek K, Gerritsen DL, Smalbrugge M, Nelissen-Vrancken MH, Wetzels RB, Smeets CH, et al. Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *Int Psychogeriatr*. 2016 Oct;28(10):1589–95.
43. Hálfðánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Oct;27(10):1064–76.
44. Furtado, C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012) Gabinete de Estudos e Projectos. 2013. Infarmed, I.P., 1-21.
45. Simões C. Indicadores smart na prescrição de antipsicóticos no doente idoso: uma perspetiva cardiovascular. Instituto universitário Egas Moniz. 2019.
46. Jones ME, Campbell G, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Murray-Thomas T, et al. Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics: A Study with the General Practice Research Database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013:647476.
47. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000 Aug;109(2):87–94.
48. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Seger AC, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. *JAMA*. 2003 Mar;289(9):1107-16.
49. US Food and Drug Administration. (2008). Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics. FDA.
50. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VG, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug;9:1363–73.
51. Selbaek G, Kirkevold Ø, Engedal K. The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in

- Norwegian nursing homes--a 12-month follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;16(7):528–36.
52. Jaïdi Y, Nonnonhou V, Kanagaratnam L, Bertholon LA, Badr S, Noël V, et al. Reduction of the Anticholinergic Burden Makes It Possible to Decrease Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Mar;26(3):280–8.
53. Ballard C, Orrell M, YongZhong S, Moniz-Cook E, Stafford J, Whittaker R, et al. Impact of Antipsychotic Review and Nonpharmacological Intervention on Antipsychotic Use, Neuropsychiatric Symptoms, and Mortality in People With Dementia Living in Nursing Homes: A Factorial Cluster-Randomized Controlled Trial by the Well-Being and Health for People With Dementia (WHELD) Program. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar;173(3):252–62.
54. Ballard C, Corbett A, Orrell M, Williams G, Moniz-Cook E, Romeo R, et al. Impact of person-centred care training and person-centred activities on quality of life, agitation, and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: A cluster-randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2018 Feb;15(2):e1002500.
55. Ridder HM, Stige B, Qvale LG, Gold C. Individual music therapy for agitation in dementia: an exploratory randomized controlled trial. *Aging Ment Health*. 2013;17(6):667–78.
56. Shaw C, Williams KN, Perkhounkova Y. Educating Nursing Home Staff in Dementia Sensitive Communication: Impact on Antipsychotic Medication Use. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Dec;19(12):1129–32.
57. Gedde MH, Husebo BS, Mannseth J, Kjome RL, Naik M, Berge LI. Less Is More: The Impact of Deprescribing Psychotropic Drugs on Behavioral and Psychological Symptoms and Daily Functioning in Nursing Home Patients. Results From the Cluster-Randomized Controlled COSMOS Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021 Mar;29(3):304–15.
58. Lichtwarck B, Selbaek G, Kirkevold Ø, Rokstad AM, Benth JŠ, Lindstrøm JC, et al. Targeted Interdisciplinary Model for Evaluation and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jan;26(1):25–38.
59. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ*. 2006 Apr;332(7544):756–61.
60. Westbury JL, Gee P, Ling T, Brown DT, Franks KH, Bindoff I, et al. RedUSE: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities. *Med J Aust*. 2018 May;208(9):398–403.

61. Landi F, Russo A, Bernabei R. Physical activity and behavior in the elderly: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl.* 2004;38(9):235–41.
62. Tsoi KF, Chan JY, Ng YM, Lee MM, Kwok TC, Wong SY. Receptive Music Therapy Is More Effective than Interactive Music Therapy to Relieve Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jul;19(7):568-576.e3.