

BMJ Best Practice

Demência de Alzheimer

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	29
Novidades	38
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	40
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	46
Nível de evidência	47
Referências	50
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ Distúrbio neurodegenerativo progressivo crônico caracterizado por uma deterioração global e não reversível no funcionamento do cérebro.
- ◇ Caracterizada por perda de memória, perda do funcionamento social e ocupacional, diminuição da função executiva, deficit motor e discursivo, alterações da personalidade, além de distúrbios comportamentais e psicológicos.
- ◇ Evolução da deterioração de até 8-10 anos.
- ◇ As lesões cerebrais são marcadas por emaranhados neurofibrilares, placas senis, perda neuronal e atrofia do cérebro, com defeito na síntese da acetilcolina em nível celular.
- ◇ O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com maior ênfase nos sintomas comportamentais e psicológicos.
- ◇ As intervenções psicossociais e o apoio de um cuidador são essenciais para o manejo da evolução da doença. Grupos de apoio para os cuidadores são benéficos para os cuidadores e devem ser considerados, quando disponíveis.

Definição

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica com um início insidioso e progressivo, mas um declínio lento. A DA é o tipo de demência mais comum.[1] [2] Ela geralmente coexiste com outras formas, como a vascular (demência de tipo misto). A histopatologia da DA é caracterizada por placas senis, emaranhados neurofibrilares e perda neuronal. Os sintomas característicos são perda de memória, deficiência nas atividades diárias e anormalidades neurocomportamentais. A definição da gravidade varia de acordo com o país, mas uma categorização comumente aceita é leve, moderada e grave. O Mini-exame do Estado Mental (MEEM) pode ser usado como um guia para o comprometimento cognitivo, mas educação e linguagem devem ser levadas em consideração na interpretação das pontuações.

Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde prevê que, até 2020, haverá 29 milhões de pessoas com demência no mundo todo, com a forma de doença de Alzheimer (DA) sendo predominante.[3] A prevalência da demência vascular e de Alzheimer em pessoas com ≥ 65 anos é de 1.6% na África, 3.9% no Leste Europeu, 4.0% na China, 5.4% no Oeste Europeu, e 6.4% na América do Norte.[3] Na Europa como um todo, 6% das pessoas >65 anos e 30% das pessoas >90 anos têm algum tipo de demência.[4] Estima-se que a DA seja responsável por 35% a 50% da demência em idosos, dependendo de fatores geográficos, culturais e raciais.

A DA é a forma mais comum de demência nos EUA, sendo responsável por aproximadamente 60% a 70% dos casos, e afeta cerca de 5% da população com menos de 70 anos de idade. A prevalência aumenta para 30% em pessoas com >80 anos. Existem atualmente 4.5 milhões de pessoas nos EUA com essa doença.[5] [6] A prevalência projetada nos EUA de DA é estimada em 14 milhões até 2050.[7] [8] A DA ocorre com mais frequência em mulheres que em homens.[9] Os negros têm um risco mais elevado de desenvolver demência em comparação com os brancos.[3] O início precoce da DA (<60 anos de idade) é frequentemente hereditário autossômico e dominante e representa $<1\%$ dos casos. A DA é o tipo de demência mais comum no mundo todo.

Etiologia

Existem diversas teorias por trás da formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares. A hipótese amiloide atualmente é a explicação mais comumente aceita.[10] O cérebro dos pacientes com Alzheimer tem excesso de peptídeos amiloides interneuronais (peptídeo beta-amiloide) devido ao excesso de produção ou à diminuição de clearance do beta-amiloide. Isso leva à formação de oligômeros de amiloide densos, que são depositados como placas difusas. Essas placas causam um processo inflamatório através da ativação de microglias, formação de citocina e ativação da cascata do complemento. A inflamação leva à formação de placas neuríticas, causando lesão sináptica e neurítica e morte das células.

Uma segunda teoria é a de que a doença de Alzheimer (DA) é causada por uma agregação anormal da proteína tau, uma proteína associada aos microtúbulos que estabiliza os microtúbulos na célula. Na DA, a tau se acumula nas massas intraneuronais conhecidas como emaranhados neurofibrilares e como neurite distrófica. A proteína precursora do amiloide e as proteínas dos genes da presenilina 1 e 2 estão envolvidas na degradação do peptídeo beta-amiloide. As mutações de sentido incorreto desses genes são responsáveis pela maioria dos casos de início precoce da DA.

As etiologias não genéticas da DA ainda precisam ser confirmadas. Vários estudos identificaram traumatismo cranioencefálico como um risco para o desenvolvimento da DA.[11] Alguns estudos também sugeriram que níveis elevados de colesterol sérico e de homocisteína representam um risco para o desenvolvimento da DA.[12] [13] A associação entre a vitamina E e a vitamina C e o desenvolvimento da demência é controversa.[14]

Os fatores do estilo de vida, incluindo tabagismo, obesidade na meia-idade e dieta rica em gorduras saturadas, também foram correlacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de DA.[15]

Fisiopatologia

O exame macroscópico do cérebro em indivíduos com doença de Alzheimer revela redução no peso cerebral: tipicamente 100 a 200 g menor que a média. A atrofia cortical é aparente nas áreas temporal, frontal e parietal, enquanto o tálamo, o tronco encefálico, os hemisférios cerebelares e os gânglios da base geralmente parecem normais quanto ao tamanho e ao peso. As placas senis e os emaranhados neurofibrilares são as características histopatológicas microscópicas típicas observadas nos estudos post mortem. As placas são compostas de beta-amiloides e são extracelulares, enquanto os emaranhados neurofibrilares são intracelulares e compostos de filamentos citoesqueléticos. Essas mudanças geralmente estão presentes no hipocampo, amígdala, córtex e núcleo basal. A abundância de entrelaçamentos é aproximadamente proporcional à gravidade da doença clínica e ao declínio cognitivo. As possíveis explicações pelas quais o beta-amiloide induz à lesão nas células cerebrais incluem deposição de cálcio intracelular, produção de radicais de oxigênio e de óxido nítrico, e processos inflamatórios.[16] [17] [18] Os neurônios colinérgicos são danificados no prosencéfalo, o que resulta na diminuição dos níveis de neurotransmissão colinérgica. Isso forma a base do tratamento farmacológico com inibidores da colinesterase. A superexcitação do sistema do neurotransmissor glutamato através dos receptores N-metil-D-aspartato também foi estudada como um mecanismo de lesão neuronal, e levou a uma nova classe de medicamento para o tratamento da doença.[19] Outros achados incluem a degeneração do locus cerúleo e dos núcleos de rafe, com subsequente deficiência nos neurotransmissores de serotonina, fator de liberação de corticotrofina, glutamato e noradrenalina (norepinefrina).

Prevenção primária

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomenda alterações no estilo de vida e intervenções comportamentais (abandono do tabagismo, redução do consumo de álcool, aumento da atividade física, alimentação saudável, manutenção de um peso saudável) na meia-idade para diminuir o risco de fragilidade e demência.[35]

Quatro revisões baseadas em evidências de ensaios clínicos randomizados de intervenções preventivas em adultos sem diagnóstico de demência encontraram evidências insuficientes para apoiar a atividade física,[36] medicamentos (anti-hipertensivos, estatinas, anti-inflamatórios não esteroidais, aspirina, medicamentos antidiabéticos ou inibidores da colinesterase),[37] suplementos de venda livre (ácidos graxos ômega-3, ginkgo biloba, vitaminas B, vitamina D com cálcio, betacaroteno ou polivitamínicos)[38] ou treinamento cognitivo[39] na prevenção do declínio cognitivo. Apenas uma intervenção combinada que incluiu atividade, dieta e treinamento cognitivo pareceu atrasar o declínio cognitivo, mas a evidência era de baixa qualidade.[40]

Um estudo da Finlândia revelou que consumo moderado de café (mas não de chá) foi associado a redução do risco de demência.[41]

O tratamento de fatores de risco cardiovasculares na meia-idade foi associado a uma diminuição da demência em todos os casos (ou seja, vascular e por doença de Alzheimer [DA]).[42]

Sugeriu-se que a terapia de reposição hormonal (estrogênio) reduz o risco de desenvolver DA e outras formas de demência; no entanto, há poucas evidências consistentes de que esse seja o caso.[5C]Evidence

Rastreamento

Estudos demonstram que os médicos e os membros da família não reconhecem os primeiros estágios da demência.[70] Por isso, os pacientes mais velhos e assintomáticos devem ser examinados quanto à presença de comprometimento cognitivo leve (CCL) assim como na demência aberta. O CCL não é benigno; 10% das pessoas com CCL evoluirão para doença de Alzheimer (DA) a cada ano. É essencial detectar a DA precocemente, quando as estratégias farmacológicas e comportamentais podem ser implementadas com mais efeito.

População-alvo

Todos os idosos que apresentem deficiência de memória, declínio no estado funcional, transtornos de humor ou anormalidades comportamentais devem ser examinados. Embora não haja consenso em relação ao rastreamento de indivíduos assintomáticos, muitos geriatras realizam a triagem na primeira visita clínica e, a partir de então, periodicamente naqueles com ≥ 65 anos.

Testes de rastreamento cognitivo

O teste de rastreamento mais comum é o Miniexame do Estado Mental (MEEM) de Folstein, que tem uma alta sensibilidade para detectar a demência, mas frequentemente falha no reconhecimento do CCL.[46] A tarefa do desenho do relógio é outra breve avaliação usada para avaliar a memória, as habilidades visuoespaciais e o funcionamento executivo. Existem diversos métodos de pontuação para esse teste que podem limitar a generalização dos resultados. Vários outros testes estão disponíveis como instrumentos de rastreamento no ambiente clínico. Por exemplo, os pesquisadores da Saint Louis University desenvolveram o exame Saint Louis University Mental Status (SLUMS), [Saint Louis University School of Medicine: SLUMS Examination] que tem maior sensibilidade para detectar o CCL que o MEEM.[71] O exame SLUMS também considera o perfil educacional ao estratificar o funcionamento cognitivo, que se tornará cada vez mais importante conforme a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico precoce vão sendo refinadas. Outra ferramenta usada comumente é o teste MoCA (Montreal Cognitive Assessment), que é mais sensível aos estágios leves do declínio cognitivo e pode ajudar a identificar pacientes em risco de declínio.[72] [Montreal Cognitive Assessment]

Uma revisão sistemática identificou 11 testes de rastreamento cognitivo para a detecção da demência.[46] Além do MEEM, uma metanálise confirmou que muitos dos testes, incluindo o Mini-Cog, [Alzheimer's Association: Mini-Cog(TM)] são excelentes ferramentas de rastreamento.[46]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher branca de 76 anos de idade é levada ao clínico geral pelos filhos, pois está esquecendo cada vez mais as coisas. Ela costumava pagar suas contas sozinha e gostava de cozinhar, mas vinha recebendo, recentemente, avisos de atraso das empresas de utilidade pública e estava com dificuldades para preparar uma refeição equilibrada. Ela perdeu 3.5 kg nos últimos 3 meses, e deixou a torneira da banheira ligada, inundando o banheiro. Quando seus filhos expressam preocupação, ela fica irritada e resiste em aceitar a ajuda deles. Sua casa ficou mais desorganizada e descuidada. Em uma consulta anterior a seu médico, ela teve resultados normais nos exames laboratoriais para as funções metabólicas, hematológicas e de tireoide. A avaliação atual não revela nenhum sintoma depressivo e 2/15 na versão reduzida da Escala de Depressão Geriátrica. Sua pontuação no Mini-exame do Estado Mental (MEEM) foi de 20/30.

Caso clínico #2

Uma mulher negra de 54 anos de idade foi encaminhada a uma clínica neurológica por seu clínico geral para a avaliação de problemas de memória. A paciente foi levada à clínica por membros da família que estão preocupados com seus esquecimentos no último ano. Eles relatam que ela teve dificuldades em lembrar datas de aniversários e não está lidando com as tarefas comuns da casa, como cozinhar e pagar as contas. A irmã da paciente teve início de demência aos 40 e poucos anos, e foi internada porque não conseguia cuidar de si mesma. A última consulta da paciente com seu médico de atenção primária foi há 3 meses, quando fez uma investigação de rotina, que apresentou nada digno de nota. O exame neurológico não revelou nenhuma anormalidade significativa. Os testes neuropsicológicos demonstraram deficiência grave na função executiva, deficits nos testes visuoespaciais e lentidão no processamento das informações. Pontuação no Mini-exame do Estado Mental (MEEM) foi de 20/30.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os sinais clínicos da doença de Alzheimer (DA) são déficit cognitivos, identificados pelo paciente ou por um membro da família. O início da doença é insidioso e há uma progressão gradual dos sintomas. O diagnóstico da DA é realizado clinicamente. A investigação da DA inclui história, exame físico e rastreamento cognitivo completos. Podem ser necessários testes neuropsiquiátricos em alguns casos. Causas reversíveis da deficiência cerebral devem ser excluídas com exames laboratoriais iniciais e exames de imagem cerebral. De acordo com um estudo de coorte prospectivo, os maiores fatores de risco para demência são, em ordem decrescente de gravidade: idade; a presença de um ou mais alelos APOE e4; diabetes; tabagismo na meia-idade; escolaridade inferior ao ensino secundário; raça negra; hipertensão; e pré-hipertensão.^[32] Alguns destes são fatores de risco modificáveis e devem ser investigados e direcionados com intervenções apropriadas.

História do paciente e do cuidador

O diagnóstico preciso requer uma história colateral de um informante familiar com as funções diárias do paciente.

O sintoma de apresentação geralmente é a perda da memória recente primeiro, e frequentemente dificuldade com as funções executivas e/ou disfasia nominal (dificuldade em encontrar palavras e nomes).

Os pacientes também têm perda de memória episódica que é marcada, por exemplo, por não lembrar de nomes de visitantes recentes, e podem apresentar confabulação, confusão e distorções acentuadas de memória.

Existe perda das funções executivas com dificuldade de raciocínio, abstração e julgamento. A realização de tarefas como planejar atividades, organizar eventos e gerenciar dinheiro torna-se mais desafiadora.

Os déficits cognitivos podem incluir afasia (déficits de linguagem), apraxia (incapacidade de realizar tarefas) e agnosia (incapacidade de reconhecer utilizando os sentidos).

Mais tarde, conforme a doença evolui, as dificuldades de linguagem geralmente são marcadas por fala não fluente, paráfrases e transmissão de informações de forma inapropriada.

A Alzheimer's Association preparou uma lista de 10 características comuns apresentadas que pode ser útil na confirmação do diagnóstico. [\[Alzheimer's Association: 10 early signs and symptoms of Alzheimer's\]](#)

Conforme a doença evolui, os déficits na função visuoespacial (observados como desempenho deficiente em tarefas como desenhar um relógio, que é também uma tarefa de função executiva) e problemas em dirigir veículos tornam-se evidentes. Sinais como prosopagnosia (não reconhecer rostos familiares) e autoprospagnosia (não se reconhecer no espelho) tendem a se desenvolver mais tarde na DA.

A evolução da doença pode levar a mudanças de personalidade e emocionais, e anormalidades comportamentais como agressividade, apatia, desinibição, paranoia, delírios, alucinações e depressão podem se tornar evidentes. Deambulação, perda da fala espontânea, incontinência e os efeitos da institucionalização tendem a caracterizar os estágios terminais da doença. Com o declínio das funções cognitivas, as atividades diárias vão se tornando tão deficientes que a assistência 24 horas torna-se necessária.

Testes cognitivos

As ferramentas normalmente utilizadas incluem o Mini-exame do Estado Mental (MEEM) e a escala de demência de Blessed. Muitas outras ferramentas estão disponíveis para o rastreamento à beira do leito (por exemplo, o exame Saint Louis University Mental Status [\[Saint Louis University School of Medicine: SLUMS Examination\]](#)). O teste MoCA (Montreal Cognitive Assessment) pode ser usado para detectar sintomas mais leves. [\[Montreal Cognitive Assessment\]](#) Uma revisão sistemática identificou 11 testes de rastreamento cognitivo para a detecção da demência.[\[46\]](#) Além do MEEM, uma metanálise confirmou que muitos dos testes, incluindo o Mini-Cog, [\[Alzheimer's Association: Mini-Cog\(TM\)\]](#) são excelentes ferramentas de rastreamento.[\[46\]](#)

Deficiência no reconhecimento, disfasia nominal, desorientação (de tempo, lugar e eventualmente de pessoas), dispraxia construtiva e deficiência no funcionamento executivo são comuns. A Escala de Depressão Geriátrica deve ser usada para identificar a depressão como comorbidade.[\[47\]](#)

[VIDEO: Escala de Depressão Geriátrica]

Exame físico

O exame físico normalmente apresenta nada digno de nota nos estágios iniciais. Na doença avançada, os pacientes podem se apresentar vestidos de forma descuidada, confusos, apáticos e/ou desorientados, com marcha lenta e arrastada, e postura inclinada. A doença terminal é marcada por rigidez e incapacidade de caminhar e falar. Outros achados, como déficit neurológico focal, evolução gradual, mudanças na pele e nos cabelos ou instabilidade postural apontam para diagnósticos alternativos. Nos estágios finais, o foco deve mudar para identificar complicações, como infecções, complicações da disfagia, risco de quedas e complicações da imobilidade.

Investigações laboratoriais

Causas reversíveis da deficiência cerebral devem ser excluídas durante os exames laboratoriais iniciais.

As investigações de rotina laboratorial incluem:

- Hemograma completo
- Perfil metabólico básico incluindo testes da função hepática e cálcio sérico
- Hormônio estimulante da tireoide
- Vitamina B12
- Exame de urina para detecção de drogas (conforme apropriado)
- Testes sorológicos para sífilis (reagina plasmática rápida/Venereal Disease Research Laboratory [RPR/VDRL]) em pacientes de risco
- Testes de vírus da imunodeficiência humana (HIV) em pacientes de risco.

Exames de imagem e outras investigações

Imagens radiográficas de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) da cabeça podem excluir causas estruturais de demência e podem ser utilizadas para avaliar a atrofia hipocampal para confirmar um diagnóstico de DA.[48] Imagens estruturais são recomendadas uma vez durante a investigação.[49]

Testes neuropsiquiátricos formais podem ser apropriados quando houver incerteza diagnóstica. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) não é realizada rotineiramente na avaliação de DA, mas deve ser considerada quando as características sugerirem distúrbios mais raros, como HIV, doença de Lyme, infecção por herpes ou doença do príon. Os parâmetros da prática da American Academy of Neurology afirmam que nenhum biomarcador é apropriado para a avaliação de rotina da DA. Uma revisão Cochrane de 2017 revelou que o teste de LCR, como teste único, não identifica com precisão as pessoas com comprometimento cognitivo leve que desenvolveriam demência de Alzheimer ou outras formas de demência ao longo de um período.[50] Outros testes, como a varredura por tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), não estão disponíveis de maneira uniforme, mas podem ser úteis em casos atípicos.[51] As varreduras por PET usando ligantes de ligação amiloide mostram promessa na identificação de pacientes com comprometimento cognitivo leve que são susceptíveis à conversão para DA.[52] [53] [54] Elas também podem ser úteis em casos complicados para diferenciar as etiologias de demência.[55] No entanto, seu uso é principalmente para casos incomuns ou para fins de pesquisa.

A sensibilidade média para diagnósticos clínicos de DA provável é de 81% e a especificidade é de 70%, usando a histopatologia cerebral post mortem como padrão.[56] Testes genéticos são oferecidos no início precoce da demência ou quando houver uma forte história familiar. O eletroencefalograma (EEG) raramente é usado como teste inicial, embora evidências provisórias sugiram que a análise do padrão em pacientes com DA possa diferir dos controles e de outros distúrbios semelhantes. O EEG tem um padrão característico na doença de Creutzfeld-Jacob e deve ser usado quando houver sinais de lobo temporal, outros fenômenos convulsivos ou uma história clínica que sugira amnésia epilética temporária.

Fatores de risco

Fortes

idade avançada

- Diversos estudos mostraram que o risco de doença de Alzheimer (DA) aumenta com o avanço da idade. A idade é considerada o principal fator de risco na incidência de DA. Entre 65 e 69 anos, a incidência relacionada à idade varia de 0.7 a 3.5 por 1000 por ano. Ela então dobra a cada 5 anos subsequentes.[20] [21] 1[A]Evidence

história familiar

- O risco de doença de Alzheimer (DA) ao longo da vida nos parentes de primeiro grau sem um fator de risco genético subjacente para DA é de 25% a 50%.[23] [24] 2[B]Evidence

genética

- A presenilina 1 (cromossomo 14), presenilina 2 (cromossomo 1) e a proteína precursora de amiloide (APP) (cromossomo 21) são genes associados a casos familiares de início precoce de doença de Alzheimer (DA). A DA familiar representa <5% de todos os casos de DA.3[B]Evidence Um gene de suscetibilidade chamado ApoE4 (cromossomo 19) contribui em casos esporádicos de DA de início tardio. A isoforma ApoE2 é protetora.

Síndrome de Down

- As mutações no cromossomo 21 que resultam em síndrome de Down estão associadas ao desenvolvimento de doença de Alzheimer (DA) pré-senil.[27]

doença cerebrovascular

- A doença cerebrovascular é um forte fator de risco para a demência vascular, que às vezes coexiste com a doença de Alzheimer (demência mista).

hiperlipidemia

- A hiperlipidemia é um forte fator de risco para a demência vascular, que às vezes coexiste com a doença de Alzheimer (demência mista).

estilo de vida (tabagismo, obesidade e dieta rica em gorduras saturadas)

- Os fatores do estilo de vida, incluindo tabagismo, obesidade na meia-idade e dieta rica em gorduras saturadas, também foram correlacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer.
- [15]

- Diabetes, tabagismo na meia-idade, hipertensão ou pré-hipertensão (em ordem decrescente de gravidade) foram os maiores fatores de risco modificáveis para a demência.[32]

Escolaridade inferior ao ensino secundário

- A escolaridade inferior ao ensino secundário tem sido associada a um maior risco de desenvolver demência.[32] [33]

Fracos

quociente de inteligência (QI) baixo

- Existem evidências provisórias para uma associação entre baixo QI na infância e o risco de desenvolver demência.

lesão cerebral traumática

- Aumento o risco de desenvolvimento de demência. Quanto mais grave a lesão cerebral traumática, maior o risco.[28]

depressão

- Aumenta o risco de desenvolver doença de Alzheimer (DA).[29] Não está claro se a depressão representa um verdadeiro fator de risco ou um pródromo de DA.

diabetes mellitus

- Há atualmente um número crescente de evidências de uma ligação entre o diabetes do tipo 2 e um declínio cognitivo.[30] 4[A]Evidence

sexo feminino

- Esse distúrbio é mais comum no sexo feminino.

nível elevado de homocisteína no plasma

- Não está claro se a homocisteína é um marcador auxiliar para um processo metabólico subjacente ou um fator etiológico em si.[31]

consumo de refrigerantes adoçados artificialmente

- A ingestão diária de refrigerantes adoçados artificialmente foi associada a um aumento do risco de demência.[34]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem idade avançada, história familiar, genética, síndrome de Down, doença cerebrovascular e hiperlipidemia.

perda de memória (comum)

- A característica marcante da doença de Alzheimer (DA) é o declínio da memória, começando com perda da memória recente. Os sintomas progridem, com a perda rápida de informações novas e, mais tarde, restam somente fragmentos de memória.

desorientação (comum)

- Desorientação de tempo e lugar. Começa sutilmente; pode se manifestar de maneira comportamental, colocando itens no lugar errado ou se perdendo.

disfasia nominal (comum)

- Dificuldade em nomear objetos/pessoas. Avaliada no Miniexame do Estado Mental (MEEM). Nomes próprios e palavras pouco usadas são as primeiras coisas a serem esquecidas.

colocar itens no lugar errado/se perder (comum)

- Pode ser o primeiro sintoma a ser apresentado, e pode ser devido à desorientação da memória ou à disfunção visuoespacial.

apatia (comum)

- Pode se tornar passivo, dormir mais que o normal ou não querer realizar atividades comuns.

declínio das atividades da vida diária (AVDs) e atividades instrumentais da vida diária (AIVDs) (comum)

- Alguns indivíduos continuam fisicamente funcionais por bastante tempo ao longo do processo da doença. Os primeiros deficits são na realização de AIVDs, como cozinhar e fazer compras. Isso pode ser devido às dificuldades nas funções executivas e/ou de memória. No estágio avançado da DA, pode-se perder a continência, a capacidade de se vestir e cuidar da aparência e, eventualmente, de deambular e verbalizar.

alteração de personalidade (comum)

- Alterações sutis se desenvolvem na personalidade, e interesse diminuído nas atividades habituais pode ser evidente.

exame físico inicial normal (comum)

- O exame físico geralmente apresenta nada digno de nota nos estágios iniciais. Na doença avançada, os pacientes tendem a se apresentar vestidos de forma descuidada, confusos, apáticos e desorientados, com marcha lenta e arrastada, e postura inclinada. A doença terminal é marcada por rigidez e incapacidade de caminhar ou falar.

Outros fatores de diagnóstico

alterações no humor (comum)

- Alguns indivíduos podem ficar deprimidos, apáticos e irritáveis.

má qualidade do pensamento abstrato (comum)

- Tarefas complexas que requerem organização e planejamento tornam-se difíceis.

dispraxia construtiva (comum)

- Os deficits no lobo parietal podem originar dificuldades em completar o teste do desenho do relógio ou testes dos pentágonos em intersecção no Mini-exame do Estado Mental (MEEM).

prosopagnosia (incomum)

- Incapacidade de reconhecer rostos familiares.

autoprosopagnosia (incomum)

- Sinal do espelho: incapacidade de se reconhecer no espelho. Mais comum no estágio tardio da doença.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
testes cognitivos à beira do leito <ul style="list-style-type: none"> • As ferramentas incluem o Mini-exame do Estado Mental e a escala de demência de Blessed. 	deficiência na evocação, disfasia nominal, desorientação (de tempo, lugar e por fim de pessoas), dispraxia construtiva e deficiência no funcionamento executivo
hemograma completo	para descartar anemia
perfil metabólico <ul style="list-style-type: none"> • Deve-se procurar por hipo ou hipernatremia, hipo ou hipercalcemia, hipo ou hiperglicemia a fim de excluir causas metabólicas de demência. 	para descartar níveis anormais de sódio, cálcio e glicose
hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico <ul style="list-style-type: none"> • Exclui demência relacionada ao hipertireoidismo ou ao hipotireoidismo. 	o TSH pode estar baixo ou alto
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> • Exclui demência induzida por deficiência de vitamina B12. 	pode estar baixo
exame de urina para detecção de drogas <ul style="list-style-type: none"> • Exclui o uso de drogas recreativas. 	pode ser positiva
tomografia computadorizada (TC) <ul style="list-style-type: none"> • Útil na exclusão de tumores, hidrocefalia de pressão normal, hematoma subdural ou doença vascular. No início da doença de Alzheimer, poucas mudanças são evidentes, embora as mudanças sulcais/girais pronunciadas e uma atrofia global possam ser evidentes mais tarde na doença. 	pode excluir lesões com efeito de massa ou outras patologias
RNM <ul style="list-style-type: none"> • Maior sensibilidade na identificação de lesões em comparação com os achados da TC.[57] [58] Imagens estruturais são recomendadas uma vez durante a investigação.[49] 	atrofia generalizada com predominância no lobo temporal medial e, mais tarde, no parietal

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
testes neuropsicológicos formais <ul style="list-style-type: none"> • Às vezes pode ser útil para diferenciar entre o envelhecimento normal, o comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA) precoce, bem como para diferenciar de outras demências neurodegenerativas, como a demência com corpos de Lewy (DCL) ou demência frontotemporal. A bateria de testes inclui: testes de Wechsler para o funcionamento intelectual; teste de nomeação de Boston para o processamento de linguagem; teste da Figura Complexa de Rey-Ostich para o processamento visuoespacial; digit span e reverse/teste de trilhas para atenção e memória; teste Wisconsin de classificação de cartas e Trilhas B para o funcionamento executivo. 	atraso na evocação verbal; deficiência na memória; anormalidades visuoespaciais; dificuldade em nomear objetos
reagina plasmática rápida/Venereal Disease Research Laboratory (RPR/VDRL) séricos <ul style="list-style-type: none"> • Exclui sífilis como causa de demência em pessoas de risco. 	pode ser positiva
vírus da imunodeficiência humana (HIV) sérico <ul style="list-style-type: none"> • Exclui infecção por HIV como causa de demência em pessoas de risco. 	pode ser positiva
Análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) <ul style="list-style-type: none"> • Não é solicitada rotineiramente, mas pode descartar causas infecciosas da demência, especialmente em indivíduos jovens. • Em geral, os níveis de tau no LCR estão elevados e os níveis de peptídeo beta-amiloide 42 estão diminuídos na doença de Alzheimer (DA) em comparação com outras formas de demência e com adultos normais.[59] [60] Uma revisão Cochrane de 2017 analisando especificidade e sensibilidade sugeriu que ela não é precisa o suficiente para ser usada como teste de diagnóstico ou prognóstico no comprometimento cognitivo leve (CCL).[50] • Usando esses marcadores em uma população com prevalência de DA de pelo menos 45%, a sensibilidade do diagnóstico para DA provável é de >90% com um valor preditivo positivo de 90%, e um valor preditivo negativo de 95%.[61] No entanto, as metanálises não dão suporte ao teste genético biomarcador como teste prognóstico na CCL. Na CCL, testes de LCR negativos são mais preditivos quanto àqueles que não desenvolverão DA, enquanto testes positivos apresentam valor menos preditivo. Essa revisão Cochrane descreveu valores de sensibilidade com enorme variação (por exemplo, os valores de sensibilidade de tau-P variaram de 40% a 100%, enquanto os valores de especificidade variaram de 22% a 86%).[50] Há numerosas fontes de heterogeneidade, incluindo ensaios, faixas de referência, amostras, caráter cego etc.[50] Portanto, ainda não está claro se, com mais estudos, esses testes podem se provar úteis na predição de evolução no CCL. 	pode apresentar evidências de etiologia infecciosa para a demência; o teste biomarcador pode mostrar padrões de peptídeo beta-amiloide e tau que podem ser sugestivos de DA como etiologia da demência
teste genético <ul style="list-style-type: none"> • Oferecido no início precoce da demência ou quando houver uma forte história familiar.[62] 	mutações dos cromossomos 1, 14, 21

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglucose (FDG-PET) <ul style="list-style-type: none"> Localiza áreas de maior envolvimento do cérebro para diferenciar outras causas de demência.[63] 	diminuição do consumo de glicose em padrão específico para a doença de Alzheimer.
tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) <ul style="list-style-type: none"> Na doença de Alzheimer (DA), observa-se uma redução no fluxo sanguíneo cerebral regional, sobretudo nos lobos temporais. Essas alterações podem ocorrer precocemente no processo da doença e podem ajudar a distinguir a DA de outras formas de demência.[64] 	menor perfusão dos lobos temporais
Eleetroencefalograma <ul style="list-style-type: none"> Não recomendado como ferramenta de diagnóstico inicial. A lentificação é mais marcada na demência com corpos de Lewy que na doença de Alzheimer.[65] 	lentificação temporária e generalizada do ritmo

Novos exames

Exame	Resultado
tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide <ul style="list-style-type: none"> Identifica regiões de deposição de beta-amiloide usando um radioligante sobreposto à imagem estrutural do cérebro. As varreduras por PET usando ligantes de ligação amiloide mostram promessa na identificação de pacientes com comprometimento cognitivo leve que são susceptíveis à conversão para doença de Alzheimer.[52] [53] [54] Elas também podem ser úteis em casos complicados para diferenciar as etiologias de demência.[55] No entanto, seu uso é principalmente para casos incomuns ou para fins de pesquisa. 	evidencia a presumível deposição patológica de beta-amiloide

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Delirium	<ul style="list-style-type: none"> Desatenção e flutuação do nível de consciência. Desorientação comum. Causas reversíveis podem estar presentes e devem ser corrigidas. Evolução oscilante, piora à noite. Experiências alucinatórias fragmentárias e passageiras; na forma visual, tátil ou auditiva. 	<ul style="list-style-type: none"> A ferramenta de rastreamento Método de Avaliação de Confusão (CAM) é bem validada para distinguir a demência. Avaliações com Mini-exame do Estado Mental ou CAM repetidas mostrarão flutuações agudas com o tempo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Características marcantes são humor depressivo e perda de interesse/prazer nas atividades habituais. • A perda de memória não é uma característica predominante ou comum. • A depressão pode se apresentar de modo agudo. • Cognições negativas, função visuoespacial preservada e sintomas biológicos podem ajudar a diferenciar. 	<ul style="list-style-type: none"> • A Escala de Depressão Geriátrica (na forma curta e longa), a Escala de Depressão de Hamilton e a Escala Cornell de Depressão na Demência podem ajudar a diferenciar. • Pouca ou nenhuma alteração na triagem por ressonância nuclear magnética (RNM).
Demência vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Os déficits incluem perda de memória, labilidade emocional, parkinsonismo e déficit neurológico focal consistente com a localização do acidente vascular cerebral (AVC). • Fatores de risco cardiovascular podem estar presentes. • O declínio cognitivo e funcional adicional ocorre de forma gradual. • Depressão subcortical e apatia são comuns. • História clínica de sintomas de AVC temporariamente associados dão suporte ao diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> • A TC e RNM demonstram áreas de isquemia perivascular e infarto no passado.
Demência com corpos de Lewy	<ul style="list-style-type: none"> • Sinais de Parkinson e de alucinações visuais vívidas (marcha arrastada, bradicinesia e quedas) são característicos. • O distúrbio do sono de movimento rápido dos olhos pode estar presente. • A evolução da doença é mais rápida que a doença de Alzheimer. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não há teste para diferenciação válido ou confiável. • A patologia cerebral demonstra a presença de inclusões redondas, eosinofílicas e intraneurais chamadas corpos de Lewy. Achados neuropatológicos incluem emaranhados neurofibrilares, placas amiloides e neuritos de Lewy.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência frontotemporal	<ul style="list-style-type: none"> • Variação comportamental: comportamento impulsivo, socialmente inapropriado; apatia ou inércia acentuada; perda da empatia; hiperoralidade; disfunção executiva acentuada. • Alteração de personalidade e distúrbio comportamental ocorrem precocemente e são sinais predominantes. • Variações de linguagem podem ser afasia progressiva não fluente, demência semântica (significado das palavras) ou logopênica (deficiência em encontrar as palavras e dificuldade com repetições). • Começa geralmente entre os 50 e 60 anos de idade, mas pode se apresentar em uma idade mais jovem. Evolui mais rapidamente que a doença de Alzheimer. 	<ul style="list-style-type: none"> • TC e RNM cerebrais revelam atrofia estrutural nos lobos frontais e/ou temporais. • A varredura por tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) mostra redução da atividade cerebral nos lobos frontais e temporais. • A histologia cerebral pode revelar achados diagnósticos (como corpos de Pick compostos de proteína tau, proteinopatia TDP-43 ou proteinopatia FUS).
Demência na doença de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> • Os sinais são semelhantes à demência com corpos de Lewy (DCL) e podem incluir declínio cognitivo progressivo e alucinações visuais bem formadas no contexto da doença de Parkinson preexistente. • Os sintomas motores incluem rigidez, tremor de repouso, bradicinesia e instabilidade postural precedendo sintomas cognitivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM geralmente revela atrofia cerebral global em pacientes com DP.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de Creutzfeld-Jacob (DCJ)	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido declínio cognitivo e comportamental por vários meses de forma esporádica; mais longo na forma variante. • Sintomas comportamentais / psiquiátricos proeminentes na forma variante (início precoce, encontrados sobretudo no Reino Unido e na Europa). • Deficiência acentuada no funcionamento executivo. Os sinais neurológicos precoces incluem mioclonia súbita e parestesias, evoluindo para incontinência fecal e urinária, além de perda da fala. 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma esporádica: geralmente há a presença de hiperintensidade de sinal no núcleo caudado e no putâmen na RNM de recuperação da inversão atenuada por fluido e ponderada por difusão. As fitas corticais (hiperintensidade nos giros corticais) também são um achado comum nestas sequências de imagens. • O sinal pulvinar na variante da DCJ (vDCJ) é um achado comum na RNM. • A biópsia tonsilar pode ser o desenvolvimento futuro do diagnóstico na vDCJ. • Achados característicos do eletroencefalograma (EEG) são complexos de ondas agudas periódicas trifásicas observadas em testes de EEG repetidos. • Recomenda-se ensaios da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano (LCR) para ajudar no diagnóstico quando as suspeitas clínicas forem elevadas.

Critérios de diagnóstico

The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease criteria^[66]

Os 2 primeiros critérios de classificação propostos para a demência na doença de Alzheimer (DA) destinam-se ao uso em ambientes clínicos e são resumidos abaixo.

Demência por DA provável. O paciente atende aos critérios para demência e tem as seguintes características:

- Início insidioso
- História bem definida de piora da cognição por relato ou observação, e
- Os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes na história e ao exame físico (apresentação amnésica versus não amnésica).

O diagnóstico de demência por DA provável não deve ser aplicado quando houver evidências de (a) doença cerebrovascular concomitante substancial; ou (b) principais características de demência com corpos de Lewy; ou (c) características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal; ou (d) características proeminentes de afasia progressiva primária da variante semântica ou afasia progressiva da variante não fluente/agramatical; ou (e) evidências de outra doença neurológica ativa e concomitante, ou uma comorbidade médica não neurológica; ou uso de um medicamento que pode ter efeitos substanciais na cognição.

Demência por DA possível. Caso haja qualquer uma das circunstâncias a seguir:

- Evolução atípica. Atende aos critérios em termos da natureza dos déficits cognitivos para a demência por DA, mas tem um início súbito do comprometimento cognitivo ou apresenta detalhes da história ou documentação cognitiva objetiva insuficientes sobre o declínio progressivo.
- Apresentação de etiologia mista. Atende aos principais critérios para demência por DA, mas tem evidências de (a) doença cerebrovascular concomitante; ou (b) características da demência com corpos de Lewy, além das características da demência propriamente dita; ou (c) evidências de outra doença neurológica ou de uma comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamento que possa ter um efeito substancial sobre a cognição.

Critérios do DSM-5 pela American Psychiatric Association.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5)[67]

- O DSM-5 mudou os critérios de diagnóstico de transtornos cognitivos, que agora são definidos como transtornos neurocognitivos maiores ou menores.
- Transtornos neurocognitivos maiores são definidos como declínio cognitivo significativo em uma ou mais áreas da cognição, que interfere em atividades complexas como pagar contas, cozinhar ou gerenciar compromissos. Eles são análogos a diagnósticos anteriores de demência e não implicam uma etiologia.
- Os transtornos neurocognitivos leves são similares ao diagnóstico anterior de comprometimento cognitivo leve. Eles são áreas cognitivas de preocupação para o paciente e um informante, que representam um declínio e são objetificáveis, mas não interferem na capacidade de funcionamento independente.
- Para diagnosticar DA, o transtorno neurocognitivo maior deve ser diagnosticado na presença de comprometimento da memória e 1 ou mais do seguinte: afasia, apraxia, agnosia e distúrbios no funcionamento executivo, acompanhado de evolução gradual e progressiva. O declínio cognitivo não deve ser devido a uma condição clínica geral, doença psiquiátrica, outra doença neurológica ou efeitos duradouros de uso de substâncias. O transtorno neurocognitivo leve devido a DA é diagnosticado por uma mudança clara na memória com ou sem outras mudanças nos domínios cognitivos, com evidência de progressão e sem decremento na função. Não deve ser devido a outra etiologia.
- A DA pode ser definida como provável (particularmente no contexto de teste genético ou biomarcador, ou história familiar muito forte) ou possível (caso possa haver: outra etiologia que contribua, variabilidade na evolução ou ausência de biomarcador ou evidência genética).

Critérios do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association (NINCDS-ADRDA) para doença de Alzheimer[68]

DA definida: atende aos critérios para DA provável e tem evidências histopatológicas de DA na autópsia ou na biópsia cerebral.

DA provável: demência estabelecida por exame clínico e neuropsicológico e envolve:

- Déficits progressivos em 2 ou mais áreas de cognição, incluindo memória
- Início entre 40 e 90 anos de idade
- Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais capazes de produzir uma síndrome demencial, incluindo delirium.

DA possível: uma síndrome demencial com início, apresentação ou evolução atípica, e sem uma etiologia conhecida. Não se acredita que qualquer comorbidade capaz de produzir demência seja a causa.

DA improvável: uma síndrome demencial com qualquer uma das seguintes características: início súbito, sinais neurológicos focais, convulsões ou distúrbio da marcha no início da evolução da doença.

Classificação de biomarcador proposta[69]

Um novo esquema de classificação descritivo que categoriza individualmente achados de biomarcador de líquido cefalorraquidiano e imagem. Usada atualmente apenas em cenários de pesquisa.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento deve ser individualizado com base nos sintomas e situação social. O primeiro passo após o diagnóstico é fornecer treinamento, suporte e recursos ao paciente e à família. Essa notícia geralmente é devastadora e pode suscitar diversas questões sobre o processo da doença, o curso temporal e as potenciais opções de tratamento. Deve-se disponibilizar um assistente social, psicólogo ou outro profissional da saúde mental para oferecer suporte emocional e contribuição psicossocial. Deve ser feito um encaminhamento para uma organização de serviço comunitário, como a Alzheimer's Association. Foram publicados vários livros e panfletos úteis. [\[Alzheimer's Association\]](#) [\[National Institute on Aging: About Alzheimer's disease - caregiving\]](#) [\[MedlinePlus: Alzheimer's caregivers\]](#) [\[Family Caregiver Alliance resource center\]](#)

A família deve estar ciente de que déficits inevitáveis relacionados à doença serão desenvolvidos na memória, comportamento, humor e função (por exemplo, incontinência, imobilidade, confusão). Eles devem ser discutidos no contexto do atual estado dos sintomas da doença. Deve-se considerar a avaliação da segurança domiciliar, bem como uma avaliação de terapia ocupacional, a fim de avaliar áreas especializadas, incluindo transporte, direção e outras necessidades de autocuidado.^[73] ^[74] Caso não tenham sido preparadas diretrizes antecipadas de vontade do paciente ou uma procuração para assistência médica, esses documentos e outras discussões sobre o fim da vida devem ser realizados.

Os benefícios e riscos dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para os aspectos cognitivos e comportamentais da doença devem ser compartilhados com o paciente e a família, para que possam tomar uma decisão bem informada em relação ao uso dessas intervenções. As próximas etapas do tratamento serão determinadas pela constelação de sintomas de cada paciente e pelas necessidades e responsividade dos cuidadores. Embora sejam fracas as evidências em relação à eficácia de intervenções não farmacológicas para agitação e agressividade na demência, essas abordagens tendem a aumentar a confiança do cuidador e a reduzir seu sofrimento.^[75] Em uma metanálise, observou-se que grupos de apoio para os cuidadores são benéficos para os cuidadores e devem ser considerados, quando disponíveis.^[76]

Os cuidados na fase avançada/terminal incluem medidas paliativas, escolhas de fim da vida e discussão dos objetivos dos cuidados com a família. Essas questões são resumidas em um panfleto da Alzheimer's Association. [\[Alzheimer's Association: Publications\]](#)

As intervenções farmacológicas incluem inibidores de colinesterase, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e o uso prudente de antipsicóticos em baixas doses, estabilizadores do humor e benzodiazepínicos para sintomas comportamentais que sejam refratários a intervenções não farmacológicas.

Comprometimento cognitivo: tratamentos farmacológicos recomendados

Os principais objetivos do tratamento farmacológico são:

- Desacelerar a progressão dos sintomas da doença, preservando a memória e as habilidades funcionais
- Reduzir os distúrbios comportamentais
- Retardar a entrada no quadro de cuidados institucionais.

O tratamento farmacológico com inibidores da colinesterase pode diminuir o risco de morte, como observado em um grande estudo observacional de base comunitária.^[77] Embora a minoria dos

indivíduos se beneficie de uma melhora notável na memória, a maioria dos entrevistados atingirá somente uma estabilização relativa dos sintomas relacionados à doença por 1 ou 2 anos. Duas principais classes de tratamento farmacológico são utilizadas na doença de Alzheimer (DA):

- Inibidores de colinesterase[78]
- Antagonistas do receptor NMDA.

Seus respectivos mecanismos de ação são diferentes, permitindo que os medicamentos sejam combinados para benefícios potencialmente maiores.[79] [80] Ambas as classes de medicamentos funcionam alterando o equilíbrio dos neurotransmissores, que é rompido devido a danos neurológicos.

Entre os 3 medicamentos inibidores de colinesterase aprovados, somente a donepezila é aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA). A rivastigmina e a galantamina são aprovadas para a DA leve a moderada. A tacrina, primeiro agente aprovado para o uso na DA, raramente é usado devido às preocupações com a hepatotoxicidade e os efeitos colaterais gastrointestinais acentuados.[81] [82] 6[C]Evidence Esses medicamentos estão disponíveis na forma oral, embora já esteja disponível uma preparação transdérmica para a rivastigmina; o adesivo tem eficácia semelhante à terapia oral,[85] aumenta a adesão terapêutica,[86] tem alguma evidência de redução dos efeitos adversos colinérgicos, além de ser preferido pelos cuidadores em vez das cápsulas.[78] [87] [88] [89] [90] Um estudo sugere que um adesivo de dose mais alta pode oferecer mais benefícios, e foi aprovado pela FDA nos EUA.[91] Os pacientes que tiverem efeitos colaterais podem ter sua terapia oral para a transdérmica sem complicações significativas.[92]

Uma preparação diária de galantamina de liberação prolongada também está disponível, e deve ser considerada quando a adesão do paciente ou a racionalização da dosagem forem um problema. Foi demonstrado que a galantamina 16 mg/dia é a posologia ideal para pacientes com DA leve. Pacientes com DA moderada parecem responder com a galantamina 24 mg/dia.[93] Foi demonstrado que a donepezila é benéfica em todos os estágios da doença. Ela foi aprovada para o uso em uma formulação de dose mais alta somente para a doença grave, embora os efeitos colaterais, sobretudo efeitos colaterais gastrointestinais, ocorram com uma frequência mais significativa em doses mais altas.[94] Todos os tratamentos devem ser iniciados com a dose mais baixa possível, e serem ajustados gradualmente a fim de minimizar os efeitos colinérgicos adversos. Isso é particularmente relevante em pacientes mais idosos, que têm uma farmacocinética mais sensível, e naqueles nos quais a comorbidade pode ser exacerbada pelo metabolismo alterado da acetilcolina. Comprometimento renal e disfunção hepática também podem afetar a dosagem. Conforme a amplitude dos sintomas aumenta e a gravidade dos sintomas comportamentais e psicológicos piora, deve-se considerar a coadministração de memantina e de um inibidor de colinesterase.

Os benefícios clínicos desses medicamentos são modestos.[78] No entanto, as extensões abertas sugerem que os benefícios podem continuar por mais 1 ano com o tratamento contínuo.[95] [96]

Um estudo que observou a continuação ou a descontinuação desses tratamentos, bem como a coadministração da donepezila e da memantina na doença moderada a grave, sugeriu que o tratamento continuado com donepezila ou memantina estava associado a benefícios funcionais e cognitivos clinicamente significativos no curso de 12 meses.[97]

A memantina é um antagonista parcial do N-metil-D-aspartato (NMDA). Geralmente é bem tolerada, tem melhorado os desfechos,[98] e é recomendada para pessoas com demência moderada a grave.[99] [84] 7[C]Evidence Pode ser usada isoladamente ou associada com inibidores de colinesterase na demência moderada a grave. Atualmente, ela não é recomendada para a DA leve. A memantina deve ser

administrada como único tratamento, caso os inibidores de colinesterase não tenham sido tolerados e/ou tenham se mostrados ineficazes.[100]

Comprometimento cognitivo: tratamentos farmacológicos com evidências limitadas ou ineficazes

A eficácia dos medicamentos anti-inflamatórios na desaceleração da progressão da DA continua controversa. Nem os tradicionais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)[101] [102] nem os inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) demonstraram efeitos consistentes ou clinicamente significativos em relação aos sintomas cognitivos ou comportamentais da doença. O rofecoxibe, inibidor do COX-2, foi retirado devido aos eventos cardíacos adversos, e o celecoxibe está sujeito a advertências de caixa preta quanto aos efeitos trombóticos cardiovasculares fatais e sangramento gastrointestinal. Pode haver lugar para AINEs convencionais como aspirina, sobretudo se a afecção for de tipo misto ou se houver fatores de risco concomitantes.8[B]Evidence No entanto, existe uma preocupação cada vez maior de que o uso da aspirina possa estar associado ao aumento do risco de sangramento intracraniano em pacientes com DA.[105] Uma revisão Cochrane concluiu que não havia evidências que apoiassem seu uso na DA.[106]

Uma revisão Cochrane não revelou qualquer evidência de que a vitamina E administrada em pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL) evita a evolução para demência e de que ela melhora a função cognitiva em pessoas com CCL ou demência em decorrência de DA.[107] As evidências do ginkgo biloba no tratamento da DA são mistas.[108] [109] [110] Como as preparações com ginkgo biloba disponíveis sem prescrição são diferentes em termos de pureza e de concentração dos ingredientes ativos, em comparação com o extrato de alta pureza, esse tratamento não é rotineiramente recomendado.

Os resultados dos estudos clínicos também sugerem que estatinas hipolipemiantes,[111] [112] [113] ácidos graxos poli-insaturados ômega 3[114] rosiglitazona (um medicamento para diabetes)[115] e o AINE tarenflurbil[116] não apresentam impacto nos sinais e sintomas clínicos da DA.

Comprometimento cognitivo: tratamentos não farmacológicos com evidências limitadas ou ineficazes

Evidências limitadas sugerem um potencial benefício da musicoterapia,[117] do toque suave e de exercícios físicos na DA.[118] Demonstrou-se que a musicoterapia melhora moderadamente os sintomas de depressão em pacientes com demência, mas tem pouco ou nenhum efeito sobre agitação ou agressividade.[119] Uma revisão Cochrane sugeriu que os exercícios podem melhorar as atividades da vida diária em pacientes com demência, mas não apresentou evidências de benefícios na cognição, na depressão ou no comportamento.[120] O uso de auxílios para a memória com treinamento associado do cuidador também podem trazer benefícios.[121] Existem apenas evidências limitadas para intervenções de reabilitação cognitiva em pessoas com demência em estágio inicial, por conta da falta de ensaios clínicos randomizados e controlados nessa área.[122] [123] Um estudo randomizado controlado sugeriu alguns benefícios de um protocolo de estimulação cognitiva.[124]

A terapia da validação foi desenvolvida nas décadas de 60 e 70 para pacientes com demência. A terapia reforça a realidade e a verdade pessoal do indivíduo afetado. As evidências disponíveis para a recomendação deste tratamento são insuficientes.[125] Além disso, atualmente existem evidências inadequadas para recomendar terapia da reminiscência.9[C]Evidence

Manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos: visão geral

Embora as pesquisas prévias tenham focado mais nos aspectos cognitivos da doença, o manejo dos sintomas comportamentais é igualmente importante. Esses sinais são intrínsecos à DA e se tornam cada vez mais difíceis de serem controlados conforme a doença evolui. Os sintomas comportamentais e psicológicos da DA incluem:

- Ansiedade
- Agitação
- Agressividade
- Deambulação
- Alucinações
- Delírios
- Depression
- Insônia.

O manejo dessas manifestações deve envolver a coordenação entre o cuidador, a família, o médico e a instituição que oferece cuidados ao paciente. Deve-se tentar todas as estratégias comportamentais antes de usar estratégias farmacológicas. É importante notar que os sintomas comportamentais estão associados a uma progressão mais rápida^[126] e são preditivos de admissões não psiquiátricas nessa população, embora o mecanismo dessa correlação seja desconhecido.^[127]

Manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos: estratégias não farmacológicas

As famílias e os cuidadores devem ser encorajados a promover o funcionamento independente pelo máximo tempo possível. Medidas simples, como oferecer um ambiente confortável e encorajar reuniões sociais, ajudam os pacientes a se ajustarem aos seus ambientes e diminuem a ansiedade e a agitação. Atividades como cuidar do jardim, passar o aspirador de pó e arrumar a mesa propiciam uma rotina e estimulam o senso de utilidade. Medidas como colocar pulseiras de identificação ou instalar detectores de som e de movimentos tornam o ambiente mais seguro para pacientes deambuladores e minimizam a carga dos cuidadores. Além disso, foi proposta a etiquetagem com dispositivos que possuem tecnologia de posicionamento global; isso pode ajudar os cuidadores em ocasiões difíceis. [\[Alzheimer's Society: assistive technology\]](#)

Pacientes com DA geralmente têm insônia. Medidas para manter o paciente ativo durante o dia e evitar cochilos pode reduzir o estado de vigília noturno. Outras medidas, como higiene do sono, caminhadas diárias e terapia com luz intensa mostraram melhorar a qualidade do sono.^[128] Oferecer uma rotina diária calma e bem estruturada ajuda a modular comportamentos como agitação, delírios e alucinações. Ações que podem ser úteis incluem:

- Sempre explicar as ações dos cuidadores antecipadamente, como vestir as roupas e ajudar no banho
- Dar instruções por escrito sempre que possível
- Garantir que a doença comórbida seja tratada adequadamente pelo médico e pela equipe de enfermagem
- Usar calendários, relógios e mapas para ajudar os pacientes a se orientarem quanto à hora e local
- Usar iluminação para reduzir a confusão e a inquietação no período noturno

- Garantir que o ambiente seja seguro, removendo a mobília desnecessária e itens que possam ferir os pacientes caso tenham tendência a deambular.

Deve-se fornecer o apoio de um cuidador e aconselhamento verbal, pois isso pode ajudar a retardar a entrada no quadro de cuidados institucionais e reduz a depressão do cuidador.[129] [130] 10[A]Evidence Alguns benefícios funcionais de um programa educacional e de exercícios no manejo da depressão foram identificados em pessoas com demência.[131] Foi demonstrado um retardamento no início da DA em adultos mais velhos envolvidos em um programa de exercícios regulares.[132] Técnicas como afirmação, redirecionamento, um ambiente calmo, música, cuidado mais personalizado e evitação da restrição física são comuns no cuidado da DA, tanto dentro quanto fora dos ambientes institucionais.[133]

Alguns dados sugerem que intervenções não farmacológicas (por exemplo, terapia cognitivo-comportamental, terapias interpessoais) podem reduzir os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com demência leve.[134]

Manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos: tratamento farmacológico

Os objetivos do tratamento devem ser:

- Reduzir a gravidade dos sintomas
- Melhorar a qualidade de vida do paciente
- Reduzir o estresse do cuidador.

A frequência dos sintomas comportamentais na DA incluem agitação em 50% a 70%, ansiedade em 30% a 50%, depressão em 25% a 50%, delírios em 15% a 50% e alucinações em 0% a 25%.[128] Um dos aspectos mais importantes do tratamento dos sintomas comportamentais é garantir que os pacientes já estejam com um inibidor de colinesterase.[135]

O manejo com medicamento deve ser implementado quando outras estratégias não produzirem resultados. A depressão é muito comum na DA e tem um impacto significativo na função cognitiva, bem como o aumento do estresse do cuidador. Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) são considerados tratamento de escolha para DA com depressão, apesar de a eficácia nesses pacientes ter sido repensada em uma metanálise e ensaio clínico subsequente.[136] [137]Entretanto, a falta de outras terapias eficazes significa que esses medicamentos ainda são considerados tratamento de primeira escolha. Ensaios de tempo limitado (por exemplo, 3-6 meses) e monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos e eficácia (por exemplo, usando a escala de depressão geriátrica ou escala Cornell de depressão na demência) são recomendados. A sertralina,[138] o citalopram e o escitalopram devem ser considerados primeira linha, e aqueles com meias-vidas mais longas e mais interações P450 (fluoxetina, paroxetina) devem ser usados com cautela. A mirtazapina é um tratamento apropriado quando houver inapetência e insônia.

O uso de antipsicóticos neste grupo de pacientes é controverso.[139] [140] Antipsicóticos como a risperidona mostraram alguma melhora nos sintomas comportamentais em certos estudos.[141] No entanto, há evidências do aumento das taxas de mortalidade com o uso de antipsicóticos típicos e atípicos (embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam claros) em pacientes com demência.[139] [140] e um aumento do risco de lesão renal aguda com uso de antipsicótico atípico.[142] 11[B]Evidence A FDA emitiu advertências de caixa preta para todos os antipsicóticos típicos e atípicos quanto à psicose relacionada à demência. Os efeitos colaterais extrapiramidais são comuns com os antipsicóticos convencionais, e é necessário ter um cuidado especial com essa população. Muitos

médicos continuam usando esses medicamentos para sintomas como agitação, deambulação, alucinações e delírios. Se houver alguma evidência de demência vascular, os antipsicóticos devem ser evitados devido ao aumento reportado na incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e de eventos cardiovasculares. Uma revisão sistemática e uma metanálise de 2015 concluíram que os inibidores da colinesterase e os antipsicóticos atípicos podem ter um impacto no comportamento em pacientes com demência de Alzheimer, mas devem ser usados com cautela e os riscos devem ser discutidos com a família e cuidador(es).^[143] As diretrizes da American Psychiatric Association afirmam que é importante quantificar os comportamentos (por exemplo, frequência, gravidade e duração), bem como abordar quaisquer fatores modificáveis, como problemas clínicos e dor, antes de instituir o tratamento. Outras recomendações incluem: acompanhamento dos sintomas quantificáveis para avaliar a eficácia; reservar medicamentos antipsicóticos para sintomas considerados graves, perigosos e/ou que causam sofrimento significativo; e avaliar a eficácia e os efeitos colaterais para equilibrar continuamente a relação de risco/benefício em cada caso individual.^[144]

Doses extremamente baixas podem desempenhar algum papel no manejo dos sintomas psicóticos. Entretanto:

- Deve-se tentar primeiro todas as estratégias comportamentais e psicológicas.^[145]
- A cognição e a orientação devem ser monitoradas assiduamente.
- Deve-se discutir os riscos com os cuidadores e deve-se tomar uma decisão em colaboração com eles.
- Deve haver especial atenção no ambiente institucional, no qual pode ocorrer o aumento inadvertido da dose sem consciência dos riscos, devido às dificuldades no manejo de comportamentos desafiadores.
- O tratamento deve ser interrompido se houver evidências de sintomas neurológicos, aumento da confusão ou declínio da mobilidade. Além disso, o monitoramento dos efeitos colaterais cardíacos e metabólicos deve ser usado adequadamente.
- ISRSs têm sido usados no tratamento dos sintomas comportamentais.^[146] Dados de um ensaio clínico randomizado e controlado sugerem que citalopram reduz agitação, irritabilidade, ansiedade, delírios e também o estresse do cuidador.^[147] ^[148] Pacientes com comprometimento cognitivo mais leve e agitação moderada apresentaram maior probabilidade a responder ao citalopram.^[149] O monitoramento de efeitos colaterais cardíacos, como o intervalo QT prolongado, é importante.
- A carbamazepina tem algumas evidências de eficácia no tratamento da agitação e da agressividade.^[150] Foi demonstrado que a trazodona é um agente útil no tratamento da agitação associada à DA em comparação com agentes típicos, como o haloperidol.^[151] Existem algumas evidências de que trazodona em dose baixa melhora o sono nas pessoas com DA.^[152]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
.....	1a	tratamento de suporte
	mais	medidas de controle ambiental

Em curso		(resumo)
<div> <div></div> <div>doença grave ou inibidores de colinesterase não tolerados ou ineficazes</div> </div>	mais	inibidores da colinesterase
	adjunto	antidepressivos
	adjunto	antipsicóticos
	adjunto	manejo da insônia
	adjunto	manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos
	adjunto	alternar para ou adicionar memantina

Opções de tratamento

Em curso

todos os pacientes

1a

tratamento de suporte

» O apoio do cuidador é essencial para o manejo da doença de Alzheimer.¹⁰^[A]^{Evidence} Deve haver um profissional de saúde mental disponível para oferecer aconselhamento. Deve ser feito um encaminhamento para uma organização de serviço comunitário, como a Alzheimer's Association. Existem muitos recursos disponíveis para os cuidadores. [\[Alzheimer's Association\]](#) [\[National Institute on Aging: About Alzheimer's disease - caregiving\]](#) [\[MedlinePlus: Alzheimer's caregivers\]](#) [\[Family Caregiver Alliance resource center\]](#)

» A avaliação da segurança domiciliar e a avaliação de terapia ocupacional devem ser consideradas a fim de examinar a capacidade de dirigir e outras necessidades de autocuidado.^[73] ^[74] Medidas simples podem ajudar os pacientes a se ajustarem a seus ambientes e a diminuir a ansiedade e a agitação. Outras medidas úteis incluem explicar antecipadamente as ações de cuidados; dar instruções por escrito sempre que possível; garantir que a doença comórbida seja tratada adequadamente; usar calendários, relógios e mapas para ajudar na orientação; usar iluminação para reduzir a confusão no período noturno; e garantir que o ambiente esteja seguro, removendo a mobília desnecessária.

» Os benefícios funcionais de um programa educacional e de exercícios no manejo da depressão foram identificados em pessoas com demência.^[131] ^[132]

» Caso não tenham sido preparadas diretrizes antecipadas de vontade do paciente ou uma procuração para assistência médica, esses documentos e outras discussões sobre o fim da vida devem ser realizados.

mais

medidas de controle ambiental

» Medidas como colocar pulseiras de identificação ou instalar detectores de som e de movimentos tornam o ambiente mais seguro para pacientes deambuladores e minimizam a carga dos cuidadores. Além disso, foi proposta a etiquetagem com dispositivos que possuem tecnologia de posicionamento global; isso pode

Em curso

mais

ajudar os cuidadores em ocasiões difíceis.
[Alzheimer's Society: assistive technology]

inibidores da colinesterase**Opções primárias**

» **donepezila**: doença leve a moderada: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 10 mg uma vez ao dia após 4-6 semanas de acordo com a resposta; doença moderada a grave: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 10 mg uma vez ao dia após 4-6 semanas por pelo menos 3 meses, depois aumentar para 23 mg uma vez ao dia de acordo com a resposta

OU

» **rivastigmina**: 1.5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 3 mg/dia (administrados em 2 doses fracionadas) a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **rivastigmina transdérmica**: adesivo de 4.6 mg/24 horas uma vez ao dia inicialmente, aumentar para adesivo de 9.5 mg/24 horas uma vez ao dia após 4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 13.3 mg/24 horas; a dose inicial varia caso haja a mudança da terapia oral para a transdérmica. Pode-se aumentar para a dose máxima eficaz para o paciente, de 13.3 mg/24 horas

OU

» **galantamina**: 4 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 8 mg/dia (administrados em 2 doses fracionadas) a cada 4 semanas de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia; 8 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 8 mg/dia a cada 4 semanas, máximo de 24 mg/dia

» Os objetivos do tratamento devem ser melhorar ou prevenir o declínio da função cognitiva, reduzir os sintomas psicológicos e comportamentais, melhorar a qualidade de vida tanto para o indivíduo quanto para o cuidador e minimizar os efeitos adversos.

Em curso

» O tratamento deve ser iniciado quando for realizado o diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) leve. As evidências atuais não embasam o uso desses medicamentos quando o diagnóstico é comprometimento cognitivo leve.^[153] A donepezila demonstrou ser uma terapia de primeira linha bem aceita, já que é uma fórmula de uma vez ao dia, e geralmente é bem tolerada. Foi demonstrado que a donepezila é benéfica em todos os estágios da doença. Ela foi aprovada para o uso em uma formulação de dose mais alta somente para a doença grave, embora os efeitos colaterais, sobretudo efeitos colaterais gastrointestinais, ocorram com uma frequência mais significativa em doses mais altas. As preparações de galantamina com liberação prolongada e de rivastigmina transdérmica já estão disponíveis e devem ser consideradas quando houver problema de adesão por parte do paciente ou quando um simples regime de dosagem for preferível. O medicamento e a formulação devem ser adaptados a cada indivíduo, e as implicações do custo devem ser consideradas.^[154] Os medicamentos devem ser iniciados na dose mais baixa possível e aumentados cautelosamente devido aos efeitos adversos e ao impacto na adesão por parte do paciente e nos distúrbios coexistentes.

» Foi demonstrado que a galantamina 16 mg/dia é a posologia ideal para pacientes com DA leve. Pacientes com DA moderada parecem se dar bem com a galantamina 24 mg/dia.^[93]

adjunto antidepressivos**Opções primárias**

» **sertralina**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **citalopram**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **mirtazapina**: 15-45 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **trazodona**: 50-200 mg por via oral uma vez ao dia

» A depressão é muito comum na doença de Alzheimer (DA) e tem um impacto significativo na função cognitiva, bem como no aumento do estresse do cuidador.

» Inibidores de recaptação de serotonina (ISRSs) são considerados tratamento de escolha para DA com depressão, apesar de a eficácia nesses pacientes ter sido repensada em uma metanálise e ensaio clínico subsequente.[136] [137] Entretanto, a falta de outras terapias eficazes significa que esses medicamentos ainda são considerados tratamento de primeira escolha. Ensaios de tempo limitado (por exemplo, 3-6 meses) e monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos e eficácia (por exemplo, usando a escala de depressão geriátrica ou escala Cornell de depressão na demência) são recomendados.

» A sertralina,[138] citalopram e escitalopram devem ser consideradas primeira linha, e medicamentos com meias-vidas mais longas (fluoxetina) e os conhecidos por serem mais ativadores (paroxetina) devem ser usados com mais cuidado.

» A mirtazapina é um tratamento apropriado quando houver inapetência e insônia, e os ISRSs de primeira linha se mostraram ineficazes.

» O uso de outros antidepressivos, como os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (norepinefrina) podem ser adequados dependendo da preferência do paciente, da comorbidade e da experiência do médico. Como os tricíclicos podem ser letais em overdose, eles devem ser considerados somente quando o medicamento for monitorado de perto por um cuidador. Foi demonstrado que a trazodona é um agente útil no tratamento da agitação associada à DA em comparação com agentes típicos, como o haloperidol.[151] Ela também foi eficaz no tratamento da insônia relacionada à doença.

» As doses devem ser baixas no início e aumentadas gradualmente de acordo com a resposta. Os medicamentos devem ser ajustados para fazerem efeito por 1-2 meses, até que se atinja a dose desejada.

Em curso

adjunto antipsicóticos

Opções primárias

» **risperidona**: 0.25 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **olanzapina**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **quetiapina**: 12.5 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **aripiprazol**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **haloperidol**: 0.5 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **ziprasidona**: 20 mg por via oral duas vezes ao dia

» O uso de antipsicóticos em pacientes com doença de Alzheimer (DA) é cada vez mais controverso.[139] [140] [155] Antipsicóticos como a risperidona mostraram alguma melhora nos sintomas comportamentais em certos estudos.[141]No entanto, há evidências do aumento da taxa de mortalidade com o uso de antipsicóticos típicos e atípicos.11[B]Evidence

» Os efeitos colaterais extrapiramidais são comuns com os antipsicóticos convencionais, e é necessário ter um cuidado especial com essa população.

» Muitos médicos continuam usando esses medicamentos para sintomas como agitação, deambulação, alucinações e delírios. Se houver quaisquer evidências de demência vascular, seu uso deve ser evitado.

» Doses extremamente baixas podem desempenhar algum papel no manejo dos sintomas psicóticos. No entanto, todas as estratégias comportamentais e psicossociais devem ser tentadas primeiro, a cognição

Em curso

e a orientação devem ser monitoradas assiduamente, os riscos devem ser discutidos com os cuidadores e deve-se tomar uma decisão em colaboração. O uso continuado de tais medicamentos deve ser revisitado frequentemente, favorecendo uma curta evolução para atingir comportamentos específicos desejados em lugar de um período extenso de tratamento sem nenhum desfecho desejado.

» O tratamento deve ser interrompido se houver quaisquer evidências de sintomas neurológicas, aumento da confusão ou declínio da mobilidade. Além disso, os parâmetros metabólicos e o eletrocardiograma devem ser monitorados periodicamente, dados os potenciais efeitos colaterais e o aumento da mortalidade com esses medicamentos.

» Deve-se ter especial atenção em ambiente institucional, no qual as dificuldades no manejo de comportamentos desafiadores pode levar ao aumento da dose sem supervisão adequada.

adjunto manejo da insônia**Opções primárias**

» **higiene do sono**

Opções secundárias

» **trazodona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, máximo de 200 mg/dia

» Pacientes com doença de Alzheimer (DA) geralmente têm insônia. Medidas de higiene do sono, incluindo atividades diárias, evitar cochilos, fazer caminhadas diárias e terapia com luz intensa, demonstraram melhorar a qualidade do sono.[128] [156] Existem algumas evidências de que trazodona em dose baixa melhora o sono nas pessoas com DA.[152]

adjunto manejo dos sintomas comportamentais e psicológicos**Opções primárias**

» **modificação comportamental**

Opções secundárias

» **citalopram**: 10 mg por via oral uma vez ao dia, máximo de 30 mg/dia

OU

Em curso

» **carbamazepina**: 100 mg por via oral (comprimidos de liberação convencional) duas vezes ao dia, máximo de 300 mg/dia

OU

» **lorazepam**: 0.5 mg por via oral/intramuscular quando necessário

OU

» **trazodona**: 50 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 600 mg/dia

» A agressão tem diversas causas na doença de Alzheimer (DA). Isso inclui confusão aguda, delírios paranoicos, agitação ou irritabilidade derivada da depressão comórbida, ou efeitos adversos do medicamento.

» Em ambiente institucional, deve-se considerar o abuso de idosos na estrutura da avaliação. Sempre que possível, as outras causas devem ser excluídas ou tratadas. Ambientes com pouca iluminação ou isolamento, que podem exacerbar a psicose ou a confusão, devem ser modificados. A análise funcional focando os antecedentes, comportamentos e consequências podem ajudar. Estratégias de mudança comportamental simples podem ser empregadas para reduzir a carga dos cuidadores e melhorar o manejo de riscos. Educação dos parentes, equipe de instituição asilar e outros cuidados são parte integrante do manejo. Pode haver necessidade de hospitalização e/ou substituição temporária do cuidador caso o comportamento apresente perigos significativos aos outros, se for refratário a outras intervenções ou se estiver causando estresse considerável ao cuidador.

» Os medicamentos existentes, como os benzodiazepínicos ou antipsicóticos, podem causar agitação paradoxal ou acatisia, e talvez seja necessário reduzir ou interrompê-los todos.

» Inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) têm sido utilizados no tratamento de sintomas comportamentais.[146] Dados de um ensaio clínico randomizado e controlado sugerem que o ISRS citalopram reduz agitação, irritabilidade, ansiedade, delírios e também o estresse do cuidador.[147] [148] Pacientes com comprometimento cognitivo mais leve e agitação moderada apresentaram maior probabilidade a responder ao citalopram.[149] Pacientes que já estão tomando um ISRS para depressão

Em curso

doença grave ou inibidores de colinesterase não tolerados ou ineficazes

adjunto

não devem iniciar o uso de citalopram para sintomas comportamentais ou psicológicos. O monitoramento de efeitos colaterais cardíacos, como o intervalo QT prolongado, é importante.

» Benzodiazepínicos orais/intramusculares de curta ação, como o lorazepam, ou estabilizadores do humor, como a carbamazepina, devem ser considerados quando as estratégias alternativas e a tranquilização não forem eficazes. Os benzodiazepínicos devem ser utilizados com cautela, já que podem levar à tolerância, dependência e depressão, e podem causar agitação paradoxal em alguns casos.

» Foi demonstrado que a trazodona também é um agente útil no tratamento da agitação associada à DA.[151]

» Os cuidados na fase avançada/terminal incluem medidas paliativas, escolhas de fim da vida e discussão dos objetivos dos cuidados com a família. Essas questões são resumidas em um panfleto da Alzheimer's Association. [Alzheimer's Association: Publications]

alternar para ou adicionar memantina

Opções primárias

» **memantina**: 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 5 mg/dia a cada 1-2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia administrados em 2 doses fracionadas; 7 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 7 mg/dia em intervalos mínimos de 7 dias de acordo com a resposta, máximo de 28 mg/dia

» A memantina é um antagonista parcial do N-metil-D-aspartato (NMDA). Geralmente é bem tolerada, tem melhorado os desfechos,[98] [99] e é recomendada para pessoas com demência moderada a grave.[84] 7[C]Evidence

» Pode ser usada isoladamente ou em associação com inibidores de colinesterase na demência grave. Existe alguma controvérsia quanto à magnitude do benefício agregado da terapia combinada.[157]

» Atualmente, ela não é recomendada para a doença de Alzheimer leve.

Em curso

» A memantina deve ser administrada como único tratamento, caso os inibidores de colinesterase não tenham sido tolerados e/ou tenham se mostrados ineficazes.^[100]

Novidades

Vacinação beta-amiloide 1-42

A imunização reduziu a carga de placas de peptídeo beta-amiloide e melhorou a função cognitiva em modelos animais. Um estudo de imunoterapia em seres humanos foi interrompido devido à incidência de 6% de meningoencefalite no grupo de tratamento, apesar de menos de 20% dos que receberam a vacina ativa terem atingido o nível de resposta imune desejado.[158] Infelizmente, mesmo dentro do grupo que respondeu, houve poucas evidências de benefício cognitivo significativo, conforme medido tanto pela escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog) quanto pelo Mini-exame do Estado Mental.[158] Existe um interesse contínuo na imunoterapia para a DA; existem antígenos de segunda geração nos estudos da Fase 2, bem como imunoterapia passiva usando anticorpos monoclonais pré-formados para segmentos do peptídeo beta-amiloide ou da imunoglobulina intravenosa.

Inibidores da secretase

Os inibidores da secretase inibem a clivagem da proteína precursora de amiloide no fragmento beta-amiloide tóxico. Duas enzimas são as principais responsáveis por esse fragmento: beta e gama secretase. Um estudo sobre um inibidor da secretase gamma foi interrompido devido a uma falta de eficácia, e cognição piorada juntamente com baixa tolerabilidade a doses altas.[159] Moduladores da secretase beta ainda estão em desenvolvimento.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem ser observados pelo menos uma vez a cada 6 meses a fim de avaliar mudanças funcionais e cognitivas. Questões como o uso diário de medicamentos, estado funcional, doenças comórbidas, novos sinais e sintomas, carga do cuidador e necessidade de futuro descanso ao cuidador ou a contratação de instituição asilar devem ser discutidas. A continuação do medicamento pode ser discutida caso a doença evolua sem benefícios sintomáticos aparentes ou estabilizações. Deve-se fazer a avaliação de risco da segurança domiciliar a cada visita.

As condições para dirigir devem ser reavaliadas pelo menos a cada 6 meses. A American Academy of Neurology publicou uma diretriz para a avaliação dos riscos de dirigir em demência, que relata uma associação entre a Classificação Clínica de Demência (Clinical Dementia Rating) e o risco de dirigir e a relativa importância do cuidador em relação à habilidade de dirigir, em comparação aos testes de rastreamento cognitivo ou testes neuropsicológicos específicos.^[160] Os médicos estão sujeitos aos requisitos de relatórios locais e à confiabilidade associada ao diagnosticar qualquer motorista com demência.

Instruções ao paciente

Os cuidadores e familiares de pacientes com doença de Alzheimer sofrem um estresse significativo que às vezes leva à depressão, abuso verbal e físico do paciente, além de dependência de bebidas alcoólicas e outras drogas. Em casos nos quais ocorrem sintomas comportamentais, como agressividade e deambulação, isso pode ser particularmente relevante. Pode ser útil discutir técnicas de enfrentamento, conscientizar os cuidadores sobre a necessidade de descansar e identificar meios de obter o apoio de amigos, outros membros da família e agências de cuidado domiciliar.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pneumonia	longo prazo	alta
A disfagia de líquidos e sólidos pode aumentar o risco de pneumonia por aspiração. A pneumonia recorrente geralmente caracteriza os estágios terminais da doença de Alzheimer (DA) e costuma ser a causa da morte.		
institucionalização	longo prazo	alta
Perda da independência, isolamento e depressão podem coexistir com complicações físicas, como escaras de decúbito e contraturas musculares.		
Infecção do trato urinário (ITU)	variável	alta
A incontinência urinária pode requerer a inserção de um cateter urinário que sabidamente aumenta o risco de ITUs. ITUs não tratadas podem levar a complicações mais graves, com risco de vida, incluindo seps e insuficiência de múltiplos órgãos.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
quedas e suas complicações	variável	média
Desorientação, apraxia e mobilidade deficiente aumentam o risco de quedas. A polimedicação pode contribuir com a hipotensão ortostática e a confusão. As complicações das quedas incluem fraturas, traumatismos cranioencefálicos e imobilização prolongada (que pode causar outras complicações com risco de vida, como o tromboembolismo).		
abuso de idosos	variável	baixa
A carga do cuidados, isolamento, negligência, recursos limitados e ageismo contribuem com esse fenômeno. Os motivos financeiros também podem complicar as decisões de fim de vida e as providências legais.		
perda de peso	variável	baixa
A perda de peso pode estar associada à desnutrição energética e de proteínas, levando a complicações grave como alteração do sistema imunológico, atrofia muscular e perda da independência.		

Prognóstico

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica com evolução progressiva. O perfil dos sintomas e a necessidade dos cuidados diários mudam conforme a doença evolui. Inicialmente os efeitos do declínio da memória requerem a assistência de cuidadores em áreas como:

- Administração de medicamentos
- Tarefas domésticas
- Transporte diário
- Assuntos financeiros
- Outras atividades da vida diária.

Em casos avançados, o profundo declínio do estado funcional requer assistência total em atividades como tomar banho, fazer a higiene pessoal, locomover-se, alimentar-se e vestir-se. Quando os sintomas comportamentais e psicológicos se tornam proeminentes, é necessário um apoio social intenso tanto para os pacientes quanto para os cuidadores. Há evidências de alta qualidade de que um maior aconselhamento e suporte retardam a entrada no quadro de cuidados institucionais.^[129] Muitos indivíduos são eventualmente admitidos em instituições asilares para cuidado diário.

A evolução natural é a de declínio progressivo com alguns platôs. Existem alguns dados mostrando que os atuais medicamentos retardam a taxa de progressão ou melhoram a cognição temporariamente mas, em geral, as atuais opções de tratamento não fornecem evidências contundentes da melhora da função cognitiva. Os inibidores de colinesterase e os antagonistas do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) devem ser descontinuados se houver efeitos adversos intoleráveis ou se houver baixa adesão do paciente devido a questões financeiras ou outras questões sociais. A educação familiar e o encaminhamento para

recursos como a Alzheimer's Association são essenciais, já que o cuidado do paciente requer coordenação entre o suporte do médico, cuidador, família, amigos, assistente social, psicólogo e da comunidade.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology

Publicado por: British Association for Psychopharmacology

Última publicação em:
2017

EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2010

EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2010

América do Norte

ACR-ASNR Practice Parameter for brain PET/CT imaging in dementia

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

Asia

Clinical practice guidelines on dementia

Publicado por: Singapore Ministry of Health

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Europa

Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology

Publicado por: British Association for Psychopharmacology

Última publicação em:
2017

EFNS#ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies); European Academy of Neurology

Última publicação em:
2015

EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies)

Última publicação em:
2010

Mental wellbeing in over 65s: occupational therapy and physical activity interventions

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2008

Long-term neurological conditions: management at the interface between neurology, rehabilitation and palliative care

Publicado por: Royal College of Physicians

Última publicação em:
2008

Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel

Publicado por: French Expert Panel and Organisation Committee

Última publicação em:
2007

A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2006

Europa

The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine for Alzheimer's disease

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em: 2006

Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em: 2005

Guidelines for the treatment of Alzheimer's disease

Publicado por: Italian Association of Psychogeriatrics

Última publicação em: 2005

Internacional

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em: 2011

América do Norte

2017 Guidelines for Alzheimer's disease management

Publicado por: California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management

Última publicação em: 2017

Use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia

Publicado por: American Psychiatric Association

Última publicação em: 2016

Guideline watch: practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias

Publicado por: American Psychiatric Association

Última publicação em: 2014

Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias

Publicado por: American Psychiatric Association

Última publicação em: 2007

Asia

Clinical practice guidelines on dementia

Publicado por: Singapore Ministry of Health

Última publicação em:
2013

Recursos online

1. [Alzheimer's Association: 10 early signs and symptoms of Alzheimer's](#) (*external link*)
2. [Saint Louis University School of Medicine: SLUMS Examination](#) (*external link*)
3. [Montreal Cognitive Assessment](#) (*external link*)
4. [Alzheimer's Association: Mini-Cog\(TM\)](#) (*external link*)
5. [Alzheimer's Association](#) (*external link*)
6. [National Institute on Aging: About Alzheimer's disease - caregiving](#) (*external link*)
7. [MedlinePlus: Alzheimer's caregivers](#) (*external link*)
8. [Family Caregiver Alliance resource center](#) (*external link*)
9. [Alzheimer's Association: Publications](#) (*external link*)
10. [Alzheimer's Society: assistive technology](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Idade e prevalência crescente: há evidências de boa qualidade para apoiar este achado. Um estudo conduzido em Rochester, MN mostrou que a incidência de novos casos de doença de Alzheimer (DA) entre 1960 e 1975 eram de 66/100,000 por ano entre 60 e 69 anos de idade, 409/100,000 entre 70 a 79 anos de idade, e 1479/100,000 por ano em ≥ 80 anos de idade.[\[22\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Risco por gênero: há evidências de qualidade moderada de que parentes femininas têm um risco mais elevado de doença de Alzheimer (DA) que parentes masculinos em todas as idades. Quando ambos os pais tiverem DA, os filhos têm um risco cumulativo de DA de 54% aos 80 anos. Filhos de pais adotados têm um risco cumulativo de 1.4 vez em relação ao risco correspondente de filhos de mães afetadas.[\[23\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Doença de Alzheimer (DA) e risco genético: há evidências de qualidade moderada de que há um risco genético no desenvolvimento da DA. Estes genes são transmitidos de forma autossômica dominante. Um gene de suscetibilidade chamado ApoE4 (cromossomo 19) contribui em casos esporádicos de DA de início tardio. O gene ApoE tem 3 isoformas comuns: ApoE-2, ApoE-3 e ApoE-4. Os heterozigotos para o ApoE-4 têm 45% de chances de desenvolver a DA em comparação com 20% da população geral. Os homozigotos têm 50% a 90% de chance de desenvolver a DA tardia. Os estudos sugeriram que o processo anormal da proteína precursora do amiloide (APP) e o metabolismo alfa beta são os principais fatores causais para o desenvolvimento da DA nesses pacientes. Ter um gene ApoE-2 é protetor contra o desenvolvimento da DA.[\[25\]](#) [\[26\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. O diabetes e o risco de desenvolver comprometimento cognitivo: há evidências de alta qualidade para apoiar essa correlação. Uma revisão sistemática identificou 25 estudos clínicos examinando a relação entre o diabetes e o comprometimento cognitivo. Em geral, as pessoas com diabetes tinham 1.6 vez mais probabilidade de desenvolver algum tipo de demência. O risco era maior para demência vascular com o diabetes do tipo 2, levando a um risco 2.2 a 3.4 vezes maior, mas as pessoas com diabetes do tipo 2 também tinham 1.2 a 2.3 vezes maior probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer (DA).[\[30\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. O estrogênio como fator de proteção: há evidências de baixa qualidade de que a terapia de reposição hormonal é um fator protetor nesses pacientes. Estudos observacionais com um desenho de estudo

desfavorável investigaram a associação entre o estrogênio e o risco de desenvolver doença de Alzheimer (DA). São necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados para delinear melhor essa associação. Controles randomizados e uma revisão sistemática não encontraram nenhuma evidência de que esse tratamento tenha sido efetivo na redução do risco de desenvolver DA.[43] [44] [45]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

6. Sintomas e funções cognitivas: há evidências de baixa qualidade que a tacrina aumentou a função cognitiva e o estado global em um período de 3 a 36 semanas em pessoas com doença de Alzheimer (DA) em comparação com o placebo. Efeitos colaterais (náusea, vômitos, diarreia, anorexia e dor abdominal) são comuns.[83] [84]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Sintomas e funções cognitivas: há evidências de baixa qualidade de que a memantina pode ser ligeiramente mais eficaz do que o placebo na melhora dos escores da função cognitiva e nos escores da função global em um período de 24 a 28 semanas em pessoas com doença de Alzheimer (DA) moderada a grave e leve a moderada.[84] [83]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

8. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na prevenção da doença de Alzheimer (DA): há evidências de qualidade moderada de que essa forma de tratamento não é bem fundamentada. Uma revisão sistemática e diversos estudos subsequentes questionaram o papel dos AINEs na prevenção da DA, dado que o apoio etiológico hipotético do distúrbio se deve a um processo inflamatório. Uma metanálise descobriu um risco relativo agrupado para os usuários de aspirina de 0.87 (intervalo de confiança [IC] de 95% de 0.70 a 1.07), sugerindo que os AINEs oferecem alguma proteção contra o desenvolvimento da DA. No entanto, as posologias adequadas, a duração do uso e a proporção risco-benefício ainda não estão claras.[103] [104]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

9. Benefícios da terapia de validação: há evidências de baixa qualidade de que a terapia de validação seja uma intervenção eficaz. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a validação e o contato social, ou entre a validação e a terapia usual. Uma revisão Cochrane analisou dados de 3 ensaios clínicos, porém houve dificuldade de agrupá-los devido à incompatibilidade de desenho dos estudos. Conclusões sólidas sobre a eficácia da terapia de validação para pessoas com demência ou comprometimento cognitivo não foram alcançadas.[125]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

10. Apoio ao cuidador: há evidências de alta qualidade de que fornecer aconselhamento e suporte para os cuidadores reduz a taxa de contratação de instituições asilares em comparação com os cuidados usuais. Um ensaio clínico randomizado e controlado com 406 cônjuges cuidadores de pacientes baseados na comunidade receberam mais aconselhamentos e intervenção de suporte em comparação com os cuidados usuais. A intervenção consistiu de 6 sessões de aconselhamento individual e familiar, participação em grupos de apoio e disponibilidade contínua de aconselhamento telefônico específico. Foi observada uma redução de 28.3% na taxa de contratação de instituições asilares em comparação aos controles de cuidados usuais.[129]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

11. Aumento das taxas de mortalidade com antipsicóticos e doença de Alzheimer (DA): há evidências de qualidade moderada de que o uso de antipsicóticos típicos e atípicos está associado ao aumento das taxas de mortalidade em populações mais idosas com demência tratadas para psicose relacionada à demência.[139] [140]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1):CD005593. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. Am J Psychiatry. 2015 May;172(5):460-5. [Resumo](#)
- Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2014 Aug 19;161(4):242-8. [Resumo](#)

Referências

1. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. Mt Sinai J Med. 2006 Nov;73(7):985-92. [Resumo](#)
2. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol. 2003 Aug;60(8):1119-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. Curr Opin Psychiatry. 2007 Jul;20(4):380-5. [Resumo](#)
4. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al; Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S4-S9. [Resumo](#)
5. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. Am J Public Health. 1998 Sep;88(9):1337-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurol Clin. 2007 Aug;25(3):577-609, v. [Resumo](#)
7. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. Neurology. 1992 Jan;42(1):115-9. [Resumo](#)
8. Demirovic JA, Prineas R, Loewenstein D, et al. Prevalence of dementia in three ethnic groups: the South Florida program on aging and health. Ann Epidemiol. 2003 Jul;13(6):472-8. [Resumo](#)
9. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7. [Resumo](#)
10. Hardy J. An 'anatomical cascade hypothesis' for Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 1992 Jun;15(6):200-1. [Resumo](#)

11. Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Opin Neurol*. 2004 Dec;17(6):719-23. [Resumo](#)
12. Romas SN, Tang MX, Berglund L, et al. ApoE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):517-21. [Resumo](#)
13. McCaddon A, Hudson P, Davies G, et al. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Sep-Oct;12(5):309-13. [Resumo](#)
14. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Lee Y, Back JH, Kim J, et al. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr*. 2010 Mar;22(2):174-87. [Resumo](#)
16. Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 Aug;60(8):759-67. [Resumo](#)
17. de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Dec;34(3):119-36. [Resumo](#)
18. Streit WJ. Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci Res*. 2004 Jul 1;77(1):1-8. [Resumo](#)
19. Flood JF, Morley JE, Lanthorn TH. Effect on memory processing by D-cycloserine, an agonist of the NMDA/glycine receptor. *Eur J Pharmacol*. 1992 Oct 20;221(2-3):249-54. [Resumo](#)
20. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993 Mar;43(3 Pt 1):515-9. [Resumo](#)
21. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA*. 1989 Nov 10;262(18):2551-6. [Resumo](#)
22. Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS. Trends in incidence of dementing illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974. *Neurology*. 1988;38:975-980. [Resumo](#)
23. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996 Mar;46(3):641-50. [Resumo](#)
24. Silverman JM, Raiford K, Edland S, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and nondemented spouse controls. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1253-9. [Resumo](#)
25. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(2 Suppl 1):S79-S85. [Resumo](#)
26. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology*. 1996;46:673-677. [Resumo](#)

27. Yatham LN, McHale PA, Kinsella A. Down's syndrome and its association with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand*. 1988 Jan;77(1):38-41. [Resumo](#)
28. Herman AC. Even mild traumatic brain injury might confer increased dementia risk in veterans. *The New England Journal of Medicine Journal Watch*. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
29. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, et al. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005 Mar;57(3):381-7. [Resumo](#)
30. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2460-9. [Resumo](#)
31. Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2006 Aug;9(4):393-8. [Resumo](#)
32. Elia J. Associations between midlife vascular risk factors and dementia seen in cohort. *NEJM Journal Watch*. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
33. Larsson SC, Traylor M, Malik R; CoSTREAM Consortium, on behalf of the International Genomics of Alzheimer's Project. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ*. 2017 Dec 6;359:j5375. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and artificially-sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: a prospective cohort study. *Stroke*. 2017 May;48(5):1139-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia, disability and frailty in later life - mid-life approaches to delay or prevent onset. October 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
36. Brasure M, Desai P, Davila H, et al. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;168(1):30-8. [Resumo](#)
37. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;168(1):39-51. [Resumo](#)
38. Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;168(1):52-62. [Resumo](#)
39. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline?: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;168(1):63-8. [Resumo](#)
40. Brasure M, Desai P, Davila H, et al. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 2;168(1):30-8. [Resumo](#)
41. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, et al. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(1):85-91. [Resumo](#)

42. Pase MP, Beiser A, Enserro D, et al. Association of ideal cardiovascular health with vascular brain injury and incident dementia. *Stroke*. 2016 May;47(5):1201-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 1997;48:1517-1521. [Resumo](#)
44. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348:429-432. [Resumo](#)
45. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003799. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015 Sep;175(9):1450-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49. [Resumo](#)
48. Hort JO, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Oct;17(10):1236-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al; European Federation of the Neurologic Societies. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012 Dec;19(12):e131-40, 1487-501. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;(3):CD010803. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Claus JJ, van Harskamp F, Breteler MM, et al. The diagnostic value of SPECT with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease: a population-based study. *Neurology*. 1994 Mar;44(3 Pt 1):454-61. [Resumo](#)
52. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, et al. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 22;(11):CD012883. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, et al. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 22;(11):CD012216. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, et al. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 22;(11):CD012884. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1939-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)

56. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al; American Academy of Neurology. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1154-66. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
57. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol*. 2002 May;1(1):13-21. [Resumo](#)
58. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):525-41. [Resumo](#)
59. Arai H, Higuchi S, Sasaki H. Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1997;43 Suppl 1:2-10. [Resumo](#)
60. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):966-75. [Resumo](#)
61. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1488-94. [Resumo](#)
62. Burgunder JM, Finsterer J, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):641-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Mielke R, Heiss WD. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm Suppl*. 1998;53:237-50. [Resumo](#)
64. Staffen W, Schonauer U, Zauner H, et al. Brain perfusion SPECT in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of a semiquantitative and a visual evaluation. *J Neural Transm*. 2006 Feb;113(2):195-203. [Resumo](#)
65. Briel RC, McKeith IG, Barker WA, et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Mar;66(3):401-3. [Resumo](#)
66. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
68. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al; National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012 Jan;123(1):1-11. [Texto completo](#)
[Resumo](#)

69. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):539-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Miller DK, Morley JE, Rubenstein LZ, et al. Formal geriatric assessment instruments and the care of older general medical outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1990 Jun;38(6):645-51. [Resumo](#)
71. Tariq SH, Tumosa N, Chibnall JT, et al. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the Mini-Mental State Examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder - a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;14(11):900-10. [Resumo](#)
72. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, et al. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Apr;62(4):679-84. [Resumo](#)
73. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al. Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Sep;62(9):1002-9. [Resumo](#)
74. Graff MJ, Adang EM, Vernooij-Dassen MJ, et al. Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *BMJ*. 2008 Jan 19;336(7636):134-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Brasure M, Jutkowitz E, Fuchs E, et al. Nonpharmacologic interventions for agitation and aggression in dementia: comparative effectiveness reviews, no. 177. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Chien LY, Chu H, Guo JL, et al. Caregiver support groups in patients with dementia: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct;26(10):1089-98. [Resumo](#)
77. Mueller C, Perera G, Hayes RD, et al. Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis. *Age Ageing*. 2018 Jan 1;47(1):88-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1):CD005593. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24. [Resumo](#)
80. National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
81. Blackard WG Jr, Sood GK, Crowe DR, et al. Tacrine. A cause of fatal hepatotoxicity? *J Clin Gastroenterol*. 1998 Jan;26(1):57-9. [Resumo](#)
82. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):992-8. [Resumo](#)

83. Butler R, Radhakrishnan R. Dementia. BMJ Clin Evid. September 2012. <http://clinicalevidence.bmj.com/> (last accessed 19 June 2017). [Texto completo](#)
84. Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24:532-538. [Resumo](#)
85. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. Neurology. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S14-22. [Resumo](#)
86. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. Curr Med Res Opin. 2007 Nov;23(11):2705-13. [Resumo](#)
87. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, et al. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. Neurology. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S23-8. [Resumo](#)
88. Grossberg GS, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Practice. 2010 Apr;64(5):651-60. [Resumo](#)
89. Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. Expert Opin Drug Saf. 2010 Jan;9(1):167-76. [Resumo](#)
90. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 22;(9):CD001191. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Cummings J, Froelich L, Black SE, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012;33(5):341-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Sadowsky CH, Dengiz A, Olin JT, et al. Switching from donepezil tablets to rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2009 Jun-Jul;24(3):267-75. [Resumo](#)
93. Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, et al. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Drugs Aging. 2009;26(3):231-9. [Resumo](#)
94. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. Clin Ther. 2010 Jul;32(7):1234-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Atri A, Rountree SD, Lopez OL, et al. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):170-4. [Resumo](#)
96. Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al. 3- year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(5-6):353-63. [Resumo](#)

97. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):49-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Jones RW. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Jun;25(6):547-53. [Resumo](#)
101. Tabet N, Feldman H. Indomethacin for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003673. [Resumo](#)
102. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004031. [Resumo](#)
103. Andersen K, Launer LJ, Ott A, et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45:1441-1445. [Resumo](#)
104. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327:128. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Thoonsen H, Richard E, Bentham P, et al. Aspirin in Alzheimer's disease: increased risk of intracerebral hemorrhage: cause for concern? *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2690-2. [Resumo](#)
106. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, et al. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD006378. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 18;(4):CD002854. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):981-5. [Resumo](#)
109. Ihl RT, Tribanek M, Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric symptoms are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (EGb 761) treatment of dementia with neuropsychiatric features: retrospective data analyses of a randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):184-7. [Resumo](#)
110. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2010 Mar 17;10:14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 8;(7):CD007514. [Texto completo](#) [Resumo](#)

112. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):956-64. [Resumo](#)
113. Desilets AR. The role of statins in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Pharm Technology*. 2010;26:276-84.
114. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 11;(4):CD009002. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Gold MA, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 2010;30(2):131-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Dec 16;302(23):2557-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Chang YS, Chu H, Yang CY, et al. The efficacy of music therapy for people with dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015 Dec;24(23-24):3425-40. [Resumo](#)
118. Hulme CW, Wright J, Crocker T, et al. Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Jul;25(7):756-63. [Resumo](#)
119. van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van der Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 2;(5):CD003477. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 15;(4):CD006489. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Egan MB, Bérubé D, Racine G, et al. Methods to enhance verbal communication between individuals with Alzheimer's disease and their formal and informal caregivers: a systematic review. *Int J Alzheimers Dis*. 2010 Jun 3;2010. pii: 906818. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD003260. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Vidovich M, Almeida OP. Cognition-focused interventions for older adults: the state of play. *Australas Psychiatry*. 2011 Aug;19(4):313-6. [Resumo](#)
124. Orrell M, Aguirre E, Spector A, et al. Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2014 Jun;204(6):454-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Neal M, Briggs M, et al. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3):CD001394. [Resumo](#)

126. Peters ME, Schwartz S, Han D, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015 May;172(5):460-5. [Resumo](#)
127. Russ TC, Parra MA, Lim AE, et al. Prediction of general hospital admission in people with dementia: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015 Feb;206(2):153-9. [Resumo](#)
128. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005 May;53(5):793-802. [Resumo](#)
129. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1592-9. [Resumo](#)
130. Lins S, Hayder-Beichel D, Rücker G, et al. Efficacy and experiences of telephone counselling for informal carers of people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 1;(9):CD009126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2015-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 17;144(2):73-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Konno R, Kang HS, Makimoto K. A best-evidence review of intervention studies for minimizing resistance-to-care behaviours for older adults with dementia in nursing homes. *J Adv Nurs*. 2014 Oct;70(10):2167-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Orgeta V, Qazi A, Spector A, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2015 Oct;207(4):293-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):210-6. [Resumo](#)
136. Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GY, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs Aging*. 2012 Oct;29(10):793-806. [Resumo](#)
137. Banerjee S, Hellier J, Romeo R, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial - a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess*. 2013 Feb;17(7):1-166. [Texto completo](#) [Resumo](#)

138. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul;60(7):737-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry. 2007 Oct;164(10):1568-76. [Resumo](#)
140. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med. 2005 Dec 1;353(22):2335-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May;22(5):475-84. [Resumo](#)
142. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2014 Aug 19;161(4):242-8. [Resumo](#)
143. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jan;86(1):101-9. [Resumo](#)
144. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, 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 1;173(5):543-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Ihli R, Frölich L, Winblad B, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and Other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry. 2011 Feb;12(1):2-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Huang TY, Wei YJ, Moyo P, et al. Treated behavioral symptoms and mortality in Medicare beneficiaries in nursing homes with Alzheimer's disease and related dementias. J Am Geriatr Soc. 2015 Sep;63(9):1757-65. [Resumo](#)
147. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al; CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA. 2014 Feb 19;311(7):682-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, et al; CitAD Research Group. Effects of citalopram on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia: evidence from the CitAD study. Am J Psychiatry. 2016 May 1;173(5):473-80. [Resumo](#)
149. Schneider LS, Frangakis C, Drye LT, et al; CitAD Research Group. Heterogeneity of treatment response to citalopram for patients with Alzheimer's disease with aggression or agitation: the CitAD randomized clinical trial. Am J Psychiatry. 2016 May 1;173(5):465-72. [Resumo](#)

150. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):54-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Winter;5(1):60-9. [Resumo](#)
152. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 16;(11):CD009178. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Birks JF, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD006104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Hyde C, Peters J, Bond M, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing*. 2013 Jan;42(1):14-20. [Resumo](#)
155. Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *N Z Med J*. 2011 Jun 10;124(1336):39-50. [Resumo](#)
156. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2182-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012 Jun 11;2(3). pii: e000917. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1553-62. [Resumo](#)
159. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012 Nov;69(11):1430-40. [Resumo](#)
160. Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, et al. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1316-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Judith Neugroschl, MD

Assistant Professor of Psychiatry

Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: JN declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Judith Neugroschl would like to gratefully acknowledge Dr Brandy R. Matthews, Dr Asif S. Bhutto, and Dr Julie K. Gammack, the previous contributors to this monograph. BRM, ASB, and JKG declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Roy J. Goldberg, MD, FACP, AGSF, CMD

Medical Director

Kings Harbor Multicare Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: RJG declares that he has no competing interests.

Philip Scheltens, MD, PhD

Professor of Neurology

Department of Neurology/Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.