

**LOGOS UNIVERSITY INTERNATIONAL
DEPARTAMENTO PÓS GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERNACIONAL EM
NEUROCIÊNCIAS**

FABIANO DE ABREU RODRIGUES

**O PROCESSO DE NUTRIÇÃO DE PACIENTES COM ALZHEIMER:
FATORES DE RISCO, PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO PARA A
REABILITAÇÃO COGNITIVA**

MIAMI, FLÓRIDA

2021

FABIANO DE ABREU RODRIGUES

**O PROCESSO DE NUTRIÇÃO DE PACIENTES COM ALZHEIMER:
FATORES DE RISCO, PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO PARA A
REABILITAÇÃO COGNITIVA**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Internacional em Neurociências da Logos University International como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Henry Oh

MIAMI, FLÓRIDA

2021

Fabiano de Abreu Rodrigues

**O PROCESSO DE NUTRIÇÃO DE PACIENTES COM ALZHEIMER:
FATORES DE RISCO, PREVENÇÃO E ACOMPANHAMENTO PARA A
REABILITAÇÃO COGNITIVA**

O presente trabalho, em nível de Doutorado, foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Henry Oh – Presidente da banca examinadora
Logos University International / Idaho State University

Prof. Dr. Gabriel César Dias Lopes
Logos University International / City University

Prof. Dr. Bensson V. Samuel
Logos University International / FACMED

Prof. Dr. Andre Leandro Knebel Castanhede
Logos University International

Prof. Dr. Safiul Alam
Logos University International / Sastra Angkor University

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Prof. Dr. Henry Oh
Orientado

MIAMI, FLÓRIDA
2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Fabiano de Abreu,

O Processo de nutrição de pacientes com Alzheimer: identificação de fatores de risco, prevenção e acompanhamento para a reabilitação cognitiva / Fabiano de Abreu Rodrigues – Miami, Flórida, EUA: [s. n.], 2021.

111 p. : il.

Orientador: Henry Oh, PhD.

Tese (doutorado) - Logos University International, Departamento de Pós Graduação *Stricto Sensu*, Doutorado Internacional em Neurociências.

1 Doença de Alzheimer. 2. Acompanhamento nutricional. 3. Neurociências. I. Oh, Henry. II. Título. III.

DEDICATÓRIA

À minha família, aos professores e amigos, que me motivaram e apoiaram nesta caminhada, colaborando diretamente com a minha formação profissional e acadêmica. Também dedico a fase em que vivo de aprofundamento científico à Logos University International, LUI. Agradeço o apoio e todo incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela oportunidade de concluir este estudo de Doutorado, em Neurociências, e poder me aprofundar num campo interdisciplinar, que contribui para olhar problematizações de várias dimensões.

Neste momento, em que finalizo meus estudos de doutorado, quero agradecer o apoio de pessoas que acompanharam o meu caminhar...

Agradeço ao Programa de Pós-graduação Internacional, em Neurociências, da *Logos University International* por mostrar a relevância dos estudos em Neurociências na atualidade, como um processo legítimo de construção do conhecimento científico contemporânea e suas contribuições para a vida humana.

Agradeço ao Professor Doutor, Gabriel Lopes, Presidente e Reitor da *Logos University International* pelas profícuas discussões em torno da tematização que me propus a pesquisar. Minha gratidão aos doutores que compuseram a minha banca e, especialmente, ao Professor Doutor Henry Oh, meu orientador, um pesquisador que me possibilitou ampliar conhecimentos, repertórios e discussões científicas que, notadamente, proporcionaram-me desenvolver uma pesquisa que a Neurociência pudesse ser um “engendramento” válido na aproximação à linguagem popular e da vida cotidiana das pessoas.

Além disso, acredito que grande parte da aprendizagem científica se deu por conseguirmos estabelecer de forma diferente os saberes científicos aqui textualizados, visto que a Ciência, muitas vezes, está distante do cotidiano e nosso objetivo foi justamente um pensamento oposto.

Diante disso, agradeço ao Programa de Pós-graduação Internacional em Neurociências pelo conhecimento e, principalmente, por ter acreditado nesse objeto de pesquisa e por constrair essa combinação entre confiança e diálogo, que, ao longo desse processo, que constituiu uma pesquisa que observa a Neurociência com sensibilidade necessita.

Quero agradecer aos meus familiares que participaram indiretamente dessa experiência, nesse árduo percurso acadêmico, sendo compreensivos em momentos que tive que me dedicar à pesquisa e à escrita. Obrigado pela amizade, pela atenção e por serem solícitos.

Agradeço, por fim, aos amigos, que me apoiaram em todos os momentos difíceis nesta caminhada.

Que minha pesquisa possa contribuir para uma aproximação entre a vida cotidiana ao *corpus* de análise, a Doença de Alzheimer.

A minha gratidão a todos e todas!

RESUMO

Os caminhos investigativos dessa pesquisa decorrem da trajetória acadêmica e de vida do seu pesquisador. Desta forma, decorrem, também, múltiplas pesquisas e estudos realizados com convergência à temática, que foram significativos e trouxeram repercussões inter e multidisciplinares nas dimensões da Neurociência. Assim, torna-se necessário destacar, inicialmente, que com o desenvolvimento da pesquisa busca-se, sobretudo, resignificar dimensões científicas com contributos aos sujeitos/atores sociais diversos e não somente a profissionais de uma determinada área de conhecimento. Desse modo, a pesquisa de doutorado em Neurociências trata da Doença de Alzheimer e, mais especificamente, sobre os principais elementos que impulsionam a pesquisa a se aprofundar no conhecimento acerca da nutrição do paciente com a DA, seu processo histórico, evolução científica e no acompanhamento qualitativo do paciente. A pesquisa apresenta como objetivo principal um aprofundamento acadêmico-científico com uma coleta dados acerca da Doença de Alzheimer (DA), adotando uma linguagem popular para que o conhecimento possa ser acessível e, desse modo, contribua para um melhor entendimento de detalhes relativos à alimentação, ambiente e outros aspectos que podem elevar a qualidade de vida dos pacientes com DA. Para tanto, apresenta pressupostos que, na referida doença, a desnutrição pode ser considerado um dos fatores para o avanço rápido da demência, assim como no processo de estabilidade no tratamento do paciente. Nessa perspectiva, a pesquisa, ainda, investiga por meio da natureza quantitativa e, metodologicamente, através de uma revisão contextual de literatura, algumas dimensões que decorrem do objetivo principal: a compreensão da alimentação e todo o processo nutricional para a qualidade de vida e o envelhecimento com saúde. Além disso, tem como objetivo secundário: o desenvolvimento dos fatores importantes para o cuidado de pessoas com Alzheimer, com análises que colaboram para a informação científica profissionais da área da Saúde, outros profissionais e familiares; uma análise dos efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela ótica da Neurociência, e, por fim, aproxima-se na identificação dos fatores de risco, prevenção e acompanhamento para a reabilitação cognitiva. A DA por se tratar de uma doença neurodegenerativa progressiva, na qual se manifesta na deterioração cognitiva e da memória de curto prazo mais uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais, que se agravam ao longo do tempo, tem-se como objeto de análise efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela perspectiva analítica da

Neurociência. Nesse contexto, tem-se no problema de pesquisa a seguinte, a tentativa de trazer respostas de quais fatores devem ser desenvolvidos, com maior profundidade científica e relevância cotidiana, na prevenção e no acompanhamento para a reabilitação cognitiva do paciente com a doença de Alzheimer? Como resultados da pesquisa realizados com pacientes de D.A., com aumento das necessidades energéticas, que na maioria das vezes não é suprida, acaba por ocasionar a redução de peso do paciente e sarcopenia. Ressalta-se, portanto, a importância do acompanhamento nutricional a pacientes com DA, visando um diagnóstico precoce dos riscos e deficiências que essa população está vulnerável, podendo assim, evitar e reverter toda a situação que futuramente poderá agravar outras doenças coexistentes. A avaliação nutricional deve ser parte da rotina desses pacientes, para que corrija ou previna qualquer tipo de deficiência nutricional. Há que se ressaltar que a suplementação, combinada de antioxidantes como a vitamina C e vitamina E, tem sido utilizada para proteção aos agravos nesse tipo de demência.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer. Nutrição. Reabilitação cognitiva. Acompanhamento nutricional.

ABSTRACT

The investigative paths of this research stem from the academic and life trajectory of its researcher. Thus, there are also multiple researches and studies carried out with convergence to the theme, which were significant and brought inter and multidisciplinary repercussions in the dimensions of Neuroscience. Thus, it is necessary to highlight, initially, that with the development of the research, the aim is, above all, to reframe scientific dimensions with contributions to different social subjects/actors and not only to professionals in a certain area of knowledge. Thus, doctoral research in Neurosciences deals with Alzheimer's Disease and, more specifically, on the main elements that drive research to deepen knowledge about AD patient nutrition, its historical process, scientific evolution and follow-up of the patient. The research has as its main objective an academic-scientific deepening with data collection about Alzheimer's Disease (AD), adopting a popular language so that knowledge can be accessible and, thus, contribute to a better understanding of details related to food, environment and other aspects that can improve the quality of life of patients with AD. Therefore, it presents assumptions that, in this disease, malnutrition can be considered one of the factors for the rapid advance of dementia, as well as in the process of treatment stability of the patient. From this perspective, the research also investigates, through quantitative neutrality and, methodologically, through a contextual literature review, some dimensions that arise from the main objective: the understanding of food and the entire nutritional process for quality of life and aging with health. In addition, it has as a secondary objective: the development of important factors for the care of people with Alzheimer's, with analyzes that contribute to the scientific information of healthcare professionals, other professionals and family members; an analysis of the effects and causes of the nutritional process in Alzheimer's disease and the possible contributions from the perspective of Neuroscience, and, finally, it approaches the identification of risk factors, prevention and monitoring for cognitive rehabilitation. Since AD is a progressive neurodegenerative disease, which manifests itself in cognitive deterioration and short-term memory, plus a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes, which worsen over time, has been the object of analysis effects and causes of the nutritional process in Alzheimer's disease and possible contributions from the analytical perspective of Neuroscience. In this context, there is the following research problem, the attempt to provide answers on what factors should be developed, with greater scientific depth and everyday relevance, in prevention and

monitoring for the cognitive rehabilitation of patients with Alzheimer's disease? As research results carried out with AD patients, with increased energy needs, which in most cases is not met, it ends up causing the patient's weight reduction and sarcopenia. Therefore, we emphasize the importance of nutritional monitoring of patients with AD, aiming at an early diagnosis of the risks and deficiencies that this population is vulnerable, thus being able to prevent and reverse the entire situation that may in the future aggravate other coexisting diseases. Nutritional assessment should be part of these patients' routine, so that it corrects or prevents any type of nutritional deficiency. It should be noted that supplementation, combined with antioxidants such as vitamin C and vitamin E, has been used to protect against damage in this type of dementia.

Keywords: Alzheimer's disease. Nutrition. Cognitive Rehabilitation. Nutritional monitoring.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Estágios da Doença

Tabela 1 - Comparação dos parâmetros antropométricos e dietéticos dos idosos de acordo com estágio da DA

Tabela 2 - Percentual das comorbidades apresentadas pelos idosos com DA

Tabela 3 – Frequência de consumo alimentar dos idosos portadores de DA, de acordo com o estágio da doença

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DA - Doença de Alzheimer

EN - Estado Nutricional

MAN - Ferramenta de avaliação nutricional muito prática que facilita a triagem nutricional.

MS - Ministério da Saúde

RNM - Exame de imagem como ressonância magnética

OMS- Organização Mundial da Saúde

OR - Terapia de orientação da realidade

TC - Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 JUSTIFICATIVA.....	20
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo Geral.....	21
3.2 Objetivos Específicos.....	21
4 PROBLEMA DE PESQUISA.....	21
CAPÍTULO I	22
1 A DOENÇA DE ALZHEIMER	22
1.1 A história de Alzheimer	23
1.2 Causas	26
1.3 Estágios da doença	26
1.4 Sintomas do Alzheimer	26
1.5 Fatores de risco	27
1.6 A prevenção e o diagnóstico da doença de Alzheimer	27
CAPÍTULO II	31
2 TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	31
2.1 Medicamentos para Alzheimer	31
2.2 Novas terapias	33
2.3 Fisioterapia para Alzheimer	33
2.4 Opções de tratamento natural	33
2.5 Benefícios da fisioterapia no Alzheimer	33
2.5.1 Exercícios para Alzheimer inicial	33
2.5.2 Exercícios para Alzheimer intermédio	35

2.5.3 Exercícios para Alzheimer avançado	36
CAPÍTULO III	37
3 CARACTERÍSTICAS DO ALZHEIMER PRECOCE	37
3.1 Principais sintomas	37
3.2 Idade do Alzheimer precoce	37
CAPÍTULO IV	39
4 A NUTRIÇÃO PARA PESSOAS COM DEMÊNCIA	39
4.1 Prevenção	42
4.2 Dieta MIND	43
4.3 Estado nutricional na doença de Alzheimer	45
CAPÍTULO V	48
5 RESULTADOS	48
5.1 Dificuldades da Deglutição	50
5.2 Como gerir os comportamentos alimentares aversivos na Demência Avançada	51
5.3 Alimentação por sonda	52
5.4 Reabilitação cognitiva em pacientes com a doença de Alzheimer	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE	67
Apêndice 1 – CID-10	67
Apêndice 2 – Mini Exame de Saúde Mental	69
Apêndice 2 – Escala CDR	72
ANEXOS	83
Anexo 1	83
Anexo 2	85

Anexo 287

1 INTRODUÇÃO¹

Ao considerarmos os caminhos investigativos de uma pesquisa, acabamos por verificar que nenhuma ação científica decorre simplesmente de inquietações dos seus pesquisadores, mas têm fundamentos e pressupostos em sua trajetória de vida. Entre inquietações, experiências e trajetórias de vida, sempre este mescla de situações contribuem para reagirmos, pensarmos criticamente, oportunizando a reflexão-ação acerca de uma pesquisa científica sempre decorre de múltiplas fenômenos que foram significativos e que nos marcaram como sujeitos históricos.

Desse modo, em meus primeiros passos, na pesquisa, criei a inteligência DWRI², na qual afirmo que há múltiplas inteligências, mas a lógica orquestra todas as demais. E que pessoas de alto QI - que não tenha interferências como deficit cognitivo, tendem a ter todas as inteligências bem desenvolvidas. A partir de tais pesquisas, também adentrei ao campo da Psicoconstrução, na qual desenvolvo perspectivas científicas acerca da memória primitiva e sua localização para determinar os danos imperceptíveis que vão além do inconsciente.

Nesse sentido, tais percepções analíticas contribuem para a reflexão mais aprofundada sobre a neuroterapia - uma terapia que se dimensiona aos neurotransmissores. Em 2018, confirmei que a Internet está deixando as pessoas menos inteligentes. Logo em seguida, adentrei aos estudos sobre a adoção do lítio em tratamentos de Esclerose Múltipla e, nesses meandros científicos, entre o corroborar para o fazer científico e os construtos inter e multidisciplinares, que se relacionam nos sentidos da pesquisa, o estudo que se apresenta evidencia, justamente, a busca por elucidar como é possível verificar na Neurociência³ um campo que dialoga com múltiplos conhecimentos e, portanto, poderá ajudar a compreender porque sempre busco tantas descobertas desde a mais pueril

¹ Na introdução da tese, optou-se em utilizar a primeira pessoa do singular, justamente, para que o estudo possa cada vez mais estar próximo das pessoas, considerando a proximidade do pesquisador e seu objeto de análise. Além disso, considera linguagem um fator primordial para que o conhecimento seja acessível a todos e que a textualidade dos estudos possa assegurar uma compreensão leitora científica para quaisquer comunidades e sociedades contemporâneas. Para além disso, evidencia-se a aproximação junto aos objetivos geral e específicos da pesquisa.

² O conceito de inteligência O DWRI (Development of Wide Regions of Intellectual Interference) deriva do patrimônio genético das pessoas, o que indica que ela é hereditária e surgida ainda na formação do embrião. Por ser anterior, embrionária, a DWRI mexe com o imaginário, com o entendimento do que está à nossa volta, com a formação da personalidade e a condição de inteligência

³ Campo científico que se dedicou por muito tempo apenas ao sistema nervoso, no qual é formado por cérebro, medula espinhal, nervos periféricos, que são os objetos de pesquisa dos neurocientistas. Por muito tempo a área ficou mais restrita aos aspectos de ordem biológica, porém o cérebro se tornou o protagonista em eventos e experimentos, evidenciando a sua clara conexão com a consciência, provocando uma série de novas contribuições à Ciência.

idade. Desde pequeno queria encontrar a razão das coisas. Logo, do comportamento humano que justificava porque são assim. Principalmente por ter uma facilidade cognitiva de compreender a intenção das pessoas, então eu pensava no porquê, de não perceberem que sua intenção parecia premeditada para outras pessoas. Foi, então, que busquei na Psicanálise uma resposta, que não era o suficiente para todas as minhas indagações e perguntas.

Dentre muitos caminhos percorridos, todos podem contribuir para essa trama de significados científicos que permeiam a Neurociência. Assim, percebo que a pesquisa em tela apresentará fatores importantes ao cuidados às pessoas com Alzheimer, com potenciais análises que colaboram para a informação científica de profissionais da área da Saúde, outros profissionais e familiares, mesmo externos ao ambiente dos centros de referência, tais como hospitais e clínicas. Penso que contribuirá para a compreensão de detalhes relativos à alimentação, ambiente e outros aspectos que podem elevar a qualidade de vida dos pacientes com a Doença de Alzheimer, por meio de uma análise do processo histórico, evolução científica e acompanhamento do paciente.

Dessa forma, mesmo tendo como ponto de partida médico-científico que esta doença não tem cura, o tratamento multidisciplinar, com a adoção de uma boa nutrição, além de medicamentos poderão colaborar para ajudar agindo nos sintomas, elevando, sobretudo, a qualidade de vida dos pacientes com Alzheimer.

Desta maneira, verificamos a relevância da pesquisa versa sobre a nutrição, como um dos fatores para de ter o avanço rápido da demência, pois como no processo de estabilidade no tratamento do paciente. Portanto, podemos destacar que a desnutrição pode acontecer nos casos de demência por inúmeros fatores, podendo ser responsável pela morte prematura de um paciente. Além disso, a nutrição também é importante para ajudar a todo tipo de tratamento, já que ela está relacionada ao humor, imunidade, equilíbrio hormonal e dos neurotransmissores, que podem acarretar diversos outros problemas derivados de uma má nutrição, vinculado ao avanço da doença.

Cabe destacar que muitos estudos e problematizações acerca da Doença de Alzheimer foram aprofundados para que uma perspectiva, ou seja, um “recorte” da Neurociência pudesse de forma objetiva e numa linguagem popular trazer dimensões científicas necessárias a muitos agentes sociais. Para tanto, os estudos Berrios (1990), com a história do Alzheimer e cientistas que se debruçaram sobre a causa da doença, que ainda é desconhecida, porém, não podemos deixar de destacar que DA possui o fator genético como determinante. E nesse contexto vê a relevância na

atualidade em ter como *corpus* de pesquisa, um estudo que se debruça na Doença de Alzheimer por ser a mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas de idade, sendo responsável por mais da metade dos casos de demência.

Nesse sentido, cabe destacar que para que se possa evidenciar outros fatores da Doença de Alzheimer, é imprescindível analisar a evolução da doença e seus estágios, considerando, sobretudo o, que não há como obstruir o avanço da doença, tendo em vista que um dos elementos que se considera ponto chave das pessoas com demência está na nutrição e no todo do seu processo.

A diferença da nutrição de pessoas com demência e das pessoas normais de idade avançada está, justamente, que as pessoas com demência, aumenta-se o seu nível de atividade física, o que significa que precisam de maiores quantidades de alimentos para impedir a perda de peso. Alguns aspectos como a perda de peso e massa muscular, desidratação estão associados à demência (MACHADO *et al*, 2006). Nesse sentido, perda de massa muscular, uma característica da desnutrição, reitera a importância do acompanhamento com o nutricionista e equipe multiprofissional, visando o diagnóstico precoce da doença e do EN do paciente, objetivando a lenta progressão desta (MENDES *et al*, 2016).

Nesse sentido, há a necessidade de manter um equilíbrio na microbiota intestinal - assim como nos hormônios e neurotransmissores para um melhor bem-estar seminterferência desses agentes químicos é primordial no tratamento. A desnutrição, também, pode estar relacionada ao esquecimento de se alimentar, logo, como decomomastigar ou engolir.

Para Campos *et al* (2020) indivíduos com DA se constituem de um grupo vulnerável e que intervenções nutricionais precoces são necessárias, visto que, de acordo com os estudos de Castro e Frank (2009), quanto mais precocemente for realizada a avaliação e a intervenção nutricional no paciente com DA, melhor será o prognóstico de seu quadro. Nessa perspectiva, Campos *et al* (2020) destacam que, antes de qualquer intervenção nutricional, o paciente deve passar por avaliação nutricional e clínica. A MAN⁴, largamente utilizada entre os estudos, é uma ferramenta de avaliação nutricional muito prática que facilita a triagem nutricional, determinando o risco nutricional do paciente.

⁴ De acordo com McGee e Jensen (2000), o questionário consiste em 18 perguntas, divididas em duas partes, sendo a primeira composta por seis questões, relacionadas à avaliação da ingestão alimentar e perda ponderal nos últimos três meses, mobilidade, ocorrência de estresse psicológico ou doença aguda recente, alterações neuropsicológicas e IMC. Já a segunda parte aborda questões sobre as medidas antropométricas; investigação alimentar; autonomia para se alimentar; avaliação global, com perguntas relacionadas ao estilo de vida e medicamentos utilizados e uma autoavaliação relativa à saúde e nutrição.

O que se busca traçar, nessa dimensão, é que o tipo de nutrição para doenças de Alzheimer é similar a de outros tipos de demências, a escolha desta doença para detalhar, mas o tipo de nutrição adequada é devido ao fato desta fazer parte de mais da metade dos casos de demência em pessoas idosas. Para entender tais dimensões, na Neurociência, torna-se necessário destacar que não podemos apenas desvendar uma ou outra dimensão, precisamos conhecer o cérebro. Para isso, a Biologia é a base, para compreender a Neurociência.

Portanto, como a História e a Antropologia, campos de conhecimentos, que fizeram parte do meu processo formativo trazem concepções ao estudo, que não ficam distantes da pesquisa, visto que ambas as áreas concebem a importância de adotar uma linguagem mais popular para que campo da Neurociência.

Para além apenas de uma contribuição de um pequeno grupo social, porém sem o objetivo de minimizar e desprivilegiar o rico léxico do campo de conhecimento da Neurociência, mas como um dispositivo para poder transgredir um processo que dinamiza o conhecimento e se abre às concepções de uma leitura social, informacional e humanitária, que corroboram para o bem-estar e a saúde humana a todos que necessitam de ter tal entendimento mais claro, isto é, acesso à informação sobre a sua saúde e a vida humana.

2 JUSTIFICATIVA

Como foi exposto na apresentação da pesquisa, nenhuma ação científica decorre simplesmente de inquietações dos pesquisadores, pois devem ser consideradas as trajetória de vida pessoal e profissional, que sempre contribuem para reagirmos e refletirmos, criticamente, diante das problematizações que a Ciência coloca-nos cotidianamente. Para tanto, a pesquisa que se busca elucidar decorre de múltiplas escolhas dentro de um vasto campo de conhecimento, nas quais foram obtidas por pesquisas, descobertas científicas e redes de sentido, que trouxeram, de algum modo, um sentido para que a tematização que são analisados como fatores importantes ao cuidados às pessoas com Alzheimer, com relações que ajudam a chegar a informação científica aos profissionais da área da Saúde, profissionais de áreas afins ou não, familiares e outros grupos sociais que possuem interesse no estudo.

Seria impossível tratar de aprofundamento acerca da DA, sem considerar seu sistema normativo jurídico, tal como a Portaria Conjunta nº13 de 28 de novembro de 2017 em que destaca a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Alzheimer no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença. Além disso, devemos verificar a relevância de todos os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas que são resultados de consenso científico e técnico que elaboram rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação.

Nessa perspectiva, deve-se considerar, especialmente, o Registro de Deliberação nº 267/2017 e o Relatório de Recomendação nº285 – Julho de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura, visto que são documentos que norteiam a pesquisa e embasam fundamentos necessários para compreender de forma examinadora da Doença de Alzheimer no Brasil e as diretrizes nacionais para o diagnóstico.

Nesse mesmo caminho, considera-se necessário documentos técnicos do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Apresentar um aprofundamento acadêmico-científico com uma coleta dados qualitativos acerca da Doença de Alzheimer, adotando uma linguagem popular para que o conhecimento seja acessível, contribuindo para um entendimento claro sobre os detalhes relativos à alimentação e a qualidade de vida dos pacientes com D.A.

3.2 Objetivos específicos

- Compreender a alimentação e todo o processo nutricional para o envelhecimento com saúde.
- Analisar fatores de cuidado às pessoas com Alzheimer, com análises que colaboram para a informação científica profissionais da área da Saúde, outros profissionais e familiares.
- Estudar efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela ótica da Neurociência.
- Identificar os fatores de risco, prevenção e acompanhamento para a reabilitação cognitiva.

4 PROBLEMA DE PESQUISA

A doença de Alzheimer é neurodegenerativa progressiva que se manifesta na deterioração cognitiva e da memória de curto prazo mais uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam ao longo do tempo. Para tanto, como se objetiva analisar os efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela perspectiva analítica da Neurociência, tem-se como problema de pesquisa: quais fatores devem ser desenvolvidos, com maior profundidade científica e relevância cotidiana, na prevenção e no acompanhamento para a reabilitação cognitiva do paciente com a doença de Alzheimer? Para elucidar a principal questão que motiva a pesquisa, os próximos capítulos trarão elementos que como uma rede de sentidos introduzem a temática de maneira facilitadora, com o objetivo de entender a DA e poder contribuir para a vida do paciente e de seus familiares.

CAPÍTULO I

1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

Conforme o SUS⁵ (2020), a Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Dessa forma, a doença instala-se quando o processamento de certas proteínas do sistema nervoso central começa a dar errado.

De acordo com Smith (1999), em seus primeiros estudos, evidencia-se, em geral, que a DA, de acometimento tardio, ocorria ao redor de 60 anos de idade, de forma esporádica; enquanto que a DA, de acometimento precoce, de incidência ao redor de 40 anos, decorria de questões em torno da recorrência familiar. Para a autora, a DA, de acometimento tardio, e a DA, de acometimento precoce, são uma mesma e indistinguível unidade clínica e nosológica.

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico corticobasal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico (BRASIL, p. 148, 2013).

Torna-se importante destacar que surgem, então, fragmentos de proteínas mal cortadas, tóxicas, dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles. Como consequência dessa toxicidade, ocorre perda progressiva de neurônios em certas regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem e o

⁵ A Constituição Federal de 1988 definiu, em seu artigo 196, que a saúde é direito de todos e dever do Estado. Para atingir este objetivo, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com as diretrizes de descentralização, atendimento integral e participação popular, respeitando os princípios de universalidade, integralidade e igualdade firmados na própria Constituição.

raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (2013), os Centros de Referência do Sistema Único de Saúde (SUS) oferecem tratamento multidisciplinar integral e gratuito para pacientes com Alzheimer, além de medicamentos que ajudam a retardar a evolução dos sintomas. Os cuidados dedicados às pessoas com Alzheimer, porém, devem ocorrer em tempo integral. Cuidadores, enfermeiras, outros profissionais e familiares, mesmo fora do ambiente dos centros de referência, hospitais e clínicas, podem encarregar-se de detalhes relativos à alimentação, ambiente e outros aspectos que podem elevar a qualidade de vida dos pacientes. Ainda de acordo com o (MS, 2013).

A doença de Alzheimer é neurodegenerativa progressiva que se manifesta na deterioração cognitiva e da memória de curto prazo mais uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam ao longo do tempo. A doença está relacionada ao processamento de certas proteínas do sistema nervoso central que não estão a funcionar corretamente. Surgem, então, fragmentos de proteínas mal cortadas, tóxicas, nos neurônios, na fenda sináptica. Essa toxicidade resulta na perda progressiva de neurônios em algumas regiões do cérebro, como o hipocampo, que é um controlador de memória e está relacionado às memórias de curto prazo; também, no córtex cerebral, essencial para a linguagem, raciocínio lógico, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamentos abstratos.

Essa doença não tem cura, portanto, o tratamento multidisciplinar, incluindo uma boa nutrição além de medicamentos ajudam a retardar a evolução dos sintomas. A alimentação, ambiente, hábitos e outros aspectos podem elevar a qualidade de vida dos doentes com Alzheimer.

1.1 A história de Alzheimer

Nesta seção da pesquisa propõe-se tratar, de forma resumida, de algumas dimensões históricas do psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, considerando a relevância de destacar que:

O primeiro estudo descrevendo esta doença foi publicado há mais de um século pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer. Os sintomas relatados incluíam falhas na memória recente, paranóia e problemas comportamentais e de linguagem, assim como um cérebro atrofado e com sinais de deposições proteicas anômalas (observados em exames *post-mortem*), as quais foram posteriormente denominadas placas senis e emaranhados

neurofibrilares. De maneira geral, observa-se na DA o comprometimento das capacidades cognitivas dos pacientes, o que tende a tornar-se mais significativo com o passar dos anos.

Pode-se verificar que comumente, a memória recente é a primeira a ser afetada, todavia há outras habilidades que também são comprometidas com o progresso da doença, como, por exemplo, a capacidade de realizar cálculos e de usar objetos e ferramentas que fazem parte do cotidiano da pessoa acometida pela doença.

Nesse sentido, torna-se necessário revisitar a historicidade de Alois Alzheimer para se compreender os passos da doença e como o médico desenvolveu suas pesquisas. De acordo com os estudos de Berrios (1990), Alzheimer faleceu aos 51 anos devido à endocardite bacteriana e insuficiência cardíaca. Aloisius Alzheimer nasceu em Marktbreit, Baviera, em 14 de junho de 1864, filho do segundo casamento de Eduard Román Alzheimer, sua mãe era Therese Busch. Seu pai serviu no cartório na cidade natal da família. Alzheimer viveu uma infância despreocupada, de 1870 a 1874, ele frequentou a escola católica de Marktbreit, mas seu pai não via nesta cidade a possibilidade de uma educação escolar satisfatória. Sendo assim, a família Alzheimer mudou-se para Aschaffenburg quando Alois, ainda, era jovem, a fim de dar aos filhos a oportunidade de frequentar o Royal Humanistic Gymnasium. Alois ficou em um albergue para estrangeiros e, em 1874, ele frequentou o ginásio humanista local. Enquanto isso, até 1874, 5 irmãos de Alois nasceram, 2 mulheres e 3 homens. Em 1878, todo o resto da família se mudou para Aschaffenburg.

Em 1882, Therese, sua mãe, morreu; seu pai se casou com Marta Katharina Maria Geiger, com quem teve o último filho. Em 14 de julho de 1883, Alois passou no exame de bacharelado. Depois de se formar na Abitur em, 1883, Alzheimer estudou medicina na Universidade de Berlim, na Universidade de Tübingen e na Universidade de Würzburg. Durante seu último ano na universidade, Alzheimer foi membro de uma fraternidade de esgrima e até recebeu uma multa por perturbar a paz enquanto estava com sua equipe.

Durante sua época de escola, Alzheimer mostrava particular propensão a assuntos científicos e, após a graduação, decidiu se dedicar para a profissão médica que até então nenhum membro de sua família havia escolhido. Ele decidiu, por conselho de seu pai, estudar medicina em Berlim, considerada a "Meca da Medicina", onde também estava Rudolf Virchow, médico e político alemão. No semestre de inverno de 1883, ele começou seus estudos na Universidade Humboldt de Berlim, em Berlim. No verão de 1884, ele se matriculou na faculdade de medicina

de Würzburg, onde realizou atividades mais sociais do que acadêmicas. Em 1885, ele realizou facilmente o *Physicum*, o exame médico preliminar (BERRIOS, 1990). No semestre do inverno seguinte, Alois começou o verdadeiro estudo da medicina: ele se matriculou em aulas de patologia geral e no curso clínico de intoxicações. Durante o semestre de inverno de 1886, ele frequentou a Universidade de Tubinga. Em 1887, com apenas 23 anos, após sua dissertação sobre "As glândulas de cerúmen", resultado de um trabalho experimental realizado sob a supervisão do grande Albert von Kölliker, ele foi proclamado Doutor em Medicina; no ano seguinte, ele passou no exame estadual em Würzburg, com o julgamento de "excelente" e recebeu a qualificação de médico para o território do Império Alemão.

Em 1894, ele se casou com Cecilie Simonette Nathalie Geisenheimer, com quem teve três filhos. Um dos padrinhos era seu grande amigo Franz Nissl. Cecilie morreu em 1901.

Em agosto de 1912, Alzheimer adoeceu no trem a caminho da Universidade de Breslau, onde havia sido nomeado professor de psiquiatria em julho de 1912. Provavelmente ele teve uma infecção estreptocócica, subsequente de uma febre reumática, levando a doenças cardíacas valvulares, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Ele nunca se recuperou completamente desta doença. Alzheimer morreu de insuficiência cardíaca, em 19 de dezembro de 1915, aos 51 anos, em Breslau, Silésia (atualmente Wrocław, Polônia). Ele foi enterrado, em 23 de dezembro de 1915, ao lado de sua esposa, no Cemitério de Frankfurt am Main.

No que tange à sua carreira, Auguste Deter, a paciente de Alois Alzheimer, em novembro de 1901, foi a primeira descrição de um paciente com a doença de Alzheimer. Em 1888, Alois passou cinco meses prestando assistência a mulheres doentes mentais antes de assumir um cargo no asilo mental da cidade de Frankfurt am Main, no *Städtische Anstalt für Irre und Epileptische* (Asilo para Lunáticos e Epiléticos). Seu chefe era o reitor Emil Sioli, um notável psiquiatra alemão. Outro neurologista, Franz Nissl, começou a trabalhar no mesmo asilo com Alzheimer e tornou-se seu colega de confiança. Juntos, eles conduziram pesquisas sobre a patologia do sistema nervoso, especificamente a anatomia normal e patológica do córtex cerebral.

Os três estavam em posição de transformar a clínica em um hospital psiquiátrico com características de sanatório: eles introduziram o princípio da não restrição. Além do uso desse método, da terapia de entrevistas, uma outra grande contribuição foi a busca pelas causas orgânicas das doenças mentais. Para o jovem Alois, a colaboração com Nissl era uma verdadeira fortuna, eles

eram os fundadores da histopatologia do córtex cerebral. No início do século, o nome de Alois Alzheimer ficou conhecido por suas publicações sobre aterosclerose cerebral.

Enquanto estava no asilo de Frankfurt, Alzheimer também conheceu Emil Kraepelin, um dos psiquiatras alemães mais conhecidos da época. Kraepelin tornou-se um mentor da doença de Alzheimer e os dois trabalharam muito perto ao longo dos anos. Quando Kraepelin se mudou para Munique, para trabalhar no Royal Psychiatric Hospital, em 1903, ele convidou Alzheimer para se juntar a ele.

Na época, Kraepelin estava fazendo pesquisas clínicas sobre psicose em pacientes senis; Alzheimer, por outro lado, estava mais interessado no trabalho de laboratório de doenças senis. Os dois enfrentariam muitos desafios, envolvendo a política da comunidade psiquiátrica. Nesse sentido, cita-se, como por exemplo, os acordos formais e informais que seriam realizados entre psiquiatras, em asilos e universidades, para receber cadáveres.

No ano de 1904, Alzheimer completou sua habilitação na Universidade de Munique, onde foi nomeado professor em 1908. Posteriormente, deixou Munique e foi para a Universidade de Breslavia, em 1912, onde aceitou o cargo de professor de Psiquiatria e diretor do Instituto Neurológico e Psiquiátrico. Pode-se considerar que sua saúde se deteriorou logo após a sua chegada e ele foi hospitalizado. A história do psiquiatra Alzheimer encerra três anos depois com o seu falecimento.

Em 1901, Alzheimer observou uma paciente no asilo de Frankfurt chamada Auguste Deter⁶. A paciente de 51 anos teve sintomas comportamentais estranhos, incluindo a perda de memória de curto prazo; ela se tornou a obsessão de Alois durante os próximos anos.

Auguste Deter foi vítima da política da época, na comunidade psiquiátrica; o asilo de Frankfurt era muito caro para o seu marido. Herr Deter fez vários pedidos para que sua esposa fosse transferida para um estabelecimento mais barato, mas, Alzheimer interveio nesses pedidos. Frau Deter permaneceu no asilo de Frankfurt, onde Alzheimer fez um acordo para receber os seus registros e cérebro após seu falecimento.

Em 8 de abril de 1906, Frau Deter morreu, e Alzheimer levou seus registros médicos e cérebro para Munique, onde ele trabalhava no laboratório de Kraepelin. Com dois médicos italianos, ele usou as técnicas de coloração de Bielschowsky para identificar placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Essas anomalias cerebrais se tornariam

⁶ A primeira mulher alemã notável por ser a primeira pessoa a ser diagnosticada com a doença de Alzheimer.

identificadores do que mais tarde ficou conhecido como doença ou mal de Alzheimer.

Já em 1996, o Dr. Konrad Maurer e seus colegas, os Doutores Volk e Gerbaldo, redescobriram os registros médicos de Auguste Deter. Em tais documentos, Dr. Alzheimer registrou o exame da paciente, incluindo as respostas dela para as suas perguntas.

1.2 Causa

A causa da doença, ainda, é desconhecida, mas o fator genético é determinante. Essa é a doença mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas de idade, sendo responsável por mais da metade dos casos de demência numa população.

1.3 Estágios da doença

A evolução da doença passa por diversos estágios de forma lenta e inexorável, não há o que fazer para barrar o avanço da doença. Após diagnóstico, a sobrevida média das pessoas acometidas por Alzheimer oscila entre 8 e 10 anos. O quadro clínico se divide em quatro estágios:

Quadro 1 - Estágios da doença

Estágio inicial	Alterações na memória e personalidade; também, na habilidade visual e espacial.
Estágio moderado	Dificuldade de falar, realizar tarefas simples e na coordenação motora (movimentos).
Estágio grave	Incontinência urinária e fecal, resistência à execução de tarefas diárias, deficiência motora progressiva e dificuldade para comer.
Estágio terminal	Mutismo; restrição ao leito; dor à deglutição; infecções decorrentes.

Fonte: Ministério da Saúde, Brasil, 2017.

1.4 Sintomas do Alzheimer

O primeiro sintoma mais característico é a perda de memória recente, a memória de curto prazo. Com a progressão da doença, vão surgindo outros sintomas mais graves como a perda da memória remota, ou memória de longo prazo, tal como irritabilidade, falhas na linguagem, prejuízo na capacidade de se orientar no espaço e no tempo. Diante dos sintomas, destacam-se os principais:

- a) falta de memória de curto prazo, memórias recentes;
- b) repetição de perguntas diversas vezes;

- c) dificuldade para acompanhar, compreender, conversações e pensamentos complexos;
- d) incapacidade de elaborar estratégias para resolver problemas;
- e) dificuldade para dirigir automóvel e encontrar caminhos conhecidos, perda da noção do espaço;
- f) dificuldade para encontrar palavras que expressem ideias ou sentimentos pessoais;
- g) irritabilidade, suspeição injustificada, agressividade, passividade, interpretações erradas de estímulos visuais ou auditivos, tendência ao isolamento.

1.5 Fatores de risco

Segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica⁷ (MS, 2002) A identificação dos fatores de risco no indivíduo pode não somente evitar a chegada da doença, como, também, retardar o processo, caso surjam os sintomas. Diante disso, serão elencados os principais riscos da DA: a idade e histórico familiar – a demência é mais provável se a pessoa tem algum membro da família que já sofreu do problema devido ao fator genético. No que se refere ao baixo nível de escolaridade – pessoas com maior grau de escolaridade costumam treinar o cérebro e reforçar as suas conexões através do fortalecimento das sinapses dos neurônios. Essa maior quantidade de estímulos ajuda numa maior vida e equilíbrio neuronal. Nesse sentido, cabe destacar que a alimentação para pessoas comuns é balanceada, na qual a microbiota intestinal se encontra em harmonia, assim como todo o funcionamento do organismo, revelando, logo, um melhor equilíbrio emocional, evitando sintomas como o estresse que pode levar a perda dos neurônios. Nesse sentido, a alimentação, também, é importante para o aumento da imunidade, que é essencial para bem-estar do indivíduo.

1.6 A prevenção e o diagnóstico da doença de Alzheimer

No que se refere à prevenção, não há uma forma de prevenção específica para a doença de Alzheimer. No entanto, manter uma boa vida social, atividade cerebral, bons hábitos, um estilo de vida com comportamentos que acarretem em equilíbrio emocional e bom funcionamento dos hormônios e neurotransmissores, tendo hábitos como exercício físico e uma boa alimentação, pode não só retardar como até mesmo inibir a manifestação da doença.

As principais formas de prevenir, não apenas esse tipo de demência, como também outras

⁷ O Guia de Vigilância Epidemiológica é uma revisão ampliada da última versão, publicada pela FUNASA em 1998. Trata-se de importante obra de referência para todos aqueles que desenvolvem ações de saúde. Com aproximadamente 930 páginas, em dois volumes, esta edição contém informações sobre 35 doenças de interesse para a vigilância epidemiológica. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_1.pdf

doenças crônicas como diabetes, câncer, hipertensão, entre outras, são:

- a) Estudar, ler, pensar, manter a mente sempre ativa.
- b) Ter alimentação saudável e regrada.
- c) Jogos inteligentes.
- d) Não fumar.
- e) Atividades em grupo.
- f) Não consumir bebida alcoólica.
- g) Fazer exercícios de aritmética.
- h) Fazer prática de atividades físicas regulares.

Conforme o pensamento de Frazão (2020), o Alzheimer é uma doença genética que passa de pais para filhos, mas, pode não se desenvolver em todos os pacientes, quando se tem alguns cuidados, como adotar estilo de vida e hábitos de alimentação mais saudáveis. Dessa forma, é possível combater os fatores genéticos com os fatores externos.

Em resumo, para fazer a prevenção do Alzheimer, especialmente, em casos de histórico da doença na família, existem seis cuidados que ajudam a atrasar o surgimento da doença e que se encontram descritos como segue:

- a) Fazer diariamente jogos de estratégia.
- b) As atividades que estimulam o cérebro ajudam a reduzir o risco de desenvolver Alzheimer porque mantêm o cérebro ativo.
- c) Assim, deve-se guardar 15 minutos por dia para fazer atividades como: fazer jogos de estratégia, puzzles ou palavras cruzadas.
- d) Aprender algo novo, como falar uma nova língua ou tocar um instrumento;
- e) Treinar a memória, memorizando a lista de compras, por exemplo.
- f) Outra atividade de estímulo ao cérebro é a leitura de livros, revistas ou jornais, visto que além da leitura, o cérebro também retém informações, treinando várias funções.

No que se refere à prática de exercícios físicos regulares, recomenda-se praticar 30 minutos de exercícios diários, isso pode diminuir até 50% as chances de desenvolver Alzheimer e, diante disso, é importante fazer trinta minutos de atividade física 3 a 5 vezes por semana.

Algumas atividades físicas recomendadas são: jogar tênis, praticar natação, fazer ciclismo, dançar ou praticar jogos de equipe, por exemplo. Além disso, pode-se introduzir o exercício físico

em vários momentos do dia, como subir escadas em vez de ir de elevador, por exemplo.

Para além disso, deve-se adotar uma dieta mediterrânea, tendo em vista que ao fazer uma dieta mediterrânea rica em vegetais, peixes e frutas ajuda a nutrir corretamente o cérebro, impedindo problemas graves, como o Alzheimer ou demência. Nessa perspectiva, alguns estudos apontam que no que se refere à alimentação:

- a) Fazer de 4 a 6 pequenas refeições por dia, ajudando a manter os níveis de açúcar estáveis.
- b) Comer peixe rico em ômega 3, como salmão, atum, truta e sardinhas.
- c) Comer alimentos ricos em selênio, como castanha-do-pará, ovo ou trigo.
- d) Ingerir todos os dias vegetais com folhas verdes.
- e) Evitar alimentos ricos em gordura, como embutidos, produtos industrializados e salgadinhos.

Além de prevenir o Alzheimer, a dieta mediterrânea equilibrada, também, ajuda a prevenir problemas cardíacos, como infarto ou insuficiência cardíaca. Para tanto, pacientes com hipertensão devem seguir as indicações do clínico geral e fazer, pelo menos, 2 consultas por ano para avaliar a pressão arterial.

Ao adotar esse estilo de vida, o indivíduo apresenta menor risco de desenvolver doenças cardiovasculares e estará estimulando a função cerebral, tendo um menor risco de desenvolver demências, inclusive o Alzheimer.

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é por exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireoide e nos níveis de vitamina B12 no sangue. O tratamento pode ser feito por um psiquiatra, geriatra ou por um neurologista especializado, podendo participar fisioterapeutas, psicólogos e nutricionistas clínicos no acompanhamento terapêutico.

A avaliação se dá por exames físicos e neurológicos cuidadosos, acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os déficits de memória, de linguagem, além de visoespaciais, que é a percepção de espaço. Como resultado, vale ressaltar que o diagnóstico precoce é de grande importância e fundamental para o tratamento, possibilitando, desse modo, o alívio dos sintomas e a estabilização ou retardo da progressão da doença.

CAPÍTULO II

2 TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Antes de adentrarmos ao campo da nutrição, que faz parte de um dos tratamentos da doença de Alzheimer, vale ressaltar a importância da terapia para cognição, fisioterapia para coordenação

motora e os medicamentos que minimizam os distúrbios da doença e estabilizam o comprometimento cognitivo e comportamental como o adesivo transdérmico Rivastigmina e medicamentos como: Donepezila, Galantamina e Memantina.

Conforme Faria (2020), o tratamento para o Alzheimer é feito para controlar os sintomas e retardar o agravamento da degeneração cerebral, provocada pela doença, e inclui o uso de remédios, como Donepezila, Rivastigmina ou Memantina, por exemplo, indicados pelo geriatra, neurologista ou psiquiatra.

Além do uso de remédios, é importante fazer terapias que melhoram a independência e o raciocínio, tais como: terapia ocupacional, fisioterapia, atividades físicas, além de dar preferência a uma alimentação mediterrânea, equilibrada e rica em vitamina C, E e ômega 3, que têm ação antioxidante e protetora cerebral.

A escolha do melhor tratamento e as opções de medicamentos são indicadas pelo médico, após avaliação e identificação das necessidades de cada paciente. Pode-se considerar que a doença de Alzheimer é uma doença degenerativa do cérebro, que provoca perda gradual da memória, além de outras alterações como prejuízos no comportamento, desorientação e dificuldades na comunicação, por exemplo.

2.1 Medicamentos para Alzheimer

Existem remédios, em comprimido ou solução oral, que melhoram os sintomas e atrasam a evolução da doença de Alzheimer, especialmente, retardando a perda de memória, e devem ser usados precocemente desde o início do diagnóstico, como a Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, que são chamados de anticolinesterásicos, pois, atuam aumentando os níveis da acetilcolina, um importante neurotransmissor para as funções cerebrais.

A rivastigmina também tem a opção em adesivo, ou patch, que são trocados a cada 24 horas, e estão indicados para facilitar o uso, e para diminuir alguns efeitos colaterais dos comprimidos, que podem ser enjôos, vômitos e diarreia. A memantina também é um medicamento muito utilizado no tratamento, para evitar a progressão da doença em casos mais avançados e para acalmar.

Além disto, existem outros remédios que podem ser usados como auxiliares no tratamento dos sintomas, úteis para diminuir a ansiedade, dormir ou ajudar a controlar a instabilidade emocional, como antipsicóticos, ansiolíticos e antidepressivos.

Tabela dos medicamentos mais usados

Os principais remédios para tratar o Alzheimer, disponíveis no SUS ou por particular, são:

	Para que serve	Exemplo de medicamento
Anticolinesterásicos	Atrasar a progressão da doença e diminuir sintomas.	Donepezila, Rivastigmina, Galantamina.
Memantina	Diminuir os sintomas da doença.	Memantina
Antipsicótico	Para equilibrar os comportamentos, evitando a excitação e agitação e evitar delírios e alucinações.	Olanzapina, Quetiapina, Risperidona.
Ansiolítico	Para controlar a ansiedade e dormir.	Clorpromazina, Alprazolam, Zolpidem.
Antidepressivos	Para estabilizar o humor e emoções.	Sertralina, Nortriptilina, Mirtazapina, Trazodona.

Fonte: Relação Nacional de Medicamentos Nacionais, SUS, Brasil (2017)

O tipo, a dose e a quantidade de medicamentos são orientadas pelo médico de acordo com cada caso, seguindo as necessidades de cada paciente. Apesar da grande quantidade de medicamentos que são, geralmente, utilizados para tratar esta doença, ainda, não existe uma cura, e é comum que ela piore com o passar do tempo.

2.2 Novas terapias

A estimulação profunda cerebral é uma terapia que vem sendo utilizada e parece ter bons resultados para o controle da doença e pode até reverter os sintomas. Como, ainda, é uma terapia muito cara e está disponível em poucos hospitais, ainda, não está sendo realizada com muita

frequência, sendo reservada para alguns casos que não respondem ao tratamento com remédios.

Outras terapias, como ozonioterapia, à base de insulina ou de anti-inflamatórios, como o ácido mefenâmico, apesar de terem sido demonstradas em alguns estudos realizados, não são terapias comprovadas e não costumam ser indicadas pelos médicos.

2.3 Fisioterapia para Alzheimer

Conforme Pinheiro (2020), a fisioterapia para Alzheimer deve ser realizada, duas ou três vezes por semana, em pacientes que se encontram numa fase inicial da doença e que apresentam sintomas, como dificuldade em andar ou equilibrar, por exemplo, ajudando a retardar o avançar da doença e mantendo a autonomia do doente por um maior período de tempo. No entanto, na fase avançada, estando acamado, é importante fazer fisioterapia diariamente para evitar a atrofia muscular e manter a amplitude das articulações.

O Doença de Alzheimer é uma doença degenerativa progressiva que é caracterizada pela perda da memória e da cognição, o que dificulta e impossibilita as tarefas diárias mais básicas da vida diária, como se alimentar e realizar a higiene. Essa doença afeta, principalmente, os idosos, e, embora raro, também pode se desenvolver de forma precoce entre os 30-50 anos. O tratamento consiste em remédios, alimentação adequada e exercícios fisioterápicos, onde o objetivo é retardar a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida.

O tratamento fisioterapêutico é importante para diminuir as limitações físicas que o Alzheimer pode trazer, como dificuldade para andar e equilibrar, e deve ser feito, no mínimo, 3 vezes por semana. A fisioterapia deve ser feita com exercícios de fácil compreensão e execução, pois a capacidade mental do paciente é reduzida e a realização de fisioterapia é útil para:

- a) Ajudar a fortalecer os músculos, melhorando a coordenação, o equilíbrio e a flexibilidade.
- b) Evitar dor nos músculos e articulações.
- c) Prevenir quedas e fraturas.
- d) Prevenir que o paciente fique acamado.
- e) Prevenir o surgimento de escaras em indivíduos acamados.
- f) Evitar dores nos músculos e articulações.
- g) Aumentar os movimentos peristálticos do intestino, facilitando a eliminação das fezes.

Além disso, a pessoa com Alzheimer também pode fazer sessões de psicoterapia e terapia ocupacional, que são, especialmente, indicadas na fase inicial da doença para estimular a memória e auxiliar na realização das atividades do cotidiano.

2.4 Opções de tratamento natural

A estimulação da memória, através de jogos e realização de pequenas atividades, como cozinhar ou ler, devem ser feitas diariamente com ajuda de um terapeuta ou familiar, para que o paciente não perca rapidamente o vocabulário e nem se esqueça da utilidade dos objetos, por exemplo.

Além disso, a estimulação social, através do contato com amigos e familiares, é fundamental para manter o convívio social e retardar o esquecimento das pessoas próximas. A alimentação também é importante para complementar o tratamento e recomenda-se a dieta mediterrânea, por ser saudável e baseada no consumo de alimentos frescos e naturais como azeite, frutas, legumes, cereais, leite e queijo, e por evitar produtos industrializados como salsicha, comida congelada e bolos em pó, sendo a ideal para quem tem Alzheimer, pois nutre o corpo e o cérebro de forma adequada.

2.5 Benefícios da fisioterapia no Alzheimer

O tratamento de fisioterapia para idosos com Alzheimer tem como objetivos:

- Ajudar o indivíduo a se movimentar mais livremente, mantendo alguma autonomia e mobilidade para se mexer na cama, sentar ou andar, por exemplo.
- Evitar que os músculos fiquem presos e atrofiados, que trazem dores e dificultam tarefas como a higiene diária.
- Permitir a boa amplitude das articulações, para realizar as tarefas do dia a dia.
- Evitar quedas que podem levar a fraturas ósseas, que podem necessitar de tratamento cirúrgico.
- Evitar dor nos músculos, ossos e tendões, que causam desconforto e mal-estar.

Dessa forma, a fisioterapia permite que o indivíduo mantenha alguma autonomia, conseguindo realizar suas tarefas, do dia a dia, sozinho ou com o mínimo de ajuda possível. Além disso, a capacidade de se mexer e mobilizar sozinho ajuda a retardar problemas comuns na doença, como prisão de ventre, desenvolvimento de infecções respiratórias ou escaras.

2.5.1 Exercícios para Alzheimer inicial

De forma geral, quando a pessoa descobre que está com Alzheimer, deve realizar exercícios aeróbicos, de força, equilíbrio e coordenação, por isso, os casos, mais recentes de Alzheimer, podem beneficiar-se de exercícios em grupo, com pesos e bolas, caminhada, corrida, natação, hidroginástica e Pilates.

Outros exercícios também indicados são a caminhada progressiva, mantendo a conversa, e andar de bicicleta por, no mínimo, trinta minutos diários, porque este tipo de atividade melhora a função motora e respiratória e, ainda, proporciona ganhos cognitivos, melhorando a memória, reduzindo a atrofia do hipocampo cerebral, sendo, portanto, um ótimo complemento para o tratamento e, assim, diminuir a progressão do Alzheimer. Além disso, exercícios de fortalecimento muscular, como a musculação também são bem-vindos.

2.5.2 Exercícios para Alzheimer intermédio

Os exercícios que podem ser realizados em casa devem ser de fácil compreensão para que o paciente consiga compreender, e devem ser semelhantes às atividades do dia a dia, de forma a aumentar ao mesmo tempo a atividade intelectual e motora. Esses devem ser realizados em breves períodos de tempo, várias vezes ao dia, para evitar a exaustão. Alguns exemplos são:

1. Andar pelo quintal ou dançar
2. Colocar uma bola de plástico em cima da cabeça e tentar equilibrar-se.
3. Treinar o escovar o dentes e pentear o seu próprio cabelo e do cuidador.
4. Apertar os botões da blusa.
5. Ficar num pé só.
6. Andar de lado e também em forma de circuito.
7. Elevação de braços usando pesinhos de 2 a 3 kg.
8. Agachamentos encostado na parede.
9. Caminhar colocando um pé à frente do outro.
10. Rebolar usando um bambolê.
11. Prancha abdominal com apoio dos joelhos no chão.
12. Ponte abdominal.

Os exercícios podem ser realizados pelo fisioterapeuta e pelo cuidador e podem ser modificados, de acordo com a necessidade, e para haver uma maior variação do treino, o que aumenta o interesse pela atividade.

2.5.3 Exercícios para Alzheimer avançado

No Alzheimer avançado, a pessoa pode encontrar-se acamada ou com dificuldade em equilibrar-se mesmo sentado. Nesse caso, deve-se fazer fisioterapia todos os dias com um fisioterapeuta, para evitar que o doente perca massa muscular e fique com os músculos e articulações atrofiadas, que trazem dor e desconforto e, ainda, dificultam a própria higiene.

O fisioterapeuta deve indicar exercícios simples de fortalecimento e alongamento, pedindo sempre que possível colaboração do paciente. Outras técnicas como mobilização e uso de recursos como TENS, ultrassom, infravermelho e outros recursos termo terapêuticos também podem ser usados.

CAPÍTULO III

3 CARACTERÍSTICAS DO ALZHEIMER PRECOCE

Conforme Bezerra (2020), o Alzheimer precoce, ou como também é chamado, "demência pré-senil", é uma doença genética hereditária que tem início antes do 65 anos, normalmente, entre

30 e 50 anos, e acontece pelo excesso de uma proteína chamada tau e beta-amilóides no cérebro, especificamente, na parte responsável pela fala e memória. O Alzheimer precoce leva a perda da cognição e tem como principais sintomas a falha ou perda de memória, mas também, podem estar presentes a confusão mental, agressividade e dificuldade em fazer atividades de rotina diária.

Quando os primeiros sintomas surgem, muitas vezes, são confundidos com estresse e distração, e, por isso, é muito importante estar atento, especialmente, quando existe histórico familiar da doença, pois, o diagnóstico, logo no início, é importante para que a pessoa possa ser tratada antes do agravamento dos sintomas, além da doença ter a possibilidade de ser mais facilmente controlada.

3.1 Principais sintomas

O Alzheimer causa a perda da cognição rapidamente e sem razão aparente, tornando visível os seguintes sintomas:

- Esquecimento de coisas comuns, como se almoçou ou não.
- Falhas da memória frequentes, como sair de casa e esquecer o caminho para onde iria.
- Confusão mental, como não saber onde está ou o que foi fazer no local.
- Guardar objetos em lugares impróprios, como o telefone dentro da geladeira.
- Permanecer em silêncio por longos períodos no meio de uma conversa.
- Insônia, dificuldade para dormir ou vários despertares noturnos.
- Dificuldade em realizar contas simples, como 3 x 4, ou pensar logicamente.
- Perda dos movimentos, como dificuldade para se levantar sozinho.
- Angústia e depressão, como tristeza que não passa e vontade de se isolar.
- Hipersexualidade, podendo acontecer masturbação em público ou ter falas inapropriadas.
- Irritabilidade em excesso por não se lembrar de certas coisas ou não entender determinada situação.
- Agressividade, como bater em familiares e amigos, atirar coisas contra parede ou chão.
- Apatia, como se não nada mais tivesse importância.

3.2 Idade do Alzheimer precoce

Normalmente o Alzheimer precoce aparece entre os 30 e 50 anos, no entanto, não existe uma idade exata para que se inicie, pois, existem relatos de aparecimento tanto aos 27 quanto aos

51 anos, por isso, é recomendado a pessoas que possuem histórico familiar, estar atento aos sintomas, pois, muitas vezes, podem ser negligenciados e confundidos com estresse e distração. No caso do Alzheimer precoce, os sintomas da doença instalam-se de forma muito mais rápida que nos idosos e a incapacidade de cuidar de si próprio surge muito cedo.

Dessa forma, caso exista a menor suspeita de possuir essa doença, é indicado que um neurologista seja procurado para se obter o diagnóstico correto e iniciar o tratamento adequado o mais cedo possível, pois, em síntese, a doença apesar de não ter cura, pode ter sua evolução retardada. Assim, o diagnóstico do Alzheimer precoce é feito através da observação dos sinais e sintomas da doença, exclusão de outros tipos de demência, testes de memória e cognição, relato da pessoa e familiares e da comprovação de comprometimento cerebral através de exames de imagem, como ressonância magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) do crânio.

No que tange à realização do tratamento, atualmente, não existe um tratamento para o Alzheimer precoce, o neurologista que acompanha o caso poderá receitar remédios para reduzir os impactos dos sintomas na vida da pessoa, como o donepezil, rivastigmina, galantamina ou memantina, que ajudam a manter as funções cognitivas mentais.

Além de medicamentos para melhorar a qualidade do sono e humor, por exemplo, há indicação para que a psicoterapia seja iniciada. Ainda pode ser recomendada a mudança na alimentação, dando preferência a alimentos naturais e que inclua atividades físicas na rotina diária.

CAPÍTULO IV

4 NUTRIÇÃO PARA PESSOAS COM DEMÊNCIA

A alimentação afeta anos da saúde e como consequência a qualidade de vida. Pessoas mal nutridas adoecem mais facilmente devido à baixa imunidade e se recuperam de doenças ou lesões

mais lentamente. A desnutrição é um problema grave e que afeta muitos idosos.

De acordo com Coppola Campos (2020), antes de qualquer intervenção nutricional, o paciente deve passar por avaliação nutricional e clínica. A MAN, largamente utilizada entre os estudos, é uma ferramenta de avaliação nutricional muito prática que facilita a triagem nutricional, determinando o risco nutricional do paciente.

Conforme McGee e Jensen (2000), consiste em um questionário de 18 perguntas, divididas em duas partes, sendo a primeira composta por seis questões, relacionadas à avaliação da ingestão alimentar e perda ponderal nos últimos três meses, mobilidade, ocorrência de estresse psicológico ou doença aguda recente, alterações neuropsicológicas e IMC; já a segunda parte aborda questões acerca de medidas antropométricas; investigação alimentar; autonomia para se alimentar; avaliação global, com perguntas relacionadas ao estilo de vida e medicamentos utilizados e uma autoavaliação relativa à saúde e nutrição. Além das medidas antropométricas, como peso, altura, dobras e circunferências, utiliza-se também o exame de BIA. Contudo, de acordo com Bussolotto et al (1999), em determinadas populações ou condições, a BIA apresenta limitações quanto ao desenvolvimento de equações específicas.

Nesse sentido, visando minimizar esse tipo de problema, foi proposta a análise vetorial da BIA (BIVA), na qual não há necessidade do uso de equações nesse tipo de interpretação, já que ela é realizada a partir do gráfico da resistência (R) e da reactância (X_c) e vetor resultante. Além de analisar a hidratação e a massa celular é uma ferramenta importante para entrever o prognóstico de diversas LECHETA *et al.* Rev. Nutr., 2017 Nutritional problems in old eradults with Alzheimer'sdisease: Risk ofmalnutritionand sarcopenia (Alterações nutricionais em idosos com DA: risco nutricional e sarcopenia).

Conhecer as alterações nutricionais e a presença de sarcopenia em idosos com DA. Estudo transversal realizado com idosos com diagnóstico de DA acompanhados na Unidade de Saúde de Atenção ao Idoso. A escala CDR foi utilizada para definição do estágio da demência. Para classificação do EN aplicou-se a MAN. Para o diagnóstico de sarcopenia, foram utilizados os testes: impedância bioelétrica, força de prensão manual e teste TimedGetUpand Go.

Foram realizadas medidas antropométricas e exames laboratoriais. Os idosos com DA apresentam alta prevalência de risco de desnutrição e sarcopenia. Estudos futuros devem ser direcionados a avaliar intervenções nutricionais que visem a manutenção do EN e da massa muscular desses indivíduos.

Condições, dentre elas a DA (BUFFA *et al.*, 2010; PICCOLI *et al.*, 2000; TOSO *et al.*, 2003). Em alguns dos estudos analisados, a função cognitiva dos idosos foi avaliada com a aplicação da Escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating – CDR). A CDR é um questionário que quantifica o grau de demência; contém dez itens, sendo que seis são respondidas pelo informante do idoso em relação à memória, orientação, capacidade de julgamento, solução de problemas, atividades domésticas e de lazer e cuidados pessoais. As outras quatro são auto-referidas, que avaliam memória, orientação, juízo crítico e solução de problemas.

Cada uma dessas seis categorias devem ser classificadas em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (demência questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada) e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não tem o nível 0,5. A categoria memória é considerada principal, pois apresenta maior significado que as demais categorias (MAIA *et al.*, 2006). Em relação às deficiências de micronutrientes, os achados de Min e Min (2016) sugerem que o consumo de folato e vitamina B12 possuem um papel no desenvolvimento da DA ou na subsequente mortalidade associada a baixos níveis de hemoglobina, indicando que o baixo consumo desses micronutrientes contribui para um maior risco de adquirir a doença. De acordo com Cardoso (2003), o folato pode ajudar quanto ao funcionamento de neurotransmissores, podendo alterar os processos cerebrais para os portadores do Alzheimer.

No estudo de Almeida *et al.* (2012), foi possível observar que houve uma significativa redução dos níveis de folato em pacientes com DA em comparação com indivíduos com comprometimento cognitivo leve e idosos saudáveis. Os níveis mais baixos de folato se correlacionaram a um pior desempenho cognitivo, em particular em memória e velocidade psicomotora. Segundo Herrmann e Obeid (2011), o folato promove a regeneração da metionina a partir de homocisteína. Dessa forma, autores como Clarke *et al.* (1998) também concordam que pacientes com baixos níveis de folato, destarte como baixos níveis de vitamina B12, podem apresentar níveis de homocisteína elevados, o que, por sua vez, é neurotóxico e pode levar ou agravar alterações degenerativas.

Segundo Becker (2006), o selênio, em baixas concentrações, em indivíduos idosos, revelam uma relação considerável com a senilidade. Nos dias de hoje, a falta deste elemento tem sido sinalizada como umas das causas primordiais de patologias relacionadas à distúrbios neurológicos e de humor, câncer, entre outros (GHISLENI, 2006). Outro nutriente que tem sido relacionado ao desenvolvimento neurológico, função cognitiva e incidências de defeitos no tubo neural é a colina

(MYGIND et al, 2013).

Tal nutriente é crucial para manutenção e funcionamento da homeostase, sendo precursora 139 Revista Univap - revista.univap.br São José dos Campos-SP-Brasil, v. 26, n. 50, jul. 2020. ISSN 2237-1753 de inúmeros sinalizadores de células e componentes estruturais, tendo como exemplos, a acetilcolina, fosfolipídeos, entre outros (LEWIS *et al*, 2014).

No estudo de Machado *et al.* (2004), com uma amostra ambulatorial de idosos com DA leve e moderada, a maior parte apresentou baixo consumo alimentar de vitamina E. Além disso, apresentaram também ingestão insuficiente de macro e micronutrientes. Segundo os autores, essa característica pode estar associada a hábitos alimentares anteriores ao aparecimento do processo neurodegenerativo.

Segundo Machado, Frank e Soares (2006), uma das explicações para a perda de peso do paciente com a DA é a hipótese de atrofia do córtex cerebral temporal medial. Além disso, sugere que a doença provoque um aumento das necessidades energéticas, que quando associado ao baixo consumo alimentar, poderia levar à redução do peso corporal. A menor ingestão alimentar estaria associada à diminuição de peptídeos orexígenos, neuropeptídeo Y e a norepinefrina, que levam a anorexia, indo ao encontro da afirmação de Guerín *et al.* (2005) de que a DA é um fator de risco para perda de peso. Diante desses estudos, é viável apontar a importância de um EN adequado independentemente de o idoso ser portador ou não da doença em questão. Nessa perspectiva Machado *et al.* (2004) destaca que possuir um bom EN nessa condição significa uma melhor estabilidade do sistema imune, podendo assim evitar outras doenças. De acordo com Morris *et al.* (2003), indivíduos com dietas ricas em colesterol e gorduras saturadas, baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais têm maior chance de desenvolvimento de DA.

Uma alimentação equilibrada rica em fibras e micronutrientes como vitamina B12, B6 e ômega 3, por sua vez, pode diminuir os riscos de doenças degenerativas. No entanto, é comum que idosos realizem poucas refeições ao dia, ou as substitua por alimentos mais práticos e de pouca densidade nutricional, especialmente em micronutrientes, como muitos dos industrializados, por múltiplos fatores, como residir sozinhos, problemas odontológicos, disfagia, baixa renda, depressão, dentre outros. Esse hábito alimentar dificilmente garante uma ingestão adequada, qualitativa ou quantitativamente. Deficiências na ingestão de determinadas vitaminas, conforme mencionam Mohajeri, Troesch e Weber (2015), podem induzir a alterações das funções cognitivas. Em muitos casos, a suplementação pode ser uma boa opção. Segundo Moritz (2007), a

suplementação combinada de antioxidantes como a vitamina C e vitamina E tem sido utilizada para reduzir a incidência da DA podendo apresentar proteção contra o paciente com este tipo de demência. Já, o folato e a vitamina B12, sendo ambos marcadores substitutos dos níveis de homocisteína, a suplementação dietética destes nutrientes podem reduzir os níveis séricos elevados, melhorando o desempenho cognitivo, de acordo com Mohajeri, Troesch e Weber (2015).

Diante do exposto, baseado nas referências do campo de conhecimento, o maior desafio para manter uma boa alimentação nas pessoas com demência são:

- falta de apetite;
- excesso de apetite ou enorme vontade de comer doce;
- esquecer de se alimentar ou beber;
- esquecer de como se mastiga ou engole;
- boca seca ou desconforto na boca;
- não reconhecer um alimento ou bebida.

4.1 Prevenção

Evidências científicas garantem que a nutrição tem um papel importante na prevenção da doença de Alzheimer. O consumo de fruta e hortícolas, diariamente, de peixe, semanalmente e o uso regular de óleos ricos em ácidos gordos ómega3 parece diminuir o risco de Alzheimer e de demência sobretudo nos não portadores do alelo APOE4, segundo os resultados do estudo de Coorte Three-City⁸, após o seguimento de 8085 pessoas durante 4 anos.

No estudo prospectivo de coorte com 2148 pessoas durante 4 anos, garantiram um menor risco de desenvolver a doença quanto maior fosse a ingestão de frutos oleaginosos, aves, frutas, hortícolas e menor a ingestão de laticínios gordos, carne vermelha, órgãos, vísceras e manteiga.

Um padrão alimentar saudável com consumo diário de frutas e hortícolas ricos e mantioxidantes, diminuição do consumo de gorduras saturadas (alimentos de origem animal, como carnes gordurosas, manteiga e laticínios, mas também está presente no óleo e derivados de coco e óleo de dendê, assim como em diversos produtos industrializados) e aumento das gorduras insaturadas (podem ser encontradas, principalmente, em alimentos de origem vegetal como azeite de oliva, óleo de soja, de girassol ou de canola, castanhas, nozes, amêndoas, linhaça, chia ou

⁸ Modelos de estudos clínicos e epidemiológicos.

abacate), aumento do consumo semanal de peixes e moderação no consumo de álcool.

A dieta Mediterrânea é considerada a melhor dieta para evitar não só demências como também para ter uma boa qualidade de vida. Ela inclui frutas, legumes, peixes, azeite, frutos secos, grão e cereais. O queijo, vinho e a carne vermelha são consumidos com moderação. Estão fora da dieta os embutidos, enlatados e os alimentos ultraprocessados.

Recentemente surgiu uma nova dieta híbrida entre a mediterrânea e a dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), a chamada dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay). Essa dieta baseia-se na promoção de alimentos de origem vegetal e na limitação dos produtos de origem animal e dos alimentos com elevado teor de gordura saturada.

Foi observado que um maior score de adesão a esta dieta estava associado a uma menor taxa de declínio cognitivo equivalente a ter menos 7,5 anos de idade.

O score da adesão à dieta MIND divide-se em 21 componentes, dos quais 10 estão relacionados com alimentos saudáveis para o cérebro, nomeadamente hortícolas de folha verde, outros hortícolas, frutos oleaginosos, bagas silvestres (berries), cereais integrais, peixe, aves, azeite e vinho enquanto os outros 5 estão relacionados com grupos de alimentos menos saudáveis, tais como, carnes vermelhas, manteiga e margarinas, queijo, doces e produtos de pastelaria, fritos e comida *fast food*.

4.2 Dieta MIND

A Dieta Mind (do inglês: mente) é um plano alimentar que promete proteger o cérebro de declínio cognitivo e de problemas neurodegenerativos, incluindo o Mal de Alzheimer. O método é decorrente da associação entre a dieta anti-hipertensiva, ou DASH, e a mediterrânea. Além disso, visando benefícios para a saúde cerebral, a dieta recomenda ainda a redução de alimentos ricos em gorduras saturadas, mas aposta nas poli-insaturadas, como o ômega 3. Abaixo segue uma tabela explicativa adaptada de Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett Da, Aggarwa INT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, 2015; p.1- 8).

Cereais Integrais	$\geq 3/d$
Hortícolas de folha verde	$\geq 6/semana$
Outros hortícolas	$\geq 1/d$
Bagas silvestres(Berries)	$\geq 2/Semana$

Carne vermelha e produtos derivados	<4/semana
Peixe	≥1/semana
Aves	≥2/Semana
Leguminosas	>3/semana
Frutos oleaginosos	≥5/Semana
Fritos	<1/semana
Azeite como gordura de eleição/Manteiga	<1Dia
Queijo	<1Semana
Produtos de pastelaria e doces	<5Semana
Álcool/Vinho	1/dia

Fonte: Adaptação Moon (2019)

Embora a maior parte das sociedades científicas ainda não tenha emitido recomendações nutricionais para a prevenção da doença de Alzheimer, na Conferência Internacional de Nutrição e Cérebro, que ocorreu em julho de 2013, foram definidas por um conjunto de peritos, se ter recomendações relacionadas com alimentação saudável e atividade física para a prevenção da doença de Alzheimer:

- a) Minimizar a ingestão de gordura saturada e trans.
- b) Hortícolas, leguminosas, fruta e cereais.
- c) Integrais devem assumir um papel principal na dieta em vez da predominância excessiva de carne e dos laticínios.
- d) A vitamina E deve vir preferencialmente dos alimentos em vez de suplementos.
- e) Fontes de vitamina B12 como alimentos fortificados ou suplementos devem fornecer, pelo menos, as doses de ingestão diárias referênciadas.
- f) No caso de uso de um multivitamínico, escolher aqueles que não contenham ferro, ou cobre e apenas utilizar suplementos de ferro quanto prescritos pelo médico.
- g) Embora o papel do alumínio na doença de Alzheimer permaneça em investigação aqueles que desejam podem minimizar a sua exposição.
- h) Incluir exercício aeróbico na rotina, o equívulo entre a quarenta minutos de caminhada rápida (*briskwalking*) três vezes por semana.

4.3 Estado nutricional na doença de Alzheimer

Um estudo realizado no Brasil descritivo transversal com amostra constituída por 40 idosos de ambos os sexos moradores da cidade do Rio de Janeiro e frequentadores do Centro de Doenças de Alzheimer e outras desordens mentais na velhice do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CDA-IPUB-UFRJ). Todos os pacientes foram diagnosticados com DA segundo os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV) e os critérios *National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Para a classificação do estágio da doença foi utilizado *Clinical Dementia Rating* (CDR).

A média de idade dos idosos foi de 77, 2±6, 9 anos, sendo a maioria do sexo feminino (65%), com renda superior a cinco salários mínimos e classificados no estágio leve da doença.

A avaliação da capacidade funcional dos idosos com DA mostrou que mais de 70% estavam independentes. Os idosos que estavam dependentes para a realização de suas AVD tinham menor necessidade de assistência do cuidador nas atividades de higiene pessoal, vestuário, transferência e banho. Nas atividades relacionadas à alimentação, 25% de idosos demonstraram maior necessidade de auxílio para executá-la, enquanto que 22,5% dos idosos apresentavam continência fecal e urinária.

Os idosos nos dois estágios da doença estavam eutróficos, porém, os pacientes com DA leve apresentaram média dos índices de trofismo significativamente maior que os com DA moderada ($p=0.03$) (Tabela 1). Apesar do número elevado de idosos eutróficos, 28,6% dos idosos com demência leve e 47,7% dos idosos com demência moderada apresentaram desnutrição.

Os pacientes foram selecionados a partir de todos os prontuários ativos em junho de 2006 e foram atendidos, consecutivamente, a partir de ordem alfabética. Os pacientes que cumpriam os critérios de inclusão eram, então, convidados a participar do estudo. Foi feito antes um cálculo amostral para determinar a representatividade da amostra a ser estudada gerando um número de 40 pacientes de um total de 125 pacientes. As entrevistas incluíram a coleta de informações socio demográficas e a aplicação de questionários de atividades de vida diária (AVD) bem como avaliações antropométrica e dietética.

A avaliação antropométrica foi realizada com a mensuração da massa corpórea, determinada por balança antropométrica digital da marca Filizola com precisão de até 100g de capacidade de 150 Kg. A estatura foi aferida com o auxílio de esquadro e fita métrica de precisão

até décimos de centímetros (mm), afixada na parede lisa e sem rodapé. O idoso ficou descalço, com o corpo em posição anatômica e a cabeça paralela ao solo, de acordo com o plano de Frankfurt. Com base nos parâmetros de massa corporal e estatura, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) expresso em kg/m^2 , sendo utilizado o ponto de corte estabelecido por Lipschitz (1994). A mensuração da circunferência do braço (CB) foi realizada com o auxílio de uma fita métrica inextensível na linha média entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna, em estado de relaxamento ao longo do corpo, sendo a leitura feita no milímetro mais próximo. Foram utilizados os pontos de corte propostos por Chumlea. Para a medição da circunferência da panturrilha (CP), a fita métrica inextensível foi posicionada ao redor da maior circunferência, no espaço entre o tornozelo e o joelho.

Nesse aspecto, foi utilizado o ponto de corte proposto pela Organização Mundial da Saúde. As comorbidades apresentadas pelos idosos foram identificadas pela análise do atendimento clínico realizado pelos médicos que prestam serviço no CDA-IPUB-UFRJ.

A história alimentar foi o método utilizado para obtenção do consumo de alimentos pelos idosos. A análise da composição de energia e macronutrientes e micronutrientes foi realizada com base no programa computadorizado DietPRO versão 4.0, no qual a média dos macronutrientes e micronutrientes foi comparada com a recomendação da Organização Mundial de Saúde. Informações quanto à frequência de consumo diário de alimentos pelos idosos foram obtidas utilizando-se o questionário de frequência de consumo de alimentos. O impresso constou de uma lista básica de grupos de alimentos classificados como carnes, leites e derivados, ovos, verduras e legumes, leguminosas, cereais, frutas, gorduras e doces, líquidos e outros. Os cuidados reseram os responsáveis pela alimentação dos pacientes e eles se alimentavam todos em suas próprias residências.

Os dados foram descritos como média e desvio padrão (\pm). Para análise estatística dos dados sociodemográficos, cognitivos, funcionais e do estado nutricional utilizou-se o teste t de Student, com nível de significância de 5% para avaliar se diferenças entre os grupos com DA leve e moderada eram significativas. A avaliação estatística foi realizada mediante programa computadorizado SPSS versão 11.0.

O estudo teve aprovação do Comitê de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro sob o número 08-2005. Os cuidadores dos idosos e os próprios idosos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização da pesquisa, em casos em

que o idoso não conseguiu ou não sabia assinar, foi recolhida a impressão digital do mesmo.

Tabela 1 - Comparação dos parâmetros antropométricos e dietéticos dos idosos de acordo com o estágio da DA

Estágio	Leve	Moderado	p	Classificação da OMS (2003)
	Média ± DP	Média ± DP		
IMC (Kg/m ²)	24,9 ± 4,18	22,0 ± 4,43	0,03	-
CB (cm)	28,1 ± 3,59	25,8 ± 2,35	0,02	-
CP (cm)	32,6 ± 2,86	31,2 ± 7,49	0,41	-
Energia (Kcal)	1645	1482	-	-
Energia (Kcal) / kg Peso	26,36	26,28	-	-
Carboidratos (%)	53,7	59,3	-	55,0
Proteínas (%)	17,5	16,1	-	15,0
Lípidios (%)	28,8	24,6	-	30,0
Proteína (g / kg Peso)	0,9	1,16	-	0,8
Vitamina E (mg)	11	10	-	15
Vitamina C (mg)	150	145	-	90

IMC = Índice de Massa Corporal

CB = Circunferência do braço

CP = Circunferência da panturrilha

CAPÍTULO V

5 RESULTADOS

A média de idade dos idosos foi de $77,2 \pm 6,9^a$ nos, sendo a maioria do sexo feminino (65%), com renda superior a cinco salários mínimos e classificados no estágio leve da doença.

A avaliação da capacidade funcional dos idosos com DA mostrou que mais de 70% estavam independentes. Os idosos que estavam dependentes para a realização de suas AVD tinham menor necessidade de assistência do cuidador nas atividades de higiene pessoal, vestuário, transferência e banho. Nas atividades relacionadas à alimentação, 25% de idosos demonstraram maior necessidade de auxílio para executá-la, enquanto que 22,5% dos idosos apresentavam continência fecal e urinária.

Os idosos nos dois estágios da doença estavam eutróficos, porém, os pacientes com DA leve apresentaram média dos índices de trofismo significativamente maior que os com DA moderada ($p=0.03$) (Tabela 1). Apesar do número elevado de idosos eutróficos, 28,6% dos idosos com demência leve e 47,7% dos idosos com demência moderada apresentaram desnutrição.

Dentre as comorbidades, observou-se uma predominância de hipertensão arterial sistêmica em 52% dos idosos, seguido de alterações do tipo artrose (17%) como enfermidades secundárias à doença (Tabela2).

Comorbidades	Percentuais (%)
Hipertensão arterial sistêmica	52
Artrose	17
Diabetes mellitus	8,3
Hipercolesterolemia	8,3
Osteoporose	8,3
Outros	4

O consumo médio de energia e de macronutrientes dos idosos, classificados no estágio leve, foi de 1645 kcal, distribuídos em 53,7% para carboidratos, 17,5% para proteínas e 28,8% para lipídeos, enquanto que o consumo médio dos pacientes no estágio moderado foi de 1482 kcal, distribuídos em 59,3% para carboidratos, 16,1% para proteínas e 24,6% para lipídeos (Tabela 1). O total de proteína ingerida correspondente ao grama por quilogramade peso (g/kg) foi de 0,9 nos idosos do estágio leve e 1,16 nos idosos do estágio moderado. Com relação aos micronutrientes analisados, o consumo médio da vitamina E foi de 11mg/dL para os idosos de estágio leve e de 10mg/dL para os idosos de estágio moderado.

De acordo com a frequência de consumo alimentar, 91% e 61% dos idosos com DA leve e moderada, respectivamente, consumiam diariamente alimentos do grupo dos cereais. O consumo diário de alimentos que compõem o grupo das leguminosas foi referido por, apenas, 54,5% e 50% dos idosos com estágio leve e moderado, respectivamente. Quanto ao grupo das carnes, mais de 50% dos idosos as consumiam diariamente, sendo, principalmente, para as carnes vermelhas. Com relação ao grupo de leite e derivados, 13,5% dos idosos com estágio leve e 28,5% com estágio moderado referiram nunca ingerir, conforme entrevista com os cuidadores (Tabela3).

O ovo foi o alimento que mostrou menor frequência de consumo diário pelos idosos, citado como o alimento ingerido apenas uma vez por semana ou mesmo nunca sendo ingerido. Da mesma forma, o consumo de doces em geral revelou elevada recusa e ausência na dieta consumida pelos idosos pertencentes ao estágio moderado. Em relação ao consumo de frutas e verduras, 85% não atingiram o recomendado pela Organização Mundial da Saúde¹⁴.

Tabela 3 - Frequência de consumo alimentar dos idosos portadores de DA, de acordo com o estágio da doença

5.1 Grupo de alimentos	Percentual de indivíduos									
	Estágio leve (n=22)					Estágio moderado (n=18)				
	Diária	4 a 6 sem	2 a 3 sem	1 sem	Nunca	Diária	4 a 6 sem	2 a 3 sem	1 sem	Nunca
Carne	59,0	4,5	27,5	-	9,0	50,0	5,5	11,0	5,5	28,0
Leite	77,5	4,5	-	4,5	13,5	44,0	5,5	22,0	-	28,5
Ovo	-	-	14,0	50,0	36,0	-	-	22,0	28,0	50,0
Verduras	64,0	-	18,0	-	18,0	55,5	16,5	-	-	28,0
Leguminosas	54,5	4,5	28,0	4,5	8,5	50,0	5,5	11,0	5,5	28,0
Frutas	77,0	-	18,0	-	5,0	39,0	11,0	22,0	-	28,0
Cereais	91,0	-	-	-	9,0	61,0	-	11,0	-	28,0
Doces	36,0	4,5	14,0	18,0	27,5	28,0	-	11,0	22,0	39,0
Gorduras	64,0	-	4,5	4,5	27,0	50,0	5,5	-	-	44,5

Dificuldades na deglutição

A dificuldade em deglutir (disfagia) é muito frequente em pessoas com Alzheimer podendo comprometer a sua alimentação e provocar problemas respiratórios devido ao risco de aspiração. Num estudo com pessoas com demência do tipo Alzheimer, apenas 16% tinham função de deglutição a funcionar normalmente e os resultados mostraram que a severidade das dificuldades de deglutição estava correlacionada com a severidade da demência.

A disfagia tem vários graus de gravidade e pode aplicar-se tanto aos alimentos sólidos como líquidos, devendo-se ter alguns cuidados para se modificar a consistência dos alimentos para cada uma destas situações. No caso de disfagia para sólidos, deve-se dar uma alimentação de consistência adaptada com alimentos de consistência mole, ou para casos de maior dificuldade alimentos com consistência pastosa.

Dieta de Consistência Mole	Dieta de Consistência Pastosa
-----------------------------------	--------------------------------------

Alimentos como peixe; carne cozida, estufada, assada e/ou desfiada; ovos; legumes cozidos; fruta mole crua ou cozida/assada; pão mais mole ou pão de forma.	Alimentos passados, picados, sob a forma de purés, sopas enriquecidas com carne ou peixe, empadões, soufflés, tortilhas e papas.
Evitar alimentos com uma textura mais dura e seca como carne grelhada, fritos, legumes crus como saladas e fruta pouco madura e crua.	Utilize uma varinha mágica, passador, e picadora para que todos os ingredientes se misturem e fiquem com esta consistência.

No caso de disfagia para líquidos, deve-se espessar os líquidos com, por exemplo, gelificantes industriais e espessantes, amido de milho, leite em pó, até se atingir a consistência tolerada pelo doente. Líquidos como água, leite, sumos, iogurtes líquidos, caldos para que possam ser ingeridos terão de ser espessados. Nesta situação, a hidratação pode ser por água gelatinizada, gelatina e gelados de gelo com sabor.

No caso dessas dietas, sobretudo, a dieta de consistência pastosa poderá ser necessária se o recurso a suplementos nutricionais orais ou suplementos modulares em pó para aumentar a quantidade de proteínas e de calorias presentes. Leite em pó, fórmulas pediátricas (leite pediátrico em pó), papas lácteas poderão ser uma alternativa quando não é possível adquirir produtos modulares.

5.2 Como gerir os comportamentos alimentares aversivos na Demência Avançada

- Andar e deambular constantemente
- Cadeiras altas com bandeja/tabuleiro impedem os doentes de deambular e permitem que estes se concentrem nas suas refeições.
- Reflexos de sucção em que sugam os seus dedos impedindo a comida de entrar na boca – tentar manter as suas mãos ocupadas como, por exemplo, pô-los a segurar um livro ou um peluche, pode prevenir este comportamento e facilitar a alimentação.
- Não abrir a boca – tocar a bochecha com uma colher fria pode ajudar estes doentes a abrir a boca providenciando uma breve oportunidade para lhes colocar comida. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável Nutrição e Doença de Alzheimer, 2015.
- Mastigar continuamente e depois cuspir a comida em vez de engolir – uma mudança da

consistência de sólida para semi sólida pode resolver muitas destas situações.

- Gritar em excesso e que não dormir bem – um momento de alimentação agradável e saciante pode fazê-los parar de gritar e ajuda-os a dormir melhor.
- Abanar a cabeça de maneira negativa quando vem a comida chegar – os cuidadores devem ignorar este comportamento negativo, evitando sempre o conflito direto e devem encorajar gentilmente a pessoa a comer.
- Engasgos com a comida – os cuidadores devem ser treinados para as situações de disfagia das consequências perigosas de aspiração que poderão ocorrer. Devem colocar o paciente na posição correta (posição sentado ou com a cabeceira da cama levantada a pelo menos 45°) e alimentar a pessoa com pequenas quantidades de comida de cada vez, usando, se necessário um espessante para os líquidos.

5.3 Alimentação por sonda

Quando a doença de Alzheimer se agrava, o paciente tem deficits cognitivos, agitação, perambulações, agressividade, que levam ao aumento do seu gasto energético e, por vezes, estes pacientes se alimentam menos. Neste caso, deve-se buscar ajuda em uma equipe multidisciplinar, pois o ganho de peso ocorrerá lentamente, devendo combater primeiro os fatores que atuam para a perda de peso (BORGES, 2011; CARVALHO; FRANK, 2010).

A dieta deve ser refeições bem variadas, oferecendo uma alimentação diversificada; evitar sal; preferir temperos naturais; preparar alimentos em molho, pois, são mais fáceis na mastigação e deglutição. Deve-se dar ao paciente líquido frequentemente; o tamanho e consistência dos alimentos devem ser apropriados para evitar que o paciente se engasgue.

Quando os pacientes não conseguem se alimentar sozinhos, há maior incidência de inadequação calórica e proteica, e é quando ocorrem os casos mais graves de desnutrição. Se as dietas forem líquidas ou pastosas o teor calórico é baixo, portanto, é fundamental o uso de suplementos nutricionais para aumentar o valor calórico e proteico. Quando a dieta for enteral, a alimentação deve ser balanceada, procurando equilibrar a quantidade de nutrientes (BORGES, 2011).

5.4 Reabilitação cognitiva em pacientes com a doença de Alzheimer

De acordo com Bottino *et al* (2020), as fases precoces da doença, a principal dificuldade cognitiva, refere-se à memória explícita, enquanto a memória de procedimento está geralmente preservada. A prioridade da maioria das intervenções propostas é estabelecer o uso mais eficiente da memória. Essas intervenções incluem repetição e treinamento, estratégias de aprendizagem e estratégias compensatórias.

As técnicas de repetição e treinamento partem da concepção de que “exercícios” da memória podem melhorar de forma global o funcionamento mnésico. Esta abordagem tem sido muito estudada, mas seus resultados são pouco satisfatórios. Weingartner e colaboradores observaram que exercícios de repetição não melhoram a memória para palavras, em pacientes com DA. Por outro lado, Beck *et al* (1998), verificaram que o treino de memória pode ajudar os pacientes na retenção de números, mas não de histórias.

De modo geral, a crítica que se faz sobre esta abordagem é que as habilidades treinadas não se generalizam para outras atividades, de forma que o uso desta técnica tem eficiência muito restrita na melhora do desempenho dos pacientes em atividades do dia a dia. Resultados positivos são relatados quando o treinamento envolve memória implícita e de procedimento, e é realizado visando alguma habilidade específica. Nestes casos, a melhora no desempenho não depende de generalização para outras atividades, como por exemplo, utilizar um computador ou outro equipamento.

Aplicando esse raciocínio à reabilitação em pacientes com DA, o treino deve envolver tarefas ligadas a déficits individuais específicos, além de ser realizado dentro do próprio contexto em que a habilidade será posteriormente utilizada. As estratégias de aprendizagem ou técnicas mnemônicas referem-se a formas de aprimorar o armazenamento, a codificação e/ou a evocação de informações aprendidas. Algumas destas técnicas são consideradas eficazes para pacientes com DA.

Pode-se citar, por exemplo, o pareamento de estímulos visuais e verbais, isto é, facilitar a evocação do nome de pessoas associando-o a características físicas. O envolvimento de múltiplos sistemas sensoriais na aquisição da informação também estão associados ao aumento da evocação tardia em adultos mais velhos⁹. Ocorre maior facilidade para recordar quando o sujeito participa da atividade do que se tal evento fosse apenas assistido ou relatado.

Uma possível explicação para esse achado é que atividades realizadas envolvem não só registros verbais e visuais, mas também cinestésicos e motores, relacionados à memória de procedimento e implícita, mais preservada em pacientes com DA¹⁰. Da mesma maneira que a repetição e o treinamento, as estratégias de aprendizagem devem ser aplicadas a situações particulares, com contexto específico, e vinculadas a alguma necessidade do paciente em seu cotidiano.

Nesse sentido, é difícil que o paciente, com a evolução da doença, consiga empregar sozinho tais técnicas, necessitando da ajuda de um familiar ou profissional. Outra técnica que pode ser eficiente, desde que manipulada por outra pessoa, é a “aprendizagem sem erros”, a qual reduz as chances de erros do paciente, propiciando seu sucesso na execução da tarefa. Segundo Baddeley & Wilson¹¹, a aprendizagem de um procedimento baseia-se em fortalecer a emissão de uma resposta, dentre uma gama de várias respostas possíveis.

Portanto, se a resposta errada é repetida, acaba por fortalecer-se e dificultar a aprendizagem. Além disso, a possibilidade de obter sucesso aumenta a motivação do paciente, o que também se associa a facilitação da aprendizagem e melhor memorização. As estratégias compensatórias são também muito usadas com pacientes demenciados. Esta metodologia de intervenção assume que os déficits de memória não podem ser diretamente enfrentados, sendo necessário o uso de ‘ajudas externas’. Para tanto, utilizam-se agendas, blocos de notas, “pagers”, despertadores, cartazes, sinalizações etc., visando contornar os problemas de memória. Entretanto, a eficiência desta abordagem é limitada. Alguns pacientes apresentam déficits em outras áreas da cognição, que os impedem de aprender a usar os recursos. Em geral, estas estratégias trazem maior benefício quando o paciente ainda está em fases precoces da doença, ou quando o cuidador o auxilia no uso dos recursos.

A terapia de orientação da realidade (OR) tem como princípio apresentar dados de realidade ao paciente de forma organizada e contínua, criando estímulos ambientais que facilitem a orientação e levando em conta que a realidade não consiste apenas em orientação temporal 13.

Na OR, tenta-se engajar o indivíduo em interações sociais e melhorar a comunicação através de informação contínua, sinalizações no ambiente, linguagem clara ou não verbal e treinamento de habilidades cognitivas, com atividades adequadas às suas dificuldades. Estudos controlados demonstraram que pacientes submetidos a OR apresentavam melhora significativa na orientação verbal, na atenção e interesse no ambiente e no desempenho em escalas de interação social e funcionamento intelectual, apesar de alguns autores terem sugerido que haveria melhora apenas quanto aos itens de orientação diretamente treinados.

Entretanto, resultados de estudo recente indicaram que a estimulação cognitiva utilizada na OR estaria relacionada a melhora na capacidade de aprender coisas novas. A terapia de reminiscência, que é uma variação da OR, tem como objetivo estimular o resgate de informações por meio de figuras, fotos, músicas, jogos e outros estímulos relacionados à juventude dos pacientes. Essa técnica tem sido muito utilizada para resgatar emoções vividas previamente, gerando maior sociabilização e entretenimento como parte da terapia¹⁶. Outro tipo de intervenção fundamental é a realizada com as famílias, pois a qualidade de vida de pacientes com demência depende, primordialmente, daqueles que são responsáveis por seu cuidado. Dessa forma, a grande maioria das abordagens terapêuticas inclui trabalhos com grupos de familiares e cuidadores. Os grupos, geralmente, têm dois objetivos principais: ajudar a família a lidar melhor com sua sobrecarga emocional e ocupacional gerada pelo cuidado intensivo e dar subsídios para a família ajudar o paciente com suas dificuldades.

Miesen (1997) descreveu alguns aspectos fundamentais a serem abordados junto aos familiares: informações sobre a doença e os recursos disponíveis na comunidade, aconselhamento

sobre como lidar com situações do dia a dia e a possibilidade de trocar experiências e falar de seus sentimentos com pessoas que vivem situações semelhantes. Essa autora observou resultados positivos nos familiares, como a diminuição do sentimento de incerteza e culpa, melhor aceitação da doença e das mudanças do paciente e diminuição da solidão e da angústia de se achar “o único com aquele problema”.

Jorm (1994) destaca outras vantagens do envolvimento dos cuidadores em programas de reabilitação: a possibilidade de aumentar o tempo de treinamento e manter as atividades do paciente, mesmo depois de interrompido o trabalho com os terapeutas, além da possibilidade de reduzir, com a presença de uma pessoa conhecida, a ansiedade que o paciente pode apresentar em situações de aprendizado. Em nosso meio, foi realizado estudo preliminar no PROTER, para avaliar os efeitos de um grupo de reabilitação neuropsicológica em pacientes com demência¹⁹. Nove indivíduos (7 com DA e 2 com demência vascular) e seus familiares foram atendidos em 2 grupos, semanalmente, por 6 meses. Observou-se estabilidade ou pequeno declínio em algumas das escalas e testes quando reaplicados após 6 meses de acompanhamento. Entretanto, o escore médio do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)²⁰ aumentou de 22,38 para 24,75 pontos neste período (“effectsize” = 0,46), sugerindo que estes achados, observados em pacientes clinicamente estáveis (o tratamento farmacológico não foi alterado), indicaram um efeito positivo do treinamento cognitivo realizado¹⁹. Tratamento ‘combinado’ Newhouse e co-autores²¹, comentando sobre os efeitos de agentes nicotínicos no funcionamento cognitivo de pacientes demenciados, sugeriram que seria necessário associar o tratamento medicamentoso ao treinamento cognitivo e/ou estratégias de reabilitação para potencializar o efeito do tratamento farmacológico.

Em estudo recente, foram comparados 24 pacientes com DA, pareados em relação à escolaridade e gravidade da doença; esses pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com o tipo de tratamento:

- 1) placebo;
- 2) inibidor da acetilcolinesterase (AChE-I);
- 3) treinamento cognitivo (TCog); e
- 4) AchE-I + TCog²².

Após os grupos 1, 2 e 4 terem completado período de 3 meses de tratamento medicamentoso, os grupos 3 e 4 iniciaram um período de 3 meses de TCog, em sessões individuais de 45 minutos, conduzidas na presença de um cuidador. Os exercícios visavam o treinamento de memória (autobiográfica e implícita), linguagem e funções executivas, associadas a OR. Os resultados mostraram que os pacientes submetidos ao tratamento combinado (AchE-I + TCog) apresentaram efeito terapêutico maior do que os outros 3 grupos com relação ao funcionamento cognitivo,

alterações de comportamento e atividades da vida diária²².

Portanto, esses resultados preliminares comunicados por De Vreese *e al* (1998) corroboraram a hipótese de que a realização de treinamento cognitivo pode acelerar e aumentar os possíveis efeitos terapêuticos dos tratamentos farmacológicos utilizados atualmente para a DA, levando a uma melhora não somente da performance cognitiva, mas também do comportamento e da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento combinado²¹. Com base na literatura e em nossa experiência multidisciplinar prévia, foi formada uma equipe composta de psiquiatras, psicólogas e fonoaudiólogas para atender os pacientes com DA e seus cuidadores. Os objetivos deste trabalho são:

- 1) descrever a metodologia empregada durante as sessões de treinamento cognitivo;
- 2) apresentar resultados preliminares do ‘tratamento combinado’ (medicamento anticolinesterásico e o treinamento cognitivo) em um grupo de pacientes com DA leve, acompanhados por cinco meses;
- 3) avaliar o impacto do atendimento em grupo, nos cuidadores dos pacientes acompanhados durante este período.

Ainda de acordo com Cássio M.C. Bottino (2020), foram selecionados, do Ambulatório e da Clínica de Memória do PROTER, seis pacientes (5 mulheres e 1 homem), com diagnóstico de DA leve, segundo os critérios diagnósticos do Código Internacional de Doenças 23 e do “*National Institute of Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*” dos EUA (NINCDS/ADRDA)²⁴. A gravidade do quadro clínico foi avaliada com o “*Clinical Dementia Rating*” – CDR25 e o MMSE²⁰.

Os critérios de exclusão foram: história ou evidência clínica e/ou radiológica de acidente vascular cerebral (AVC); história ou evidência clínica de doença de Parkinson; outras doenças neurológicas; doenças sistêmicas ou cerebrais graves (infecções, neoplasias, doenças hepáticas, renais ou metabólicas); uso de medicamentos anti-depressivos, que a critério clínico não pudessem ser suspensos na seleção; e participação em estudos clínicos com fármacos investigacionais, durante as 4 semanas anteriores ao início deste estudo. Todos os pacientes estavam sendo medicados com rivastigmina há pelo menos um mês, tendo sido incluídos em ensaio clínico aberto para padronizar as doses utilizadas (6 a 12 mg/dia). Com relação ao uso de psicotrópicos, apenas uma paciente estava sendo medicada com lorazepam (1 mg ao dia), prescrição que se manteve inalterada durante todo o estudo. Após 2 meses, os sujeitos iniciaram grupo semanal de reabilitação cognitiva, com uma hora de duração, enquanto seus cuidadores participavam de grupo de orientação, suporte e aconselhamento, por um período de 5 meses. A eficácia das intervenções foi avaliada por profissionais (psiquiatras e psicóloga) independentes do grupo de terapeutas envolvidos com o trabalho de reabilitação. Todos os participantes deste estudo e seus familiares assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, que foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos

de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP. Instrumentos de avaliação - Os pacientes com DA foram inicialmente submetidos à avaliação médica e psiquiátrica, aplicação da escala de Impressão Clínica Global (CGI)²⁶, do MMSE²⁰ e da CDR²⁵. Antes do início do trabalho de reabilitação e após o seu término, os sujeitos foram avaliados com os instrumentos: CGI²⁶; MMSE²⁰; CDR²⁵; “*Cognitive sub scale of Alzheimer’s disease assessment scale*” (ADAS-COG), validada em nosso meio por Schultz e Bertolucci²⁷; e testes neuropsicológicos, selecionados da bateria Revisada; Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Revisada (WAIS-R); “*Fuld Object Memory* desenvolvida e adaptada por Cândida H.P. Camargo (comunicação pessoal); Escala Wechsler de Memória – *Evaluation*” (FOME); “*Selective Reminding Test*” (SRT); Teste de Reconhecimento de Faces (FRM); e Teste de Nomeação de Boston (BNT). Os sintomas de ansiedade foram avaliados pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA)²⁸ e sintomas depressivos pela “*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*” (MADRS) ²⁹, nos pacientes e cuidadores. Foram avaliadas Atividades de Vida Diária (AVD) básicas ³⁰ e instrumentais ³¹, questionando-se os cuidadores sobre o desempenho dos pacientes. Estratégias de reabilitação.

As intervenções no grupo de pacientes foram planejadas e dirigidas por fonoaudiólogas e psicólogas, objetivando a estimulação e reorganização ecológica dos déficits previamente apresentados, planejando as sessões a partir das habilidades que se mostraram mais preservados pelo grupo. De acordo com a literatura citada, o planejamento das atividades do grupo de reabilitação previa a utilização de técnicas de orientação da realidade (OR), apoio externo, recursos mnemônicos, facilitação da aprendizagem, terapia por reminiscência e adaptação ambiental. Grupo de orientação aos familiares/cuidadores - Este grupo foi conduzido por uma psiquiatra e uma psicóloga, tendo como objetivos esclarecer os familiares e cuidadores sobre o curso clínico da Doença de Alzheimer e suas particularidades, além de propiciar a troca de experiências positivas e negativas entre os integrantes do grupo e indicar apoio psicoterápico individual, quando necessário. Análise estatística - Os dados foram digitados e analisados através do programa SPSS for Windows v9.0, em um computador IBM-compatível. Foram inicialmente feitas análises descritivas (média, desvio padrão, valor mínimo e máximo, frequências) dos dados contínuos e categoriais. Os escores contínuos dos testes cognitivos e escalas pré e pós tratamento foram comparados utilizando o teste de Wilcoxon. As variáveis categoriais ordenadas pré e pós tratamento foram comparadas através do Teste de McNemar e do Teste de Homogeneidade Marginal. Foi calculado o “*effectsize*” (ES) pré e pós tratamento, sendo que um ES maior representa impacto terapêutico maior em cada variável analisada (testes e escalas).

A vantagem do ES em relação aos procedimentos estatísticos canônicos é levar em consideração a variância do desempenho intragrupo observada na avaliação basal ³². O ES foi calculado de acordo com a fórmula: $ES = \text{média pós-tratamento} - \text{média pré-tratamento} / \text{desvio}$

padrão pré-tratamento.

Utilizando as técnicas citadas, foram elaboradas as atividades e exercícios descritos brevemente a seguir, os quais tiveram como objetivo principal a estimulação e a reorganização ecológica dos déficits existentes, com o planejamento das sessões a partir das habilidades que se mostraram mais preservadas no grupo: 1. Foi escolhida para as sessões uma sala com boa iluminação, baixo nível de ruído externo e pouca reverberação (item de extrema importância, devido a possível queda nos limiares auditivos dos sujeitos por presbiacusia). A sala dispunha de uma mesa oval que acomodava 11 pessoas.

Os pacientes foram dispostos de maneira que todos pudessem ter uma visão integral dos participantes. Cada uma das três terapeutas posicionou-se de maneira intercalada aos pacientes, para melhor orientação individual e supervisão das tarefas propostas. 2. No trabalho de orientação para a realidade foram utilizados calendários e agendas, sempre associando-se as datas à estação do ano, temperatura ambiente, datas comemorativas, feriados, eventos nacionais e do cotidiano (p.ex.: data de aniversário).

Os integrantes do grupo utilizaram com sucesso crachás para auxiliar na memorização dos nomes. 3. Recursos mnemônicos foram utilizados durante todo o treinamento, para facilitar o resgate de informação. As principais estratégias empregadas ArqNeuropsiquiatr 2002;60(1) 75 foram: associações verbais, multisensoriais (integrando as informações visuais, verbais e tácteis cinestésicas), rimas, histórias, leitura e compreensão de texto, discussões de temas atuais e imagens visuais e articulatórias para facilitar o resgate verbal. Durante todo o processo foi encorajada a aprendizagem “sem erro”, reduzindo as chances de insucesso e aumentando a motivação.

Na terapia por reminiscência foram resgatadas lembranças ligadas a questões emocionais. As atividades mais incentivadas durante o treinamento foram relatos sobre a história de vida dos pacientes, suas alegrias e frustrações. Essa troca de experiências mostrou-se muito positiva durante as sessões. Fotos pessoais e canções antigas foram amplamente utilizadas, com resultados positivos.

Foram realizados treinos das atividades do dia a dia mais comprometidas como atender corretamente o telefone, anotar recados, agendar consultas e outros compromissos e tomar os medicamentos adequadamente.

Nas sessões com os familiares/cuidadores, foram abordadas questões específicas sobre a etiologia e evolução da DA, destacando-se comportamentos específicos em cada uma das fases da doença e formas para lidar com as mudanças de comportamento. Foram discutidas as dificuldades de linguagem e comunicação existentes, desta maneira como as possíveis estratégias de comunicação empregadas. As orientações sobre adaptações do ambiente doméstico visavam torná-lo mais prático e menos arriscado, proporcionando maior independência aos pacientes.

O trabalho deste grupo foi importante para fornecer suporte emocional aos familiares, servindo como elemento de ligação entre o trabalho no grupo de reabilitação e os familiares. Com relação à análise quantitativa do trabalho de reabilitação, foram relacionados nas Tabelas 2 a 5 os resultados dos testes e escalas aplicados aos pacientes e familiares antes e depois do grupo de reabilitação cognitiva. DISCUSSÃO A descrição das técnicas utilizadas no grupo de reabilitação, tais como a técnica de orientação da realidade (OR), apoio externo, recursos mnemônicos, facilitação da aprendizagem, terapia por reminiscência e adaptação ambiental sugerem que estas estratégias podem ser adaptadas a nossa realidade, tornando-se úteis para o atendimento de pacientes brasileiros com DA leve. A análise não-paramétrica dos testes e escalas aplicados aos pacientes e seus familiares não mostrou resultados estatisticamente significativos, mas indicou tendência de melhora dos aspectos cognitivos e funcionais, bem como redução dos sintomas psiquiátricos avaliados.

O pequeno tamanho da amostra estudada e a utilização de testes estatísticos com menor poder para detectar diferenças pré e pós reabilitação cognitiva podem explicar em parte esses resultados. Entretanto, a análise do “*effectsize*” revelou efeitos não desprezíveis do trabalho de reabilitação com os pacientes e do grupo de orientação e suporte realizado com os familiares. Alguns aspectos metodológicos na execução deste estudo devem ser mencionados, como a não comparação com um grupo controle (pacientes com DA medicados, que não tivessem sido submetidos à reabilitação), o que permitiria avaliar com maior precisão o efeito da medicação isoladamente ou associada à reabilitação nas variáveis de desfecho. Não deve ser esquecido o possível efeito benéfico do atendimento intensivo prestado a esses pacientes e seus familiares por 5 meses, o que pode ter causado um grande impacto em seu desempenho cognitivo e funcional e na ocorrência de sintomas psiquiátricos.

Com relação ao grupo controle, é possível argumentar que a melhora dos déficits cognitivos e das atividades de vida diária, observada nos pacientes tratados com Rivastigmina³³ ocorreria até o 3o mês de tratamento medicamentoso, havendo depois estabilização ou até uma discreta piora. Como os pacientes estavam usando medicação anticolinérgica desde há pelo menos 3 meses antes do início do grupo de reabilitação, pode-se admitir que os efeitos positivos decorrentes exclusivamente do tratamento medicamentoso já teriam, em grande parte, ocorrido. A comparação com estudos semelhantes ficou comprometida, devido ao pequeno número de estudos controlados, que utilizaram diferentes metodologias, enfocando a reabilitação cognitiva de pacientes com demência ou das existentes na literatura.

Entre os poucos estudos encontrados, merece citação o de Breuil e co-autores ³⁴, os quais avaliaram os resultados de um programa de estimulação cognitiva para pacientes com demência. Vinte e nove pacientes foram submetidos a 10 sessões de estimulação durante 5 semanas, sendo

comparados a 27 pacientes não estimulados, que foram utilizados como controles. As avaliações, feitas na primeira e na sétima semanas, mostraram melhora significativa no MMSE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa desenvolvida no campo da Neurociência tinha como objetivo principal compreender todo o processo nutricional, tendo a qualidade de vida e o envelhecimento com saúde. Além disso, buscou evidenciar os fatores de cuidados necessários às pessoas com Alzheimer, observando os principais fatores que colaboram para a informação científica profissionais da área da Saúde, outros profissionais e familiares.

Teve como pressuposto importante para seu desenvolvimento a análise dos efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela ótica da Neurociência, objetivando uma aproximação com a identificação dos fatores de risco, da prevenção e, sobretudo, do acompanhamento para a reabilitação cognitiva.

Nesse sentido, cabe destacar que a DA - por se tratar de uma doença neurodegenerativa progressiva, que se manifesta na deterioração cognitiva e da memória de curto prazo mais uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam ao longo do tempo, assim, a pesquisa

apresentou como objeto de análise efeitos e causas do processo nutricional na doença de Alzheimer e as possíveis contribuições pela perspectiva analítica da Neurociência, tendo como enfoque trazer respostas de quais fatores devem ser desenvolvidos, com maior profundidade científica e relevância cotidiana, na prevenção e no acompanhamento para a reabilitação cognitiva do paciente com a doença de Alzheimer. Como resultados da pesquisa realizados com pacientes de DA, com aumento das necessidades energéticas, que na maioria das vezes não é suprida, acaba por ocasionar a redução de peso do paciente e sarcopenia.

Nesse caso, ressalta-se a importância do acompanhamento nutricional a pacientes com DA, visando um diagnóstico precoce dos riscos e deficiências que essa população está vulnerável, podendo assim, evitar e reverter toda a situação que futuramente poderá agravar outras doenças coexistentes. A avaliação nutricional deve ser parte da rotina desses pacientes, para que corrija ou previna qualquer tipo de deficiência nutricional. Há que se ressaltar que a suplementação, combinada de antioxidantes como a vitamina C e vitamina E, tem sido utilizada para proteção aos agravos nesse tipo de demência.

É sabido que pacientes com a Doença de Alzheimer tem alteração no estado nutricional, comprometendo a sua qualidade de vida. Sendo assim, a nutrição é essencial nas etapas, seja na prevenção ou no retardo do desenvolvimento da demência, auxiliando em um melhor bem-estar e controle hormonal. Torna-se importante destacar que o cuidado nutricional é uma das maneiras que ajudará o idoso a superar a desnutrição, caquexia e aspectos motores.

Com o baixo consumo de micronutrientes, especialmente, folato e vitamina B12, que estão presentes em pacientes. Esses níveis na qual demonstrou um grande índice baixo de folato estão relacionados com comprometimento cognitivo, o que se constitui como um fator de risco adicional para outros comprometimentos, como a desnutrição.

Além disso, assim como destacam Campos *et al* (2020, 140) “baixos níveis de folato e B12 aumentam a concentração de homocisteína, que é neurotóxico”. Portanto, ressalta-se a importância do acompanhamento nutricional a indivíduos com DA, visando um diagnóstico precoce dos riscos e deficiências que essa população está vulnerável, podendo assim, evitar e reverter toda a situação que futuramente poderá agravar outras doenças coexistentes. A avaliação nutricional deve ser parte da rotina desses pacientes, para que corrija ou previna qualquer tipo de deficiência nutricional. Há que se ressaltar que a suplementação, combinada de antioxidantes como a vitamina C e vitamina E, tem sido utilizada para proteção aos agravos nesse tipo de demência (CAMPOS *et al*, 2020)

Além disso, uma dieta rica em colesterol e gorduras saturadas, baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais leva a uma maior chance de desenvolvimento de DA, sendo uma alimentação equilibrada em macro e micronutrientes de crucial importância. Portanto, ressalta-se a importância do acompanhamento nutricional a indivíduos com DA, visando um diagnóstico precoce dos riscos e deficiências que essa população está vulnerável, podendo assim, evitar e reverter toda a situação que futuramente poderá agravar outras doenças

coexistentes.

A avaliação nutricional deve ser parte da rotina desses pacientes, para que corrija ou previna qualquer tipo de deficiência nutricional. Há que se ressaltar que a suplementação, combinada de antioxidantes como a vitamina C e vitamina E, tem sido utilizada para proteção aos agravos nesse tipo de demência.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C.C. et al. Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a Doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 3, p. 90-93, 2012.

ALZHEIMER, A.. **Neurol. Central**. 1907 , 25, 1134.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's Disease Facts and Figures**. *Alzheimers Dement*, v. 12, n. 4, p. 459-509, 2016.

BECK C. et al. The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. **J Geriatr Psychiatry** 1988; 21:73-88.

BECKER, E. M.. Estudo da distribuição de selênio em animais experimentais em função da espécie de selênio ingerida e via de administração. 2006. 157 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

BECKER, E.M. **Estudo da distribuição de selênio em animais experimentais em função da espécie de selênio ingerida e da via de administração**. Tese (Doutorado Em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, 2006.

BERRIOS, G. E.. Memory and the Cognitive Paradigm of Dementia During the 19th Century: A Conceptual History. In.: **Lectures on the History of Psychiatry**, edited by R. Murray and T. Turner, 194–211. London: Gaskell, 1990.

BORGES, Marcio Fernando. **Convivendo com Alzheimer**: Manual do Cuidador. Disponível em: <<http://www.cuidardeidosos.com.br/convivendo-com-alzheimer/>> Acessado em: 12. nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Alzheimer**: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção, 2013. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer> Acesso em: 10 de nov. 2020.

BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica / Fundação Nacional de Saúde**. 5. ed. Brasília: FUNASA, 2002. 842p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/guia_vig_epi_vol_1.pdf Acesso em: 12 de nov. 2020.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**: D.O. 5 de outubro de 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm Acesso em: 12 de set. 2020.

BUFFA, R. et al. **Bioelectrical impedance** vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. **Nutr Health Aging**, v. 14, p. 823-7, 2010.

BUSSOLOTTO, M. *et al.* Assessment of body composition in elderly: accuracy of bioelectrical impedance analysis. **Gerontology** v. 45, p. 39-43, 1999.

CARDOSO, L. Nutriendo o Cérebro. **Rev Nutr Pauta**, n. 59, 2003.

CASTRO, P. R.; FRANK, A. A. **Miniavaliação nutricional na determinação do estado de saúde dos idosos com ou sem a doença de Alzheimer**: aspectos positivos e negativos. *Estud. interdiscipl. envelhec.*, Porto Alegre, v. 14, n. 1, p. 45-64, 2009.

CLARKE, R. *et al.* Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. **Arch Neurol.**, v. 55, p. 1449-55, 1998.

DROOGSMA, E. *et al.* Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 17, n. 7, p. 606-610, 2013.

GILLETTE-GUYONNET, S. *et al.* Weight loss in Alzheimer disease. **Am J Clin Nutr**, v. 71, p. 637-642, 2000.

GHISLENI, G. C. **Alterações comportamentais e neuroquímicas causadas por compostos orgânicos de selênio**. Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

GOES, V. F. *et al.* Avaliação do risco de disfagia, estado nutricional e ingestão calórica em idosos com Alzheimer. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 22, n. 2, 2014a.

GOES, V. F. *et al.* Estado nutricional e consumo alimentar de pacientes brasileiros em diferentes estágios da doença de Alzheimer: um estudo transversal. *Rev. ciênc. farm. básica apl*, v. 35, n. 2, p. 211-215, 2014b.

GUÉRIN, O. *et al.* Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *The American journal of clinical nutrition*, v. 82, n. 2, p. 435-441, 2005.

HERRERA E. *et al.* Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, v. 16, n. 2, p. 103-8, 2002.

HERRMANN, W; OBEID, R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, v. 49, n. 3, p. 435-441, 2011.

LECHETA, D. R. *et al.* Nutritional problems in older adults with Alzheimer's disease: Risk of malnutrition and sarcopenia. *Rev. Nutri.*, v. 30, n. 3, p. 273-285, 2017.

LEWIS, E. D. *et al.* Estimation of choline intake from 24 h dietary intake recalls and contribution of egg and milk consumption to intake among pregnant and lactating women in Alberta. *British Journal of Nutrition*, v. 112, n. 1, p. 112-121, 2014.

LIPSCHITZ D. A. **Screening for nutritional status in the elderly**. *Prim Care*. 1994; 21(1):55-67.

CHUMLEA W. C; *et al.* **Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age**. *J Am Geriatr Soc*. 1986; 33(1):116-20.

JORM A. F. Disability in dementia: assessment, prevention, and rehabilitation. **Disabil Rehabil** 1994;16 p.98-109.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The World Health Report 2003: Shaping the Future. [cited 2007 may 1]. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2003>. Acesso em: 10 out. 2020.

Tur JA, Colomer M, Moñino M, Bonnin T, Llompart I, Pons A. Dietary intake and nutritional risk among free-living elderly people in Palma de Mallorca. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(6):390-6

MACHADO, J.C.B. *et al.* Doença de Alzheimer. In: Freitas, E.V., Py, L., Cançado, F.A.X. & GORZONI, M.L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**, 15: 133-47. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Doença de Alzheimer**, 2017.

FARINA, I. MG; CLARK, A. R. Rusted J, Tabet N. Vitamine for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002854 Cummings J, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(18):2335-8.

Herrera Jr. E, Caramelli P, Barreiros AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.

PRINCE, M. et al. Nutrition and dementia - a review of available research. **Alzheimer's Disease International**: London; 2014.

SCIELO, Rev. Assoc. Med. Bras. vol.55 no.2. São Paulo: 2009.

DGS, Portugal, Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA E MEMANTINA

Eu, _____ nome do(a) paciente ou de seu responsável, declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina**, indicadas para o tratamento da **doença de Alzheimer**. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução na velocidade de progressão da doença e
- melhora da memória e da atenção.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos da **donepezila** mais comuns: insônia, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, dispepsia, câibras musculares, cansaço; menos comuns: dor de cabeça, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, desmaios, bradicardia, artrite e manchas roxas na pele;
- efeitos adversos da **galantamina** mais comuns: náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, gases, tontura, dor de cabeça, depressão, cansaço, insônia, sonolência; menos comuns: infecção do trato urinário (com sangue na urina), incontinência urinária, anemia, tremor, rinite e problemas hepáticos;
- efeitos adversos da **rivastigmina** mais comuns: tontura, dor de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, cansaço, insônia, confusão mental e dor abdominal; menos comuns: depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, desmaios, hipertensão, dispepsia, prisão de ventre, gases, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas; os adesivos transdérmicos também podem causar reações na pele no local da aplicação como vermelhidão, coceira, irritação e inchaço no local da aplicação;
- efeitos adversos da **memantina** mais comuns: cefaleia, cansaço, tontura; os menos frequentes incluem alucinações, alterações de marcha, perda de peso, ansiedade, dor nas articulações, problemas nas vias aéreas, cistite, prisão de ventre, diarreia, confusão, dor lombar, inchaço, aumento da pressão arterial, hipertonia, insônia, aumento da libido, náusea, queda, sonolência e vômitos.
- contra indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer em uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() sim () não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () donepezila
- () galantamina
- () rivastigmina
- () memantina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico			
Data:			

Apêndice 2

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: __/__/__

Escolaridade(nº de anos completos de estudo): _____

Ex: levou 10 anos para concluir a 4ª série, considera-se escolaridade de 4anos.

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)		
ORIENTAÇÃO		
*Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e(mês).	5	
*Onde estamos (país)(estado)(cidade) (rua ou local¹)(nº ou andar ²).	5	
REGISTRO		
*Dizer três palavras: PENTE-RUA-AZUL . (Pedir para prestar atenção, pois, terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado.Repetir até 5 vezes, para que evoque corretamente e anotar número de vezes: __)	3	
ATENÇÃO E CÁLCULO		
*Subtrair: 100 – 7 (5 tentativas: 93– 86 –79 – 72– 65) Alternativo³ :série de 7 dígitos (58 26 9 41)	5	
EVOCAÇÃO		
*Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	3	
LINGUAGEM		
*Identificar lápis e relógio de pulso (sem estar no pulso).	2	
*Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.	1	
*Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão”. (Falar essa frase de forma inteira e apenas uma vez).	3	
* Ler(“sócosolhos”)eexecutar: FECHEOS OLHOS	1	
*Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)	1	
*Copiar o desenho:	1	
		
TOTAL:	30	
<p>¹Rua é usado para visitas domiciliares. Local para consultas no hospital ou outra instituição.</p> <p>²Nº é usado para visitas domiciliares. Andar para consultas no hospital ou outra instituição. ³Alternativo é usado quando o entrevistado erra JÁ na primeira tentativa, OU acerta na primeira e erra na segunda. SEMPRE que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. Não importa se a pessoa refere ou não saber fazercálculos – de</p> <p>Qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de</p>		

evocação tem que ser exatamente a da apresentação!

Obs.: na forma alternativa a pontuação máxima também é de 5 pontos. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação.

Assinatura e carimbo do médico: _____

Apêndice 3

ESCALA CDR (CLINICAL DEMENTIARATING)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ____ / ____ / ____

Escore final categórico: _____

	SaudávelCDR0	Demência questionávelCDR0,5	Demência leveCDR1	Demência moderadaCDR2	Demência graveCDR3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente.	<i>Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno".</i>	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia a dia.	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos.	Perda de memória grave; permanecem apenas fragmentos.
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado.	Plenamente orientado.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado no espaço durante o exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais.	Geralmente desorientado.	Orientação pessoal apenas.
JULGAMENTO ESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia a dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado.	Leve comprometimento da solução de problemas, semelhanças e diferenças.	Dificuldade moderada da solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido.	Solução de problemas, semelhanças e diferenças gravemente comprometidas. Juízo social geralmente comprometido.	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico.
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Atuação independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais.	Leve dificuldade nessas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa.
LAREPASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos.	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados.	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados.	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos.	Sem qualquer atividade significativa em casa.
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz.	Plenamente capaz.	Necessita assistência ocasional.	Necessita assistência no vestir e na higiene.	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente.

Assinatura e carimbo do médico: _____

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) Para planejamento da reunião de escopo com os especialistas,foir ealizado um levantamento das seguintes informações:

- 1) Avaliação das tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde(SUS) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA):

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS – SIGTAP, para a identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA do Ministério da Saúde(MS) vigente.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS é orientado pelo PCDT de DA, conforme o anexo da Portaria SAS/MS nº1.298, de 21 de novembro de 2013, e os medicamentos nele incluídos são a donepezila, galantamina e rivastigmina.
 - Há relatório de recomendação de inclusão da apresentação da rivastigmina, adesivo transdérmico, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 31, de 20 de setembro de 2016, recomendado pela CONITEC.
- 2) Levantamento de questionamentos provenientes de consulta pública realizada pela CONITEC, na qual foi solicitada:
 - linguagem mais simples no PCDT;
 - a não obrigatoriedade dos exames e escalas para diagnóstico; e
 - a incorporação da memantina para demência grave.

B) Reunião com especialistas:

Em 30/06/2016, às 8h, na sala da COMEX-HCPA (Comissão de medicamentos excepcionais e de fontes limitadas - Hospital de Clínicas de Porto Alegre) foi realizada reunião de escopo com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, quando foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, de 2013, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pergunta PICO, conforme o Quadro 1A:

Quadro1A – Pergunta PICO

População	Pacientes com doença de Alzheimer
Intervenção	Tratamento clínico

Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

Para a atualização do PCDT, foi realizada uma nova revisão de literatura buscando meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência, devido a DA em três bases de dados, conforme o Quadro 2A.

Quadro 2A – Buscas nas bases de dados-revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via Pub Med) Data da busca: 31/01/2017	"Alzheimer Disease"[Mesh]AND "Therapeutics"[Mesh]AND((Meta-Analysis[ptyp]OR systematic[sb]) AND ("2013/10/07"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	55	7 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO ou não eram revisões sistemáticas: 35 protocolos de pesquisa: 2 revisões com AMSTAR = <5:11
Em base Data da busca: 31/01/2017	'alzheimer disease'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematicreview]/lim OR [metaanalysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [7-10-2013]/sd	323	9 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO ou não eram revisões sistemáticas: 269. - artigos com medicamentos não aprovados na ANVISA para DA: 8 - artigos com baixa qualidade metodológica ou AMSTAR ≤ 5: 32 - dados duplicados ou resumos de congresso: 5

CochraneLibrary Data da busca: 31/01/2017	"Alzheimer disease" in Title, Abstract, Keywords, PublicationYear from 2013 to 2017 in CochraneReviews'	17	9 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO:8
---	---	----	---

Após a leitura dos resumos e dos artigos, na íntegra, quando necessário, foram selecionados os estudos que preenchiam os critérios da questão de pesquisa do PCDT. A avaliação AMSTAR para qualidade de revisões sistemáticas foi também utilizada, sendo que estudos com AMSTAR ≤ 5 foram excluídos por serem considerados de baixa qualidade metodológica. Os estudos incluídos estão detalhados na Tabela 1.

Tabela1 –Estudos incluídos

Estudo	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Resultados
Laver et al.,2016 (16)	- Pacientes com demência de vida a DA e demência de quaisquer etiologia.	- Qualquer intervenção não farmacológica (exercício, aconselhamento ou educação) e farmacológica (inibidores da acetilcolinesterase, memantina) e terapias alternativas (como Ginkgobiloba).	- Cuidados usuais,Placebo ou qualquer outro tipo de intervenção.	- Impacto nas AVD.	- Incluídas 23 revisões sistemáticas. - 65% das 23 com escore AMSTAR 8/11. - Diminuíram declínio funcional: inibidores da acetilcolinesterase e memantina (12 estudos, 4.661 participantes, donepezila 10mgSMD = 0,18;IC95% = 0,03 -0,32; galantamina 24mg SMD = 0,15; IC95% = 0,04-0,25; rivastigmina 12mg SMD = 0,19;IC95% = 0,2-0,36; Memantina 20mg SMD = 0,11; IC95% = 0,02–0,21) GRADE: moderado), Exercício (6 estudos, 289 participantes,(SMD0,68;IC95% 0,08-1,27; GRADE: baixo). Intervenções diádicas (8 estudos, 988 participantes, SMD 0,37; IC 95% 0,05-0,69; GRADE: baixo) selegilina (7 estudos, 810 participantes, SMD = 0,27; IC95% = 0,13- 0,41; GRADE: baixo), huperzina A (2 estudos, 70 participantes, SMD = 1,48; IC95% = 0,95-2,02; GRADE: (muito baixo) Ginkgobiloba (7 estudos, 2.530 participantes, SMD = 0,36;IC95% = 0,28–0,44; GRADE:muito baixo).
Ströhle et al.,2015(17)	- Pacientes com demência de vida a DA ou CCL (critérios de Petersen).	- Exercício físico ou tratamento farmacológico (rivastigmina, donepezila, galantamina, memantina, ginkgobiloba.	- Placebo ou qualquer outra intervenção.	- Cognição mensurada por alguma das escalas (ADAS-cog, SIB (paraMEEM<10),MEE M ou SKT) ou índice composto destas.	- Tamanho de efeito agrupado dos fármacos na cognição pequeno, mas significativo nos estudos de DA: SMCR = 0,23; IC95% = 0,20- 0,25) (N = 45, 18.434 pacientes). Sem efeito em CCL (n=5, 3.693 pacientes); SMCR = 0,03; IC95% = 0,00- 0,005). Galantamina: SCMR = 0,28; IC95% = 0,25-0,31. Donepezila: SCMR = 0,25; IC95% = 0,21-0,29. Rivastigmina: SCMR = 0,18; IC95% = 0,14-0,23); Ginkgobiloba: SCMR = 0,30(IC95% = 0,10-0,49); Memantina: SCMR = 0,11;IC95%=0,06-0,17).CCL: inibidoresda colinesterase:efeitos negligenciáveis:SMCR = 0,03; IC95%=0,00-0,05). Exercício: efeito moderado para DA, SCMR = 0,83; IC95%=0,59-1,07), pequeno mas significativo para CCL: SMCR = 0,20;IC95%=0,11-0,28).
Matsunagaetal.,2015 (28)	- Pacientes com demência de vida a DA.	- Memantina (em monoterapia).	-Placebo.	- Cognição e sintomas comportamentais.	- Incluídos nove estudos ,N=2.433. - Memantina melhorou função cognitiva (SMD=-0,27; IC95%= -0,39–0,14; p=0,0001; I2= 52%) e sintomas comportamentais (SMD=-0,12; IC95%=-0,22—0,01;p =0,03, I2=30%).
Birkset al.,2015 (18)	- Pacientes com demência de vida a DA leve a moderada.	- Rivastigmina oral e transdémica.	-Placebo.	- Cognição (ADAS-cogeMEEM) - AVD - Impressão clínica-global	- Análise principal foi para eficácia de rivastigmina 6 a 12 mg/dia oral ou 9,5 mg/dia transdémica contraplacebo. Sete ensaios (N=3.450) em pacientes com DA leve a moderada contribuíram para esta análise Rivastigmina oral ou transdémica teve melhor efeito em 26 semanas sobre cognição medida pela ADAS-cog(MD=-1.79;IC95%=-2.21--1.37,n=3.232,seis estudos) e MEEM (MD=0,74; IC95%=0,52-0,97; N=3.205; 6 estudos), atividades de vida diária (SMD=0,20; IC95%=0,13-0,27,N=3.230, seis estudos) e impressão clínica global (OR= 0,68; IC95%=0,58- 0,80; N=3.338, sete estudos). Adesivos transdémicos com menos efeitos adversos que Vo, mas eficácia similar.
Schmidtetal.,2015 (26)	- Pacientes com demência de vida a DA moderada a grave.	- Inibidores da colinesterase mais memantina.	- Memantina somente.	- Impressão clínica - Funcionamentocognitivo - Comportamento - AVD	- Incluídos quatro estudos, N=1.549. - Efeito significativo na combinação de inibidor da colinesterase mais memantina para impressão clínica (CIBIC-Plus)(SMD=-0,20;IC95%=-0,31a-0,09),na cognição (SMD=-0,27;IC95%=-0,37a-0,17)e comportamento(SMD=-0,19;IC95%=-0,31a-0,07). - Qualidade de evidência alta para comportamento, moderada para cognição e impressão clínica e baixa para AVDs. Recomendação fraca.

Matsunaga et al., 2014 (29)	- Pacientes com demência de vida a DA leve a grave.	- Memantina mais inibidor da colinesterase.	- Memantina em monoterapia ou Placebo.	- Primário: função cognitiva (medidas por SIB, ADAS-Cog, SMMSE, e MEEM) e Alterações comportamentais Medidas por NPI). - Secundário: AVC	- Incluídos sete estudos (N=2.182), DA leve a grave. - Terapia combinada melhorou significativamente sintomas comportamentais (SMD = -0,13), atividades de vida diária (SMD = -0,10) e Impressão clínica global (SMD=-0,15), tendência de melhora para função cognitiva (SMD=-0,13,P=0,06). Tamanho de efeito pequeno variando de -0,10 a -0,15. Efeitos da terapia combinada foram mais significativos nos pacientes com DA moderada a grave em todos os desfechos. Taxas de descontinuação similares entre grupos. Cognição-efeito significativo da terapia combinada no subgrupo moderado a grave (SMD=-0,24, P=0,0003); sem significância nos DA leve a moderado (SMD=0,00, P=0,97).
-----------------------------	---	---	--	---	---

				(medidas por Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living e Bristol Activities of Daily Living Scale) impressão clínica global, CDR, descontinuação por qualquer causa.	
Farina et al.,2014(31)	- Pacientes com demência de vida a DA.	- Exercício físico (quaisquer) por no mínimo 4 semanas.	- Qualquer outra intervenção não farmacológica.	- Cognição medida por qualquer escala.	- Incluídos seis estudos, N=171. - Meta-análises de quatro ensaios. - Tamanho de efeito positivo com uma média de 1,12 (IC95%=0,37-1,88). - Heterogeneidade significativa entre os estudos (I ² = 69%, p = 0,02). Meta-análise de três estudos homogêneos SMD0,75 (95%CI=0,32-1,17,p<0.001). - Num pequeno viés de publicação, não pode ser avaliado, heterogeneidade muito grande entre estudos, vários tipos de atividades físicas impedem recomendações sobre qual tipo de exercício.
Mc Cleery et al., 2016 (42)	- Pacientes com demência e problemas de sono.	- Qualquer fármaco para sono: Melatonina Trazodona Rameolton.	- Placebo.	- Problemas de sono medidos por actigrafia.	N:222 (três estudos) melatonina (DA moderada a grave quase todos). 30 Trazodona (um estudo) pacientes com DA moderada a grave. Ramelteon (74) (um estudo) DA leve a moderada.Sem evidência para uso de melatonina. Evidência de baixa qualidade que 50 mg de trazodona melhora duração total de sono noturno (MD 42,46 minutos, IC 95%=0,9-84,0; N=30; um estudo) e eficiência do sono (MD8,53%, IC95%=1,9-15,1; N =30;1 estudo) em pacientes com DA moderada a grave. Ramelteon não pode ser avaliado, dados incompletos. Limitações: Não se encontraram estudos com BZD e hipnóticos não BZD, embora frequentemente usados na prática clínica. Alguma evidência para Trazodona em doses baixas (50mg) , mas um estudo, amostra pequena necessita replicação.
McGuinness et al.,2014 (34)	- Pacientes com demência devida a DA aprovável ou possível, usando inibidor de colinesterase.	- Estatina.	- Placebo.	- Cognição (medida pela ADAS-Cog ou MEEM).	Quatro estudos (N=1.154 participantes). Sem evidência de benefício do uso de estatinas para cognição (ADAS-Cog: MD=-0.26, IC95%=-1,05 a 0,52, P=0,51) (MEEM: MD= -0,32, IC95%=-0,71 a 0,06, P = 0,10). Risco de viés baixo em todos os estudos.
Sampson et al.,2014 (35)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Compostos atenuantes de Proteínas metálicas.	- Placebo.	- Cognição.	Sem efeito significativo do clioquinol (PBT1) na cognição medida pela ADAS-Cog (N=36, um estudo). Sem efeito significativo do PBT2 nos escores da NTB, MEEM e ADAS-Cog (N=78, um estudo).
Bahar-Fuchs et al.,2013 (32)	- Pacientes com demência devida a DA ou demência vascular.	- Treino e reabilitação cognitiva.	- Qualquer tarefa de controle.	- Cognição e comportamento.	Incluídos 11 estudos controlados avaliando treino cognitivo e 1 avaliando reabilitação cognitiva. Várias medidas de desfecho cognitivo usadas nos diferentes estudos. Treino cognitivo não foi associado a efeito positivo ou negativo em relação a qualquer desfecho avaliado. Qualidade dos ensaios leve a moderada.

Liuetal., 2016(43)	-Pacientes com demência	- Qualquer intervenção	- Qualquer intervenção	-Ausência de convulsão.	- Um estudo, N=95. - Sem evidências para uso de levetiracetam, fenobarbital e lamotrigina.
-----------------------	-------------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------------	---

	devida a DA (espórádica e dominante) com epilepsia.	farmacológica ou não.	farmacológica ou não.		
Chau et al., 2015 (36)	- Pacientes com demência devida a DA de quaisquer gravidade.	- Latrepirdina.	-Placebo,	- Cognição - Funcionalidade - Sintomas comportamentais	Três ensaios, N= 1.243 incluídos nas análise de eficácia e 4 ensaios, N=1.034 incluídos nas análises de segurança e tolerabilidade; cinco ensaios com alto viés devido a perda. Baixa qualidade de evidência favorecendo a latrepirdina na CIBIC-Plus (MD=-0,60, IC95%=-0.89 a -0,31, um estudo, P <0,001). Sem efeito significativo na cognição. Alguma evidência de qualidade alta mostrando benefício muito pequeno da latrepirdina no NPI (MD= -1,77, IC95%=-3,09a-0.45, três estudos, P =0,009) em 26 ou 52 semanas.
Burckhardt et al., 2016 (37)	- Pacientes com demência devida a DA, DV, DFT, Demência corpos de Lewy, demência devida a Doença de Parkinson.	- Ômega-3.	- Placebo	- Cognição - AVD - Qualidade de vida - Sintomas comportamentais - Gravidade da demência	Três ensaios, N=632. Qualidade de evidência alta. Não houve benefício do ômega-3 PUFA sem nenhum dos desfechos.
Farina et al., 2017 (38)	- Pacientes com demência leve devida a DA com leve comprometimento cognitivo.	-Vitamina E.	- Placebo,	- Cognição - Funcionalidade - Sintomas comportamentais - Progressão para demência	Incluídos dois estudos (um em indivíduos com DA, N= 304) e um com CCL devido a DA, N= 516). Sem evidências de benefício na cognição medida pela ADAS (um estudo, N=272; moderada qualidade de evidência). Menos declínio funcional medido pelo <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living Inventory</i> nos indivíduos recebendo vitamina E (MD=3,15, IC95%=0,07-6,23, P=0,04, um estudo, N=280; moderada qualidade de evidência). Sem efeito nos sintomas comportamentais medidos pelo NPI. Sem evidência de efeito da vitamina E na progressão de CCL para demência (um estudo, N= 516; moderada qualidade de evidência).
Wang et al., 2016 (39)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Ginseng mais terapia farmacológica convencional.	- Terapia farmacológica convencional,	- Cognição e outros desfechos medidos pelas escalas MEEM, ADAS-Cog, ADAS-NonCog e CDR	Incluídos quatro estudos, N=259. Qualidade pobre dos estudos incluídos, efetividade inconsistente em desfechos cognitivos e não cognitivos.
Tsoiet al., 2016 (30)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Terapia combinada (inibidor da colinesterase mais memantina).	- Monoterapia com memantina ou com inibidor da colinesterase,	- Cognição - AVD - Sintomas comportamentais - Impressão clínica - Efeitos adversos.	14 ensaios incluídos, N=5.019. Terapia combinada (inibidor da colinesterase mais memantina) não demonstrou benefício na cognição (MEEM: MD=0,06, IC95%=-0,52 a 0,65), atividades de vida diária (ADCS-ADL: MD=-0,15, IC95%=-1,08 a 0,78), sintomas comportamentais (NPI: MD=-1,85, IC95%=-4,83 a 1,13), e Mudanças globais (CIBIC-Plus: MD=0,01, IC95%=-0,25 a 0,28). Terapia combinada demonstrou benefício nos sintomas comportamentais (NPI: (MD=-2,95, IC95%=-4,65 a -1,25) em pacientes com DA moderada a grave.

Kobayashi et al.,2016 (21)	- Pacientes com demência devida a DA leve a moderada.	- Donepezila ou galantamina ou rivastigmina.	- Placebo ou donepezila ou galantamina ou rivastigmina,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog), - Sintomas comportamentais (medidos pelo NPI - impressão clínica de mudança (medida pelas escalas (CIBIC+ e CGIC) - Efeitos adversos - Descontinua-ção de tratamento	21 ensaios incluídos. Todos os tratamentos foram mais eficazes que placebo e na impressão clínica de mudança (medida pela galantamina. Sem eficácia nos sintomas comportamentais da colinesterase sobre a cognição.
Zhang et al.,2016(19)	- Pacientes com demência devida a DA.	-Galantamina.	-Placebo,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog) Impressão clínica global.	Incluídos oito ensaios, N=5.095. Eficácia da galantamina no desfecho primário comparado com placebo (MD=-3,15,IC95%=-3,70a-2,60) para impressão clínica (OR=1,30, IC95%=1,06-1,58).
Cheng et al.,2016(40)	- Pacientes com demência devida a DA leve a moderado.	- Agonistas PPAR-γ(rosiglitazona,pioglitazona,telmisartan).	- Placebo,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog).	Incluídos nove estudos, N=1.314. Evidência insuficiente de benefícios na cognição.
Kuboet al.,2015 (41)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Antagonistas de receptores histaminérgicosH3.	- Placebo,	- Cognição (medida pelo MEEM).	Incluídos três ensaios, N=402. Não houve benefício.
Matsunagae et al.,2015 (44)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Lítio.	- Placebo,	- Cognição (medida pelaADAS-CogMEEM).	Incluídos três estudos, N=232. Lítio diminuiu o declínio cognitivo em relação ao placebo (p =0,04, I(2)=47%, 3 estudos, N=199). Sem diferença nos efeitos adversos. Num pequeno,necessita mais replicação.
Jiang &Jiang,2015 (27)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Memantina.	- Placebo,	- Cognição - AVD - Sintomas comportamentais - Impressão clínica global (medidos por MEEM, SIB, NPI, ADCS-ADL19, CIBIC-Plus)	Incluídos13 estudos, N=4.104. Benefício da memantina em pacientes com DA na impressão clínica. Memantina segura e bem tolerada.
Jiang et al.,2015 (20)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Galantamina.	- Placebo,	- Cognição (medida pelo MEEM e ADAS-Cog) - AVD - Sintomas comportamentais (medidosNPI) - Impressão clínica	- Incluídos 11 estudos, N=4.074. - Galantaminapor8-28 semanas (16-40mg dia) por placebo (P<0,00001,MD=-2,95, IC95%=-3,32 a-2,57), I(2)=4,15], NPI[P =0,001,MD=-1,58, IC95%=-2,54a-0,62], IC95%=1,15-1,39). Mais efeitos adversos ocorreram.

				(medida pela CIBIC-Plus)	
Wang et al.,2015(22)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Qualquer medicamento.	- Placebo,	- Sintomas comportamentais (medidos pelo NPI) - Efeitos adversos	- Inibidores da colinesterase e antipsicóticos atípicos melhoraram escores do NPI (SMD= -0,12;IC95%=-0,23 a -0,02; antipsicóticos atípicos (SMD=-0,21; IC95%=-0,29 a -0,12), mas antidepressivos(IC95%=-0,35a0,37) e memantina (IC95%=-0,27-0,03)não. - Inibidores da colinesterase e antipsicóticos atípicos tiveram maior risco de perdas por efeitos adversos e maior incidência de efeitos adversos. - Nenhum estudo com antipsicótico típico foi incluído.

Legenda: DA= Doença de Alzheimer; CCL= comprometimento cognitivo leve; ADAS-Cog= Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; MEEM= Mini-exame do estado mental; NPI = Neuropsychiatric Inventory; CGI=clinical global impression; CIBIC-Plus=Clinician's Interview – Based Impression of Change plus care giver input; SIB= severe impairment battery; AVD= atividades de vida diária; CDR= Clinical dementia rating; NTB=Neuropsychological Test Battery;SMD= standardized meandifference;IC=intervalodeconfiança; SMCR= Standardized Mean Changescore; MD = meandifference

ANEXO

Anexo 1 – CID-10



MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
PORTARIA CONJUNTA Nº13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Alzheimer, no Brasil, e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 267/2017 e o Relatório de Recomendação nº285 – Julho de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:
Alzheimer.

Art.1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da Doença de Alzheimer, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art.2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da doença de Alzheimer.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art.5º Fica revogada a Portaria nº1.298/SAS/MS, de 21 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 227, de 22 de novembro de 2013, seção 1, páginas 61-64.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO
MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREM

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE ALZHEIMER

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer(DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.

Estudos de prevalência estimam um total de, aproximadamente, 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos, no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença(1).

As estimativas de custo total de saúde com pacientes com DA e outras demências foram de 236 bilhões de dólares para 2016 nos EUA (1), e os custos globais com demência aumentaram de 604 bilhões de dólares em 2010 para 818 bilhões de dólares em 2015 (2). As taxas de incidência de DA aumentam exponencialmente com a idade (2). No Brasil, um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (3). A taxa de incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estudo de São Paulo (4) e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estudo do Rio Grande do Sul (5). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de, aproximadamente, 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente (6).

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As suas alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou nos sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente

afetados, indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém, sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico córtico-basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico. Além da degeneração do sistema colinérgico, ocorre também aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propiônico no córtex cerebral e hipocampo ao longo da evolução da DA (7).

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) (1,2,7). A etiologia de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora B-amiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à superprodução dessa proteína. Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína Tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta. Sabe-se que o alelo E4 do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de três vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para esse gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas (8). Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da ApoE são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral (8).

Para a atualização, deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), foi realizada uma nova revisão de literatura buscando em três bases de dados (**Apêndice 3**) meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013, ano da sua última versão, sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico da demência devido a DA.

Essa nova busca corroborou para a efetividade dos inibidores da colinesterase no tratamento da DA leve a moderada. Além disso, a atualização também incluiu as conclusões do parecer técnico-científico (PTC) sobre a inclusão da memantina no tratamento de demência devido a DA combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de doença moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves (9). A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

1. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE

(CID-10)

- G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce
- G30.1 Doença de Alzheimer de início tardio
- G30.8 Outras formas de doença de Alzheimer
- F00.0 Demência na doença de Alzheimer de início precoce
- F00.1 Demência na doença de Alzheimer de início tardio
- F00.2 Demência na doença de Alzheimer, forma atípica ou mista

2. DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA)* (Quadro 1), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11). Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história do paciente e de avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir um diagnóstico confiável. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais devem afetar, no mínimo, dois dos seguintes campos:

- memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem repetição das mesmas perguntas ou assuntos e esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;
- funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas como compreensão pobre de situações

de risco e redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;

- habilidades visuo-espaciais, com sintomas que incluem incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou de encontrar objetos no campo visual, ou dificuldade para manusear utensílios ou para vestir-se, inexplicáveis por deficiência visual ou motora;
- linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem dificuldade para encontrar ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, inexplicáveis por déficit sensorial ou motor;
- personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações e algumas características), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição e comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido à doença de Alzheimer, segundo

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL

→ **Critérios de demência foram preenchidos**, mais as seguintes características:

- a) Início insidioso (meses a anos).
- b) Clara história de perda cognitiva referida pelo informante.
- c) Déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:
- d) apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas;
- e) apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuo-espaciais ou função executiva.
- f) Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência de:
- g) DCV* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hiperintensidade de substância branca;
- h) Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;
- i) Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição
- j) Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental,

o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)* [Criteria for Alzheimer Disease–NIA-AA], endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11)

DCV (doença cardiovascular); AVC (acidente vascular cerebral); DFT (demência fronto temporal)

3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada. A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação. Devido à frequência, o hipotireoidismo deve ser pesquisado nos pacientes idosos.

Um exame de imagem cerebral – tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para a demência, como infarto cerebral, neoplasia e coleções de líquido extracerebral. O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica – incluindo a escala de avaliação clínica da demência (CDR, **Apêndice 2**) – (12, 13), rastreio cognitivo – testes cognitivos como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM, **Apêndice 1**) (14,15), exames laboratoriais – hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e alanino-aminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), vitamina B12, ácido fólico – sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM) (8).

Inexistem evidências suficientes que sustentem a indicação na prática clínica de uso dos seguintes exames (8,10,11): medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, tomografia computadorizada por emissão simples de fótons (*single photon emission computed tomography*), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoE para DA, eletroencefalograma, punção lombar, tomografia por emissão de pósitrons (*pósitron emission tomography*), marcadores genéticos para DA não listados acima, marcadores biológicos no líquor ou outros para DA e mutações da proteína Tau e mutações gênicas da DA em pacientes com demência fronto temporal.

A punção lombar deve ser procedida apenas nos casos de suspeita de câncer metastático, de infecção do sistema nervoso central (SNC) e em pacientes com sorologias séricas reativas para sífilis, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão e suspeita de vasculite do SNC.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência, porém, na prática clínica, não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1 PARA INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA):

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AAeABN.
- MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- Escala CDR =1 ou 2 (demência leve ou moderada);

TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, ALT/AST, creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

4.2 PARAMEMANTINA

4.2.1 Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase:

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN.
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.
- Escore na escala CDR= 2 (demência moderada).
- Escores no MEEM, entre 12 e 19, se escolaridade maior que 4 anos, ou entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos.

4.2.2 Memantina em monoterapia:

- Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:
- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN.
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

- Escore na escala CDR = 3 (demência grave).
- MEEM com escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

5.1 PARA INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (DONEPEZILA, GALANTAMINA E RIVASTIGMINA):

- Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento.
- Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão).
- Insuficiência ou arritmia cardíaca graves.
- Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.
- Demência de Alzheimer grave (CDR=3).
- Escores no MEEM <8 para sujeitos com escolaridade ≤ 4 anos de estudo.
- Escores no MEEM <12 para sujeitos com escolaridade > 4 anos de estudo.

Além dos citados acima, o uso de galantamina está contra indicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

5.2 PARAMEMANTINA

Serão excluídos os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Demência de Alzheimer de gravidade leve (CDR =1).
- Escores no MEEM <3 para sujeitos com escolaridade ≤ 4 anos de estudo.
- Escores no MEEM <5 para sujeitos com escolaridade > 4 anos de estudo.
- Incapacidade de adesão ao tratamento.
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a componente da fórmula.

5. TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. A conclusão geral das meta-

análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA é a de que os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica (16-22).

Uma das limitações do uso desses medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, dado que náusea e vômitos são muitas vezes intoleráveis. Para esse fim, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo para aplicação transdérmica (*patch*). Em uma análise de Lee e Sevigny (23), foi observado que pacientes de baixo peso eram particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrintestinais quando utilizavam a apresentação de cápsulas orais, mas não quando utilizavam o adesivo transdérmico. Em outro estudo (24), a tolerabilidade e a incidência de efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos que utilizaram a via oral e a via transdérmica, mas a preferência dos pacientes foi pela transdérmica. A revisão sistemática da Cochrane (18) evidenciou eficácia similar entre as formas de apresentação da rivastigmina, mas menos efeitos adversos com os adesivos transdérmicos.

A análise principal da eficácia e da segurança do medicamento considerou doses entre 6 mg/dia a 12 mg/dia de rivastigmina oral e 9,5 mg/dia de rivastigmina transdérmica comparadas com placebo. Assim, e conforme o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) nº 224 – Setembro/2016, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 31, de 20 de setembro de 2016, a rivastigmina adesivo transdérmico foi incorporada para tratamento da demência DA (25).

A atualização da literatura, deste Protocolo, também apontou para evidência de eficácia de memantina em monoterapia ou em combinação com inibidores da colinesterase (16,17,26-30). Além da degeneração do sistema colinérgico, a DA está também associada ao aumento da perda dos neurônios glutamérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutamérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo. A disfunção dos neurônios glutamérgicos aumenta as concentrações de glutamato, o que, por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Isso contribui para o dano cognitivo e oportuniza o outro tratamento para DA, que é o antagonista do receptor de NMDA – memantina. O Relatório de Recomendação da CONITEC nº 310 – Julho/2017, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 49, de 08 de novembro de 2017, recomendou a incorporação da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos de DA moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves

de DA. Apesar de a intensidade do efeito da memantina sobre os campos cognitivo, comportamentais e funcionais na DA ter sido pequeno, foi significativo e influenciou favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores (9).

Em relação a intervenções não farmacológicas, o exercício físico de qualquer modalidade demonstrou efeito benéfico sobre a cognição de pacientes com demência devido a DA, embora o número de estudos incluídos na meta-análise tenha sido pequeno e a heterogeneidade tenha sido muito grande entre eles, impedindo recomendações sobre qual tipo de exercício deveria ser feito (31).

Além disso, uma revisão sistemática das revisões sistemáticas que avaliaram o efeito de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas nas atividades de vida diária de indivíduos com demência demonstrou que intervenções diádicas (terapêuticas que envolviam o indivíduo com demência e seu cuidador em atividades amplamente definidas como psicossociais, estimulando atividades significativas de vida diária e fazendo adaptações ambientais) foram efetivas em minimizar o declínio funcional. A diferença de média estandardizada foi de 0,68 com intervalo de confiança entre 0,08 e 1,27, e a qualidade de evidência (segundo o GRADE) foi considerada baixa. Os estudos incluídos demonstraram grande heterogeneidade quanto aos tipos de intervenções e pobre detalhamento das técnicas utilizadas, tanto nas suas características como na frequência, intensidade e duração (16).

Outra revisão sistemática concluiu que a evidência em relação aos benefícios de treino e reabilitação cognitiva para pacientes com demência segue limitada, havendo necessidades de mais estudos com uma descrição mais clara das intervenções para se obter evidência mais definitiva (32). Uma outra revisão sistemática das revisões sistemáticas sobre o efeito de intervenções não farmacológicas no controle de sintomas psicológicos e comportamentais na demência, publicada mais recentemente, em 2017, demonstrou que técnicas de conduta comportamental, treino de habilidade de comunicação para cuidadores, cuidados centrados no indivíduo, mapeamento de cuidados necessários a pacientes com demência feitos com supervisão foram efetivos para agitação sintomática e grave de pacientes com demência.

Novamente a heterogeneidade dos tipos e características das intervenções e a descrição genérica das intervenções foram consideradas as limitações mais relevantes na avaliação dos estudos (33). Sendo assim, esses aspectos necessitam ser aprimorados para que intervenções não farmacológicas padronizadas, bem definidas e operacionalizadas, e, assim, reproduzíveis, sejam incorporadas às tecnologias de saúde usadas no tratamento das demências.

A efetividade de estatinas, compostos atenuantes de proteínas metálicas, latrepirdina, ômega 3, vitamina E, *ginseng*, agonistas PPAR- γ (rosiglitazona, pioglitazona, telmisartana), antagonistas histaminérgicos para o tratamento dos sintomas cognitivos, comportamentais ou na funcionalidade de indivíduos com DA não foi demonstrada nas meta-análises selecionadas

nesta nova revisão da literatura (34-41), assim como nenhum medicamento demonstrou maior evidência de eficácia nos problemas de sono em indivíduos com demência (42) ou no tratamento de epilepsia em pacientes com DA (43). Três estudos incluídos em uma meta-análise demonstraram efeito benéfico pequeno, mas significativo, do lítio na cognição de pacientes com DA, porém um número maior de estudos precisa ser feito para avaliar a efetividade deste medicamento nesta indicação (44).

6.1 FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina: cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL. Adesivos transdérmicos de 5 cm² contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24h e de 10 cm² contendo 18 mg de rivastigmina, percentual de liberação de 9,5 mg/24h.
- Memantina: comprimidos revestidos de 10 mg.

6.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Donepezila: iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.
- Galantamina: iniciar com 16 mg/dia por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de liberação prolongada, devem ser administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em caso de insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.
- Rivastigmina: iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 mg/dia e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. É desnecessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas, deve-se ter cautela em caso de insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).
- No uso de adesivos transdérmicos, inicia-se com a apresentação de 5 cm² e, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para 10 cm², que é a dose efetiva. Aplica-se um adesivo a cada 24 horas em um dos lados da parte superior do braço, do peito ou da parte superior ou inferior das costas. Pacientes

tratados com rivastigmina oral podem ser transferidos para o tratamento com adesivos transdérmicos da seguinte forma: pacientes que estão recebendo uma dose menor de 6 mg/dia de rivastigmina oral podem ser transferidos para a apresentação de 5 cm²; já os que estão recebendo uma dose de 6-12mg/dia de rivastigmina via oral podem ser diretamente transferidos para a apresentação de 10cm². Recomenda-se que a aplicação do primeiro adesivo seja feita um dia após a última dose oral.

- Memantina: iniciar com 5 mg/dia por via oral (1/2 comprimido), aumentar 5 mg/semana nas 3 semanas subsequentes até chegar à dose de 20 mg/dia (1 comprimido de 10 mg duas vezes por dia) na quarta semana e manter esta dose.

6.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

6.3.1 Para inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina)

O tratamento deve ser suspenso em quatro situações distintas:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, não se observando melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício).
- Mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício.
- De forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento os pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2.
- E em casos de intolerância ao medicamento, situação em que se pode substituir um medicamento por outro.

6.3.2 Paramemantina

O tratamento deve ser suspenso em três situações distintas:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício).
- Declínio dos escores do MEEM para menos de 3 pontos (escolaridade ≤ 4 anos de estudo), ou para menos de 5 pontos (escolaridade > 4 anos de estudo) nas reavaliações.
- E em casos de intolerância ao medicamento.

6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução na velocidade de progressão da doença.
- Melhora da memória e da atenção.

6. MONITORIZAÇÃO

Após 3 a 4 meses do início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após esse período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e aplicação do MEEM e da Escala CDR.

Os efeitos adversos mais comuns da donepezila incluem insônia, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares e fadiga. Menos comumente podem ocorrer cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Como a donepezila é metabolizada por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicamentos que elevam a quantidade das enzimas, como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, esses fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam a donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento da concentração de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. A quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam a donepezila, podendo piorar, assim, o perfil de seus efeitos adversos. A donepezila deve ser usada com cautela em indivíduos com a normalidade supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, com história de convulsão de asma ou DPOC e com risco de úlcera.

Os efeitos adversos mais comuns da galantamina incluem náusea, vômitos, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/TGP e AST/TGO).

A succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos. A galantamina deve ser usada com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de fármacos que atrasam a condução no nodo AS ou AV, com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Os efeitos mais comuns da rivastigmina incluem tontura, cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comum entepodemocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina,

úlceras gástricas ou duodenais e erupções cutâneas.

Os agentes anticolinérgicos podem reduzir seus efeitos. Outras interações significativas não foram observadas. A rivastigmina deve ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

Os efeitos adversos mais comuns da memantina incluem cefaleia, cansaço e tontura. Os menos frequentes incluem alucinações, alterações de marcha, anorexia, ansiedade, artralgia, bronquite, cistite, constipação, diarreia, confusão, dor lombar, edema periférico, hipertensão, hipertonía, infecção de trato respiratório, insônia, aumento da libido, náusea, queda, sonolência e vômitos.

7. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Para o diagnóstico da doença, os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em neurologia, geriatria ou psiquiatria, ou para atendimento por médico com treinamento na avaliação de quadros demenciais.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes, neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para dispensação dos medicamentos, é necessário relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos prescritos com suas respectivas posologias.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontramos medicamentos preconizados neste Protocolo.

8. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE-TER

Deve-se informar ao paciente, ou ao seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(4):459-509.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, costs and trends [acesso em 15/03/2017]. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
3. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitirini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.
4. Nitirini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in

- acomunity-dwellingBrazilianpopulation. *Alzheimer DisAssocDisord*.2004;18(4):241-6.
5. ChavesML,CamozzatoAL,GodinhoC,PiazenskiL,KayeJ.IncidenceofmildcognitiveimpairmentandAlzheimer diseaseinSouthern Brazil.*JGeriatrPsychiatryNeurol*. 2009;22(3):181-7.
 6. BoffMS,SekyiaFS,BottinoCMC.Revisõesistemáticasobreprevalênciadedemênciaentrepopulação brasileira.*RevMed (São Paulo)*. 2015;94(3):154-61.
 7. QuerfurthHW, LaFerlaFM.Alzheimer'sdisease.*NEnglJ Med*.2010;362(4):329-44.
 8. CaramelliP,TeixeiraAL,BuchpiegelCA,LeeHW,LivramentoJA,FernandezLL,etal.DiagnosisofAlzheimer'sdiseasein Brazil:Supplementaryexams.*Dement.neuropsychol*.. 2011;5(3):167-177.
 9. ComissãoNacionaldeIncorporaçãodeTecnologiasnoSUS.Memantinaparaotratamentodadoença de Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_memantina_Doenca-deAlzheimer_310_FINAL.pdf
 10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosisofdementiaduetoAlzheimer'sdisease: recommendationsfromtheNationalInstituteonAging-Alzheimer'sAssociationworkgroupsondiagnosticguidelinesforAlzheimer'sdisease.*Alzheimer'sDement*.2011;7(3):263-9.
 11. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, da Silva AB et al. *et al*. CritériosparaodiagnósticodedoençadeAlzheimer. *Dement&Neuropsychol*2011;5:5-10.
 12. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinicalscale for thestagingofdementia.*Br JPsychiatry*.1982;140:566-72.
 13. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validityoftheclinicaldementia rating scale for the detectionandstagingofdementia in Brazilianpatients. *AlzheimerDisAssocDisord*. 2007;21(3):210-7.
 14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mentalstate". A practicalmethod for gradingthecognitivestateofpatients fortheclinician.*JPsychiatrRes*. 1975;12(3):189-98.
 15. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental StateExamination: Review ofcutoffpointsadjustedforschoolinginalargeSouthernBraziliansample.*DementNeuropsychol*2010;4(1):35-41.
 16. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews.*BMJOpen*. 2016;6(4):e010767.
 17. StröhleA,SchmidtDK,SchultzF,FrickeN,StadenT,HellwegR,etalDrugandExerciseTreatmentofAlzheimerDiseaseandMildCognitiveImpairment:ASystematicReviewandMeta-

- Analysis of Effect on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(12):1234-49.
18. Birks JS, Grimley EJ. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 10;(4):CD001191.
 19. Zhang X, Shao J, Wei Y, Zhang H. Efficacy of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: An update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(4):7423-7430.
 20. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(8):1157-66.
 21. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):892-904.
 22. Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(1):101-109.
 23. Lee JH, Sevigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(1):58-62.
 24. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL, et al. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011;26(5):262-71.25.
 25. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 12/06/2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Rivastigmina_Alzheimer_final.pdf.
 26. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889-98.
 27. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2015; 36(9):1633-41.
 28. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123289.43.
 29. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a

- systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28; 18(5). pii: pyu115.
30. Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(9):863.e1-863.e8.
31. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2014; 26(1):9-18.
32. 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; (6):CD003260.
33. Abrahá, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, et al. Systematic review of systematic reviews of nonpharmacological interventions to treat behavioral disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-On Top series. *BMJ Open*. 2017; 7(3):e012759. 34. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (8):CD007514.
35. Sampson E, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD005380.
36. Chau S, Herrmann N, Ruthirakhan MT, Chen JJ, Lanctôt KL. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):CD009524.
37. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD009002.
38. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4:CD002854.
39. Wang Y, Yang G, Gong J, Lu F, Diao Q, Sun J, et al. Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16(5):529-36.
40. Cheng H, Shang Y, Jiang L, Shi TL, Wang L. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2016; 126(4):299-307.
41. Kubo M, Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis*. 2015; 48(3):667-71.

42. McCleery J, Cohen D, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD009178.
43. Liu J, Wang LN, Wu LY, Wang YP. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011922.
44. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48 (2):403-10

Anexo 3

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013.
DOENÇA DE ALZHEIMER

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.

Estudos de prevalência sugerem que, no ano 2000, o número de pessoas com DA nos Estados Unidos era de 4,5 milhões. A porcentagem de indivíduos com DA duplica, aproximadamente, em cada 5 anos de idade, a partir dos 60 anos, representando 1% aos 60 anos, e, em torno, de 30% aos 85 anos(1). Sem avanços no tratamento, a previsão do número de casos sintomáticos, nos EUA, é aumentar para 13,2 milhões, em 2050(2), sendo estimado um alto custo para o cuidado dos pacientes(3).

As taxas de incidência de DA têm mostrado grande variabilidade, desde 3,2 por 1.000 pessoas-ano, na Índia a 25,2, em Indianópolis, nos EUA (4,5). No Brasil, três estudos investigaram as prevalências e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais (6-8). A prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (6). A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo(7) e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul (8). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de, aproximadamente, 15 milhões de pessoas, a estimativa para demência é de 1,1 milhão.

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas

neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico corticobasal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) (9). A etiologia de DA permanece indefinida, embora o progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora B-amiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à super produção desta proteína (10, 11). Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente, a proteína tau hiperfosforilada e a ubiquitina foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta (10). Sabe-se que o alelo ε (4) do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de 3 vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homocigotas para o gene apresentam maior risco para a doença do que as não homocigotas. Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da E ApoE (4) são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral (12). O ritmo da investigação nesta área é rápido, e é provável que as direções destas pesquisas levem a tratamentos mais efetivos no futuro.

Embora não haja cura para DA, a descoberta de que é caracterizada por déficit colinérgico resultou no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos que aliviam os sintomas e, assim, no contexto de alguns países onde esta questão é extremamente relevante, retardam a transferência de idosos para clínicas (nursing homes) (13-15). Inibidores da acetilcolinesterase são a principal linha de tratamento da DA. Tratamento de curto prazo com estes agentes tem mostrado melhora da cognição e de outros sintomas nos pacientes com DA leve a moderada (16-19).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2) CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce
- G30.1 Doença de Alzheimer de início tardio
- G30.8 Outras formas de doença de Alzheimer

3) DIAGNÓSTICO

4) DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DA é de exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de

depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireoide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas.

Quadro1. [Elementos-chave dos] critérios para doença de Alzheimer segundo o National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)[Criteria for Alzheimer Disease–NINCDS-ADRDA]

DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de síndrome demencial; • <i>Deficit</i> sem 2 ou mais áreas da cognição; • Piora progressiva da memória e de outra função cognitiva; • Início entre os 40 e 90 anos de idade; e • Ausência de doenças sistêmicas que podem causar a Síndrome.
ACHADOS QUE SUSTENTAM DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Afasia, apraxia e agnosia progressivas (incluindo disfunção visoespacial); • Atividades de vida diária (AVDs) comprometidas e alteração comportamental; • História familiar; e • Achados inespecíficos (ou exames normais) de líquido cefalorraquidiano, eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio.
ACHADOS CONSISTENTES COM DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Platô no curso da progressão da doença. • Sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insônia, delírio, alucinações, problemas de controle comportamental, transtorno de sono e perda de peso). • Outras anormalidades neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha). • Convulsões na doença avançada. • TC normal para a idade.
AS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS REDUZEM MUITO A CHANCE DE DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Início súbito, apoplético; • Achado neurológico focal precoce no curso da doença; ou • Convulsões ou distúrbios da marcha precoces no curso da doença.
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DA POSSÍVEL
<p>Pode ser feito com base na síndrome demencial quando as seguintes condições são preenchidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausência de outros transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência; ou • Presença de achados atípicos no início, na apresentação ou no curso clínico. • Pode ser feito na presença de um segundo transtorno que possa levar à demência, mas que não seja a única causa provável de demência.

4.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo as diretrizes da Academia Americana de Neurologia (21), depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada. A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação. Devido à frequência, hipotireoidismo deve ser rastreado nos pacientes idosos.

Um exame de imagem cerebral – tomografia computadorizada(TC) ou ressonância magnética (RM) – é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para demência, como infarto cerebral, neoplasia, coleções de líquido extracerebral. O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica (incluindo a escala de avaliação clínica da demência –CDR (22,23), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o Mini Exame do Estado Mental-MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos (sódio e potássio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologiasérica parasifilis (VDRL) e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Até o momento não há evidências suficientes que sustentem a indicação de uso dos seguintes testes (21): medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, SPECT (tomografia computadorizada por emissão simples defótons), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoEparaDA, EEG, punção lombar (exceto na presença de câncer metastático, suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), sorologia sérica para sífilis reativa, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunosupressão, suspeita de vasculite do SNC), PET (tomografia por emissão de pósitrons), marcadores genéticos para DA não listados, acima, marcadores biológicos no líquido ou outros para DA, mutações da proteína tau em pacientes com demência fronto temporal, mutações gênicas da DA em pacientes com demênciafrontotemporal. O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência. Biópsia não é recomendada para diagnóstico

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos, neste Protocolo de tratamento, pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) *Criteria for Alzheimer Disease – NINCDS-ADRDA20* (ver Quadro 1);
- MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade; Escala CDR1 ou 2(demência leve ou moderada); e TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para sífilis(VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos, deste Protocolo de tratamento, pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;
- Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);
- Insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou
- Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.
- Além dos citados, o uso de galantamina está contra indicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.

O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Desde a introdução do primeiro inibidor da acetilcolinesterase, os fármacos colinérgicos donepezila, galantamina e rivastigmina são considerados os de primeira linha, estando todos eles recomendados para o tratamento da DA leve a moderada.

O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica e máreas relevantes do cérebro. É sabido, há muitos anos, que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da DA avançada e, em particular, contribui para os déficits característicos da cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram experimentadas como tratamento para a DA, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns compostos foram muito efêmeros em seus efeitos terapêuticos, e um problema comum e previsível foi a incidência de efeitos adversos devido à ação colinérgica periférica.

Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo. Para serem úteis, tais fármacos, devem cruzar a barreira hemato-encefálica para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro. O primeiro dos inibidores a ser comercializado para o tratamento da DA foi tacrina. Embora tenha se mostrado efetiva em ensaios clínicos (24), tem uma alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios, tendo já sido superada por fármacos mais novos.

As donepezila, rivastigmina e galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida. Adonepezilatemmeia – vida mais longa, sendo a administração feita 1 vez ao dia.

A DA provoca comprometimento cognitivo, do comportamento e das atividades de vida diária, podendo ocasionar estresse ao cuidador. Estas alterações são o alvo do tratamento (25). O efeito comprovado destes medicamentos é o de modificar as manifestações da DA. Revisões da *Cochrane Collaboration* de cada um dos inibidores da colinesterase já foram completadas e publicadas (26-28). Nestas revisões, todas as evidências disponíveis, publicadas e não publicadas relatando os estudos dos inibidores, foram identificadas, avaliadas e descritas. Há vinte e três estudos com donepezila (5.272 pacientes randomizados), nove com rivastigmina (3.449 pacientes randomizados) e nove com galantamina (5.194 pacientes randomizados). O objetivo da maioria destes estudos é avaliar a eficácia e a tolerabilidade do inibidor da colinesterase detectando diferenças entre

ataxa de deterioração da função cognitiva entre os grupos tratados e placebo ao longo de 3 ou 6 meses. A função cognitiva é geralmente avaliada pelas medidas da ADAS-Cog (a subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer de Doenças Associadas *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*) (29) ou do Mini Exame do Estado Mental – MEEM (30, 31).

O diagnóstico de DA, de acordo com os critérios-padrão do *National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association-NINCDS-ADRDA* (20), é o DSM-III R (32) leve a moderado, geralmente definido por Mini Exame do Estado Mental entre 10 ou 11 e 24 ou 26. Há 2 estudos de pacientes com doenças mais graves (MEEM 5 a 17) e 1 com mais doença leve. A maioria dos estudos é patrocinada por companhias farmacêuticas que fabricam e comercializam os medicamentos.

As revisões chegam a conclusões similares: em certas doses testadas, nas mais altas do que nas mais baixas, os inibidores da colinesterase mostram maior eficácia sobre a função cognitiva, atividades de vida diária, comportamento e estado clínico global comparada à do placebo bem como mais efeitos adversos, como náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal, associados com o inibidor da colinesterase do que com o placebo. Um período de escalonamento de dose de aproximadamente 3 meses é necessário para desenvolver tolerância e minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase foram, em geral, bem tolerados (25, 33-36).

Comparados com placebo, os inibidores da colinesterase revelaram efeitos consistentes nos domínios da cognição e avaliação global, mas a estimativa resumida mostrou pequenos tamanhos de efeito. Desfechos nos domínios de comportamento e de qualidade de vida foram menos frequentemente avaliados e indicaram efeitos menos consistentes (37-40). A maioria dos estudos avaliou os desfechos cognitivos com a escala ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale*) de 70 pontos e mostrou diferenças significativas de 1, 5 a 3, 9 pontos a favor dos inibidores da colinesterase. Apenas 46% dos ensaios clínicos randomizados discutiram a significância clínica dos seus resultados, sendo que a maioria das medidas de significância clínica era baseada em opinião (40).

A revisão encomendada pelo *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* (41) a respeito dos efeitos dos inibidores da colinesterase sobre a cognição, qualidade de vida e efeitos adversos em pacientes com DA leve, moderada e grave, com o objetivo de fornecer critérios clínicos para a Inglaterra (40), concluiu que os 3 inibidores em doses mais elevadas mostraram benefício na função cognitiva, mas os efeitos do tratamento eram pequenos, na faixa de 3 a 4 pontos na escala ADAS-cog de 70 pontos (29).

A conclusão geral das revisões sistemáticas, mesmo considerando as limitações e os tamanhos de efeito, é a de que, para o tratamento da DA, os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primeiramente nos domínios cognitivos e na função global, sendo indicados em demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.

Uma das limitações do uso destes medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, em que náusea e vômitos são muitas vezes limitantes. Para este fim, foi desenvolvido o sistema de aplicação transdérmico através de patch. Em uma análise de Lee JH e Sevigny J (42) foi observado que pacientes de baixo peso eram particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrointestinais quando utilizavam a apresentação de cápsulas orais, mas não quando utilizavam patch. Em outro estudo (43), a tolerabilidade e incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que

utilizaram via oral e transdérmica, mas a preferência dos pacientes foi pela via transdérmica. Outros estudos também demonstraram semelhança entre as vias de administração (44), não sendo recomendado neste Protocolo.

A adição de memantina ao tratamento com rivastigmina transdérmico foi também avaliada em um ensaio clínico randomizado e demonstrou ausência de benefício (45). De maneira semelhante a rosiglitazona, que também foi testada como terapia aditiva e foi ineficaz (46). Outro estudo avaliou pacientes com demência moderada a grave avaliando a efetividade de donepezila com ou sem memantina (47). Apesar de uma diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos, esta diferença não foi clinicamente relevante (inferior a 2 pontos no MEEM). Pacientes com doença moderada a grave foram também avaliados em outro estudo que comparou donepezila nas doses de 10 mg e 23 mg, não sendo demonstrada diferença entre os grupos em eficácia com mais eventos adversos no grupo de alta dose (48).

Suplementação de vitamina B e ácido fólico foram também avaliados no tratamento de pacientes com demência baseados na hipótese de que a redução da homocisteína poderia se associar a redução da progressão. No estudo de Kwoke, colaboradores (49), esta suplementação não se associou a qualquer benefício.

O uso de antipsicóticos foi avaliado no estudo CATIE-AD (50). Os 3 medicamentos avaliados – o lanzapina, quetiapina e risperidona – se associaram piorando o declínio cognitivo.

A terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopáusicas foi avaliada e um estudo incluindo 43 mulheres com doença de Alzheimer leve a moderada. A taxa de interrupção precoce e perda de seguimento atingiu 49%, não tendo o artigo validade interna (51).

Considerando que a hipovitaminose D se associa ao desenvolvimento de demência, reposição desta vitamina juntamente com terapia insulínica foi avaliada em um estudo com pacientes com demência leve a moderada(52). Não foi observado benefício da terapia em relação a placebo.

O modafinil foi avaliado em um ensaio clínico para o tratamento da apatia em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada(53). Não foram observadas diferenças entre o grupo ativo e o grupo placebo. Também a doxiciclina e rifampicina demonstraram ausência de efeito e um outro ensaio clínico randomizado (54).

Meta-análise de ginkgobiloba no tratamento de doença de Alzheimer, que inclui 5 estudos e 819 pacientes, demonstrou ausência de efeito sobre o Mini Mental e sobre o ADAS-cog(55).

FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina: cápsulas de 1, 5; 3; 4, 5 e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Donepezila:** Iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.
- **Galantamina:** Iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de

7.1 TEMPO DE TRATAMENTO-CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

Somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2. O tratamento deve ser suspenso em três situações distintas(56): Após 3-4 meses do

início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício); mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício; e em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução na velocidade de progressão da doença;
- Melhora da memória e da atenção.

3. MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses, após o início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após esse período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e realização do MEEM e da Escala CDR.

Donepezila

Os efeitos adversos mais comuns são insônia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares e fadiga. Menos comumente podem ocorrer cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Como a donepezila é metabolizada por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicamentos que elevam a quantidade destas enzimas, como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, estes fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento das concentrações de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. Quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam donepezila e podem piorar o perfil de efeitos adversos.

A donepezila deve ser usada com cautela em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, com história de convulsão de asma ou DPOC e com risco de úlcera.

Galantamina

Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatas e alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/AST). Succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos. Galantamina deve ser usada com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de fármacos que atrasam a condução no nodo AS ou AV, com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Rivastigmina

Os efeitos mais comuns são tontura, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comumente podem ocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica e duodenal e erupções cutâneas.

Os agentes anticolinérgicos podem reduzir seu efeito. Outras interações significativas não foram observadas. A rivastigmina deve ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

3. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em Neurologia, Geriatria ou Psiquiatria, para diagnóstico da doença, que, também, pode ser feito por médico com treinamento na avaliação de demências.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes, neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e adequação de uso dos medicamentos.

Para dispensação dos medicamentos, é necessário relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos empregados.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados, neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jorm AF. Cross national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;240(4-5):218-22.

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003; 60(8):1119-22.
2. AW, BW. Health economical aspects of Alzheimer disease and its treatment. 2001:189-93.
3. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology.* 2001;57(6):985-9.
4. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA.* 2001;285(6):739-47.
5. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.
6. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18(4):241-6.
7. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(3):181-7.
8. Paul T, Costa J, T. Franklin Williams, Marilyn S. Albert, Nelson M. Butters,

- Marshal F. Folstein, Sid Gilman, Barry J. Gurland, Lisa P. Gwyther AH, et al. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias 1996.
9. PJW. Genesis of Alzheimer's disease. *NEUROLOGY*. 1997.
 10. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science*. 1997; 275(5300):630-1.
 11. G McKeitha CMMb, Simon Love stonec, Gordon Wilcockdefg, Martin Rossordefg, Harry Caytondefg, Ian Ragandefg, SHumphriesihkl, D.J Betterridgeihkl, P.N Durringtonj, D.J Galtonihkl, PNichollshikl. Apolipo protein Egeno typingin Alzheimer's disease. *LANCET*. 1996;347(9017):1775-6.
 12. Hake AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinicalspecialist in the trenches. *SeminNeurol*. 2002; 22(1):71-4.
 13. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (anevidence-basedreview). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1154-66.
 14. Fillit H, Cummings J. Practice guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in a managed care setting: Part II Pharmacologic therapy. Alzheimer's Disease (AD) Managed Care Advisory Council. *Manag Care Interface*. 2000; 13(1):51-6.
 15. Doody RS. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1999;45Suppl 1:23-32.
 16. Birks JGE, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst*. 2000.
 17. Lilienfeld S. Galantamine -a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2002; 8(2):159-76.
 18. Tariot P. Current status and new development with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001; 2(12):2027-49.
 19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
 20. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (anevidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
 21. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
 22. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-7.
 23. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Schneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrin trials. Dementia Trialists' Collaboration. *JAMA*. 1998; 280(20):1777-82.
 24. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Forciea MA, Hopkins R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):370-8.
 25. MT. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2000.
 26. Birks J, R J H. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2006.

27. Loy C, L. S. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. 2006.
28. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141(11):1356-64.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.
30. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):777-81.
31. Washington DC. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 1987.
32. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(9):852-7.
33. PCW, CMC. A double-blind, placebo-controlled, multi center study of tacrina for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994.
34. Agid Y, Dubois B, Anad R, G G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res*. 1998:837-45.
35. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004; 363(9427):2105-15.
36. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148(5):379-97.
37. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005; 331(7512):321-7.
38. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(3):536-46.
39. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(1):17-28.
40. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the Alzheimer's disease (amended). 2006.
41. Lee JH, Sevigny J. Effect of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011; 25(1):58-62.
42. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobart Vázquez AL, et al. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011; 26(5):262-71.
43. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; 26(1):65-71.
44. Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS, et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(7):1375-83.
45. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-

- moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):592-606.
46. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893-903.
47. Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, Sun Y, Moline M, Mackell J. Efficacy and safety of donepezil 23 mg versus donepezil 10 mg for moderate-to-severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis in patients already taking or not taking concomitant memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):164-73.
48. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr*. 2011;30(3):297-302.
49. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):831-9.
50. Wharton W, Baker LD, Gleason CE, Dowling M, Barnett JH, Johnson S, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):495-505.
51. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):477-84.
52. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):796-801.
53. Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, Guyatt G, Group DS. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the D-ARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(5):463-70.
54. Yang Z, Li WJ, Huang T, Chen JM, Zhang X. Meta-analysis of Ginkgo biloba extract for the treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2011;6(15):1125-9.
55. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(3):351-69.
- 56.

Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (20) (Quadro 1). Exames físico e neurológico cuidadosos acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os deficits de memória, de linguagem e visoespaciais devem ser realizados. Outros sintomas cognitivos e não cognitivos são fundamentais na avaliação do paciente com suspeita de demência.