

Tratamento da doença de Alzheimer

*Francisco de Assis Carvalho do Vale¹, Ylmar Corrêa Neto²,
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci³, João Carlos Barbosa Machado⁴,
Delson José da Silva⁵, Nasser Allam⁶, Márcio Luiz Figueredo Balthazar⁷*

Resumo – Esse texto apresenta as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), por intermédio do seu Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE), para o tratamento da doença de Alzheimer no Brasil. Trata-se de uma revisão ampliada das recomendações publicadas em 2005. Os autores realizaram uma busca de artigos publicados a partir de 2005 nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Os estudos foram categorizados em quatro classes e as evidências em quatro níveis, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008. As recomendações terapêuticas referem-se à fase demencial da doença de Alzheimer. Apresentam-se recomendações para: farmacoterapia dos transtornos cognitivos, incluindo inibidores da acetilcolinesterase (IACHe), memantina e outros fármacos e substâncias; farmacoterapia dos sintomas comportamentais e psicológicos (SCPD), incluindo antipsicóticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, IACHe, memantina e outros fármacos e substâncias; e tratamento não farmacológico dos transtornos cognitivos e dos SCPD.

Palavras-chave: Alzheimer, tratamento, recomendações, demência.

Introdução

A Academia Brasileira de Neurologia, por intermédio do seu Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE-ABN), publicou em 2005 um conjunto de recomendações e sugestões para o tratamento da doença de Alzheimer (DA).¹ O presente texto trata-se de uma revisão dessas recomendações embasada na literatura recente, e é parte de um trabalho consensual envolvendo um grupo multidisciplinar de profissionais, novamente coordenado pelo DCNCE-ABN.

Os autores realizaram uma busca de artigos publicados a partir de 2005 nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Para a busca, o tema foi dividido em vários tópicos: inibidores da acetilcolinesterase (IACHe) e memantina para o tratamento dos transtornos cognitivos e dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD); outros fármacos para os transtornos cognitivos (extrato de *Ginkgo biloba*, selegilina, vitamina E, antiinflamatórios não esteroidais, estatinas, estrógenos, ômega 3, vitaminas B, ácido fólico); fármacos psicotrópicos para os

SCPD (antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes); tratamento não farmacológico para o comprometimento cognitivo e para os SCPD (reabilitação/reforço/treinamento cognitivo, programas psicoeducativos e treinamentos para os cuidadores, atividade física, outras estratégias de terapia ocupacional, musicoterapia, fisioterapia e fonoaudiologia).

Os estudos foram categorizados em quatro classes e as evidências em quatro níveis, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008, sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.^{2,3} O texto produzido com as recomendações foi então apresentado a uma plenária com profissionais de diversas áreas (Neurologia, Psiquiatria, Geriatria, Neuropsicologia, e Fonoaudiologia) para discussão e consenso.

Em abril deste ano de 2011, um grupo de trabalho do Instituto Nacional do Envelhecimento e da Associação de Alzheimer americanos publicou recomendações para o diagnóstico da demência da DA⁴ consistindo numa revisão dos critérios diagnósticos de DA publicados em 1984.⁵

¹Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Medicina (DMed), São Carlos SP, Brasil; ²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Departamento de Clínica Médica, Florianópolis SC, Brasil; ³Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Setor de Neurologia do Comportamento - Escola Paulista de Medicina, São Paulo SP, Brasil; ⁴Aurus IEPE - Instituto de Ensino e Pesquisa do Envelhecimento de Belo Horizonte. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Serviço de Medicina Geriátrica do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte BH, Brasil; ⁵Núcleo de Neurociências do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG). Instituto Integrado de Neurociências (IINEURO), Goiânia GO, Brasil; ⁶Universidade de Brasília (UnB), Laboratório de Neurociências e Comportamento, Brasília DF, Brasil; ⁷Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

Francisco A.C. Vale – Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) / Departamento de Medicina (DMed) - Rod. Washington Luís, Km 235 (SP-310) 13565-905 São Carlos SP - Brasil.

Aquele grupo publicou simultaneamente recomendações para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve devido a DA⁶ e recomendações para efeito de pesquisa de critérios relacionados à fase denominada “pré-clínica” da DA.⁷ As recomendações para o tratamento da DA ora apresentados pela ABN referem-se à fase demencial da doença, uma vez que os estudos considerados foram baseados na definição de DA provável dos critérios de 1984.

O texto apresenta-se dividido em (I) tratamento dos transtornos cognitivos e (II) tratamento dos SCPD, ambos incluindo farmacoterapia e terapias não farmacológicas. Quanto às recomendações relacionadas a farmacoterapia, deve-se atentar que são baseadas nos estudos científicos cabendo ao médico prescritor observar a aprovação do fármaco pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários: <ol style="list-style-type: none"> a. Objetivos principais claramente definidos. b. Alocação oculta claramente definida. c. Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos. d. Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés. e. Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz). 2. Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão. 3. A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
Classe III.	Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
Classe IV.	Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

*Note que números 1 a 3 na Classe I e são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

Tabela 2. Níveis de evidência.

- | | |
|-----------|--|
| A. | Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*. |
| B. | Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes)*. |
| C. | Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível C requer pelo menos um estudo Classe II, ou dois estudos Classe III consistentes)*. |
| U. | Dados insuficientes ou conflitantes: tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado. |

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

Tratamento dos transtornos cognitivos

Farmacoterapia

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (IACHE)

Na DA ocorrem alterações em diferentes pontos das vias colinérgicas. De um modo relativamente precoce há acometimento e perda neuronal no *nucleus basalis* de Meynert, o que leva perda de colina-acetil-transferase (ChAT) e conseqüente redução na capacidade de síntese da acetilcolina (ACh). Adicionalmente, e já nas fases iniciais da DA, ocorre perda de receptores nicotínicos.⁸ O resultado final é uma redução na atividade colinérgica. Considerando as evidências experimentais referidas acima, pode-se pensar na possibilidade de que parte dos sintomas da DA decorra deste déficit, e que, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica.

Um modo possível de tratar este déficit é inibir a degradação da ACh, de modo que a menor quantidade de neurotransmissor produzida seja utilizada de modo mais eficiente. Tentativas neste sentido datam de mais de três décadas,⁹ com o uso de fisostigmina. Foi observada melhora na memória, mas o uso crônico da droga tornou-se inviável por dois motivos: a meia vida curta implica em administração frequente e sua ação periférica leva a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Investigações posteriores mostraram que outro inibidor das colinesterases, a tetrahydroaminoacridina (tacrina), poderia trazer melhora a pacientes com DA.¹⁰ Aprovada pelas agências reguladoras, esta foi a primeira droga a ser usada em larga escala para o tratamento da DA, porém, apesar das vantagens sobre a fisostigmina, a tacrina requer quatro administrações diárias e pode levar a alteração das enzimas hepáticas em 30 a 40% dos pacientes. Esta é uma droga que caiu em desuso com o advento de novos IACHes. Além da tacrina, no Brasil estão aprovados para tratamento da DA leve a moderada a rivastigmina, donepezila e galantamina.

A rivastigmina é um carbamato que inibe de modo irreversível a AChE. Esta droga inibe também a butiril-colinesterase, porém a relevância clínica desta ação não está clara. Sua meia vida plasmática é curta, em torno de uma hora, mas a inibição da enzima persiste por em torno de 10 a 12 horas. Por sua meia vida curta a droga é administrada duas vezes ao dia, de manhã e à noite na formulação oral. Mais recentemente foi lançada uma formulação transdérmica de liberação lenta, que é administrada uma vez ao dia. A maior parte da droga é metabolizada pela própria AChE e excretada por via renal. Estudos duplo-cego, controlados com placebo em larga escala demonstraram a superioridade desta droga em comparação com placebo.¹¹

A donepezila é uma piperidina, basicamente metabolizada pelo fígado, com uma longa meia vida (em torno de 70 horas), que necessita uma única administração, à noite.

Estudos duplo-cego, controlados com placebo em larga escala mostraram a eficácia desta medicação em comparação com placebo.¹²

A galantamina é um fenantreno com meia vida plasmática de em torno de 7 horas, que é em parte metabolizada pelo fígado e em parte excretada diretamente pelos rins. Uma diferença da galantamina em comparação com outros IACHes é que esta droga tem ação moduladora sobre os receptores nicotínicos, porém sua relevância clínica não está clara. Estudos duplo-cego, controlados com placebo mostraram sua superioridade em comparação com placebo.¹³

Teoricamente a resposta esperada para um inibidor de AChE é uma melhora sintomática inicial, que será perdida com a progressão da DA, mas há evidência de que estas drogas podem estabilizar parcialmente esta progressão, de modo que a evolução será mais lenta. Os efeitos, em geral, são modestos mas significativos, e foram demonstrados para a cognição, comportamento e funcionalidade. Existem poucos estudos especificamente planejados para comparar os inibidores entre si, e os resultados são conflitantes ou não mostram diferença entre as três drogas.¹⁴ Do mesmo modo, não está clara a superioridade de um dos inibidores sobre os outros em relação a efeitos colaterais. Comparação de diferentes estudos, com todas as limitações que este método de análise apresenta, parece indicar uma tolerabilidade ligeiramente maior para a donepezila em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia).¹⁵ Não existem estudos comparativos incluindo a apresentação transdérmica da rivastigmina, a qual está associada a menos efeitos colaterais que a apresentação oral.¹⁶ Alguns princípios gerais devem ser lembrados em relação aos IACHes: sempre iniciar com dose mínima, aumentar as doses preferencialmente a intervalos de 4 semanas, esperar um período mínimo de 2 meses com dose estável para avaliar a possível resposta. As doses iniciais e de manutenção estão indicadas na tabela. A resposta, em geral é modesta e um significativo contingente de pacientes não apresenta resposta alguma. A resposta inicial pode ser perdida e, neste caso, é possível tentar outro IACHe, já que a perda de resposta a um não significa, necessariamente, que o mesmo aconteceu para os demais.

Recomendações – O uso de inibidores da colinesterase é eficaz para a doença de Alzheimer leve a moderada (nível de evidência A).

IACHe na DA grave – Os estudos que levaram à aprovação dos IACHes para a DA, tipicamente, incluíram pessoas com DA leve a moderada. Em princípio com a perda de neurônios colinérgicos a chance de resposta diminui, mas algum efeito não pode ser excluído. Um estudo controla-

Tabela 3. Posologia dos inibidores de colinesterase.

Fármaco	Via de administração	Dose diária inicial	Dose diária de manutenção	Doses por dia
Donepezila	Oral	5 mg	5-10 mg	uma
Galantamina	Oral	8 mg	16-24 mg	uma
Rivastigmina	Oral	3 mg	6-12 mg	duas
	Transdérmica*	4,6 mg	9,5 mg	uma

*Nível de evidência B.

do com galantamina em idosos institucionalizados com DA na fase grave (definida por MEEM entre 5 e 12) mostrou diferença a favor da droga para a avaliação cognitiva, mas não para atividades da vida diária.¹⁷ Uma análise retrospectiva do efeito da rivastigmina transdérmica ou em cápsulas, em um estudo controlado, mostrou que pessoas com DA grave (definida como MEEM com escore variando entre 7 e 12), apresentaram resultado significativamente melhor, em comparação com o placebo, para cognição, atividades da vida diária e impressão clínica global.¹⁸ Três estudos controlados com donepezila em DA grave mostraram resultado significativamente melhor para o grupo tratado, em comparação com placebo, para a cognição, atividades de vida diária e avaliação global.¹⁹ A donepezila está aprovada para a DA moderada a moderadamente grave. Para os outros dois IChE, a prescrição nesta fase, apesar das evidências dos ensaios clínicos, é fora de bula no nosso país pois ainda não houve aprovação pelas agências reguladoras.

Recomendações – O uso de inibidores da colinesterase é eficaz na DA grave (nível A).

MEMANTINA

A memantina é um antagonista não competitivo de moderada afinidade de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) do glutamato, e assim promove uma redução da excitotoxicidade neuronal patológica induzida por esse neurotransmissor e mediada pelo cálcio. É possível que também facilite a neurotransmissão e a neuroplasticidade. A absorção oral é completa e a meia-vida longa (60-80h). Tem uma ligação moderada a proteínas plasmáticas (45%). A metabolização é mínima no sistema CYP450 e a excreção é renal, (57-82% inalterada). A posologia recomendada é iniciar-se com 5 mg/dia, escalonando-se até 20 mg/dia (Tabela 4). Como a sua eliminação é renal e praticamente não utiliza o sistema do citocromo P450 hepático, há pouca interação com outros fármacos. Parece também não interferir com o metabolismo dos IChE. Apresenta boa tolerabilidade, os efeitos adversos mais frequentes sendo agitação, diarreia, insônia, desorientação, alucinações, tontura, cefaléia, cansaço, ansiedade, hipertonia e vômito.²⁰ Foi

Tabela 4. Posologia da memantina

Via de administração	Oral
Doses por dia	Duas (dose única diária nas primeiras duas semanas)
Dose inicial diária	5 mg
Escalonamento da dose	Cada 1-2 semanas
Dose máxima diária	20 mg
Administração com alimento	Não necessária

liberada para utilização em pessoas com doença de Alzheimer moderada a avançada no nosso país em 2004.

Memantina na DA moderada a grave – Dois ensaios clínicos aleatorizados controlados foram decisivos para a liberação de memantina pelos órgãos reguladores dos Estados Unidos, de alguns países da Europa e do nosso país. Esses estudos demonstraram eficácia clínica, ainda que leve, e tolerabilidade da memantina em pessoas com doença de Alzheimer moderada a grave, utilizada isoladamente²¹ ou associada a donepezila.²²

Uma meta-análise de seis ensaios clínicos concluiu que a memantina apresenta eficácia clínica em termos de cognição, comportamento e funcionalidade, e boa tolerabilidade em pessoas com DA moderada a grave.²³

Um coorte prospectivo demonstrou que a associação de IChE com memantina é mais eficaz em alentecer o declínio cognitivo e funcional de pessoas com DA moderada a grave que monoterapia com IChE ou nenhuma farmacoterapia.²⁴ Há uma base racional para a associação de memantina com IChE, uma vez que os mecanismos de ação são completamente diferentes e a memantina parece não interferir com o metabolismo dos IChE.^{20,25,26}

Um coorte prospectivo de seis anos demonstrou que a memantina isoladamente ou associada a um IChE apresenta eficácia quanto a funcionalidade mas não à cognição em pessoas com DA moderada a grave.²⁷ Uma revisão recente da concluiu que a memantina apresenta uma discreta eficácia em cognição e funcionalidade, e boa tolerabilidade, em pessoas com DA moderada a grave.²⁸

Recomendações – O uso de memantina, isoladamente ou associada a IChE, é eficaz em pessoas com DA moderada a grave (nível A).

Memantina na DA leve a moderada – Tem sido realizados diversos ensaios clínicos em pessoas com DA leve a moderada com memantina isoladamente ou associada a um IChE e os resultados são conflitantes.

Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em pessoas com DA leve a moderada demonstrou que o uso de memantina isoladamente resultou em desfechos significativamente melhores em medidas de cognição, estado global e comportamento.²⁹ Um outro ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em pessoas com DA leve a moderada utilizando um IChE (donepezila, galantamina ou rivastigmina) demonstrou que a memantina não foi superior ao placebo em medidas de cognição, comportamento e funcionalidade.³⁰

Uma meta-análise de seis ensaios clínicos concluiu que a memantina apresentou efeitos homogêneos e significativos sobre medidas de avaliação global e cognição,³¹ mas foram apontadas sérias falhas metodológicas, contestando seus resultados, e ressaltando que dois de seus autores eram funcionários do patrocinador do estudo.^{32,33}

Um estudo de coorte concluiu que a associação de memantina a IChE em pessoas com DA leve pode ser prejudicial para a cognição global.³⁴

Em conclusão: a memantina apresenta eficácia clínica, ainda que discreta, isoladamente ou associada a IChE, em pessoas com DA moderada a grave; os dados relativos à eficácia clínica da memantina, isoladamente ou associada a IChE, em pessoas com DA leve a moderada são muito conflitantes até o presente; a memantina apresenta boa tolerabilidade e segurança em qualquer fase da DA.

Recomendações – No presente, não há respaldo na literatura científica para o uso de memantina, isoladamente ou associada a IChE, nos estágios iniciais da DA (nível U).

OUTROS FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

Ginkgo biloba – O extrato EGb 761 de *Ginkgo biloba* contém princípios ativos que promovem o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de redução de radicais livres no tecido nervoso.³⁵ Em modelos laboratoriais sua ação foi associada com mecanismos patológicos da DA, tais como agregação e toxicidade amilóide, disfunção mitocondrial, resistência a insulina e lesão oxidativa.^{35,36} Os efeitos da EGb761 em idosos com cognição preservada foram de melhora objetiva na velocidade de processamento cogniti-

vo, além de impressão subjetiva de melhora da memória.³⁷ Apesar disso, de acordo com uma revisão recente de 36 ensaios clínicos aleatorizados dos quais nove com duração de pelo menos seis meses (2016 pacientes), os benefícios do EGb761 para o tratamento do comprometimento cognitivo e da demência da DA foram incertos e inconsistentes.³⁸ De acordo com resultados de alguns estudos multicêntricos, o EGb também não foi eficaz nas prevenções do declínio cognitivo e da demência da DA.³⁹⁻⁴¹

Vitamina E (alfa-tocoferol) – Considerando as evidências de que o estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese da demência da DA, a utilização de medidas antioxidantes parece ter um lugar no tratamento.⁴² Um extenso estudo de coorte prospectivo populacional mostrou redução do risco da demência da DA pela ingestão alimentar de vitamina E.⁴³ O benefício do tratamento com o uso de dose elevada (2000 UI/dia) de vitamina E foi inicialmente demonstrado,⁴⁴ mas não confirmado em estudo posterior realizado com indivíduos com comprometimento cognitivo leve - forma amnésica.⁴⁵ Uma revisão sistemática recente concluiu, no entanto, que os dados para sua utilização no tratamento do comprometimento cognitivo leve e da demência da DA são insuficientes.⁴⁶ Além disso, amplo estudo de meta-análise mostrou que grupos diversos (adultos, idosos, saudáveis, portadores de doenças diversas) sob tratamento com doses variadas de vitamina E, apresentaram riscos maiores de mortalidade decorrente de todas as causas, relacionados a doses mais elevadas em comparação a doses mais baixas dessa vitamina, tendo como referência grupos-controle. Concluiu-se que doses superiores a 400 UI/dia devem ser evitadas até que novas evidências de eficácia sejam documentadas, baseadas em ensaios clínicos adequadamente conduzidos.⁴⁷ Por consequência, notou-se uma redução significativa na prescrição médica de vitamina E para o tratamento da demência na DA.⁴⁸

Selegilina (L-deprenil) – Apenas um estudo com metodologia aceitável mostrou algum benefício,⁴⁴ embora com uma relação risco-benefício pouco favorável. Por outro lado, extensa revisão de meta-análise não evidenciou benefício apreciável.⁴⁹

Ômega 3 – Estudos epidemiológicos e laboratoriais sugerem um efeito protetor da dieta rica em peixes e ácidos graxos, como por exemplo, ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentenoíco, para a demência da DA. Efeitos positivos sobre o peso e apetite foram demonstrados em um único estudo com pacientes com demência leve da DA.⁵⁰ Não há, entretanto, no presente evidências que suportem o uso de suplementação nutricional com ômega 3 para a prevenção de comprometimento cognitivo ou demência ou para a melhora dos sintomas neuropsiquiátricos associados com a demência.⁵¹⁻⁵³

Redutores de homocisteína – Níveis elevados de homocisteína no sangue podem ser encontrados na DA. A hiperhomocisteinemia pode contribuir com a fisiopatologia da doença por mecanismos vasculares e efeitos neurotóxicos diretos. Mesmo na ausência de deficiência vitamínica, é possível reduzir os níveis de homocisteína por meio da administração de suplementação de altas doses de ácido fólico e vitaminas B6 e B12. Estudos preliminares com altas doses de vitaminas, contudo, não reduziram o declínio cognitivo em indivíduos com demência leve a moderada da DA.^{54,55} Revisões sobre o uso de ácido fólico com ou sem vitamina B12 para idosos saudáveis ou com demência concluíram não haver, no presente, evidências consistentes para a indicação de ambas as suplementações. Novos estudos de longo prazo são aguardados.^{53,56}

Estrogênio – Os efeitos fisiológicos do estrogênio e dados epidemiológicos sugeriram seu uso como potencialmente favorável. Entretanto, não há evidências clínicas suficientes para que a terapia de reposição hormonal em qualquer idade possa ser considerada como fator protetor para a demência da DA. Além disso, considerando os efeitos adversos demonstrados, a sua prescrição específica para a demência da DA não se justifica no presente. Permanece por ser determinado se a idade na qual há exposição à terapia de reposição hormonal e a relação entre a idade da menopausa e o início do tratamento (hipótese de janela crítica) modificam o risco para a demência na DA.⁵⁷⁻⁶²

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) – Considerando a reação inflamatória em relação das placas amilóides, haveria um papel para os antiinflamatórios. Além disso, estudos epidemiológicos sugeriram que antiinflamatórios poderiam exercer neuroproteção na DA. Extenso estudo de coorte prospectivo populacional concluiu que o uso prolongado de AINE pode proteger contra a DA.⁶³ Apesar disso, ensaio clínico controlado mostrou que rofecoxib e naproxeno não retardam o declínio cognitivo em pacientes com demência da DA leve a moderada.⁶⁴ O mesmo ocorreu em relação ao ibuprofeno⁶⁵ e à indometacina.⁶⁶ Estudos clínicos aleatorizados também apresentaram resultados negativos com o uso de AINE para a prevenção da demência da DA, tais como com o uso de naproxeno e celecoxib.⁶⁷ O perfil de efeitos colaterais dos AINE, sobretudo hemorragia digestiva e riscos cardiovasculares associados ao uso, restringem sua prescrição.

Estatinas – Diversos estudos básicos mostram a influência dos níveis de colesterol na via metabólica do amiloide.^{68,69} Não foi demonstrado, entretanto, efeito benéfico com o uso de estatinas para a prevenção da demência na DA de acordo com uma meta-análise.⁷⁰ A terapia com atorvastatina 80 mg/dia para o tratamento da demência na DA leve a moderada por 72 semanas também não foi associada

a nenhum benefício clinicamente significativo.⁷¹ Sendo assim, revisão recente que incluiu três estudos aleatorizados com pelo menos seis meses de duração concluiu que há evidências insuficientes para recomendar o uso de estatinas para o tratamento da demência da DA.⁷²

Recomendações – As evidências são de ineficácia do tratamento da demência da DA com extrato EGb761 de *Ginkgo biloba*, vitamina E, selegilina, ômega 3, redutores de homocisteína, estrogênio, antiinflamatórios não esteroidais e estatinas. Sendo assim, o uso desses fármacos e substâncias com esse fim específico não é recomendado (nível A).

Tratamento não farmacológico

Os estudos científicos sobre tratamento não farmacológico em pacientes com DA comumente apresentam limitações metodológicas inerentes de dificuldades de formação de grupos controle adequados, comparação com placebo, além de não contarem, em sua maioria, com avaliadores cegos em relação à intervenção de interesse. Embora o número de ensaios sobre tratamento não farmacológico para o comprometimento cognitivo na DA venha aumentando significativamente, ainda há uma crescente necessidade de pesquisa nesta área que comprove a utilidade e uma boa relação custo-benefício dessa modalidade terapêutica.

O principal substrato teórico para a prática de reabilitação cognitiva é a capacidade que o cérebro humano tem de se reorganizar após lesão. Essa capacidade é mantida mesmo em doenças neurodegenerativas como a DA, onde podem ocorrer mecanismos de compensação cognitiva. Essa compensação ocorre através de ativação de áreas corticais íntegras que podem passar a desempenhar funções previamente relacionadas às regiões que sofreram neurodegeneração.⁷³

Diferentes abordagens tem sido experimentadas para reabilitação cognitiva (que inclui estimulação cognitiva, reabilitação de memória, orientação para realidade e reabilitação neuropsicológica), atividade física, musicoterapia, terapia ocupacional, entre outras técnicas. Pesquisas mostram que a estimulação cognitiva possivelmente seja útil na melhora da cognição quando combinada ao uso de anticolinesterásico.^{74,75} Em um estudo aleatorizado controlado, com seguimento de dois anos, o grupo que recebeu uma combinação de estimulação cognitiva e donepezila teve menor declínio e um escore de MEEM significativamente maior que o grupo controle durante o primeiro ano, porém todos os grupos apresentaram deterioração cognitiva durante o segundo ano.⁷⁵

Uma revisão sistemática mostrou que treino de habilidades cognitivas específicas em pequenos grupos também

possivelmente promova melhora cognitiva. Dois pequenos ensaios aleatórios e controlados mostraram melhora de aprendizado verbal e visual quando o ensino de estratégias de memória foram feitos diariamente ou duas vezes por semana.⁷⁶ Em relação a técnicas de reabilitação de memória como a orientação para realidade, uma meta-análise mostrou um possível efeito positivo sobre a cognição, quando realizadas atividades em classe.⁷⁷ Em um ensaio aleatorizado controlado, estudou-se a técnica de orientação para realidade em conjunto com o uso de donepezila. Houve um benefício de 2,9 pontos na subescala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-COG) em relação aos pacientes que usaram apenas a medicação.⁷⁸ Deve-se ressaltar que essas técnicas de reabilitação cognitiva devem ser realizadas considerando-se as características culturais e psicológicas do indivíduo. Alguns pacientes, ao tomarem ciência de seus déficits, tendem a ter sua autoestima reduzida, podendo apresentar sintomas depressivos.⁷⁹

Outras técnicas usadas no treinamento de memória incluem aprendizado explícito, aprendizado sem erro, aprendizado com erro, aprendizado implícito e auxílios mnemônicos externos. Ainda existem poucos estudos aleatorizados que comprovem a eficácia dessas técnicas em grandes amostras, porém há indícios de que possam ser benéficas para a cognição quando aplicadas em conjunto com uso de anticolinesterásicos.⁸⁰⁻⁸²

Da mesma forma, há uma carência de estudos aleatorizados controlados de técnicas como terapia ocupacional, musicoterapia e equoterapia para que suas aplicações sejam formalmente indicadas para tratamento cognitivo.

Uma meta-análise e duas revisões sistemáticas mostraram que programas individualizados de atividade física são possivelmente eficazes para a melhora da funcionalidade em pacientes com DA leve a moderado.⁸³⁻⁸⁵ Entretanto, em relação ao tratamento cognitivo, os resultados são mais modestos. Uma meta-análise não mostrou benefício cognitivo,⁸⁶ enquanto um estudo aleatorizado e controlado mostrou que um programa simples de atividade física (realizado por uma hora, duas vezes por semana) foi suficiente para alentecer o declínio cognitivo e funcional de pessoas com DA.⁸⁷

Recomendações – (1) As técnicas de estimulação cognitiva, de orientação para realidade e de treino de habilidades específicas são possivelmente eficazes no tratamento cognitivo de pacientes com DA leve a moderada quando associadas a anticolinesterásico (nível C); (2) Programas individualizados de atividade física são possivelmente benéficos para a funcionalidade de pessoas com DA leve a moderada (nível C), porém as evidências de eficácia em relação ao comprometimento

cognitivo são insuficientes (nível U). Embora existam indícios de que essas abordagens terapêuticas possam trazer benefícios para pacientes com DA, ainda não há evidências científicas suficientes que permitam conclusões definitivas.

Tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos (SCPD)

Farmacoterapia

ANTIPSICÓTICOS (NEUROLÉPTICOS)

O termo “sintomas comportamentais e psicológicos da demência” (SPCD) é usado para descrever um conjunto de sintomas não cognitivos que podem ocorrer nas síndromes demenciais (por exemplo, depressão, apatia, agitação, comportamento hiperativo, distúrbios do sono, ansiedade, delírios, alucinações). A identificação dos SPCD é relevante, uma vez que ocorrem na maioria das pessoas com demência durante o curso da doença causal (35-75% dos pacientes).⁸⁸

Pessoas com DA tem um maior número de comorbidades, em cerca de 60% tendo três ou mais, resultando no uso de múltiplos medicamentos.⁸⁹ Interações medicamentosas e polifarmácia podem desempenhar um papel importante na etiologia dos distúrbios comportamentais de alguns pacientes com demência.⁹⁰ Uma equipe multidisciplinar é importante na abordagem e fundamental para a gestão da polifarmácia e uso inadequado de medicamentos.^{91,92}

Um dos principais e maiores estudos da eficácia dos neurolépticos, o CATIE-AD, incluiu 421 pacientes com DA e psicose ou agitados/comportamento agressivo. Os pacientes foram designados aleatoriamente para tratamento com dose flexível com olanzapina, quetiapina, risperidona ou placebo por até 36 semanas. Os pacientes poderiam ser randomizados a um tratamento de medicamentos diferentes. Sintomas psiquiátricos e comportamentais, capacidades funcionais, a cognição, necessidade de cuidados e qualidade de vida foram medidos em intervalos regulares. Nessa análise descritiva dos resultados clínicos destes pacientes com relação aos cuidados habituais, alguns sintomas clínicos melhoraram com o tratamento com os antipsicóticos atípicos. Antipsicóticos podem ser mais eficazes para sintomas específicos, tais como raiva, agressividade e ideias paranóides. Habilidades funcionais, necessidade de cuidados, ou qualidade de vida não parecem melhorar com o tratamento com antipsicóticos.⁹³

É necessária uma avaliação minuciosa de problemas clínicos (ex., infecções, constipação, dor), psiquiátricos (ex., depressão, ansiedade), ambientais (ex., UTI) ou psicossociais (ex., abandono, agressão, mudança de ambiente) que podem estar relacionados ao transtorno. Se for possível tratar ou modificar a causa subjacente relacionada antes de

iniciar o tratamento medicamentoso, desde que não ofereça risco de segurança ao doente e aos cuidadores, antes de iniciar o tratamento com novas medicações, verificar se as condições clínicas atuais podem estar relacionadas com a alteração de comportamento como *delirium*, dor ou uma condição clínica aguda (por exemplo, infecção urinária, obstipação, pneumonia) devem ser descartadas como causa da alteração de comportamento.⁹⁴

Os neurolépticos podem ter algum valor no tratamento de manutenção dos sintomas neuropsiquiátricos mais graves, mas esse benefício deve ser pesado contra os efeitos colaterais. Os agentes antipsicóticos quando indicados, devem ser reavaliados e pesados os riscos e os benefícios, em uma avaliação contínua.⁹⁵ Deve-se tentar o uso de monoterapia e iniciar com doses baixas e aumentar gradualmente até um efeito terapêutico seja alcançado, o que pode requerer algumas semanas.⁹⁶ Periodicamente reduzir o antipsicótico depois que os sintomas comportamentais forem controlados para determinar se o tratamento ainda se faz necessário.^{97,98}

Quando o SPCD se resolve, o antipsicótico pode ser retirado, na maioria dos casos sem o seu reaparecimento.^{99,105,106} Os antipsicóticos podem ter efeitos colaterais graves como risco de AVC, aumento da mortalidade, parkinsonismo e disfunção cognitiva.¹⁰⁰⁻¹⁰² Recomendações anteriores da Academia Americana de Neurologia sugerem o uso de antipsicóticos só depois de uma ausência de resposta ao tratamento com medidas não farmacológicas e otimização com anticolinesterásicos e memantina.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Em suma, considerando as informações disponíveis atualmente, os antipsicóticos tem um lugar no tratamento dos SCPD mais graves associados à demência, como delírios e alucinações, agitação intensa e agressividade, embora eles não pareçam melhorar a funcionalidade, diminuir a necessidade de cuidados, ou melhorar a qualidade de vida. Após o fracasso do tratamento não farmacológico como uma aproximação inicial para resolver esses sintomas, e de inibidores seletivos da recaptção da serotonina, anti-convulsivantes, anticolinesterases e memantina, a falta de alternativas mais seguras reforça o uso de antipsicóticos para os sintomas neuropsiquiátricos na demência. Além disso, há provas suficientes que favoreçam o uso de agentes atípicos mais que os típicos, embora nenhum agente específico foi definido como a droga de escolha com base na literatura disponível. Há uma necessidade premente de novas opções terapêuticas. As medicações antipsicóticas estão relacionadas a eventos adversos graves, incluindo: aumento do risco de morte, acidentes vasculares cerebrais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, hiperlipidemia, aumento de peso, diabetes mellitus, sedação, parkinsonismo, e piora da cognição. Não há indicação em bula para o uso

de neurolépticos em pessoas com demência. Pacientes e familiares devem ser avisados sobre os benefícios e riscos potenciais dos agentes antipsicóticos, particularmente o risco de mortalidade.

Recomendações – (1) Existem evidências suficientes para recomendar os antipsicóticos para o tratamento de sintomas psicóticos na doença de Alzheimer moderada a grave (nível B) e para o tratamento da agitação e agressividade (nível A), quando nenhuma outra medida não farmacológica não responder e, descartado qualquer outro fator interveniente. Deve-se iniciar com doses baixas, somente após a avaliação do risco e benefício e de uma ampla discussão com o paciente (se as condições clínicas do mesmo permitirem) e com os familiares e cuidadores; (2) Neurolépticos atípicos devem ser preferidos porque tem menos efeitos colaterais e não conferem um maior risco de acidente vascular cerebral ou mortalidade do que os convencionais (nível B); (3) Existe pouca investigação sobre a sua utilização além de 12 semanas, mas a experiência clínica considerável apóia esta prática (nível U).

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos e similares podem ser usados para ansiedade, insônia, e em caso de agitação aguda com risco aumentado para quedas, confusão, piora memória, complicações respiratórias e em casos raros pode levar a desinibição paradoxal. Lorazepam e oxazepam, que não tem metabólitos ativos, são preferíveis aos agentes com uma meia-vida longa, tais como o diazepam ou clonazepam.^{96,106-108}

Recomendações – Os poucos estudos específicos nos SCPD e dados da literatura demonstram benefício modesto dos benzodiazepínicos, com uma série de efeitos adversos, mas que tem um papel no tratamento de pacientes com ansiedade aguda, para pacientes com episódios pouco frequentes de agitação ou para aqueles que necessitam de sedação para um procedimento pontual, como um tratamento odontológico ou um exame de diagnóstico (nível de evidência C).

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (IACHE)

Uma meta-análise de estudos da eficácia dos inibidores da colinesterase no tratamento de SCPD na DA evidenciou efeito benéfico discreto.¹⁰⁹ Utilizando a pontuação total no Inventário Neuropsiquiátrico (INP), foram agrupados os resultados de seis estudos Classe I que avaliaram metrifonato (três ensaios com a droga atualmente indisponível), galantamina (dois ensaios) e donepezila (um ensaio), tota-

lizando 2927 pacientes. A diferença a favor dos inibidores da colinesterase foi de 1,72 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,87-2,57 pontos) dos 144 pontos possíveis no INP.

Uma revisão sistemática, utilizando a pontuação total do INP, identificou quatro estudos Classe I da galantamina no tratamento de SNPC na DA.¹¹⁰ Esse efeito benéfico foi observado em seis meses na dose de 16 mg/dia (diferença a favor da galantamina versus placebo de 2,4 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,32-3,84 pontos) nos casos observados e 2,1 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,16-4,04 pontos) nos casos *intention to treat* (ITT)). Na dose de 24 mg/dia, após 6 meses de tratamento, também foi observada diferença a favor da galantamina versus placebo de 2,09 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,34-3,84 pontos) nos casos observados. A diferença a favor da galantamina se deu principalmente pela piora da pontuação do grupo placebo no INP.¹¹¹ (Classe I).

Uma revisão sistemática identificou dois estudos Classe I comparando rivastigmina com placebo, também utilizando a pontuação total no INP, não observando diferença entre os grupos.¹¹²

Uma revisão sistemática identificou quatro estudos Classe I comparando donepezila com placebo, utilizando a pontuação total no INP, sendo observada diferença benéfica em três estudos (diferença a favor da donepezila 10 mg em 24 semanas versus placebo de 2,62 (intervalo de confiança de 95%, 0,43-4,88 pontos) e ausência da mesma em um.¹¹³ Avaliações estratificadas no INP identificaram melhora em domínios específicos: um estudo Classe I demonstrou diferença nos domínios depressão/disforia, ansiedade e apatia/indiferença^{114,115} e outro em todos os domínios, exceto euforia/euforia¹¹⁶ (Classe I). Estudo Classe I avaliando especificamente uma população com DA com agitação não mostrou benefício, tanto no INP quanto no *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI).¹¹⁷

Recomendações – Os estudos são conflitantes quanto ao benefício dos inibidores da colinesterase no tratamento do SCPD da DA quando avaliadas através de medidas globais como a pontuação total no INP (nível U), embora em manifestações específicas como depressão/disforia, ansiedade e apatia/indiferença haja evidências de benefício (nível A). A boa prática clínica recomenda a maximização da estratégia colinérgica no manejo de SCPD na DA.

MEMANTINA

Dados agrupados em revisão sistemática de três estudos Classe I da eficácia da memantina no controle dos SCPD em pacientes com DA moderada a grave revelaram benefício a favor da droga de 2,76 pontos no INP (intervalo

de confiança de 95%, 0,88-4,63 pontos).²⁸ O benefício se deveu principalmente a piora da pontuação do grupo placebo.²² Avaliação estratificada do INP evidência benefício nos domínios agitação/agressão, irritabilidade/labilidade e comportamento noturno.¹¹⁸ As evidências indicam que estas manifestações ocorrem em menor frequência no grupo tratado, não que a memantina melhore quadros já instalados.²⁸ Em pacientes com DA leve a moderada este efeito não foi demonstrado.²⁸

Recomendações – O uso de memantina em pacientes com DA moderada a grave provavelmente reduz o aparecimento de alguns SCPD (nível B).

ANTICONVULSIVANTES

Estudo de revisão da literatura evidenciou sete estudos de alocação aleatória de anticonvulsivantes no tratamento de SCPD em dementes, dois com carbamazepina e cinco com ácido valproílico.¹¹⁹ Entre os estudos com ácido valproílico, nenhum mostrou benefício e um pequeno estudo de 14 pacientes mostrou piora no domínio de agitação/agressão do INP. Entre os estudos com carbamazepina, um não mostrou benefício e o outro mostrou melhora no *Brief Psychiatric Rating Scale*, todavia o grupo tratado apresentava doença mais avançada que o grupo placebo, com maior tempo de doença (4,0±5,1 versus 2,8±2,8 anos) e menor Mini-Exame do Estado Mental (3,9±6,2 versus 8,3±7,2 pontos), comprometendo a avaliação do resultado.¹²⁰

Recomendações – Os resultados dos estudos avaliados são controversos e insuficientes para indicar o uso de anticonvulsivantes no tratamento de SCPD na DA (nível U)

ANTIDEPRESSIVOS

Uma revisão sistemática identificou cinco estudos Classe I de inibidores da recaptura da serotonina no tratamento de agitação em dementes, cuja meta-análise revelou benefício na CMAI (diferença de 0,89 pontos com intervalo de confiança de 95% entre 0,57-1,22).¹²¹ Utilizando a pontuação total do INP, um estudo Classe I¹²² e dois estudos Classe II^{123,124} não evidenciaram benefício da sertralina, embora no estudo de Finkel e col. tenha sido observada melhora em um subgrupo da INP incluindo disforia, irritabilidade, ansiedade e agitação/agressividade em pacientes com DA moderada a avançada com SCPD (60% de melhora no grupo tratado versus 40% no grupo placebo, p=0,006). Estudo Classe II evidenciou benefício do citalopram no tratamento de irritabilidade e humor depressivo em pessoas com demência¹²⁵ e outro estudo Classe II evidenciou benefício do citalopram na melhora de agitação/agressão e labilidade

em dementes com SCPD através da *Neurobehavioral Rating Scale*.¹²⁶ Estudos sem grupo placebo, comparando trazodona com haloperidol através do CMAI¹²⁷ e escitalopram com risperidona através do INP¹²⁸ demonstraram resultados similares no alívio de SCPD.

O tratamento da depressão como co-morbidade na DA não foi avaliado neste estudo.

Recomendações – O uso de antidepressivos possivelmente é benéfico no tratamento de alguns SCPD na DA (nível C).

OUTROS FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

Estudos Classe II de paracetamol, testosterona e melatonina não demonstraram benefício,¹²⁹⁻¹³¹ enquanto que um estudo Classe II de extrato EGb 761 de *Ginkgo biloba*¹³² e um de latrepirdina¹³³ evidenciaram diferença na pontuação total do INP em favor dos grupos tratados.

Recomendações – As evidências disponíveis não permitem a recomendação de paracetamol, testosterona, melatonina e extrato de *Ginkgo biloba* com a para o tratamento de SCPD na DA (nível U).

Tratamento não farmacológico

Atualmente, tem crescido o interesse dos pesquisadores por estudos que envolvam as várias formas de intervenções não farmacológicas, buscando, inclusive, alcançar maior nível de evidência através de estudos aleatorizados controlados, dentre outros. Todavia, muitos estudos são limitados em decorrência do número reduzido da amostra e da ausência de controle. Apresentam ainda, fragilidade metodológica por omitirem uma descrição detalhada acerca dos procedimentos adotados no estudo. Estes aspectos podem gerar dados inconsistentes que limitam a capacidade de estabelecer resultados confiáveis. Entretanto, não constituem óbice para a indicação destes tratamentos já que tem demonstrado, através de trabalhos confiáveis quanto ao nível de evidência, bons resultados tanto em nível de significância estatística como na prática clínica.

INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS

Estudos aleatorizados controlados tem demonstrado que tais programas melhoram os SCPD dos pacientes, o estresse dos cuidadores, retardam a institucionalização e muitas vezes podem evitar uso de medicamentos. Observou-se ainda significativa redução na forma de reagir dos cuidadores aos transtornos de comportamento e agressividade dos pacientes, assim como diminuição na frequência destes transtornos nos referidos pacientes. Houve melhora mantida da depressão e agitação, tanto nos pacientes quan-

to nos cuidadores com programas educacionais e estratégias comportamentais.^{134,135}

FISIOTERAPIA

Em ensaios aleatorizados controlados evidenciou-se que exercícios de reabilitação motora com atividade física e exercícios programáticos regulares e supervisionados podem reduzir os SCPD dos pacientes, inclusive com melhora cognitiva e do humor, mas futuros trabalhos são necessários para confirmar tais achados.^{136,137}

TERAPIA OCUPACIONAL (TO)

Estudo randomizado controlado evidencia que 10 sessões de TO, por cinco semanas proporcionou melhora funcional, clínica e comportamental de pessoas com demência, apresentando melhor qualidade de vida tanto para os pacientes como para o cuidador. Foram excluídos deste estudo pacientes com SCPD graves.¹³⁸ Outro estudo demonstrou melhora da apatia com TO usando atividade psicomotora combinada com música e arte.¹³⁹

MUSICOTERAPIA

Recentemente tem-se notado grande incremento de estudos aleatorizados controlados com musicoterapia, demonstrando eficácia nos SCPD com DA moderada a severa. Demonstrou-se ainda melhora da depressão e apatia, notadamente em pacientes com DA leve a moderada.^{140,141}

OUTROS

Terapia com luz, massagens, aromaterapia, arteterapia, dentre outras atividades, apesar de alguns estudos terem demonstrado alguma eficácia, não há estudos aleatorizados controlados de evidência que confirmem resultados significativos.

Recomendações – (1) Estratégias não farmacológicas podem ser utilizadas para o tratamento dos SCPD na DA. São recomendadas intervenções educacionais (nível B) e estratégias terapêuticas de Fisioterapia (nível C), Terapia Ocupacional (nível C) e Musicoterapia (nível C). (2) Ainda não há embasamento suficiente para a recomendação de terapia com luz, massagens, aromaterapia e arteterapia para esse fim específico (nível U).

Referências

1. Engelhardt E, Brucki SM, Cavalcanti JL, Forlenza OV, Laks J, Vale FA; Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. [Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neu-

- rology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1104-1112.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639-643.
 3. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008;71:1634-1638.
 4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
 5. 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;34:939-944.
 6. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011 Apr 20.
 7. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
 8. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 2001; 49:200-210.
 9. Peters BH, Levin HS. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1979;6:219-221.
 10. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315:1241-1245.
 11. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl-cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
 12. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50:136-145.
 13. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261-2268.
 14. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3:211-225.
 15. Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the "real-world" evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:389-403.
 16. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al.; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70: 2024-2035.
 17. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the CERAD study): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
 18. Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Olin J, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 Dec 23. [Epub ahead of print]
 19. Winblad B, Black SE, Homma A, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2577-2587.
 20. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003;20(6): 465-76; discussion 477-8.
 21. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-1341.
 22. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
 23. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-27.
 24. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22: 209-221.
 25. Shua-Haim J, Smith J, Picard F, et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2008;28:361-374.
 26. Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q. Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol* 2006;46(7 Suppl 1): S17-S26.
 27. Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, et al. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010 Jul 9.
 28. McShane R, Areosa SA, N. M. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011:CD003154.
 29. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:704-715.

30. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:83-89.
31. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:7-17.
32. Schneider LS. Commentary on "Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease." Wuthering forest plots: distinguishing the forest from the plots. *Alzheimers Dement* 2007;3:18-20.
33. Knopman DS. Commentary on "Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease." Memantine has negligible benefits in mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:21-22.
34. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011;68:58-66.
35. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12197-202.
36. Smith JV, Luo Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761. *J Alzheimers Dis* 2003;5:287-300.
37. Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:267-277.
38. Birks J, Evans G. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD003120.
39. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008;70:1809-1817.
40. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
41. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663-2670.
42. Berman K, Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs* 2004;18:807-825.
43. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59:1125-1132.
44. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alphatocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
45. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-2388.
46. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD002854.
47. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
48. Dysken MW, Kirk LN, Kuskowski M. Changes in vitamin E prescribing for Alzheimer patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:621-624.
49. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000442.
50. Irving GF, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Effects on Weight and Appetite in Patients with Alzheimer's Disease: the omega-3 Alzheimer's Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:11-17.
51. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005379.
52. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:161-169.
53. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2010;22:205-224.
54. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al.; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1774-1783.
55. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010; 75:1540-1547.
56. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004514.
57. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
58. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000;283:1007-1015.
59. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women:

- the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
60. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
 61. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031-1039.
 62. Sano M, Jacobs D, Andrews H, et al. A multi-center, randomized, double blind placebo-controlled trial of estrogens to prevent Alzheimer's disease and loss of memory in women: design and baseline characteristics. *Clin Trials* 2008;5:523-533.
 63. Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
 64. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-2826.
 65. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004031.
 66. De Jong D, Jansen R, Hoefnagels W, et al. No effect of one-year treatment with indomethacin on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e1475.
 67. ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008;65:896-905.
 68. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63:1624-1628.
 69. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
 70. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:194-201.
 71. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al.; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-964.
 72. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD007514.
 73. van Paasschen J, Clare L, Woods RT, Linden DE. Can we change brain functioning with cognition-focused interventions in Alzheimer's disease? The role of functional neuroimaging. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27:473-491.
 74. Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J. Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Speech Lang Hear Res* 2004;47:1149-1163.
 75. Requena C, Maestú F, Campo P, Fernández A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:339-345.
 76. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-178.
 77. Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:141-143.
 78. Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:450-455.
 79. Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T. Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation. *Psychogeriatrics* 2010;10:206-213.
 80. Haslam C, Gilroy D, Black S, Beesley T. How successful is errorless learning in supporting memory for high and low-level knowledge in dementia? *Neuropsychol Rehabil* 2006;16:505-536.
 81. Rothi LJ, Fuller R, Leon SA, et al. Errorless practice as a possible adjuvant to donepezil in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:311-322.
 82. Yu F, Rose KM, Burgener SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *J Gerontol Nurs* 2009;35:23-29.
 83. Hogan DB, Bailey P, Black S, et al. Diagnosis and treatment of dementia: Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179:1019-1026.
 84. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1694-1704.
 85. Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF. Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:352-358.
 86. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006489.
 87. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-165.
 88. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25: 115-126.
 89. Fillit HM. The pharmacoeconomics of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2000;6(22 Suppl):S1139-S1144.

90. Buhr GT, White HK. Difficult behaviors in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7:180-192.
91. Department of Health and Human Services. Interpretive guidelines for long-term care facilities. State Operations Manual, Appendix PP - Guidance to Surveyors for Long Term Care Facilities. cms.hhs.gov/manuals/downloads/som107_pp_guidelines_itcf.pdf. Accessed August 21, 2007.
92. Shekelle P, Maglione M, Bagley S, et al. Comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics. Comparative Effectiveness Review No. 6. (Prepared by the Southern California/RAND Evidence-based Practice Center under Contract 290-02-003.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2007. effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Atypical_Antipsychotics_Final_Report.pdf.
93. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:844-854.
94. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:354-361.
95. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, Auby P, McQuade RD, Oren DA. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:111-119.
96. Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:331-353.
97. Cummings JL, Benson D F. *Dementia: a clinical approach*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1992.
98. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al.; Task Force of American Association for Geriatric Psychiatry. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:561-572.
99. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004;65:114-119.
100. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:497-508.
101. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimers disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:475-484.
102. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-1943.
103. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
104. AGS Clinical Practice Committee. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's dementia guidelines for early detection, diagnosis and management of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:869-873.
105. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al.; Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
106. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
107. American Academy for Geriatric Psychiatry. (2005). AAGP Atypical Position Statement. Retrieved March 26, 2008, from http://www.aagponline.org/prof/antipsychstat_0705.asp.
108. Madhusoodanan S, Shah P, Brenner R, Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: what is the best approach? *CNS Drugs* 2007;21:101-115.
109. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-216.
110. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001747.
111. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregivers distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-538.
112. Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001191.
113. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001190.
114. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002;14:389-404.
115. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:559-569.
116. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of do-

- nepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214-219.
117. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, et al.; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-1392.
 118. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57-63.
 119. Konovalov S, Muralle S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr* 2008;20:293-308.
 120. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
 121. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD008191.
 122. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, et al.; DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:332-340.
 123. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737-746.
 124. Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:9-18.
 125. Nyth AL, Gerhard G. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicenter study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
 126. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-465.
 127. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1294-1300.
 128. Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr* 2011;1-5.
 129. Chibnall JT, Tait RC, Harman B, Luebbert RA. Effect of acetaminophen on behavior, well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1921-1929.
 130. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, et al. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and health elderly men. *Arch Neurol* 2006;63:177-185.
 131. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Melatonin fails to improve sleep or agitation in a double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:166-169.
 132. Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O; GINDEM-NP Study Group. Effects of ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomized controlled trial. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:295-300.
 133. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al.; dimebon investigators. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-215.
 134. Beer CD, Horner B, Almeida OP, et al. Dementia in residential care: education intervention trial (DIRECT); protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2010;11:63.
 135. Perry M, Drašković I, Achterberg T, et al. Can an EASYcare based dementia training programme improve diagnostic assessment and management of dementia by general practitioners and primary care nurses? The design of a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2008;8:71.
 136. Cerga-Pashoja A, Lowery D, Bhattacharya R, et al. Evaluation of exercise on individuals with dementia and their carers: a randomized controlled trial. *Trials* 2010;11:53.
 137. Pitkala KH, Raivio MM, Laakkonen M, Tilvis RS, Kautiainen H, Strandberg TE. Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease - a randomized, controlled trial. Study protocol. *Trials* 2010;11:92.
 138. Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ Online First* bmj.com. 2006;1-6.
 139. Ferrero-Arias J, Goñi-Imízcoz M, González-Bernal J, Lara-Ortega F, da Silva-González A, Díez-Lopez M. The Efficacy of Nonpharmacological Treatment for Dementia-related Apathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011 [Epub ahead of print]
 140. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:158-162.
 141. Cooke M, Moyle W, Shum D, Harrison S, Murfield J. A randomized controlled trial exploring the effect of music on quality of life and depression in older people with dementia. *J Health Psychol* 2010;15:765-776.