

Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Paulo Caramelli¹, Valeska Marinho², Jerson Laks^{3,4}, Marcus Vinicius Della Coletta⁵,
Florindo Stella^{6,7}, Einstein Francisco Camargos^{8,9}, Jerusa Smid¹⁰,
Breno José Alencar Pires Barbosa^{10,11,12}, Lucas Porcello Schilling^{13,14,15},
Marcio Luiz Figueredo Balthazar¹⁶, Norberto Anízio Ferreira Frota^{17,18}, Leonardo Cruz de Souza¹,
Francisco Assis Carvalho Vale¹⁹, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{20,21}, Sonia Maria Dozzi Brucki¹⁰,
Ricardo Nitri¹⁰, Helen Bedinoto Durgante²², Paulo Henrique Ferreira Bertolucci²³

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Centro para Doença de Alzheimer, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁴Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁵Universidade do Estado do Amazonas, Manaus AM, Brasil.

⁶Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Campus de Rio Claro SP, Brasil.

⁷Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociências, São Paulo SP, Brasil.

⁸Hospital Universitário de Brasília, Centro de Medicina do Idoso, Brasília DF, Brasil.

⁹Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Brasília DF, Brasil.

¹⁰Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

¹¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

¹²Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

¹³Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁴Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁵Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁶Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas SP, Brasil.

¹⁷Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁸Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁹Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

²⁰Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

²¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

²²Universidade Federal de Pelotas, Pelotas RS, Brasil.

²³Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil

Correspondente: Paulo Caramelli; E-mail: caramelli@ufmg.br.

Conflito de interesses: PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos patrocinados pelos laboratórios Novo Nordisk e Roche. Atividades de consultoria para os laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; VM: Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Biogen, Sandoz e Torrent; JS: Participação como palestrante em simpósios patrocinado pelo laboratório Roche; LPS: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios EMS e Torrent; PHFB: Atividades de consultoria para os laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk, e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pela Biogen; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório; JL, MVDC, FS, EFC, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, HBD: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 20 de fevereiro de 2022; Recebido em sua forma final em 27 de abril de 2022; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. Atualmente não há tratamento curativo para as demências neurodegenerativas ou para a demência vascular, mas algumas intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem contribuir para aliviar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. As abordagens terapêuticas atuais são baseadas na etiologia, no perfil dos sintomas e no estágio da demência. Neste artigo apresentamos recomendações sobre os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos da demência devida à doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo vascular, demência frontotemporal, demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy.

Palavras-chave: Demência; Tratamento Farmacológico; Comportamento; Cognição.

TREATMENT OF DEMENTIA: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. There is currently no cure for neurodegenerative or vascular dementias, but some pharmacological and non-pharmacological interventions may contribute to alleviate symptoms, to slow disease progression and improve quality of life. Current treatment approaches are based on etiology, symptoms' profile and stage of dementia. In this manuscript we present recommendations about the pharmacological and non-pharmacological treatments of dementia due to Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, frontotemporal dementia, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies.

Keywords: Dementia; Drug Therapy; Behavior; Cognition.

INTRODUÇÃO

Estima-se que em 2050 cerca de 152 milhões de pessoas terão demência, ou um novo caso a cada três segundos, sendo a maioria em países de baixa e média renda (PBMR). Atualmente, cerca de dois terços das pessoas com demência vivem em PBMR¹, somados a uma alta estimativa de casos não diagnosticados – no Brasil aproximadamente 800.000 pessoas – segundo dados recentes².

A demência é uma das principais causas de incapacidade em idosos, com impactos significativos na autonomia e qualidade de vida (QV) das pessoas com demência e suas famílias. As doenças neurodegenerativas e as doenças cerebrovasculares são as principais causas de demência, sendo a doença de Alzheimer (DA) responsável por mais de metade dos casos³. No Brasil, a DA esteve entre as 10 principais causas de morte em 2019⁴. Outras causas degenerativas incluem a demência frontotemporal (DFT), a demência da doença de Parkinson (DP) (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL).

Atualmente não existe cura para as demências neurodegenerativas ou vasculares, mas algumas intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem contribuir para aliviar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a QV⁵. As abordagens de tratamento são baseadas na etiologia, no perfil dos sintomas e no estágio da demência. Neste artigo, apresentamos informações e recomendações dos tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para a demência devida à DA, comprometimento cognitivo vascular (CCV), DFT, DDP e DCL.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA DEVIDA À DA

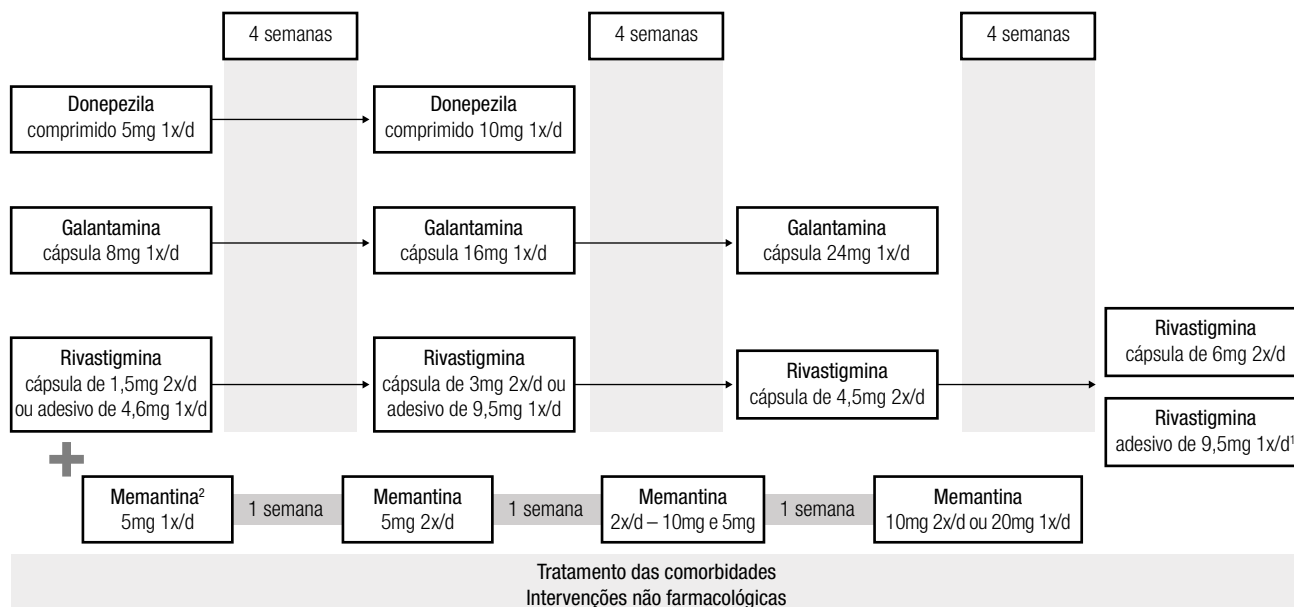
Tratamento farmacológico

Na DA, a degeneração dos neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal precede as manifestações clínicas,

implicando em déficit precoce na atividade colinérgica nos estágios leve a moderado de demência da DA⁶. Os inibidores da colinesterase (ChEI) donepezila, galantamina e rivastigmina inibem a enzima ChE e aumentam a disponibilidade de acetilcolina no cérebro. Esses medicamentos são aprovados para o tratamento da demência leve e moderada da DA, mas também mostraram efeitos em estágios de demência grave⁷. Na demência da DA moderada a grave, a combinação de ChEI com o antagonista do receptor NMDA glutamatérgico memantina é recomendada.

Embora os efeitos do ChEI e da memantina sejam modestos, há evidências de melhora dos sintomas da doença ou progressão mais lenta, quando comparado ao placebo. Os benefícios clínicos podem ser observados nos domínios cognitivo, comportamental e funcional^{5,7}. Apesar das informações conflitantes, há evidências de que todos os ChEI podem reduzir a mortalidade na DA e a galantamina pode reduzir o risco de conversão para demência grave⁸.

Ao prescrever esses medicamentos, deve-se deixar claro desde o início para as pessoas com demência e seus familiares/cuidadores que os efeitos clínicos esperados são geralmente modestos, às vezes caracterizados apenas por estabilização ou piora mais lenta. O tratamento deve começar com a dosagem mais baixa para evitar eventos adversos (EAs) e ser aumentado pelo menos a cada quatro semanas para os ChEI e a cada semana para a memantina. Em relação aos ChEI, é importante atingir as doses terapêuticas, ou seja, 5-10mg para donepezila, 16-24 mg para galantamina, 6-12mg para rivastigmina oral e 9,5mg para adesivo de rivastigmina (também está disponível adesivo de 13,3mg e pode ser prescrito em situações específicas). Idealmente, a dose mais alta dentro da faixa terapêutica de cada medicamento deve ser almejada, pois o potencial de benefícios clínicos é maior. O regime de dose do tratamento farmacológico na demência da DA é ilustrado na Figura 1.



¹Se for atingida melhora ou estabilização, deve-se adiar a dose mais alta do adesivo de rivastigmina; ²A memantina é indicada para o tratamento de demência moderada ou grave da DA.

Figura 1. Visão geral do tratamento farmacológico da demência devida à DA.

Os EAs comuns de ChEI são náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia. Estes sintomas são menos prováveis de ocorrer se a medicação for tomada após uma refeição. Recomenda-se que a donepezila seja tomada à noite, antes de dormir, mas se ocorrerem insônia ou pesadelos, pode ser tomada de manhã. EAs menos comuns, porém mais graves, são bradiarritmia e síncope. Os efeitos e a duração do tratamento variam de um caso a outro. Mesmo que haja um efeito positivo, ele pode ser perdido após algum tempo. Não há estudos que comprovem a superioridade de um ChEI sobre os demais, embora existam especificidades quanto aos mecanismos de ação e frequência/tipos de EAs. A mudança para outro ChEI é encorajada, principalmente quando não há evidência de benefício clínico após alguns meses de acompanhamento ou quando há EAs que não cessam. Com a progressão para demência moderada, está indicada a associação com memantina^{5,9,10}. A memantina costuma ser bem tolerada; os EAs mais comuns são sonolência, tontura e cefaleia^{5,7}.

Questões práticas para prescrição e interrupção de ChEI e memantina

- Os ChEI aumentam o tônus vagal e são contraindicados em pacientes com bradicardia ou arritmia cardíaca (mais especificamente, bloqueio atrioventricular > 1º grau). Deve-se ter cautela quando qualquer um dos três medicamentos ChEI é utilizado em combinação com medicamentos que induzem bradicardia ou alteram a condução

atrioventricular (por exemplo, betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio);

- Deve-se ter precaução na prescrição de ChEI a indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma;
- Interrupção ou troca (no caso de ChEI) deve ser considerada quando não houver benefício clínico ou na ocorrência de EAs relevantes;
- Evitar interrupções abruptas de ChEI ou memantina;
- No caso de EAs com doses maiores, pode-se considerar a redução da dose, observando se há diminuição dos EAs, bem como alteração dos sintomas cognitivos, funcionais ou neuropsiquiátricos;
- Descontinuar a medicação na ausência de benefício clínico ou se os EAs persistirem.

Tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos

Os sintomas neuropsiquiátricos podem preceder os sintomas cognitivos na DA, tornando-se mais comuns na segunda metade do estágio da demência leve, aumentando ao longo do estágio moderado e geralmente diminuindo no estágio grave.

Ensaio clínico que abordam especificamente os sintomas neuropsiquiátricos na DA mostraram resultados desapontadores. Os benefícios dos ChEI tendem a favorecer sintomas neuropsiquiátricos específicos, como depressão, ansiedade, disforia e apatia¹¹. Para a depressão, que pode estar presente em mais da metade dos pacientes com DA, há alguma evidência para a indicação de sertralina ou

mirtazapina como as melhores opções antidepressivas¹². Um ensaio clínico recente, no entanto, observou uma tendência de aumento da mortalidade com mirtazapina usada para tratar agitação na demência da DA¹³.

A agressividade é um sintoma neuropsiquiátrico comum que pode contribuir para a agitação e, ao mesmo tempo, para o aumento da sobrecarga do cuidador. O tratamento inclui tanto intervenções farmacológicas como não farmacológicas (veja a próxima sessão). Drogas específicas para DA (ou seja, ChEI e memantina) podem ter efeitos modestos, mas significativos sobre esses sintomas e, mesmo que haja um bom efeito inicial, ele pode ser perdido após algum tempo. Dada a ausência de tratamento farmacológico aprovado para sintomas neuropsiquiátricos na demência devida à DA, uma sequência de medicamentos pode ser considerada para o tratamento da agitação e da agressividade¹⁴. De acordo com esse algoritmo¹⁴, o tratamento de primeira linha seriam os antipsicóticos atípicos, sendo a primeira escolha a risperidona, seguida de aripiprazol ou quetiapina. Se esses medicamentos falharem ou ocorrerem EAs, a carbamazepina pode ser tentada. Em caso de nova falha, a próxima etapa seria o citalopram, seguido de gabapentina e prazosina. O citalopram é uma boa opção terapêutica para a agitação. Os benzodiazepínicos devem ser evitados na demência devida à DA.

Outro sintoma neuropsiquiátrico comum é o transtorno do sono. O primeiro passo para um tratamento bem-sucedido do transtorno do sono na DA é perguntar por que e como isso acontece. Um transtorno do sono pode ser consequência de uma inversão do ciclo sono-vigília e, neste caso, a higiene do sono e intervenções não farmacológicas podem ser úteis. Para dor ou outro desconforto, a origem deve ser abordada; questões relacionadas à “síndrome do pôr-do-sol”, sono fragmentado ou dificuldade em iniciar o sono devem ser abordadas. O sono pode ser interrompido por delírios e alucinações, quando um antipsicótico, particularmente com efeitos sedativos (por exemplo, quetiapina), pode ser útil. Não há evidências de que hipnóticos ou mirtazapina tenham efeitos positivos. A trazodona pode melhorar o sono, embora os efeitos sejam geralmente modestos¹⁵. Um estudo brasileiro recente mostrou que o uso a curto prazo (ou seja, 14 dias) de zopiclona ou zolpidem pode ser clinicamente útil no tratamento da insônia na demência da DA¹⁶.

Delírios e alucinações podem estar presentes em até um terço dos pacientes com DA e indicam pior prognóstico, com aumento da incapacidade funcional e maior mortalidade. O tratamento desses sintomas neuropsiquiátricos inclui evitar antipsicóticos típicos, devido a EAs e piora da cognição. Há evidência de efeito modesto dos ChEI, mas muitas vezes há necessidade de uso de antipsicóticos, e neste caso a evidência é mais forte para risperidona e

olanzapina, enquanto para quetiapina a evidência é escassa. Estudos com brexpiprazol estão em andamento, mas evidências de eficácia e segurança não foram definitivamente estabelecidas até o momento¹⁷. Embora alguns estudos sugiram que os canabinoides possam ter efeitos potencialmente positivos em doenças neurodegenerativas, não há evidências atuais para apoiar seu uso clínico na demência¹⁸.

Tratamento farmacológico para condições relacionadas à DA

A DA pode ter complicações associadas. O parkinsonismo pode estar presente em 9% a 70%, dependendo do estágio da doença. Existem diferenças com a DP típica, sendo o tremor leve ou ausente e geralmente apresentando bradicinesia e rigidez simétricas desde o início. A levodopa pode ser tentada, mas a resposta é menos provável do que com a DP.

Entre 10% e 20% dos pacientes com DA terão pelo menos uma convulsão. Anticonvulsivantes mais recentes (por exemplo, lamotrigina ou levetiracetam) são as primeiras opções para o tratamento da epilepsia nesses casos¹⁹.

Tratamentos não farmacológicos para DA: sintomas cognitivos

Terapia de Estimulação Cognitiva (CST)

Tratamento recomendado de acordo com *National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom*²⁰ para estimular a linguagem, a memória, as funções executivas; aprovado pela *Alzheimer's International Association* e usado em muitos países²¹. O CST demonstrou melhorar a cognição, QV, sintomas neuropsiquiátricos em pessoas com demência em PBMR^{22,23}. O CST e seu manual de implementação foram adaptados para uso no Brasil²⁴ e a intervenção mostrou-se viável e benéfica para melhorar o humor em um ensaio clínico recente²⁵.

Programa de reabilitação cognitiva multicomponente/multidisciplinar (MCRP)

O MCRP inclui reabilitação cognitiva, estimulação e terapia assistida por computador, treinamento físico, fisioterapia, leitura e jogos. Este programa pode diminuir os sintomas depressivos e melhorar os indicadores de QV de pessoas com demência/cuidadores. No entanto, os efeitos do MCRP na cognição são questionáveis^{23,26}.

Orientação para a realidade

A estimulação neurosensorial para reorientar as atividades diárias pode melhorar a cognição e a adesão ao tratamento farmacológico na demência da DA leve a moderada^{27,28}. Os resultados para sintomas neuropsiquiátricos são inconclusivos²⁹.

Tratamentos não farmacológicos para DA: sintomas neuropsiquiátricos

Para aumentar a chance de sucesso com um tratamento não farmacológico é imprescindível uma abordagem individualizada que considere:

- Quando e como o sintoma neuropsiquiátrico começou? (Houve um gatilho?)
- Como evoluiu? (Existem sintomas associados?)
- Como terminou?
- Quais são os fatores associados de piora e melhora?

Intervenções psicossociais/psicoeducativas

São abordagens em grupo ou individuais para informar o manejo e o cuidado da demência, incluindo estimulação emocional e social de pessoas com demência e seus cuidadores. Abordagens psicoeducacionais e cognitivo-comportamentais multicomponentes baseadas em tecnologia ou presenciais (reenquadramento cognitivo, automonitoramento, técnicas de gerenciamento de humor, treinamento baseado em *mindfulness*) podem melhorar os sintomas neuropsiquiátricos (agitação, inquietação, ansiedade, transtornos do sono), retardando a progressão do comprometimento cognitivo. Adicionalmente, podem beneficiar a confiança do cuidador, a autoeficácia, a sobrecarga, a depressão, os níveis de estresse e a QV das pessoas com demência e seus familiares/cuidadores³⁰⁻³³. Práticas de Psicologia Positiva são recomendadas para a promoção da saúde mental de indivíduos com demência/cuidadores de acordo com o Grupo de Trabalho de Mensuração Psicossocial da *Alzheimer's Association*³³ e a força tarefa Europeia de Saúde Social *INTERDEM*^{34,35}.

Terapia de reminiscência (RT)

A RT é uma intervenção em grupo para recordar memórias autobiográficas. É usada para demência leve a moderada com evidências modestas para melhorar os sintomas depressivos, humor, cognição²² e bem-estar³⁶. No entanto, a falta de embasamento teórico e sistematização metodológica tornam questionáveis os efeitos da RT³⁷.

Musicoterapia (MT)/dança

Foram encontrados efeitos positivos significativos da MT na memória³⁸, emocional/humor²² e sintomas neuropsiquiátricos²⁷. A dança também pode levar a efeitos benéficos na cognição e na saúde mental²⁰.

Intervenções físicas/relacionadas ao estilo de vida

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a acupuntura parecem melhorar as funções cognitivas, enquanto a acupuntura, o exercício e a terapia de luz apresentaram potencial para melhorar o desempenho

funcional²² e a cognição^{39,40}. O exercício a longo prazo melhora o fluxo sanguíneo, o volume do hipocampo, a neurogênese e também os sintomas neuropsiquiátricos⁴¹. Terapia ocupacional (técnicas de redução de erros)⁴² e fisioterapia^{43,44} tendem a melhorar o funcionamento e retardar o declínio físico; os resultados são inconclusivos para a melhoria da cognição. Intervenções precoces direcionadas a fatores de risco modificáveis no estilo de vida (hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sedentarismo, alto consumo de álcool, tabagismo, isolamento social), condições clínicas (perda auditiva e depressão) e ingestão deficiente de nutrientes, podem funcionar como medidas de proteção para reduzir o risco de DA^{1,10,45,46}.

TRATAMENTO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

Os princípios gerais de abordagem e tratamento do CCV são os mesmos da demência da DA. Eles abrangem o tratamento de comorbidades, incluindo sintomas neuropsiquiátricos, fornecer informações e apoio a pessoas com demência e cuidadores, e manter a independência.

Prevenção primária e secundária

A equipe multidisciplinar deve focar principalmente no controle dos principais fatores de risco para novos eventos cerebrovasculares e comprometimento cognitivo. Embora reconheçamos fatores de risco para demência pós-acidente vascular cerebral (AVC), como baixa escolaridade e diabetes mellitus⁴⁷, os fatores para o próprio AVC são conhecidos e controláveis há muito tempo, incluindo tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia (notadamente níveis elevados de colesterol LDL)⁴⁸.

No entanto, nas últimas décadas vários estudos propuseram medir o peso desses fatores de risco no aparecimento de novos AVCs, na cognição e na funcionalidade pós-AVC, com resultados muitas vezes conflitantes. Com base nessas observações, recomendamos:

- Controle da pressão arterial: Há fortes evidências de que o aumento dos níveis de pressão arterial está associado ao AVC⁴⁸. Ainda não há estudos que confirmem o impacto do controle da pressão arterial no agravamento do comprometimento cognitivo. O controle intensivo da pressão arterial (pressão sistólica de 120 versus 140 mmHg) não mostra redução na incidência de demência (todas as etiologias). Em idosos frágeis, com sintomas de hipotensão ortostática e risco aumentado de quedas, deve-se individualizar as metas de pressão arterial para evitar sintomas de hipotensão;
- Controle glicêmico: Fortes evidências indicam que o aumento dos níveis de glicose no sangue está

associado ao AVC⁴⁸. No entanto, não há evidências de que o controle glicêmico rigoroso em idosos previna eventos cardiovasculares. Estudos mostraram que o controle rigoroso da glicemia em idosos foi associado a maior fragilidade e mortalidade, sem benefício na evolução da demência^{49,50}. Os valores glicêmicos de jejum aceitáveis em indivíduos com CCV devem estar em torno de até 150 mg/dL e pós-prandial < 180 mg/dL, assim como os alvos de hemoglobina glicada devem ser menos rigorosos (por exemplo, < 8%)⁵¹;

- Agentes antiplaquetários: há fortes evidências para apoiar o uso desses agentes para prevenção secundária de AVC não embólico, seja ácido acetilsalicílico (81 a 100mg/dia) ou clopidogrel (75mg/dia)⁵². Nos casos de CCV sem evidência de AVC prévio, a terapia deve ser individualizada⁵³, principalmente em indivíduos com risco significativo de quedas. Nos últimos anos, não foram publicados estudos que comprovem os benefícios dos antiagregantes na evolução do CCV⁵⁴;
- Estatinas: As estatinas são de interesse na prevenção secundária da doença cerebrovascular devido aos seus efeitos hipolipemiantes e pleiotrópicos na função vascular, que se combinam para inibir a aterosclerose. Há boas evidências de que as estatinas administradas tardiamente a pessoas em risco de doença vascular não previnem o declínio cognitivo ou a demência⁵⁵. Para pessoas com CCV e histórico de AVC isquêmico (não embólico), o uso de estatinas deve seguir as recomendações de prevenção secundária com análise de risco individual. O uso de estatinas em idosos e indivíduos com fatores de risco vascular não é recomendado com o único propósito de prevenção primária ou tratamento de demência;
- Intervenções multidisciplinares: Em uma revisão sistemática de 15 estudos prospectivos com mais de 30.000 indivíduos sem demência, o envolvimento em pelo menos uma atividade física de intensidade mínima a moderada foi associado a uma redução de 35% no risco relativo de declínio cognitivo em um a 12 anos de acompanhamento⁵⁶. Em outro estudo com 639 idosos sem incapacidade e com alterações da substância branca cerebral, a atividade física reduziu o risco de déficits cognitivos e funcionais, independentemente da gravidade das alterações da substância branca ou de outros fatores de risco⁵⁷. Assim, a prática de atividade física de intensidade leve a moderada deve ser fortemente recomendada a todos os indivíduos no nível de atenção primária como forma de prevenção primária e secundária

de CCV. Por outro lado, as evidências de que a reabilitação física reduz a perda cognitiva pós-AVC ainda são insuficientes⁵⁸;

- Dieta e suplementos: Uma dieta equilibrada – rica em vegetais e frutas – impacta muitos sistemas orgânicos. Uma revisão sistemática com metanálise recente demonstrou que a alta adesão à dieta mediterrânea reduziu o risco de declínio cognitivo global em idosos sem demência⁵⁹. O uso de suplementos vitamínicos e minerais só deve ser indicado em casos de insuficiência. Não é recomendado o uso de suplementos vitamínicos para prevenção ou tratamento de CCV.

Tratamento farmacológico

ChEI e memantina

O tratamento farmacológico comumente prescrito no CCV, principalmente demência vascular, baseia-se principalmente na prescrição de ChEI e memantina. Esses medicamentos são usados rotineiramente para tratar declínio cognitivo, alterações de funcionalidade e sintomas neuropsiquiátricos. No entanto, ensaios clínicos controlados randomizados mostraram eficácia limitada desses medicamentos.

Estudos randomizados e controlados por placebo demonstram pouca eficácia de ChEI na demência vascular pura^{60,61}. Há um benefício cognitivo estatisticamente significativo, mas clinicamente leve, para funções cognitivas, principalmente velocidade de processamento e funções executivas⁶². Em geral, há leve atenuação do declínio cognitivo em relação ao placebo⁶¹. Alguns estudos relatam resultados favoráveis quanto ao desempenho funcional, mas o ganho não é consistente. A melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, quando presentes, também é limitada. Por outro lado, agitação foi observada como EA dos ChEI, assim como com a memantina^{63,64}.

Os resultados favoráveis dos ChEI parecem mais evidentes na demência mista (vascular + DA) em comparação com a demência vascular ‘pura’⁶⁵. A galantamina é aprovada no Brasil para tratamento de demência leve a moderada com DA com doença cerebrovascular significativa concomitante e mostrou efeitos positivos na velocidade cognitiva e na QV de indivíduos com demência mista em um ensaio clínico controlado no país⁶⁶. Possíveis benefícios dos ChEI na demência mista, embora limitados, são atribuídos à redução da depleção colinérgica causada pela DA concomitante^{60,65,66}. Não há dados suficientes sobre diferenças na eficácia dos ChEI, bem como da memantina, entre demência vascular por infartos múltiplos e demência vascular subcortical^{64,67-69}. O início do tratamento com ChEI em pacientes com demência grave não é recomendado.

Dentre os EAs de ChEI já descritos acima, bradicardia e hipotensão arterial são as principais condições associadas que requerem atenção especial em pacientes com demência vascular^{62,65,67-71}.

Na prática clínica atual, a memantina é comumente adicionada a ChEI em indivíduos com demência vascular moderada ou grave. No entanto, os benefícios da memantina são muito limitados ou controversos para controlar os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos, bem como para retardar o declínio cognitivo ou funcional⁶¹. Por esse motivo, a droga não foi aprovada para o tratamento da demência vascular. Os poucos estudos randomizados e controlados por placebo relatam que a memantina é bem tolerada e que a sonolência tem sido o EA de maior preocupação⁷².

Tratamento de sintomas neuropsiquiátricos em CCV

Em geral, os sintomas neuropsiquiátricos no CCV são semelhantes aos observados na DA, e o tratamento é semelhante^{14,73-75}. As intervenções não farmacológicas incluem terapia ocupacional, estimulação cognitiva, arteterapia, envolvimento em atividades de interação social, atividade física e apoio psicológico para pessoas com demência e cuidadores.

Em relação às intervenções farmacológicas, as recomendações gerais seguem os comentários feitos acima (seção DA), a saber, evitar benzodiazepínicos, prescrever antipsicóticos em doses baixas e por períodos estritamente necessários, antidepressivos para depressão, ansiedade, pânico e agitação leve e anticonvulsivantes quando indicados.

O tratamento farmacológico de pacientes com demência vascular deve ser monitorado regularmente quanto a sinais e sintomas cardiovasculares.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL (VARIANTES COMPORTAMENTAIS E DE LINGUAGEM)

A demência frontotemporal (DFT) engloba diferentes síndromes clínicas associadas à deterioração progressiva do comportamento/personalidade ou transtornos de linguagem, e é considerada a segunda causa mais frequente de demência de início precoce⁷⁶.

Tratamento da demência frontotemporal variante comportamental

A síndrome clínica associada a alterações comportamentais e de personalidade denominada variante comportamental (DFTvc) é a apresentação clínica mais comum e critérios diagnósticos específicos estão disponíveis para uso clínico⁷⁷.

Não há tratamentos aprovados para DFTvc, nem medicamentos modificadores da doença ou tratamentos sintomáticos para melhorar os sintomas mais

perturbadores. Há apenas poucos estudos e com amostras pequenas que mostraram benefícios de abordagens farmacológicas sintomáticas⁷⁸.

Considerando que não existem tratamentos específicos, os cuidados devem se concentrar no manejo dos sintomas comportamentais e da incapacidade e na redução da sobrecarga do cuidador, que é alta na DFTvc. Em recente estudo brasileiro com 20 indivíduos com DFTvc e 30 indivíduos com DA, Lima-Silva et al. encontraram que os indivíduos com DFTvc apresentavam níveis mais elevados de sintomas neuropsiquiátricos e que seus cuidadores apresentavam níveis mais elevados de sofrimento do que os cuidadores de pessoas com DA. Além disso, o sofrimento e a sobrecarga do cuidador de pessoas com DFTvc foram relacionadas ao comprometimento cognitivo e funcional⁷⁹.

O manejo multidisciplinar pode ser necessário durante todo o processo da doença, mas isso não é estabelecido especificamente para o tratamento da DFTvc. A equipe multidisciplinar pode oferecer uma abordagem de assistência mais abrangente e parece ser uma ferramenta essencial para lidar com outras doenças degenerativas⁸⁰. No entanto, as necessidades na DFTvc podem ser mais específicas e estudos sobre seu manejo devem ser realizados. Aconselhamento social, financeiro e psicológico podem ser necessários para abordar questões específicas e mais conhecimento sobre esses tópicos deve ser obtido para ajudar na organização de serviços. Por exemplo, o surgimento de problemas de deglutição durante a progressão da demência pode exigir avaliação especializada. Problemas com velocidade inadequada de alimentação, passividade, tosse e engasgos desde os estágios leves e após o agravamento do declínio cognitivo e comportamental foram relatados recentemente e acrescentam informações sobre necessidades específicas de tratamento⁸¹.

Em relação às abordagens farmacológicas, uma revisão sistemática recente reuniu informações com o objetivo de identificar intervenções farmacológicas que poderiam ser usadas para tratar os comportamentos mais problemáticos em DFTvc. Trieu et al.⁷⁸ encontraram 23 estudos (11 ensaios clínicos randomizados, oito estudos abertos, um estudo de prova de conceito e três séries de casos) envolvendo uma amostra de 573 indivíduos. Dezesesseis dos 23 estudos utilizaram intervenções farmacológicas, resultando em benefícios, medidos pelo Inventário Neuropsiquiátrico, para trazodona, citalopram, rivastigmina, paroxetina, que melhoraram sintomas como desinibição, hiperoralidade e depressão.

Dois revisões^{82,83} publicadas por autores brasileiros relatam que a maioria dos estudos tem amostras pequenas, curta duração do tratamento e medidas não uniformes na avaliação da eficácia e tolerabilidade.

Portugal et al.⁸² realizaram uma revisão sistemática e relataram melhores resultados para medicamentos com ação serotoninérgica, como inibidores seletivos da recaptção de serotonina-ISRS (paroxetina, citalopram, fluvoxamina) e trazodona para tratar sintomas comportamentais, mas não cognição. Os autores sugerem que o uso de ISRS como primeira alternativa parece ser a melhor prática de prescrição até que melhores dados sobre estratégias baseadas em evidências estejam disponíveis.

Em uma revisão narrativa com o objetivo de orientar a prática clínica, Gambogi et al.⁸³ realizaram uma pesquisa na literatura sobre o tratamento da DFTvc. De acordo com a classe de drogas, ChEI e memantina não possuem ações terapêuticas significativas. Antidepressivos (ISRS e trazodona) melhoraram os sintomas comportamentais com melhor tolerabilidade; os antipsicóticos reduziram a agitação (quetiapina, risperidona, aripiprazol), comportamentos impróprios (risperidona e aripiprazol) e pontuações no Inventário Neuropsiquiátrico (olanzapina) em séries de casos não controlados e em relatos clínicos. No entanto, questões de mortalidade relacionadas ao uso de antipsicóticos em demência, riscos cardiovasculares e EAs motores limitam seu uso na DFTvc. Psicoestimulantes para apatia e anticonvulsivantes para comportamentos anormais foram investigados, mas devem ser usados com cautela devido aos EAs. Em uma abordagem focada no sintoma, os autores sugerem ISRS ou trazodona como a primeira opção para desinibição, comportamentos compulsivos/perseverativos, comportamentos estereotipados e hiperoralidade. Os psicoestimulantes podem ser uma opção para a apatia e os antipsicóticos devem ser usados com cuidado e reservados para lidar com comportamentos desafiadores e perigosos.

Em resumo, vários estudos de baixa qualidade focados no tratamento sintomático para DFTvc e nenhum tratamento específico provou ser eficaz até o momento. ChEI e memantina não devem ser utilizados por não terem ação terapêutica significativa. ISRS ou trazodona parecem ser a melhor prática para o manejo de problemas comportamentais como primeiro passo, e o uso de antipsicóticos de segunda geração deve ser reservado para o manejo de manifestações psicóticas, comportamentos problemáticos ou perigosos.

Tratamento das afasias progressivas primárias

O diagnóstico de afasia progressiva primária (APP) é caracterizado por síndromes clínicas que apresentam perda insidiosa e progressiva das habilidades de linguagem associadas a doenças neurodegenerativas. As três variantes diferem na apresentação anatômica, fenotípica e na patologia subjacente⁸⁴.

A APP variante não fluente/agramática (APPnf) está associada à atrofia do lobo frontal esquerdo, ínsula e áreas motoras suplementares, e dificuldades progressivas de fala, que demanda cada vez mais esforço de produção, não fluente, com déficits sintáticos, erros gramaticais e omissões. A variante semântica da APP (APPvs) está associada à atrofia do lobo temporal anterior esquerdo e fala fluente com déficits na recuperação lexical, nomeação e compreensão de palavras. A APP variante logopênica (APPvl) tem como substrato patológico subjacente a DA na maioria dos casos e está associada à atrofia temporal/parietal posterior esquerda e à lentidão de fala, com longas pausas para encontrar palavras, anomia e déficits de repetição⁸⁴.

Até o momento, não existem agentes modificadores de doença aprovados para essas síndromes de linguagem associadas a doenças neurodegenerativas. Os tratamentos sintomáticos com o objetivo de melhorar os transtornos da linguagem demonstraram melhorar as habilidades de nomeação oral e escrita⁸⁵. As terapias de treinamento de linguagem melhoram a precisão da nomenclatura para itens treinados em acompanhamento de curto e longo prazo e são consideradas o tratamento padrão para APP^{85,86}.

Existem pouquíssimos estudos sobre o tratamento da APP no Brasil e na América Latina, com amostras pequenas, demonstrando a falta de informações locais sobre terapias de linguagem em APP⁸⁷. Não obstante, informações relevantes foram coletadas por uma revisão sistemática brasileira organizada por Carthery-Goulart et al.⁸⁸. Os autores sintetizaram a literatura sobre estratégias baseadas em evidências para reabilitação de linguagem na APP, e os tratamentos comportamentais da linguagem classificados em intervenções com foco no comprometimento e em intervenções funcionais. As recomendações sugerem, como opção prática, o uso de terapias com foco em nomeação e em recuperação lexical na APPvs. Em relação à APPnf e APPvl, o pequeno número de estudos limita as conclusões sobre a melhor opção terapêutica para tais variantes⁸⁸.

Enquanto a intervenção direcionada ao comprometimento tem como objetivo a melhora ou o retardo da progressão de déficits específicos de linguagem e fala, as intervenções funcionais se concentram na comunicação, incluindo modificações ambientais. Os componentes-chave das intervenções funcionais baseiam-se na construção de estratégias de comunicação e na prática das estratégias com um parceiro de comunicação. No entanto, a frequência e dosagem de tais intervenções usando resultados rigorosos é uma necessidade não atendida até o momento⁸⁹.

A manutenção dos ganhos da terapia, na ausência de treinamento contínuo, é mais evidente no curto prazo do que no longo prazo em todas as variantes de APP e é influenciada pela duração do tratamento e pela frequência das sessões. A generalização para itens não tratados varia de acordo com cada subtipo de APP e ocorre mais frequentemente na APPnf e na APPvl do que na APPvs⁹⁰.

As terapias de linguagem geralmente se concentram no aprimoramento de habilidades em atividades ou tarefas treinadas e esse treinamento pode limitar os benefícios aos domínios praticados^{86,88}. Revisões recentes mostraram que a estimulação cerebral não invasiva combinada com terapias de linguagem propiciaram melhora na precisão de nomeação oral e escrita para itens treinados e não treinados^{85,86}.

Como orientação prática, intervenções cognitivo-linguísticas direcionadas ao comprometimento e visando à remediação e melhora dos sintomas parecem ser a melhor prática. Nesse sentido, um estudo brasileiro recente investigou os efeitos a curto e médio prazo de quatro programas de treinamento direcionados aos déficits de linguagem e fala em 18 indivíduos com APP (diferentes subtipos) realizados durante quatro meses (duas sessões semanais). Todos os casos melhoraram o desempenho em itens treinados durante a fase ativa do tratamento. Benefícios clínicos estatisticamente significativos foram observados em 13 indivíduos, enquanto para cinco, os resultados foram mantidos. No entanto, a generalização para itens não treinados ou para outras tarefas foi observada apenas em dois indivíduos⁹¹.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON E DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

DDP e DCL são transtornos neurodegenerativos que compartilham algumas características comuns, como depleção dopaminérgica e distúrbios do movimento⁹². Inclusões de corpos de Lewy em todo o córtex resultam na tríade típica da síndrome demencial na DCL: demência, alucinações visuais complexas e parkinsonismo. A DDP, por sua vez, inicia-se com uma síndrome disexecutiva^{93,94}.

A DCL pode apresentar parkinsonismo mais tardiamente no curso da doença; alucinações visuais complexas aparecem precocemente, juntamente com *delirium* sem outras causas clínicas, enquanto os primeiros sintomas da DP são focados em bradicinesia assimétrica, tremor e rigidez muscular⁹⁵. Queixas de memória não são os primeiros sintomas em DCL ou DDP, como é comum na demência da DA e no CCV. A DDP geralmente se apresenta como síndrome disexecutiva frontal^{95,96}.

A identificação da doença que está causando a demência é importante para identificar os medicamentos que devem e que não devem ser prescritos quando ocorrem sintomas neuropsiquiátricos. Os antipsicóticos devem ser evitados na DCL, pois há hipersensibilidade à síndrome neuroléptica maligna e estas medicações podem agravar o parkinsonismo, independentemente da dose prescrita. Quando existe psicose na DDP, a levodopa e outras drogas antiparkinsonianas devem ser reavaliadas, antes de prescrever qualquer antipsicótico para lidar com os sintomas comportamentais e de humor^{97,98}.

Os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos na DDP e na DCL são tratados com rivastigmina, o único ChEI aprovado para essas indicações^{98,99}. A memantina parece estar associada a alguma melhora nos aspectos comportamentais, mas estudos não relataram benefícios sobre a cognição nesses indivíduos^{98,99}. A memantina não foi aprovada para tratamento da DDP ou da DCL.

Quanto ao tratamento de sintomas e síndromes neuropsiquiátricas, a regulação dos estímulos deve ser tentada antes da utilização de qualquer medicação. A estimulação excessiva, ou a falta de estimulação adequada, podem piorar a orientação e o comportamento. A iluminação do quarto, exercício físico, estimulação cognitiva, um ambiente calmo e a manutenção do estado clínico podem ajudar a controlar os problemas comportamentais antes do emprego de medicação¹⁰⁰. Mesmo que alguma medicação seja necessária, todas essas medidas devem ser adotadas.

O diagnóstico clínico, diferenciando DDP de DCL, pode ser um desafio, mesmo para o especialista, pois as duas condições parecem ser espectros diferentes de uma mesma família patológica, diferenciando-se principalmente pelo curso clínico.

A distribuição cortical e subcortical dos corpos de Lewy levará a diferentes apresentações clínicas. Embora pareça algo teórico, essa distinção é essencial em alguns detalhes do manejo medicamentoso inerente a cada situação. Critérios diagnósticos para DDP e DCL foram publicados anteriormente^{96,97}.

Espectro das doenças com corpos de Lewy

Devido às características inerentes da DDP e da DCL, vários estudos de correlação clínico-patológica incluem as duas condições como espectros diferentes de um mesmo processo patológico. No presente consenso, consideramos as duas doenças sob esse ponto de vista, ou seja, diferentes acometimentos de um substrato patológico comum. Na DDP, o acúmulo de corpos de Lewy concentra-se principalmente em áreas subcorticais, enquanto na DCL o processo patológico afeta áreas corticais (Figura 2)¹⁰¹⁻¹⁰³.

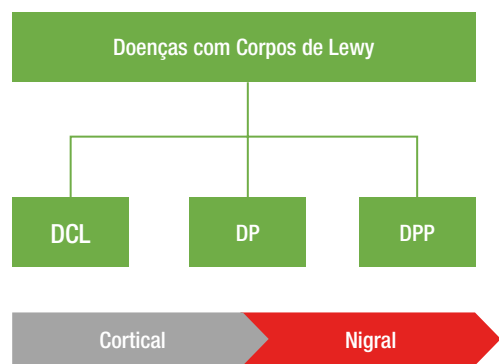


Figura 2. Padrão de distribuição topográfica dos corpos de Lewy na demência com corpos de Lewy (DCL), na doença de Parkinson (DP) e na demência associada à doença de Parkinson (DDP).

Manejo da DCL

Não há tratamento modificador da doença específico para DCL. Intervenções não farmacológicas e farmacológicas podem ser empregadas no manejo sintomático. Não há intervenções não farmacológicas específicas na DCL^{100,104}.

Sintomas motores

A levodopa é a droga de escolha para tratar os sintomas motores. A titulação lenta é importante para alcançar alguma resposta motora com EAs psiquiátricos mínimos. A resposta à levodopa na DCL pode ser limitada, principalmente nos estágios mais avançados, devido à predominância de sintomas não responsivos à levodopa. Os agonistas dopaminérgicos não são recomendados devido ao risco de agravamento das alucinações. Anticolinérgicos são contraindicados^{97-99,105,106}.

Sintomas neuropsiquiátricos

O uso de antipsicóticos deve ser feito de forma muito criteriosa, devido à alta sensibilidade desses pacientes, com reações paradoxais importantes¹⁰⁷. Antipsicóticos típicos são contraindicados. Antipsicóticos atípicos, especificamente quetiapina e clozapina, podem ser usados, sempre sob supervisão cuidadosa, para detectar reações adversas^{97,99,108}. Destaca-se que a clozapina pode causar neutropenia em cerca de 3% dos casos, o que exige monitoramento semanal do hemograma nas primeiras 18 semanas de tratamento.

Em relação aos ChEI, principalmente a rivastigmina, além dos benefícios cognitivos, vários estudos têm demonstrado efeitos positivos nos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente alucinações visuais,

delírios e apatia. É fundamental estar ciente de que a retirada do ChEI, por qualquer motivo, está associada à deterioração cognitiva^{99,109-111}.

CONCLUSÕES

Embora os tratamentos atuais para as demências neurodegenerativas e vasculares sejam apenas sintomáticos, várias terapias baseadas em evidências estão disponíveis e podem trazer benefícios para as pessoas com demência e seus cuidadores. O clínico deve combinar as melhores opções farmacológicas com as melhores intervenções não farmacológicas disponíveis, levando em consideração a etiologia subjacente, o perfil dos sintomas e a gravidade da síndrome demencial, bem como a história clínica e pessoal de cada indivíduo.

É importante informar as pessoas com demência e suas famílias sobre os potenciais benefícios esperados do tratamento geral, bem como os possíveis EAs dos medicamentos prescritos. O acompanhamento regular é fundamental (idealmente a cada três ou quatro meses no início do tratamento, e a cada seis meses posteriormente) para avaliar os efeitos clínicos e se são necessários ajustes (por exemplo, dosagem do medicamento, intervenções farmacológicas e não farmacológicas adicionais).

Considerando que os efeitos dos tratamentos disponíveis são modestos e que não existem terapias medicamentosas específicas aprovadas até o momento, a prevenção da demência é um princípio fundamental. Vários fatores de risco modificáveis foram identificados e o estilo de vida e intervenções clínicas (por exemplo, controle adequado da hipertensão e diabetes, atividade física regular, dietas específicas, atividades de estimulação cognitiva) devem ser recomendados para adultos de meia-idade e idosos para reduzir o risco de comprometimento cognitivo e demência, contribuindo assim para mitigar os impactos pessoais, socioeconômicos e de saúde pública desses transtornos devastadores.⁴⁵

AGRADECIMENTOS

PC, JL, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. PC, VM, JL, MVDC, FS, EFC, JS, BJAPB, LPS, HBD, PHFB: concepção; PC, VM, JL, MVDC, FS, EFC, HBD, PHFB: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e596-603. doi:10.1016/S2214-109X(19)30074-9.
- Nakamura AE, Opaleye D, Tani G, Ferri CP. Dementia underdiagnosis in Brazil. *Lancet*. 2015;385(9966):418-9. doi:10.1016/S0140-6736(15)00153-2.
- Nitrini R, Bottino CM, Albalá C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-30. doi:10.1017/S1041610209009430.
- Institute of Health Metrics [homepage na Internet]. Brazil. 2018 [citado em 22 ago 2022]. Disponível em: <http://www.healthdata.org/brazil>
- Engelhardt E, Brucki SMD, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC. Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):1104-12. doi:10.1590/S0004-282X2005000600035.
- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol*. 2000;163(2):495-529. doi:10.1006/exnr.2000.7397.
- Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(2):177-84. doi:10.1016/j.jalz.2010.03.016.
- Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L, Wilmo A, Nordström P, Eriksson M. Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality. *Neurology*. 2021;96(e):2220-30. doi:10.1212/WNL.0000000000001832.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 8 dez 2017;1:201.
- Pais M, Martinez L, Ribeiro O, Loureiro J, Fernandez R, Valiengo L, et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: New definitions and challenges. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(4):431-41. doi:10.1590/1516-4446-2019-0735.
- Vale FAC, Corrêa Neto Y, Bertolucci PHF, Machado JCB, Silva DJ, Allam N, et al. Treatment of Alzheimer's disease in Brazil: II. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):189-97. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030006.
- He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):901-9. doi:10.1177/02698811211030181.
- Banerjee S, High J, Stirling S, Shepstone L, Swart AM, Telling T, et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1487-97. doi:10.1016/S0140-6736(21)01210-1.
- Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. *J Psychopharmacol*. 2018;32(5):509-23. doi:10.1177/0269881117744996.
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(12):1565-74. doi:10.1016/j.jagp.2013.12.174.
- Louzada LL, Machado FV, Quintas JL, Ribeiro GA, Silva MV, Mendonça-Silva DL, et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(2):570-9. doi:10.1038/s41386-021-01191-3.
- Caraci F, Santagati M, Caruso G, Cannavò D, Leggio GM, Salomone S, et al. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-686. doi:10.12688/f1000research.22662.1.
- Brucki SMD, Adoni T, Almeida CMO, Andrade DC, Anghinah R, Barbosa LM, et al. Cannabinoids in Neurology – Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(4):354-69. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0432.
- Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramer MG, et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1805-20. doi:10.1111/ene.14412.
- York Health Economics Consortium. NICE: Overview of Systematic Reviews of Non-pharmacological Interventions for Dementia [Internet]. Final Report. *Heslington*: University of York; 2017 [citado em 22 ago 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/evidence/appendix-o-yhec-report-pdf-174697045530>
- Aguirre E, Spector A, Orrell M. Guidelines for adapting cognitive stimulation therapy to other cultures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1003-7. doi:10.2147/CIA.S61849.
- Meyer C, O'Keefe F. Non-pharmacological interventions for people with dementia: A review of reviews. *Dementia (London)*. 2020;19(6):1927-54. doi:10.1177/1471301218813234.
- Stoner CR, Lakshminarayanan M, Durgante H, Spector A. Psychosocial interventions for dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review of effectiveness and implementation readiness. *Aging Ment Health*. 2021;25(3):408-19. doi:10.1080/13607863.2019.1695742.
- Bertrand E, Naylor R, Laks J, Marinho V, Spector A, Mograbi DC. Cognitive stimulation therapy for Brazilian people with dementia: examination of implementation issues and cultural adaptation. *Aging Ment Health*. 2019;23(10):1400-4. doi:10.1080/13607863.2018.1488944.
- Marinho V, Bertrand E, Naylor R, Bomilcar I, Laks J, Spector A, et al. Cognitive stimulation therapy for people with dementia in Brazil (CST-Brazil): Results from a single blind randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(2):286-93. doi:10.1002/gps.5421.
- Madureira BG, Pereira MG, Avelino PR, Costa HS, Menezes KKP. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cad Saude Coletiva*. 2018;26(2):222-32. doi:10.1590/1414-462x201800020446.
- Cammisuli DM, Danti S, Bosinelli F, Cipriani G. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(1):57-64. doi:10.1016/j.eurger.2016.01.002.
- Carrion C, Folkvord F, Anastasiadou D, Aymerich M. Cognitive therapy for dementia patients: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1-2):1-26. doi:10.1159/000490851.
- Chiu H-Y, Chen P-Y, Chen Y-T, Huang H-C. Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018;86:20-8. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.06.008.
- Alves GS, Casali ME, Veras AB, Carrilho CG, Bruno Costa E, Rodrigues VM, et al. A systematic review of home-setting psychoeducation interventions for behavioral changes in dementia: some lessons for the COVID-19 Pandemic and post-pandemic assistance. *Front Psychiatry*. 2020;11:577871. doi:10.3389/fpsy.2020.577871.
- Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, et al. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):175. doi:10.1186/s12877-018-0864-6.
- Piersol CV, Canton K, Connor SE, Giller I, Lipman S, Sager S. Effectiveness of interventions for caregivers of people with Alzheimer's Disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017;71(5):7105180020p1-p10. doi:10.5014/ajot.2017.027581.
- Shim M, Tilley JL, Im S, Price K, Gonzalez A. A systematic review of mindfulness-based interventions for patients with mild cognitive impairment or dementia and caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(6):528-54. doi:10.1177/0891988720957104.
- Gaugler JE, Bain LJ, Mitchell L, Finlay J, Fazio S, Jutkowitz E & Alzheimer's Association Psychosocial Measurement Workgroup. Reconsidering frameworks of Alzheimer's dementia when assessing psychosocial outcomes. *Alzheimers Dement*. 2019;5:388-97. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.008>.
- Drões RM, Chattat R, Diaz A, Gove D, Graff M, Murphy K. Social health and dementia: a European consensus on the operationalization of the concept and directions for research and practice. *Aging Ment Health*. 2017;21(1):4-17. doi:10.1080/13607863.2016.1254596.
- Oksnebjerg L, Diaz-Ponce A, Gove D, Moniz-Cook E, Mountain G, Chattat R, et al. Towards capturing meaningful outcomes for people with dementia in psychosocial intervention research: a pan-European consultation. *Health Expect*. 2018;21(6):1056-65. doi:10.1111/hex.12799.
- Arroyo-Anlló EM, Díaz-Marta JP, Chamorro Sánchez J. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Pensam Psicol*. 2012;10(1):107-27.
- Moreira SV, Reis Justi FR, Moreira M. Can musical intervention improve memory in Alzheimer's patients? Evidence from a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(2):133-42. doi:10.1590/1980-57642018dn12-020005.

39. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):181. doi:10.1186/s12877-019-1175-2.
40. Wang LY, Pei J, Zhan YJ, Cai YW. Overview of meta-analyses of five non-pharmacological interventions for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:594432. doi:10.3389/fnagi.2020.594432.
41. Meng Q, Lin MS, Tzeng IS. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Front Neurosci*. 2020;14:131. doi:10.3389/fnins.2020.00131.
42. Smallfield S, Heckenlaible C. Effectiveness of occupational therapy interventions to enhance occupational performance for adults with Alzheimer's Disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017;71(5):7105180010p1-p9. doi:10.5014/ajot.2017.024752.
43. Marques CLS, Borgato MH, Moura Neto E, Bazan R, Luvizutto GJ. Physical therapy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Fisioter Pesqui*. 2019;26(3):311-21. doi:10.1590/1809-2950/18037226032019.
44. Zhu XC, Yu Y, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(1):163-74. doi:10.3233/JAD-141377.
45. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1078-94. doi:10.1002/alz.12123.
46. Moreira SC, Jansen AK, Silva FM. Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(3):258-82. doi:10.1590/1980-57642020dn14-030008.
47. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18. doi:10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
48. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-95. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
49. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
50. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):969-77. doi:10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
51. Costa e Forti A, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
52. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
53. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44-71. doi:10.1161/STR.0000000000000116.
54. Davis KAS, Bishara D, Molokhia M, Mueller C, Perera G, Stewart RJ. Aspirin in people with dementia, long-term benefits, and harms: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(7):943-54. doi:10.1007/s00228-021-03089-x.
55. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007514. doi:10.1002/14651858.CD007514.pub3.
56. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Int Med*. 2011;269(1):107-17. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.
57. Verdelho A, Macdureira S, Ferro JM, Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke*. 2012;43(12):3331-5. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661793.
58. Gillespie DC, Bowen A, Chung CS, Cockburn J, Knapp P, Pollock A. Rehabilitation for post-stroke cognitive impairment: an overview of recommendations arising from systematic reviews of current evidence. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):120-8. doi:10.1177/0269215514538982.
59. Coelho-Júnior HJ, Trichopolou A, Panza F. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101395. doi:10.1016/j.arr.2021.101395.
60. Brucki SMD, Ferraz AC, Freitas GR, Massaro AR, Radanovic M, Schultz RR. Treatment of vascular dementia. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):275-87. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040005.
61. Smith EE, Barber P, Field TS, Ganesh A, Hachinski V, Hogan DB, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD) 5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12056. doi:10.1002/trc2.12056.
62. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):310-8. doi:10.1016/S1474-4422(08)70046-2.
63. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34(10):2323-30. doi:10.1161/01.STR.0000091396.95360.E1.
64. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33(7):1834-9. doi:10.1161/01.str.0000020094.08790.49.
65. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1283-90. doi:10.1016/S0140-6736(02)08267-3.
66. Caramelli P, Laks J, Palmieri AL, Nitirini R, Chaves ML, Forlenza OV, et al. Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):411-7. doi:10.1590/0004-282x20140055.
67. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, Straaten EC, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2561-74. doi:10.1185/03007990802328142.
68. Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010;41(6):1213-21. doi:10.1161/STROKEAHA.109.570077.
69. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Pizzolato G. Different responses to rivastigmine in subcortical vascular dementia and multi-infarct dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(2):167-76. doi:10.1177/1533317507312558.
70. Auchus A, Brashear HR, Salloway S, Korczyn A, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007;69(5):448-58. doi:10.1212/01.wnl.0000266625.31615.f6.
71. Narasimhalu K, Effendy S, Sim C, Lee JM, Chen I, Hia SB, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(4):217-24. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x.
72. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):297-305. doi:10.1097/00004850-200211000-00005.
73. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyster AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6. doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501.
74. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(1):83-90. doi:10.1017/S1041610218000534.
75. Oliveira LF, Camargos EF, Martini LLL, Machado FV, Novaes MRGC. Use of psychotropic agents to treat agitation and aggression in Brazilian patients with Alzheimer's disease: A naturalistic and multicenter study. *Psychiatry Res*. 2021;295:113591. doi:10.1016/j.psychres.2020.113591.
76. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev of Psychiatry*. 2013;25(2):130-7. doi:10.3109/09540261.2013.776523.
77. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77. doi:10.1093/brain/awr179.
78. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn Behav Neurol*. 2020;33(1):1-15. doi:10.1097/WNN.0000000000000217.

79. Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric symptoms, caregiver burden and distress in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):268-75. doi:10.1159/000437351.
80. Wyllie MA, Shnall A, Onyike CU, Huey ED. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):230-6. doi:10.3109/09540261.2013.776949.
81. Marin SMC, Mansur LL, Oliveira FF, Marin LF, Wajman JR, Bahia VS, et al. Swallowing in behavioral variant frontotemporal dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(1):8-14. doi:10.1590/0004-282X20200060.
82. Portugal MG, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2011;33(1):81-90. doi:10.1590/s1516-44462011000100016.
83. Gambogi LB, Guimarães HC, Souza LC, Caramelli P. Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(3):331-8. doi:10.1590/1980-57642021dn15-030004.
84. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
85. Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:498-525. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.003.
86. Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of noninvasive brain stimulation (tDCS or TMS) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: an exploratory meta-analysis. *Brain Sci*. 2020;10(9):597. doi:10.3390/brainsci10090597.
87. Beber BC, Brandão L, Chaves MLF. A warning to the Brazilian Speech-Language Pathology and Audiology community about the importance of scientific and clinical activities in primary progressive aphasia. *CoDAS*. 2015;27(5):505-8. doi:10.1590/2317-1782/20152015081.
88. Carthery-Goulart MT, Silveira AC, Machado TH, Mansur LL, Parente MAMP, Senaha MLH, et al. Nonpharmacological interventions for cognitive impairments following primary progressive aphasia: A systematic review of the literature. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):122-31. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100018.
89. Volkmer A, Spector A, Meitanis V, Warren JD, Beeke S. Effects of functional communication interventions for people with primary progressive aphasia and their caregivers: A systematic review. *Aging Ment Health*. 2020;24(9):1381-93. doi:10.1080/13607863.2019.1617246.
90. Cadório I, Lousada M, Martins P, Figueiredo D. Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): A systematic review. *Int J Lang Commun Disord*. 2017;52(5):543-60. doi:10.1111/1460-6984.12310.
91. Machado TH, Carthery-Goulart MT, Campanha AC, Caramelli P. Cognitive intervention strategies directed to speech and language deficits in primary progressive aphasia: practice-based evidence from 18 cases. *Brain Sci*. 2021;11(10):1268. doi:10.3390/brainsci11101268.
92. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22(Suppl 1):S144-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.034.
93. Burn DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(6):572-9. doi:10.1097/01.wco.0000247607.34697.a2.
94. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):5. doi:10.1186/s13024-019-0306-8.
95. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(4):615-50. doi:10.1007/s00702-017-1821-9.
96. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707. doi:10.1002/mds.21507.
97. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
98. Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Latest treatment options for Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1797-810. doi:10.1517/14656566.2014.936848.
99. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(8):731-42. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582.
100. Connors MH, Quinto L, McKeith I, Brodaty H, Allan L, Bamford C, et al. Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2018;48(11):1749-58. doi:10.1017/S0033291717003257.
101. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, Parisi JE, Fujishiro H, Dickson DW, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2012;27(1):72-8. doi:10.1002/mds.24003.
102. Ohma E, Ikuta F. Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol*. 1976;34(4):311-9. doi:10.1007/BF00696560.
103. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
104. Rongve A, Aarsland D. Management of Parkinson's disease dementia: practical considerations. *Drugs Aging*. 2006;23(10):807-22. doi:10.2165/00002512-200623100-00004.
105. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(1):32-44. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00216.x.
106. Gauthier S. Pharmacotherapy of Parkinson disease dementia and Lewy body dementia. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:135-9. doi:10.1159/000197892.
107. Garcia-Plataek S, Kramberger MG. Parkinson disease and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):261-70. doi:10.1177/0891988716654985.
108. Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M. Parkinson's disease dementia and Lewy body disease. *Semin Neurol*. 2019;39(2):274-82. doi:10.1055/s-0039-1678579.
109. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):157-69. doi:10.1016/S1474-4422(19)30153-X.
110. Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, Aarsland D. New therapeutic strategies for Lewy body dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):68. doi:10.1007/s11910-017-0778-2.
111. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD006504. doi:10.1002/14651858.CD006504.pub2.