



Psicologia em Pesquisa

<https://periodicos.ufjf.br/index.php/psicologiaempesquisa>



O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer: uma perspectiva neurológica

The clinical and laboratory spectrum of Alzheimer's disease: a neurological perspective

**El espectro clínico y de laboratorio de la enfermedad de Alzheimer: una perspectiva
neurológica**

Marcos Moreira¹ & Shirlene Vianna Moreira²

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. *E-mail*: drmarcosmoreira@icloud.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-2039-6538>

² Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. *E-mail*: shirmusicoterapia@gmail.com *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-8452-903X>

RESUMO

Esta revisão da literatura tem como objetivo mostrar recentes mudanças relacionadas ao diagnóstico da doença de Alzheimer (DA). O diagnóstico permanece clínico, no entanto, há um entendimento crescente de que biomarcadores específicos no líquido cefalorraquidiano e na neuroimagem molecular possam desempenhar um papel importante na definição etiopatogênica da doença. Os biomarcadores podem ser importantes para o diagnóstico nos estágios iniciais da DA. Considerando que a DA seja um processo fisiopatológico cerebral, a presença de biomarcadores específicos indica o diagnóstico de DA. Atualmente, o uso de biomarcadores é direcionado para pesquisa clínica e para o desenvolvimento de novas drogas.

PALAVRAS-CHAVE:

Demência, Doença de Alzheimer, Neurologia, Medicina.

ABSTRACT

This narrative review of the literature aims to show the most recent changes related to the diagnosis of Alzheimer's disease (AD). The diagnosis remains clinical, however, there is a growing understanding that specific biomarkers in cerebrospinal fluid and molecular neuroimaging may play an important role in the etiopathogenic definition of the disease. Biomarkers may be particularly important for the diagnosis in the early stages of AD. Considering that AD is a brain pathophysiological process, the presence of AD biomarkers indicates the diagnosis of AD. Currently, the use of biomarkers is directed towards clinical research and the development of new drugs.

KEYWORDS:

Dementia, Alzheimers disease, Neurology, Medical sciences.

RESUMEN

Esta revisión narrativa de la literatura tiene como objetivo mostrar los cambios recientes relacionados con el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA). El diagnóstico es clínico, sin embargo, existe una creciente comprensión de que los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y neuroimagen molecular pueden desempeñar un papel importante en la definición etiopatogénica. Los biomarcadores pueden ser importantes para el diagnóstico en las primeras etapas de la EA. Reconociendo que la EA es un proceso fisiopatológico cerebral, la presencia de biomarcadores indica EA. Actualmente, el uso de biomarcadores está dirigido a la investigación clínica y al desarrollo de nuevos fármacos.

PALABRAS CLAVE:

Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Neurología, Medicina.

Informações do artigo:

Marcos Moreira
drmarcosmoreira@icloud.com

Recebido em: 16/05/2020

Aceito em: 15/07/2020

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva com grande relevância epidemiológica e significativo impacto social. É a causa mais comum de comprometimento cognitivo ou demência em indivíduos com mais de 65 anos e, com o aumento da longevidade, é prevista uma pandemia mundial de comprometimento cognitivo associado à DA (Atri, 2019).

A DA tem uma prevalência de cerca de 5% em indivíduos acima de 65 anos e de até 30% naqueles com mais de 85 anos (Hebert, Weuve, Scherr, & Evans, 2013). Cerca de 5% dos pacientes com DA apresentam sintomas antes dos 65 anos, o que é, convencionalmente, denominado de DA de início precoce (Mendez, 2017). A DA é a sexta causa de morte nos Estados Unidos e a única entre as 10 principais causas que ainda está aumentando significativamente (Alzheimer's Association [AA], 2018). Entre 2000 e 2018, as

mortes resultantes de acidente vascular cerebral, HIV e doenças cardíacas diminuiram, enquanto as mortes relatadas por DA aumentaram 146,2% nos Estados Unidos (AA, 2020). A expectativa média de vida do paciente com DA, após o início dos sintomas, tende a ser de 10 a 12 anos (Gale, Acar, & Daffner, 2018). Segundo Atri (2019), a DA se desenvolve como resultado de múltiplos fatores, e não de uma única causa. A Figura 1 apresenta os principais fatores de risco para a DA e outras demências.

Modificáveis	Não modificáveis
<ul style="list-style-type: none"> • Fatores vasculares: <ul style="list-style-type: none"> ○ diabetes mellitus ○ hipertensão arterial ○ dislipidemia ○ síndrome metabólica e obesidade ○ tabagismo • Baixa atividade física • Hipoperfusão cerebral ou doença cerebrovascular • Depressão • Isolamento social • Lesão cerebral traumática (grave) • Perda auditiva • Baixa reserva cognitiva <ul style="list-style-type: none"> ○ Reserva cognitiva é a capacidade do cérebro de manter a função cognitiva, apesar de dano ou doença neurológica. Baixa reserva cognitiva está relacionada a fatores de risco sociais como baixo nível educacional, ausência de atividades cognitivas e de lazer, baixo nível socioeconômico causando transtornos do desenvolvimento cerebral na fase gestacional e nos primeiros anos de vida (desnutrição, exposição a doenças e falta de estímulo cognitivo adequado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Gênero (mulheres > homens): controverso • História familiar (parentes de 1º grau ou 2º grau ou de múltiplas gerações) • Raça (afro-americanos e hispânicos > brancos) – provavelmente devido a uma combinação de fatores genéticos, disparidades de saúde e fatores socioeconômicos • Síndrome de Down • Portadores do alelo da apolipoproteína (APOE)-ε4 • Amiloidose cerebral: biomarcador positivo de processo patológico da doença de Alzheimer (provável)

Figura 1.

Fatores de risco para a doença de Alzheimer e outras demências (Atri, 2019).

De acordo com Hyman et al. (2012), a DA é uma proteinopatia dupla de padrão generalizado, mas regionalmente específico, de placas beta-amiloides (A β) neuríticas e difusas intraparenquimatosas e emaranhados neurofibrilares inicialmente intracitoplasmáticos, depois extracelulares, com perda sináptica, perda neuronal e gliose. Emaranhados neurofibrilares consistem em depósitos intracelulares (depois extracelulares) de proteína tau hiperfosforilada, uma proteína estabilizadora de microtúbulos. As alterações patológicas relacionadas à DA, de modo geral, coexistem com uma ou mais patologias, particularmente lesão cerebral isquêmica vascular e demência com corpos de Lewy (Atri, 2019).

Loy, Schofield, Turner e Kwok (2014) afirmam que a genética da DA é complexa e parcialmente compreendida. O risco de DA atribuível a fatores genéticos é estimado em 70%. A DA autossômica dominante familiar é rara (< 1% dos casos), geralmente se manifesta na DA de início precoce (< 4% dos pacientes com DA) e é causada por mutações na presenilina 1, proteína precursora de amiloide ou presenilina 2. A DA de início tardio ou esporádica (idade de início \geq 65 anos) é mais comum, sendo identificadas mais de 20 variações genéticas que contribuem para aumentar ou diminuir o risco de DA (Bertram, McQueen, Mullin, Blacker, & Tanzi, 2007). O principal gene de risco ou suscetibilidade na DA esporádica envolve a apolipoproteína-E (APOE). Os alelos APOE- ϵ 4 estão associados à deposição acelerada de A β , início precoce e maior risco de desenvolver sintomas de DA (Loy et al., 2014). No entanto, segundo Goldman et al. (2011), não é recomendado fazer a genotipagem de APOE- ϵ 4 na prática clínica em pacientes com demência ou mesmo em pessoas que queiram saber seu risco de desenvolver DA no futuro. Sabe-se que até 75% das pessoas com um alelo ϵ 4 não desenvolvem DA, e até 50% das pessoas diagnosticadas com DA não apresentam o alelo ϵ 4 (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitrini, 2016).

Apesar de o diagnóstico da DA permanecer clínico, há um entendimento crescente de que biomarcadores possam desempenhar um papel importante na definição clínico-patológica da doença. De acordo com Knopman et al. (2018), a identificação do processo patogênico da DA, através de testes laboratoriais de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou mesmo por meio de métodos de neuroimagem molecular, permite inferir a etiopatogenia da doença subjacente. As novas diretrizes do *National Institute on Aging* (NIA) e da AA, propostas por Knopman et al. (2018), dissociam os sintomas ou fenótipos de DA do processo patológico. A definição da DA, para fins de pesquisa, é apresentada puramente em termos de uma construção patológica com os biomarcadores de DA relacionados à proteína beta-amiloide (A β), à proteína tau e aos achados de neurodegeneração, que ajudam a definir os estágios da doença (Atri, 2019).

O gerenciamento do tratamento da DA é multifatorial. Um primeiro passo envolve uma revisão completa dos medicamentos e suplementos para eliminar redundâncias e substâncias potencialmente deletérias. No Brasil, as drogas atualmente aprovadas para o tratamento da DA e incorporadas ao Sistema Único de

Saúde (SUS) são os inibidores das colinesterases – IChE – (donepezila, galantamina e rivastigmina) e um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato (memantina). Essas drogas fornecem benefícios modestos, porém significativos, mitigando os sintomas e retardando a incapacidade do paciente.

Doença de Alzheimer ou demência?

Muitas pessoas buscam saber qual é a diferença entre a DA e a demência. A demência, também chamada de transtorno neurocognitivo maior, segundo a *American Psychiatric Association* – APA (2013), é um termo geral para um grupo específico de sintomas. A demência tem muitas causas, sendo que a DA é a causa mais comum de demência (AA, 2020). O comprometimento cognitivo leve (CCL), também chamado de transtorno neurocognitivo leve, segundo a APA (2013), é definido como uma condição clínica entre o envelhecimento normal e a demência.

McKhann et al. (2011) ponderam que a demência, ou síndrome demencial, é definida a partir de sintomas cognitivos e comportamentais que interferem em atividades de vida diária (AVD), levando o indivíduo a um declínio funcional (ocupacional, doméstico ou social) em relação a níveis prévios, não explicáveis por um estado confusional agudo de causa orgânica (*delirium*) ou transtorno psiquiátrico maior. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a demência é considerada uma das condições clínicas mais devastadoras do mundo (WHO, 2020).

A demência é uma síndrome heterogênea que pode ser causada por várias condições médicas, sobretudo neurológicas (Gale, Acar, & Daffner, 2018). Uma forma clássica de caracterizar a demência é dividi-la em duas categorias: neurodegenerativas (também chamadas de irreversíveis) e não neurodegenerativas ou secundárias (potencialmente reversíveis). Apesar de útil, essa dicotomia apresenta problemas. Por exemplo, pacientes com demência podem ter, e em geral têm, doenças neurodegenerativas e não neurodegenerativas, que respondem, cumulativamente, pelo comprometimento cognitivo. A Figura 2 mostra as principais causas de demência.

Causas neurodegenerativas	Causas secundárias
<ul style="list-style-type: none"> Doença de Alzheimer (incluindo fenótipos mais raros como a atrofia cortical posterior; variante frontal da DA; variante logopênica da APP; síndrome corticobasal) Demência mista (DA com patologia vascular concomitante) Demência com corpos de Lewy Demência na doença de Parkinson Degeneração lobar frontotemporal (incluindo a DFTvc; APP (não fluente e a fluente ou demência semântica; síndrome da PSP; complexo DFT-ELA) Degeneração corticobasal (incluindo fenótipos clínicos como a síndrome corticobasal; variante não fluente ou agramática da APP; síndrome da PSP e a síndrome comportamental-espacial frontal) Atrofia de múltiplos sistemas Doença de Huntington Doença de Wilson Atrofia dentatorubral-palidolusiana Encefalopatia traumática crônica Doenças priônicas (doença de Creutzfeldt-Jakob, insônia familiar fatal) Demência relacionada à esclerose múltipla Taupatia primária relacionada à idade LATE (formalmente conhecida por esclerose hipocampal) Doença com grãos argirofílicos Angiopatia amiloide cerebral CADASIL Doença do neurônio motor (ELA; esclerose lateral primária) 	<ul style="list-style-type: none"> Demência vascular* Parkinsonismo vascular Hematoma subdural subagudo e crônico Hidrocefalia de pressão normal Insuficiência respiratória crônica, ICC, SAOS, e condições hematológicas como anemia falciforme Hipotireoidismo, hipertireoidismo grave ou tireoidite autoimune, IRC, malnutrição, síndrome de Cushing, insuficiência hepática, hipoparatiroidismo Encefalopatia de Hashimoto Encefalite anti-VGKC Encefalites autoimunes paraneoplásicas como anti-NMDAr, anti-Yo, anti-Ri, anti-Hu Depressão e transtorno bipolar Tumores cerebrais HAND, sífilis, LEMP, doença de Whipple, meningite criptocócica Causas tóxicas (chumbo, arsênio, bismuto, manganês, mercúrio, pesticidas organofosforados) Demência relacionada ao álcool Drogas (benzodiazepínicos, barbitúricos, opioides, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, lítio e tratamento quimioterápico) Vasculite primária do SNC Vasculite secundária ao lúpus, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, SAAF e sarcoidose Deficiência de vitamina B12, vitamina D, tiamina (encefalopatia de Wernicke-Korsakoff), niacina, ácido fólico)

* Demência vascular entende-se por comprometimento cognitivo vascular (CCV) por infarto único estratégico ou AVC único extenso; CCV por múltiplos infartos; CCV por lesão subcortical de substância branca ou infartos lacunares múltiplos e demência por hipoperfusão associada às lesões em zonas limítrofes da irrigação cerebral).

Nota: APP, afasia progressiva primária; DFTvc, variante comportamental da demência frontotemporal; DFT-ELA, complexo demência frontotemporal-esclerose lateral amiotrófica; TDP-43, do inglês, *transactive DNA-binding protein 43* ou proteína de ligação ao DNA de resposta transativa de 43 kDa; LATE, do inglês, *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* ou encefalopatia por acúmulo de TDP-43 no sistema límbico; CADASIL, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos corticais e leucoencefalopatia; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SAOS, síndrome da apneia obstrutiva do sono; IRC, insuficiência renal crônica; VGKC, do inglês, *voltage gated potassium channel* ou canal de potássio voltagem-dependente; NMDAr, receptor anti-N-metil-D-aspartato; HAND, do inglês, *HIV-associated neurocognitive disorder*, ou distúrbio neurocognitivo associado ao HIV; LEMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; SAAF, síndrome dos anticorpos antifosfolípidos.

Figura 2.

Principais causas de síndromes de comprometimento cognitivo e demência.

Prince et al. (2013) assinalam que as estimativas globais de prevalência de demência são de até 7% dos indivíduos acima de 65 anos, com uma prevalência ligeiramente mais alta (8% a 10%) nos países desenvolvidos, devido à expectativa de vida mais longa. No Brasil, os estudos de prevalência de demência são escassos e, acima de tudo, heterogêneos. As estimativas de prevalência no país são de 7% a 17% dos indivíduos acima de 60 anos (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitrini, 2016).

Crítérios diagnósticos de demência de qualquer etiologia

Segundo McKhann et al. (2011), o diagnóstico de demência deve ser realizado por meio da anamnese e de uma avaliação cognitiva ou neuropsicológica que demonstrem prejuízo em pelo menos dois dos seguintes domínios cognitivos:

a. Memória, caracterizada pelo comprometimento da capacidade para adquirir e evocar informações novas e recentes. Os sintomas incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos; esquecimento de eventos, compromissos, lugar onde guardou seus pertences ou de percursos e rotas habituais;

b. Função executiva, caracterizada pelo comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento; compreensão pobre de situações de risco; redução da capacidade para cuidar das finanças; redução da capacidade de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;

c. Habilidade visuoespacial, caracterizada pela incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns; desorientação; incapacidade de encontrar objetos no campo visual; dificuldade para manusear utensílios; dificuldade para vestir-se. Esses sintomas não podem ser explicáveis por deficiência visual ou motora;

d. Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), caracterizada pela dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras; erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas e hesitações. Esses sintomas não podem ser explicáveis por déficit sensorial ou motor.

e. Personalidade, comportamento e conduta, caracterizados por alterações do humor; labilidade e flutuações incharacterísticas; agitação, apatia, desinteresse, isolamento social; perda da empatia e desinibição; comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado por uma combinação de: (a) uma história obtida do paciente e de um informante que o conheça bem e (b) uma avaliação cognitiva objetiva, seja um exame do estado mental pelo clínico (à beira do leito) ou uma avaliação neuropsicológica mais completa. Essa avaliação deve ser realizada quando a anamnese e o exame do estado mental à beira do leito não puderem fornecer um diagnóstico confiável. Além do diagnóstico, a avaliação cognitiva pode determinar a gravidade da doença e auxiliar na definição de sua etiologia (McKhann et al., 2011).

O minixame do estado mental (MEEM), de Folstein, Folstein e McHugh (1975), continua sendo uma ferramenta útil para rastrear e avaliar a gravidade da demência, embora seja, provavelmente, menos informativo em algumas populações, como idosos com alto desempenho intelectual e pessoas com baixa escolaridade. A Avaliação Cognitiva de Montreal, ou do inglês, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), de Nasreddine et al. (2005), oferece uma avaliação mais ampla dos domínios cognitivos, sendo mais sensível do que o MEEM para a detecção do CCL e no diagnóstico precoce de demências neurodegenerativas. Todavia, há alguns problemas com a utilização da avaliação MoCA no Brasil: escassez de estudos validando a pontuação por escolaridade; limitado conhecimento no estadiamento da progressão de demências; e baixa utilização em ensaios clínicos, sobretudo na DA (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitri, 2016). Testes adicionais, incluindo avaliação neuropsicológica ampla, podem ser úteis nos casos em que testes de triagem ou impressão clínica são ambíguos.

Espectro clínico da doença de Alzheimer

Segundo Albert et al. (2011), o diagnóstico de CCL associado à DA pode ser caracterizado pelos seguintes critérios:

- a. Evidência de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, tipicamente incluindo a memória, baseada na queixa de alteração cognitiva relatada pelo paciente, informante próximo ou profissional ou por meio da avaliação neuropsicológica;
- b. Preservação da independência nas atividades funcionais, podendo haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais, tais como pagar contas, preparar uma refeição ou fazer compras;

c. O paciente pode demorar mais para realizar atividades rotineiras, ser menos eficiente e cometer mais erros; no entanto, ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência.

O diagnóstico da demência da DA permanece sendo eminentemente clínico, segundo as diretrizes do NIA-AA propostas por McKhann et al. (2011) e descritas na Figura 3. A progressão da DA com alterações cerebrais imperceptíveis para a pessoa afetada para a DA com alterações cerebrais que causam distúrbios cognitivos é chamada de *continuum* da DA. Nesse *continuum*, há três fases: DA pré-clínica, CCL associado à DA e a demência da DA (Sperling et al., 2011). A demência da DA pode ser subdividida em leve, moderada e grave, segundo a AA (2020). A Figura 4 apresenta a caracterização das diferentes fases da demência da DA, de acordo com a AA (2020). Embora saibamos que o *continuum* começa com a DA pré-clínica e termina com demência grave, o tempo que os indivíduos passam, em cada fase do *continuum*, é variável (AA, 2020). Vermunt et al. (2019) afirmam que a duração de cada fase do *continuum* é influenciada pela idade, pela genética, pelo gênero e por outros fatores.

Paciente deve preencher os critérios para demência, com as seguintes características adicionais:

A. Início lento, insidioso;

B. Piora definida de cognição, evidenciada por relato ou exame objetivo; e

C. Os prejuízos cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidenciados pela história e exame em uma das categorias seguintes:

a. Apresentação amnésica: a mais comum. O comprometimento cognitivo deve incluir dificuldade para aprender e recordar informações recentes e pelo menos mais uma outra disfunção cognitiva.

b. Apresentações não amnésicas:

- Linguagem: principalmente dificuldade de expressar-se. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos.

- Habilidade visuoespacial: principalmente prejuízo na cognição espacial, incluindo agnosias, e alexia. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos.

- Disfunção executiva: principalmente dificuldades de raciocínio, julgamento e resolução de problemas. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos.

D. O diagnóstico de demência da doença de Alzheimer provável não deve ser feito quando há evidência de: (a) doença cerebrovascular considerável concomitante; (b) características essenciais da demência com corpos de Lewy afora a própria demência; (c) características proeminentes da demência frontotemporal variante comportamental; (d) características proeminentes da afasia progressiva primária nas variantes semântica e não fluente/agramática; (e) outra doença neurológica concorrente ou comorbidade não neurológica ou uso de medicação, que possam ter um efeito substancial na cognição.

Figura 3.

Critérios Clínicos Essenciais do NIA-AA para o diagnóstico provável da demência da doença de Alzheimer segundo McKhann et al. (2011).

Estadiamento	Principais características
Demência da DA Leve	A maioria das pessoas é capaz de funcionar de forma independente em muitas áreas de atividades, mas provavelmente vai requerer assistência em algumas atividades para maximizar a independência e permanecer segura. Os pacientes podem dirigir, trabalhar e participar de suas atividades favoritas.
Demência da DA Moderada	Geralmente é a fase mais longa. Os indivíduos podem ter dificuldades em se comunicar e executar tarefas rotineiras, incluindo AVD (como tomar banho e se vestir). O indivíduo pode, às vezes, tornar-se incontinente. Iniciam-se mudanças de personalidade e comportamento, incluindo agitação.
Demência da DA Grave	Nesta fase, os indivíduos precisam de ajuda com as AVD e provavelmente necessitarão de cuidados por 24 horas por dia. Os efeitos da DA na saúde física dos indivíduos se tornam especialmente aparentes nessa fase. Os indivíduos ficam praticamente restritos ao leito. Nesta condição, os pacientes ficam vulneráveis a condições como fenômenos trombóticos, infecções de pele e sepse, que desencadeiam processos inflamatórios em todo o corpo que podem resultar em falência de órgãos. Pacientes apresentam dificuldades de deglutição e ingestão de bebidas. Isso pode resultar em pneumonia por aspiração que é uma causa contribuinte de morte entre indivíduos com DA.

Nota: DA, doença de Alzheimer; AVD, atividades da vida diária.

Figura 4.

Estadiamento da demência da doença de Alzheimer segundo AA (2020).

As alterações neurobiológicas da DA começam muito antes do início dos primeiros sintomas. Os biomarcadores podem ser muito importantes para o diagnóstico de DA nos estágios iniciais devido a apresentações clínicas oligossintomáticas ou mesmo na ausência de sintomas em indivíduos cognitivamente saudáveis, que, porventura, possam se beneficiar de intervenções modificadoras da doença quando estas estiverem disponíveis. O papel dos biomarcadores também difere um pouco em cada uma das fases da doença, estabelecendo alterações patológicas na DA pré-clínica e funcionando como um recurso complementar à avaliação clínica nas fases de CCL e demência (Pais et al., 2020).

A transição entre o envelhecimento cognitivo saudável e as primeiras manifestações de demência tem sido uma área de grande interesse. Definir os pontos iniciais de cada etapa do processo de deterioração clínica é um desafio. Petersen et al. (2018) assinalam que, entre pacientes com CCL, uma análise mostrou que, após dois anos de seguimento, 15% dos indivíduos com mais de 65 anos desenvolveram demência. Ward, Tardiff, Dye e Arrighi (2013) constataram que 32% dos indivíduos com CCL desenvolveram demência da DA nos cinco anos seguintes. Mitchell e Shiri-Feshki (2009) evidenciaram que, entre indivíduos com CCL que foram rastreados por ≥ 5 anos, 38% desenvolveram demência; no entanto, em alguns indivíduos, o CCL volta à cognição normal ou permanece estável (AA, 2020). Identificar os indivíduos com CCL que têm maior probabilidade de

desenvolver DA ou outras demências é um dos principais objetivos da pesquisa atual (AA, 2020). No paciente com CCL associado à DA, as apresentações amnéticas são típicas. O CCL amnésico está associado a uma patologia subjacente de DA em 90% dos casos. Segundo Petersen et al. (2013), pacientes com CCL que apresentam biomarcadores negativos, quando comparados a pacientes com um ou mais biomarcadores de patologia de DA, têm um risco maior de progressão para demência (8% vs 17% a 22% ao ano).

As novas diretrizes do NIA-AA para pesquisa clínica, propostas por Knopman et al. (2018), unificaram as três fases da DA (pré-clínica, CCL e a demência). As novas recomendações para o diagnóstico de DA são caracterizadas por um sistema baseado na avaliação da presença de biomarcadores no LCR e da neuroimagem molecular, sendo esse conhecido como o sistema ATN.

O sistema ATN e o estadiamento biológico da doença de Alzheimer

O sistema ATN representa um conceito baseado nas observações empíricas da última década sobre as relações entre marcadores de amiloide (“A”), tau (“T”) e neurodegeneração (“N”). A Figura 5 apresenta o sistema ATN. Uma grande motivação para o desenvolvimento do sistema ATN é o reconhecimento de que os biomarcadores refletem os principais marcadores de diagnóstico da DA. Os biomarcadores do sistema ATN podem refletir a presença/ausência (estado) ou progressão (estadiamento) da DA. Enquanto o “A” é fortemente ponderado por biomarcadores de estado de doença, os biomarcadores “T” compartilham características da presença e também de progressão da doença. É importante conhecer a forma como a tau é evidenciada, seja pelo exame da PET (do inglês, *positron emission tomography*, ou tomografia por emissão de pósitrons) ou do LCR. Embora os níveis de PET tau continuem a aumentar em pessoas com demência, os níveis de tau no LCR, apesar de serem anormais, não aumentam com o agravamento da doença. Assim, a imagem PET tau tem maior precisão para o estadiamento da demência na DA e, adicionalmente, fornece informações sobre presença de doença (Knopman et al., 2018).

Sistema ATN	“A”	“T”	“N”
Significado	Amiloide β (A β)	Tau total (T-tau) e Tau fosforilada (P-tau)	Neurodegeneração (disfunção neuronal)
Biomarcadores de Neuroimagem Molecular	<i>PET amiloide</i> com ^{11}C -PiB (Pittsburgh-B) ou ^{18}F -florbetapir: marcadores de acúmulo de A β	<i>PET tau</i> com ^{18}F -flortaucipir: marcador de emaranhados neurofibrilares	PET com ^{18}F -FDG (fluorodeoxiglicose) e IRM convencional
Biomarcadores líquidos	A β_{42} ou razão A β_{42} /A β_{40}	Tau total (injúria neuronal) e isoformas P-Tau $_{181}$ e P-Tau $_{231}$	Neurofilamento de cadeia leve (NfL) e neurogranina (Ng) – estágios iniciais de desenvolvimento
Biomarcadores séricos	razão A β_{42} /A β_{40}	isoformas P-Tau $_{181}$ e P-Tau $_{217}$	NfL
Correlação clínica	Indica a presença ou ausência de patologia e, por extrapolação, a presença ou a ausência de DA. Principal biomarcador de DA neuropatologicamente definido. Possui especificidade diagnóstica para DA	Indica presença de doença e também gravidade clínica, sugerindo que na DA, a tau é o principal biomarcador de progressão da doença (estadiamento). Possui especificidade diagnóstica para DA	Indica fortemente progressão de doença. Avalia também presença de doença estando intimamente ligado a sintomas clínicos. Além disso, é preditivo de declínio cognitivo em indivíduos cognitivamente normais, embora tenha especificidade limitada para DA

Nota: PET, do inglês, *positron emission tomography*, ou tomografia por emissão de pósitrons; DA, doença de Alzheimer; IRM, imagem por ressonância magnética.

Figura 5.

Sistema ATN para o diagnóstico da doença de Alzheimer (Knopman et al., 2018).

Esse novo sistema de classificação agrupa todos os principais biomarcadores de DA pelo processo patológico que cada um representa, sendo que os resultados são dicotomizados em positivo ou negativo (como, por exemplo, A+T-N+). Essas recomendações criam uma linguagem comum com a qual os pesquisadores podem caracterizar as alterações patológicas observadas em sujeitos de pesquisa diagnosticados com DA e facilitar a seleção de sujeitos para ensaios intervencionistas. Knopman et al. (2018) destacam que os problemas contínuos de inconsistências na nosologia clínica deveriam ser revisados, delineando dois esquemas categóricos de estadiamento clínico. Primeiro, um esquema de estadiamento cognitivo sindrômico, que compreende três categorias: cognitivamente saudável, CCL e demência (subdividida em leve, moderada e grave). E segundo, um esquema de estadiamento numérico que se aplica àqueles no *continuum* da DA e que substitui os rótulos sindrômicos tradicionais por seis estágios, que estão demonstrados na Figura 6.

Estágio	Características clínicas	Correspondência sindrômica
1	<ul style="list-style-type: none"> • Desempenho cognitivo na faixa esperada e • Nenhum relato de declínio cognitivo 	Cognitivamente saudável
2	<ul style="list-style-type: none"> • Desempenho na faixa normal e • Declínio cognitivo subjetivo; ou • Evidência documentada de declínio ou • Sintomas neurocomportamentais recentemente adquiridos 	Cognitivamente saudável
3	<ul style="list-style-type: none"> • Desempenho cognitivo fora da faixa esperada e • Declínio cognitivo em relação a níveis basais em qualquer domínio e • Independência para AVD, podendo ser menos eficiente 	Comprometimento cognitivo leve
4	<ul style="list-style-type: none"> • Demência leve 	Demência
5	<ul style="list-style-type: none"> • Demência moderada 	
6	<ul style="list-style-type: none"> • Demência grave 	

Nota: AVD, atividades da vida diária.

Figura 6.

Estadiamento clínico da doença de Alzheimer em seis estágios (Knopman et al., 2018).

As novas recomendações para o diagnóstico de DA, propostas por Knopman et al. (2018), provavelmente, influenciarão o papel dos biomarcadores em contextos clínicos. No Brasil, a demanda por este tipo de avaliação de alto custo cria um desafio para sua implementação na prática clínica e, ao mesmo tempo, aumenta a necessidade de desenvolvimento de tecnologias mais acessíveis, como, por exemplo, biomarcadores séricos (Pais et al., 2020).

Palmqvist et al. (2020) avaliaram o papel da P-Tau₂₁₇ plasmática como um marcador diagnóstico para DA. Em uma amostra de 1402 participantes de três coortes selecionadas, a P-Tau₂₁₇ plasmática discriminou a DA de outras doenças neurodegenerativas, com uma precisão significativamente maior do que os biomarcadores tradicionais baseados em achados da IRM, e seu desempenho não foi significativamente diferente das principais medidas baseadas em LCR ou PET. No entanto, outros estudos são necessários para otimizar os resultados, validar os achados em populações diferentes e não selecionadas e determinar seu papel potencial na prática clínica.

Correlação entre os biomarcadores da doença de Alzheimer e a função cognitiva

Estudos recentes (Blennow, Hampel, Weiner, & Zetterberg, 2010; Meyer et al., 2010; Duits et al., 2014) demonstraram, de forma consistente, que pacientes com DA exibem uma diminuição da A β 42 e um aumento de tau e tau fosforilada (P-tau) no LCR, quando comparados a controles saudáveis. Esses estudos

confirmam que cada um desses biomarcadores diferencia pacientes com DA de controles pareados por idade com até 90% de sensibilidade e especificidade. Schoonenboom et al. (2012) corroboram esses resultados por estudos de confrontação entre os diagnósticos biológico e o anatomopatológico, com índices de concordância de até 94% entre os marcadores do LCR e o estudo neuropatológico.

Skillbäck et al. (2015) evidenciaram que os níveis de A β 42 no LCR são cerca de 50% menores em pacientes com DA do que em pessoas saudáveis pareadas por idade. A agregação de proteína A β 42 em placas amiloides e a consequente redução de sua disponibilidade no LCR são os mecanismos sugeridos para explicar a redução dos níveis de A β 42 no LCR de pacientes com DA. Porém, esse achado não é suficiente para um diagnóstico etiológico de DA, visto que pode ocorrer redução dos níveis de A β 42 em outras doenças, tais como demência por corpos de Lewy, demência vascular e angiopatia amiloide cerebral (Schoonenboom et al., 2012; Skillbäck et al., 2015). Associação de A β 42 com tau ou P-tau melhora a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico da DA em comparação a qualquer um dos marcadores isoladamente (Molinuevo et al., 2014).

Mais recentemente, estudos de coorte têm demonstrado, de modo consistente, que o achado de um perfil de biomarcador típico de DA distingue com alta precisão (até 95% de sensibilidade) pacientes com CCL que evoluíram para a forma demencial da DA de pacientes com CCL que permaneceram cognitivamente estáveis (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitrini, 2016). Estudo longitudinal mostrou que pacientes com CCL que evoluíram para a forma demencial da DA têm um perfil caracterizado por níveis baixos de A β 42 associado a altos níveis de tau e P-tau no LCR, enquanto os pacientes com CCL que permaneceram cognitivamente estáveis têm um perfil normal de biomarcadores (Mattsson et al., 2009). Esses pacientes com déficit de memória objetiva, autonomia preservada e presença de biomarcadores de DA podem ser referidos como “DA prodrômica”, abandonando-se a referência sindrômica inerente ao diagnóstico de CCL (Dubois et al., 2010, 2014).

O papel dos biomarcadores no diagnóstico diferencial e nas formas atípicas da doença de Alzheimer

A análise de biomarcadores no LCR tem sido cada vez mais empregada no diagnóstico diferencial entre DA e outras demências degenerativas. A análise combinada de diversos marcadores fornece melhor

precisão. Segundo Souza et al. (2011), a razão P-Tau/A β 42 foi o melhor indicador para diferenciar a DA da variante comportamental da demência frontotemporal (DFT) e da demência semântica, com sensibilidades de 91,7% e 98,3%, e especificidades de 92,6% e 84,2%, respectivamente. Contudo, é importante ressaltar que outras demências podem se sobrepor à DA em alguns aspectos do perfil líquórico: na demência com corpos de Lewy, por exemplo, pode haver níveis reduzidos de A β 42 similar aos da DA (Skillbäck et al., 2015). Por outro lado, assim como na doença de Parkinson, na demência por corpos de Lewy, os níveis de tau e P-tau são normais (Hall et al., 2012). Na demência vascular, os biomarcadores também tendem a ter padrão diferente da DA (Skillbäck et al., 2015).

Biomarcadores no LCR também são úteis para a identificação de pacientes com apresentações atípicas de DA. Em contraste com o perfil típico amnésico, formas atípicas de DA incluem as síndromes não amnésicas, tais como a atrofia cortical posterior, a afasia logopênica e a variante frontal da DA, as quais exibem alterações histopatológicas características da patologia da DA no exame *post mortem* (Villain & Dubois, 2019; Warren, Fletcher, & Golden, 2012). Estudos com biomarcadores no LCR são consistentes com os estudos patológicos, uma vez que foi observado que 60% dos pacientes com atrofia cortical posterior e 61,5% com afasia logopênica apresentaram um perfil biológico de DA com alteração tanto das razões tau/A β 42 quanto de P-tau/A β 42. Além disso, a assinatura líquórica de DA também pode ser observada em pacientes com a variante frontal da DA, cujo principal diagnóstico diferencial é a variante comportamental da DFT (Ossenkoppele et al., 2015).

Dessa forma, os biomarcadores do sistema ATN da DA têm grande utilidade clínica em casos de pacientes com apresentação atípica, já que sua positividade pode reorientar o diagnóstico e, por conseguinte, a terapêutica. Além disso, há uma grande variabilidade nos pontos de corte dos biomarcadores no LCR, pois sofrem grandes interferências tanto na fase pré-analítica quanto na pós-analítica. Dessa forma, cada laboratório deve realizar sua validação interna de pontos de corte para disponibilização comercial, sendo necessária uma rigorosa padronização do procedimento (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitrini, 2016).

O biomarcador de neuroimagem molecular mais estudado na DA é o radioligante Pittsburgh-B (PiB), que requer o exame de PET. Esse composto se liga com alta especificidade às placas amiloides cerebrais e se correlaciona, fortemente, com os depósitos vistos no exame *post mortem* (Ikonovic et al., 2008). Assim sendo, é um marcador *in vivo* de patologia da DA. O PiB se mostrou útil para identificar indivíduos com CCL devido à DA. Okello et al. (2009) mostraram que indivíduos com CCL e aumento da deposição de amiloide cerebral, no exame de PET, tiveram maior taxa de conversão para a fase demencial da DA.

É imperativo que os biomarcadores possam ser incorporados como exames complementares no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com o espectro clínico da DA. O papel desses marcadores torna-se fundamental nas seguintes situações: (a) em indivíduos com CCL que desejem saber a etiologia do diagnóstico (se é devido ou não à DA); (b) nas apresentações atípicas de DA e em casos difíceis de diagnóstico diferencial com outras demências; (c) nos pacientes com DA de início precoce; (d) nas demências rapidamente progressivas; e (e) em pacientes nos quais uma avaliação abrangente seja inconclusiva (Molinuevo et al., 2014; Atri, 2019). Cabe ressaltar que, nos casos relativamente típicos, uma abordagem individualizada da história, exames laboratoriais selecionados e neuroimagem convencional podem fornecer um diagnóstico confiável. Vale lembrar que nenhum biomarcador ou teste neuropsicológico pode fornecer, diretamente, o diagnóstico clínico de DA. O diagnóstico requer, necessariamente, a caracterização dos sintomas e do nível de comprometimento cognitivo e funcional por meio de uma avaliação clínica.

Abordagem terapêutica da doença de Alzheimer

O gerenciamento da DA requer o estabelecimento de metas compartilhadas e uma parceria entre o médico, o paciente e os cuidadores. Além disso, deve ser dinâmico, multifatorial e multidisciplinar. O gerenciamento da DA envolve: (a) diagnóstico preciso e precoce dos sintomas, combinados com um plano de atendimento personalizado proativo para o paciente e seu cuidador; (b) intervenções não farmacológicas e abordagens comportamentais; (c) tratamento farmacológico apropriado; e (d) ajuste dinâmico e pragmático do plano de cuidados de acordo com as mudanças nas metas e nos recursos do paciente e seu cuidador. Isso

facilita uma aliança terapêutica continuada, contribuindo para adesão, bem-estar e segurança do paciente e do cuidador. Os cuidadores são fundamentais para o sucesso do plano de cuidados (Atri, 2019).

O paradigma atual do tratamento da DA é a abordagem dinâmica dos sintomas e a redução do declínio clínico a longo prazo. Em primeiro lugar, a abordagem do paciente deve envolver a revelação sincera e compassiva do diagnóstico, de acordo com os desejos e as capacidades do paciente e seus familiares. Concomitantemente, faz-se necessário realizar uma psicoeducação personalizada a respeito da doença e um esclarecimento sobre o nome e o estadiamento da doença, o curso esperado, as opções de tratamento, as expectativas e necessidades de planejamento de vida e de assistência. Abordagens não farmacológicas ou comportamentais devem ser recomendadas com base nas prioridades, nas preferências, nas limitações, nos recursos e na ambientação do paciente e do cuidador. Em geral, as abordagens não farmacológicas incluem as seguintes categorias: (a) terapia de orientação para a realidade, que é uma técnica terapêutica utilizada para auxiliar o indivíduo lembrar fatos sobre tempo, local e si mesmo; (b) terapia de reminiscência, que se baseia na recuperação de memórias autobiográficas, encorajando as pessoas a recordar uma memória positiva para aumentar sua autoconfiança e redefinir um período importante de suas vidas; (c) a arteterapia diminui os níveis de estresse e de ansiedade, melhora a atenção e incorpora um bom treinamento motor e cognitivo (Douglas, James, & Ballard, 2004); (d) a musicoterapia utiliza diferentes intervenções musicais para melhorar funções cognitivas, distúrbios do humor e qualidade de vida dos pacientes (Moreira, Justi, & Moreira, 2018); e (e) abordagens multissensoriais fornecem diferentes tipos de estímulos sensoriais, como luz, cheiro, som e textura para aliviar a agitação (Baillon et al., 2004). Outras terapias não farmacológicas, como a aromaterapia e a horticultura, também foram relatadas como benéficas para pessoas com demência (Gonzalez & Kirkevold, 2014; Lin, Chan, Ng, & Lam, 2007).

Estudos recentes evidenciaram que, durante o curso de sua doença, 85% a 90% dos pacientes apresentaram sintomas neuropsiquiátricos ou comportamentos problemáticos, como sintomas não-cognitivos comportamentais e sintomas psicológicos e comportamentais da demência (SPCD), que estão associados a um declínio cognitivo mais rápido, institucionalização precoce, maior sofrimento, pior qualidade de vida, maior

utilização dos serviços de saúde e gastos financeiros mais elevados (Kales, Chen, Blow, Welsh, & Mellow, 2005; Okura et al., 2011). Bhalerao et al. (2012) mostraram que intervenções não farmacológicas e estratégias comportamentais devem ser usadas como primeira linha de tratamento para melhorar sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, agitação, apatia, delírios e desinibição) e comportamentos problemáticos (por exemplo, resistência aos cuidados, comportamento de “sombra” ou de perseguição ao cuidador, transtorno de acumulação e comportamentos obsessivo-compulsivos) na DA. Os comportamentos problemáticos são angustiantes para pacientes e cuidadores e, se não forem tratados, cobram um preço devastador e levam a resultados insatisfatórios.

Segundo Atri (2019), somente após a consolidação das bases fundamentais do gerenciamento do tratamento, um plano de terapia farmacológica apropriada deve ser instituído. O tratamento da DA é, eminentemente, sintomático, sendo que, até o momento, não existem drogas modificadoras da doença. Pesquisas clínicas e translacionais recentes têm se concentrado, sobretudo, em intervenções baseadas na hipótese da cascata de amiloide e na biologia da tau (Fish, Steadman, Bayle, & Whiting, 2019). Apesar de ainda não se conhecer o melhor direcionamento (A β ou tau) para o desenvolvimento de uma nova terapia, o acúmulo de A β foi o principal alvo da maioria dos medicamentos testados para DA nos últimos 20 anos (Panza, Lozupone, Logroscino, & Imbimbo, 2019). Importa ressaltar que uma combinação de terapias direcionadas para amiloide e tau pode representar uma alternativa promissora.

O tratamento atual da DA se baseia no declínio da acetilcolina que existe na doença, secundário ao acometimento e à perda neuronal no núcleo basal de Meynert e à perda de receptores nicotínicos. O aumento da acetilcolina, na fenda sináptica, é conseguido pela diminuição da sua degradação através da inibição das colinesterases (Frota, Siqueira-Neto, Balthazar, & Nitrini, 2016). No Brasil, três drogas inibidoras das colinesterases (IChE) são fornecidas pelo Ministério da Saúde: donepezila, rivastigmina e galantamina. Birks (2006) afirma que essas drogas possuem o mesmo perfil de segurança e eficácia, sendo indicadas nas fases leve e moderada da DA, como demonstrado nos ensaios clínicos. Recentemente, houve a aprovação da donepezila e da rivastigmina pelo *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador de medicamentos

nos Estados Unidos, para o tratamento de pacientes com DA grave. Em relação ao sistema glutamatérgico, sabe-se que o glutamato é o neurotransmissor excitatório mais abundante do sistema nervoso central, fundamental para a memória e o aprendizado. Assim, por ser um antagonista de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina foi a primeira droga aprovada para uso na fase moderada e grave da DA, sendo também fornecida pelo Ministério da Saúde.

Os IChE e a memantina possuem mecanismos de ação complementares, efeitos potencialmente aditivos e demonstram perfis aceitáveis de tolerabilidade e segurança (Atri et al., 2013). Embora não alterem o curso geral do declínio, essas drogas podem melhorar os sintomas cognitivos e comportamentais por períodos de seis meses a vários anos (Birks, 2006; Tan et al., 2014).

Prevenção primária da doença de Alzheimer e outras demências

O controle de fatores de risco para demência (prevenção primária) tem um grande impacto na incidência. Há evidências de que uma redução na frequência de fatores de risco tem um impacto potencial na prevalência de demência (Mayer et al., 2018). Livingston et al. (2020) demonstraram que 40% dos casos de demência, provavelmente, poderiam ser evitáveis ao abordar 12 principais fatores de risco modificáveis: hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e diabetes, depressão, perda auditiva, inatividade física, tabagismo, isolamento social, baixa educação formal (< 12 anos; incluindo a educação infantil e o ensino fundamental), ingestão excessiva de álcool, lesão cerebral traumática e poluição do ar. As intervenções preventivas na meia-idade (de 40 a 65 anos) incluem o tratamento de perda auditiva, HAS (pressão arterial sistólica \leq 130 mmHg), obesidade, consumo excessivo de álcool (< 21 unidades/semana) e a prevenção de injúria cerebral traumática. As intervenções no final da vida (após os 65 anos) incluem a cessação do tabagismo, o tratamento da depressão, a atividade física, o combate ao isolamento social, o tratamento do diabetes e menor exposição à poluição do ar. Enfatiza-se que uma educação formal mais baixa na infância aumenta o risco de demência e não há evidências de proteção adicional após o ensino médio.

Evidências sugerem que exercícios aeróbicos regulares (Grande et al., 2014), intervenções musicais (Moreira et al., 2018), adesão a uma dieta mediterrânea (Singh et al., 2014) e participação em atividades

sociais e programas de reabilitação e treinamento cognitivo (Tennstedt & Unverzagt, 2013) podem diminuir o risco de DA e afetar a taxa de progressão ao longo do *continuum* da doença.

Considerações finais

Considerando que a DA seja um processo fisiopatológico cerebral, a presença de biomarcadores indica o diagnóstico de DA e a ausência desses biomarcadores sugere que, se houver comprometimento clínico, deva-se pensar em um diagnóstico alternativo. A apresentação clínica da DA continua sendo o aspecto mais importante da doença para pacientes e cuidadores. Todavia, a categorização clínica sindrômica não consegue definir o mecanismo etiopatogênico e neuropatológico. Segundo Knopman et al. (2018), a fenotipagem profunda com biomarcadores, no entanto, permite uma caracterização mais precisa da fisiopatologia da doença.

A alta prevalência de DA e seu grande impacto na capacidade funcional dos indivíduos afetados enfatizam a necessidade de desenvolver terapias mais eficazes, capazes de interromper ou retardar a progressão do processo degenerativo e melhorar os sintomas da doença. A caracterização do sistema ATN de biomarcadores é a evidência de um conceito mais amplo do processo patológico da doença. O impacto dessa nova percepção, nos estudos com biomarcadores e desenvolvimento de medicamentos, é evidente (Knopman et al., 2018).

No entanto, os ensaios clínicos ainda enfrentam muitos desafios. Identificar o melhor alvo molecular e desenvolver protocolos adequados para avaliar os resultados da intervenção, usando biomarcadores de DA como parâmetros de avaliação primários, são estratégias necessárias para resolver esses desafios. Atualmente, o principal objetivo do diagnóstico de DA pré-clínica com biomarcadores é possibilitar uma intervenção terapêutica precoce. Segundo Knopman et al. (2018), as consequências da divulgação de um diagnóstico de DA, baseado na presença de biomarcadores, em um indivíduo clinicamente assintomático, ainda não são totalmente compreendidas, seja no contexto de pesquisa ou da prática clínica. Contudo, uma mudança de paradigma no diagnóstico da DA, com a incorporação de biomarcadores sanguíneos, líquóricos e de neuroimagem molecular, deverá, em breve, ser estabelecida por meio de estudos controlados e, conseqüentemente, será incorporada na rotina da prática clínica.

Referências

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H. Fox, N. C., Gamst, A., . . . & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alzheimer's Association (AA). (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 14, 367-429. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- Alzheimer's Association (AA). (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 16, 391-460. <https://dx.doi.org/doi:10.1002/alz.12068>
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM V)*. Washington, DC: American Psychiatric Pub. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's disease clinical spectrum - Diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, 103, 263-293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- Atri, A., Molinuevo, J. L., Lemming, O., Wirth, Y., Pulte, I., & Wilkinson, D. (2013). Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(1), 6-16. <https://dx.doi.org/10.1186/alzrt160>
- Baillon, S, Van Diepen, E., Prettyman, R., Redman, J., Rooke, N., & Campbell, R. (2004). A comparison of the effects of Snoezelen and reminiscence therapy on the agitated behavior of patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(11), 1047-1052. <https://dx.doi.org/10.1002/gps.1208>
- Bertram, L., McQueen, M. B., Mullin, K., Blacker, D., & Tanzi, R. E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nature Genetics*, 39, 17-23. <https://dx.doi.org/10.1038/ng1934>
- Bhalerao, S., Seyfried, L. S., Kim, H. M., Chiang, C., Kavanagh, J., & Kales, H. C. (2012). Mortality risk with the use of atypical antipsychotics in later-life bipolar disorder. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(1), 29-36. <https://dx.doi.org/10.1177/0891988712436687>

- Birks J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD005593. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 6(3), 131-144. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>
- Douglas, S., James, I., & Ballard, C. (2004). Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10(3), 171-177. <https://doi.org/10.1192/apt.10.3.171>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., . . . & Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1118-1127. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., . . . & Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614-629. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., Blennow, K., . . . & van der Flier, W. M. (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 713-723.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.023>
- Fish, P. V., Steadman, D., Bayle, E. D., & Whiting, P. (2019). New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(2), 125-133. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frota, N. A. F., Siqueira-Neto, J. I., Balthazar, M. L. F., & Nitrini, R. (2016). *Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica*. (1a ed.). São Paulo, SP: Omnifarma.

- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131, 1161-1169. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- Goldman, J. S., Hahn, S. E., Catania, J. W., LaRusse-Eckert, S., Butson, M. B., Rumbaugh, M., Strecker, M. N., . . . & Bird, T. (2011). Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in Medicine*, 13, 597-605. <https://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821d69b8>
- Gonzalez, M.T., & Kirkevold, M. (2014). Benefits of sensory garden and horticultural activities in dementia care: a modified scoping review. *Journal of Clinical Nursing*, 23(19-20), 2698-2715. <https://dx.doi.org/10.1111/jocn.12388>
- Grande, G., Vanacore, N., Maggiore, L., Cucumo, V., Ghiretti, R., Galimberti, D., Scarpini, E., Mariani, C., & Clerici, F. (2014). Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: a cohort study. *Journal of Alzheimer's disease*, 39(4), 833-839. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-131808>
- Hall, S., Ohrfelt, A., Constantinescu, R., Andreasson, U., Surova, Y., Bostrom, F., Nilsson, C., . . . & Hansson, O. (2012). Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Archives of Neurology*, 69(11), 1445-1452. <https://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2012.1654>
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the united states (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80, 1778-1783. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726f5>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., . . . & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 1-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>

- Ikonomic, M. D., Klunk, W., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., Lopresti, B. J., . . . & DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(Pt6), 1630-1645. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awn016>
- Kales, H. C., Chen, P., Blow, F. C., Welsh, D. E., & Mellow, A. M. (2005). Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*(6), 441-449. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.6.441>
- Knopman, D. S., Haeberlein, S. B., Carrillo, M. C., Hendrix, J. A., Kerchner, G., Margolin, R., Maruff, P., . . . & Siemers, E. (2018). The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the research roundtable. *Alzheimer's & Dementia*, *14*, 563-575. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.002>
- Lin, P. W., Chan, W. C., Ng, B. F., & Lam, L. C. (2007). Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(5), 405-410. <https://dx.doi.org/10.1002/gps.1688>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne C., . . . & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, *396*, 413-446. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. (2014). Genetics of dementia. *Lancet (London, England)*, *383*, 828-840. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3)
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S. K., . . . & Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, *302*(4), 385-393. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1064>

- Mayer, F., Di Pucchio, A., Lacorte, E., Bacigalupo, I., Marzolini, F., Ferrante, G., Minardi, V., . . . & Vanacore, N. (2018). An estimate of attributable cases of Alzheimer disease and vascular dementia due to modifiable risk factors: the impact of primary prevention in Europe and in Italy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 8(1), 60-71. <https://dx.doi.org/10.1159/000487079>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., . . . & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mendez, M.F. (2017). Early-onset Alzheimer disease. *Neurologic Clinics*, 35, 263-281. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.005>
- Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., de Deyn, P. P., Coart, E., . . . & Trojanowski, J.Q. (2010). Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Archives of Neurology*, 67(8), 949-956. <https://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2010.179>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Molinuevo, J. L., Blennow, K., Dubois, B., Engelborghs, S., Lewczuk, P., Perret-Liaudet, A., Teunissen, C.E., & Parnetti, L. (2014). The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 808-817. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.003>
- Moreira, S. V., Justi, F. R. R., & Moreira, M. (2018). Can musical intervention improve memory in Alzheimer's patients? Evidence from a systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 12, 133-142. <https://dx.doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020005>

- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of The American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Nagren, K., Bullock, R., . . . & Brooks, D.J. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*, 73(10), 754-760. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23564>
- Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2011). Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 473-481. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x>
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., Kramer, J. H., . . . & Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(Pt9), 2732-2749. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awv191>
- Pais, M., Martinez, L., Ribeiro, O., Loureiro, J., Fernandez, R., Valiengo, L., Canineu, P., . . . & Forlenza, O.V. (2020). Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(4), 431-441. *Ahead of Print*. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 15(2), 73-88. <https://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y.T., Zetterberg, H., Lopera, F., Stomrud, E., Su, Y., . . . & Hansson, O. (2020). Discriminative accuracy of plasma phosphor-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*, 324(8), 772-781. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12134>
- Petersen, R. C., Aisen, P., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., Mielke, M., . . . &

- Jack, C. R., Jr. (2013). Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease in the community. *Annals of Neurology*, 74(2), 199-208. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.23931>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., . . . & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Schoonenboom, N. S., Reesink, F. E., Verwey, N. A., Kester, M.I., Teunissen, C. E., van de Ven, P. M., Pijnenburg, Y. A., . . . & van der Flier, W. M. (2012). Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*, 78(1), 47-54. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0>
- Singh, B., Parsaik, A. K., Mielke, M. M., Erwin, P. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Roberts, R. O. (2014). Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease*, 39(2), 271-282. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-130830>
- Skillbäck, T., Farahmand, B. Y., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., Kilander, L., Religa, D., . . . & Zetterberg, H. (2015). Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain*, 138(Pt9), 2716-2731. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awv181>
- Souza, L.C., Lamari, F., Belliard, S., Jardel, C., Houillier, C., De Paz, R., Dubois, B., & Sarazin, M. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(3), 240-246. <https://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.207183>

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., . . . & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Tan, C. C., Yu, J. T., Wang, H. F., Tan, M. S., Meng, X. F., Wang, C., Jiang, T., . . . & Tan, L. (2014). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease*, 41(2), 615-631. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-132690>
- Tennstedt, S. L., & Unverzagt, F. W. (2013). The ACTIVE study: study overview and major findings. *Journal of Aging and Health*, 25(8 Suppl), 3S-20S. <https://dx.doi.org/10.1177/0898264313518133>
- Vermunt, L., Sikkes, S. A. M., van den Hout, A., Handels, R., Bos, I., van der Flier, W. M., Kern, S., . . . & Visser, P. J. (2019). Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7), 888-898. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>
- Villain, N., & Dubois, B. (2019). Alzheimer's disease including focal presentations. *Seminars in Neurology*, 39, 213-226. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1681041>
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332. <https://dx.doi.org/10.1159/000354370>
- Warren, J. D., Fletcher, P. D., & Golden, H. L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 8(8), 451-464. <https://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2012>
- World Health Organization (WHO). (2020, 4 de maio) Dementia: a public health priority. *Who.int*. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>