

HELENA ESPÍRITO-SANTO
FERNANDA DANIEL
(COORDS.)

IMPRESA DA
UNIVERSIDADE
DE COIMBRA
COIMBRA
UNIVERSITY
PRESS

TRAJETOS DO ENVELHECIMENTO

PERSPETIVAS TEÓRICAS E EMPÍRICAS



1. DÉFICE COGNITIVO E DEMÊNCIA

*Laura Lemos, Diogo Carreiras, Sara Rodrigues,
Inês Queiroz Garcia, Fernanda Daniel
e Helena Espírito-Santo*

INTRODUÇÃO

À medida que mais pessoas chegam à idade mais avançada, maior tem sido o número de indivíduos com demência e maiores têm sido os custos económicos, de saúde e de cuidados sociais com estes doentes (Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018). Em resposta a isto, a demência tornou-se uma área prioritária para uma ação coordenada a nível da União Europeia (UE) e mundial (Act on Dementia, 2014-2020; G8 Dementia Summit Declaration, 2014; International Longevity Centre – UK, 2011).

A *demência* é uma designação genérica para condições várias que se caracterizam por um início insidioso e uma deterioração gradual das funções cognitivas, suficientemente graves para causar prejuízo na vida profissional, social e familiar do indivíduo (American Psychiatric Association [APA], 2013; McKhann et al., 2011; Tsoi, Chan, Hirai, Wong, & Kwok, 2015). De acordo com a *Classification of Mental and Behavioural Disorders*/Classificação Internacional das Doenças, versão 10 (CID-10; World Health Organization [WHO], 1993), para se considerar demência é necessário observar a existência de défice nas múltiplas funções corticais superiores, incluindo a memória, o

pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a aprendizagem, a linguagem e a crítica. Além disso, é necessário que o doente apresente declínio cognitivo em relação ao seu nível de funcionamento prévio (WHO, 1993). Segundo o *Manual Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (DSM-5, American Psychiatric Association [APA], 2013), a característica essencial da demência — também denominada *Perturbação Neurocognitiva devida a doença neurodegenerativa* — consiste num declínio cognitivo adquirido em um ou mais domínios (atenção complexa, funções executivas, aprendizagem e memória, linguagem, funcionamento motor ou cognição social).

Na demência, quase todos os pacientes no curso da sua doença são afetados por um ou mais sintomas comportamentais e psicológicos que abrangem agitação, depressão, apatia, questionamento repetitivo, psicose, agressividade, problemas de sono, deambulação e uma variedade de comportamentos socialmente inadequados (Lyketsos et al., 2011). Estes sintomas estão entre as alterações que mais provocam stresse, morbidade, mortalidade e institucionalização antecipada (Kales, Chen, Blow, Welsh, & Mellow, 2005; Wancata, Windhaber, Krautgartner, & Alexandrowicz, 2016; Yaffe et al., 2002).

Em 2015, estimava-se que, em todo o mundo, cerca de 47 milhões de pessoas tivessem demência (Livingston et al., 2017). Em Portugal, Gonçalves-Pereira et al. (2017) reportavam uma taxa de prevalência de 9,23% de demência em habitantes da comunidade com idade igual ou superior a 65 anos, segundo o protocolo 10/66 DRG.

Importa referir que nem todos os quadros demenciais são irreversíveis, pois não resultam de condições neurodegenerativas. Alguns quadros demenciais, em virtude das suas causas, são passíveis de ser tratados. Entre essas causas, incluem-se a deficiência vitamínica (em particular a vitamina B12), as doenças endócrinas (onde se destaca o hipotiroidismo), o hematoma subdural crónico, o enfarte cerebral, o hidrocéfalo de pressão normal, os diferentes tumores cerebrais e

as patologias infecciosas (e.g., sífilis e meningites crônicas) (Santana & Cunha, 2005).

Além das causas acima mencionadas, as doenças desmielinizantes, doenças metabólicas, intoxicações provocadas, por exemplo, por abuso de substâncias ou quadros psicopatológicos como a depressão, podem também originar sintomas que facilmente se confundem com a demência (APA, 2013). Nesta linha, é de referir que, apesar de a demência ocorrer predominantemente na idade avançada, é possível observar sintomas demenciais em qualquer idade, decorrentes de uma das condições acima mencionadas, como, por exemplo, de traumatismo cranioencefálico (APA, 2013).

No que diz respeito a fatores de risco para a demência, Livingston e colaboradores (2017) apontam, de modo geral, a baixa escolaridade, perda auditiva, falta de exercícios e atividade física, diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo, depressão e isolamento social. De facto, um estudo de Langa e colaboradores (2017), que incluiu 21.000 sujeitos com mais de 65 anos, concluiu que a prevalência de demência nos Estados Unidos baixou de 11,6% em 2000 para 8,8% em 2012; o que se poderá dever ao aumento do nível de escolaridade, a um melhor controlo dos riscos cardiovasculares e a outros possíveis fatores sociais, comportamentais e médicos.

De seguida apontam-se os dois tipos de perturbação neurocognitiva mais prevalentes na população idosa (défice cognitivo ligeiro e demência), incluindo os diferentes subtipos etiológicos de demência (Doença de Alzheimer, Doença dos Corpos de Lewy e Demência Frontotemporal; APA, 2013).

DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO

Historicamente, o termo *Défice Cognitivo Ligeiro* (DCL) surgiu nos trabalhos de Petersen e colaboradores (1999), no âmbito dos *Mayo's*

Older American Normative Studies, que verificaram que algumas pessoas idosas apresentavam declínio cognitivo, mas sem atingir a demência, representando assim um estado intermédio entre o envelhecimento cognitivo normal e demência (Petersen et al., 2001), e sendo atualmente designado por perturbação neurocognitiva leve (O'Brien et al., 2017).

Os critérios iniciais para o DCL incluíam défice de memória objetiva, concomitante com a preservação das outras funções cognitivas, e funcionamento da vida diária intacto a par da ausência de demência. Já desde esta altura, o DCL era associado a um elevado risco de progressão para a Doença de Alzheimer (DA) (Petersen et al., 1999). Posteriormente, diversos estudos (e.g., Gauthier et al., 2006; Petersen, 2004) evidenciaram que alguns indivíduos diagnosticados com DCL tendiam a progredir para demência, pelo que surgiu a necessidade de tornar o DCL num constructo mais abrangente que incluísse os quadros de défice cognitivo que tendiam a preceder a demência.

O DCL designa atualmente as alterações cognitivas que, apesar de habitualmente não causarem prejuízo nas atividades básicas de vida diária, resultam num baixo desempenho em tarefas cognitivamente mais exigentes (e.g., gestão e manuseamento financeiro; monitorização da medicação), mas sem critérios de diagnóstico de demência (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999, 2001, 2010, 2014).

O DCL é um quadro muito frequente na idade avançada. De acordo com alguns estudos, estima-se uma prevalência entre 3% a 42% em pessoas com idade superior a 60 anos (DeCarli, 2003; Knopman et al., 2016; Mariani, Monastero, & Mecocci, 2007; revisão de Petersen et al., 2014; Ritchie, Artero, & Touchon, 2001). Reunindo 11 estudos dos EUA, Europa, Ásia e Austrália, Sachdev et al. (2015) verificaram que a prevalência variava entre 5,0%-36,7%. No entanto esses valores dependiam dos critérios usados: desempenho no nível 6,68% (3,2%-10,8%) nos diferentes testes usados para a memória; *Clinical Dementia Rating* de 0,5 (1,8%-14,9%); pontuação no *Mini-Mental*

State Examination de 24 a 27 (2,1%–20,7%). Os autores observaram ainda que a prevalência aumentava com a idade e com o facto de não completar o ensino superior, mas não sendo afetada pelo sexo.

O DCL é visto, atualmente, como uma entidade clínica de elevado risco para demência (Behrman, Valkanova, & Allan, 2017). Nesta linha, estudos longitudinais revelam que aproximadamente 80% dos indivíduos com DCL progridem para demência ao fim de seis anos (Petersen & Morris, 2004).

Critérios de diagnóstico

O DCL é uma entidade clínica que apresenta sintomas e etiologias heterogêneas, pelo que os critérios de diagnóstico têm sido alvo de diversas revisões (Langa & Levine, 2014; Nygård, 2003; revisão de Petersen et al., 2014; Winblad et al., 2004). A partir dos estudos realizados por Petersen e seus colaboradores (1995, 1999, 2001) foram estipulados os seguintes critérios de diagnóstico para identificar indivíduos com DCL, em especial DCL amnésico: queixas de memória, preferencialmente confirmadas por algum familiar ou cuidador; alterações de memória mais graves que o expectável para a idade, confirmadas no desempenho em testes neuropsicológicos; restantes funções cognitivas intactas; sem alterações nas atividades de vida diária e sem demência (Petersen et al., 1995, 1999, 2001).

Segundo os critérios internacionais adotados pelo *National Institute on Aging Alzheimer Disease Center program*, bem como pela *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, o diagnóstico de DCL requer a existência de queixas cognitivas e de um défice objetivo comprovado por um desempenho em testes de avaliação inferior para a idade e/ou escolaridade, sendo que este défice não é suficientemente severo para estabelecer o diagnóstico de demência,

nem interfere de modo significativo com a capacidade funcional do indivíduo (Petersen, 2004).

De acordo com o DSM-5 (APA, 2013, p. 722), o DCL, também designado por *Perturbação Neurocognitiva Ligeira*, possui os seguintes critérios:

1. Evidência de um declínio cognitivo modesto em relação a um nível prévio de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, funções executivas, aprendizagem e memória, linguagem, capacidade perceptivomotora ou cognição social) com base em:
 - a) Preocupação do indivíduo, de um informador conhecedor ou do clínico de que ocorreu declínio na função cognitiva;
 - b) Um déficit modesto no desempenho cognitivo, de preferência documentado em testes neuropsicológicos estandardizados ou, na sua ausência, por outra avaliação quantitativa.
2. Os défices cognitivos não interferem na realização independente das atividades de vida diária (i.e., as atividades instrumentais complexas da vida diária, tais como pagar contas ou gerir a medicação, estão preservadas, mas poderão exigir um maior esforço na utilização de estratégias de compensação ou ajustamento).
3. Os défices cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de um *delirium*.
4. Os défices cognitivos não são melhor explicados por outra perturbação mental (e.g., perturbação depressiva major, esquizofrenia).

Além dos critérios gerais, a revisão da literatura indica ainda a existência de quatro tipos de DCL:

- 1) *DCL amnésico*, em que o declínio cognitivo se circunscreve à memória, estando as outras funções preservadas (Petersen, 2004; revisão de Petersen et al., 2014). Este tipo é o mais comum e frequentemente evolui para a DA (Magalhães, 2007; Winblad et al., 2004).
- 2) *DCL amnésico e multidomínio* que ocorre quando o paciente apresenta declínio em múltiplos domínios que não só a memória, como, por exemplo, função executiva e linguagem, mas sem intensidade suficiente para ser diagnosticada demência (Petersen, 2004; revisão de Petersen et al., 2014). Este tipo de DCL tende a progredir para DA ou para demência vascular (Winblad et al., 2004).
- 3) *DCL não-amnésico e unidomínio* quando ocorre declínio de uma única função cognitiva que não a memória. A memória mantém-se conservada, tendendo, este tipo de DCL, a progredir para outros tipos de demência que não Alzheimer (revisão de Petersen et al., 2014; Winblad et al., 2004).
- 4) *DCL não-amnésico multidomínio*, que ocorre quando há comprometimento em múltiplos domínios que não a memória (revisão de Petersen et al., 2014; Winblad et al., 2004).

Etiologia e fatores de risco

Existe alguma controvérsia em torno dos fatores de risco do DCL, dependendo do tipo de critérios usados, sintomas apresentados pelo doente ou do contexto em que o diagnóstico é realizado. Não obstante, existe consenso quanto ao facto de o risco aumentar com a idade (Knopman et al., 2016; Petersen et al., 1999; revisão de Petersen et al., 2014; Plassman et al., 2008; Winblad et al., 2004). Outros estudos indicam que o sexo masculino apresenta maior probabilidade de desenvolver DCL (Knopman et al., 2016; Petersen

et al., 2010; revisão de Petersen et al., 2014). Doenças vasculares como hipertensão arterial e diabetes (Chertkow et al., 2008; Langa & Levine, 2014; revisão de Petersen et al., 2014), apneia do sono (Bliwise, 1996; Yaffe et al., 2011), mutações genéticas codificadas para o gene da apolipoproteína E (apoE) e déficit de vitamina D (Langa & Levine, 2014; revisão de Petersen et al., 2014) têm sido também associados a um maior risco de desenvolvimento de DCL na idade avançada. Vários estudos têm revelado também que indivíduos com DCL possuem elevado risco de sofrer acidentes vasculares cerebrais (AVC's) ou enfartes cerebrais, que podem ocorrer de forma silenciosa e ampliar os sintomas de DCL ou antecipar o desenvolvimento de demência (Chertkow et al., 2008; Schneider, Arvanitakis, Leurgans, & Bennett, 2009; Vermeer et al., 2003). A sintomatologia depressiva tem também estado associada a uma amplificação dos sintomas de DCL, em particular no que respeita às alterações de memória (Adler, Bramesfeld, & Jajcevic, 1999; Langa & Levine, 2014; revisão de Petersen et al., 2014).

Comportamentos como o consumo de álcool e tabaco e um estilo de vida sedentária estão também associados a maior risco de DCL. Em oposição, indivíduos que se mantenham mental e fisicamente ativos e possuam uma boa rede de suporte social parecem possuir menor risco de apresentar DCL na idade avançada (Langa & Levine, 2014; revisão de Petersen et al., 2014).

Intervenção terapêutica

Antes de estabelecer um plano terapêutico a um doente que apresente DCL, é importante ter em consideração que este constitui um quadro clínico de etiologia heterogénea, existindo diversas condições que podem causar comprometimento cognitivo, pelo que é crucial compreender qual a origem do declínio (Chertkow et al., 2008).

Talvez devido a esta heterogeneidade etiológica, não existe, até ao momento, uma intervenção farmacológica específica para doentes com DCL (Chertkow et al., 2008; Langa & Levine, 2014; revisão de Petersen et al., 2014). Nesta linha, alguns estudos têm revelado que muitos dos medicamentos testados para prevenir a progressão de quadros demenciais, nomeadamente inibidores da colinesterase, anti-inflamatórios não-esteroides, terapia de reposição de estrogénio e vitamina E, não apresentam resultados clinicamente significativos em doentes com DCL, quer ao nível da diminuição dos sintomas, quer na prevenção da progressão para um quadro de demência (O'Brien et al., 2017; Salloway et al., 2004; revisão de Petersen et al., 2014; van Dongen, van Rossum, Kessels, Sielhorst, & Knipschild, 2003). O mesmo se observa com suplementos alimentares usados para melhorar a cognição e a memória, nomeadamente *Ginkgo biloba* (Snitz et al., 2009) ou suplementos à base de testosterona testados em homens com idade avançada (Emmelot-Vonk et al., 2008).

Desta forma, a intervenção em indivíduos que apresentem um quadro de DCL deve incluir tratamentos não farmacológicos que, para além de prevenir a progressão para um quadro demencial, devem ajudar o doente a adaptar-se à sua condição clínica, de forma a manter-se o mais funcional possível e com o mínimo prejuízo na sua qualidade de vida (Chertkow et al., 2008; Langa & Levine, 2014). Nesta linha, vários estudos têm demonstrado que o treino e a estimulação cognitiva das funções em declínio podem revelar-se bastante eficazes na prevenção da evolução para quadros demenciais (e.g., Günther, Schäfer, Holzner, & Kemmler, 2003; Rapp, Brenes, & Marsh, 2002; Willis et al., 2006). A intervenção psicoterapêutica pode também trazer benefícios a pacientes com diagnóstico de DCL, nomeadamente a aceitar a sua condição clínica, bem como no desenvolvimento de estratégias de *coping* para lidar com as dificuldades causadas pelo DCL (Banningh et al., 2013). Também a atividade física (e.g., aeróbica e treino de resistência) combinada com exercícios de

estimulação cognitiva parecem trazer benefícios a doentes com DCL (Barnes et al., 2013; Heyn, Abreu, & Ottenbacher, 2004; revisão de Petersen et al., 2014). Alguns estudos têm demonstrado ainda os benefícios de intervenções psicossociais, nomeadamente através da promoção do envolvimento em atividades sociais (e.g., passeios, atividades de estimulação cognitiva em grupo, atividade física em grupo, etc.), bem como atividades que envolvam os familiares e os cuidadores (Ertel, Glymour, & Berkman, 2008; Ishizaki et al., 2002). A limitação da maior parte destes estudos, no entanto, é a reduzida dimensão das amostras de sujeitos (revisão de Petersen et al., 2014), não possibilitando a generalização destas conclusões.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo neuropsiquiatra alemão Alois Alzheimer a partir de um caso clínico de uma mulher de 51 anos, cujo marido vinha a notar várias alterações no comportamento, incluindo pânico, terror, ciúme do marido e perdas de memória. Nos meses seguintes, a doente passou a ter dificuldades em encontrar o caminho para casa, a mudar sem nexos os objetos, a esconder-se, e, às vezes, a pensar que as pessoas a queriam matar. No momento da sua admissão no hospital, que ela nunca mais deixou, sofria de delírio, desorientação e insónia. Durante a institucionalização começou a revelar dificuldades na nomeação de objetos, na compreensão do que lhe era dito, na leitura e na escrita. Ao fim de quatro anos e meio a doente morreu. No fim, ela estava completamente apática e confinada à cama em posição fetal e incontinente. A autópsia mostrou um cérebro atrofico uniformemente afetado sem focos macroscópicos. Os vasos cerebrais maiores apresentavam alteração arteriosclerótica. O exame microscópico revelou células aparentemente normais, mas que continham

no seu interior uma ou mais fibras individuais de espessura impressionante. Em estágios mais avançados, muitas fibrilas dispunham-se paralelamente, acumulando-se, posteriormente, em feixes densos que gradualmente avançavam para a superfície da célula. Eventualmente, o núcleo e o citoplasma desapareciam, e apenas um feixe emaranhado de fibrilas indicava o local onde antes o neurónio estava localizado. Face a este conjunto de aspetos, Alzheimer considerou que estava perante um processo desconhecido e peculiar de doença pouco conhecido (Alzheimer, 1907, pp. 146-148). Kraepelin, no entanto, foi um dos poucos grandes da medicina do século dezanove a reconhecer a conexão entre a patologia cerebral e a dissolução mental em pessoas de idade (Stam, 1985). Na oitava edição do seu grande tratado das doenças mentais (1910), Kraepelin ao referir-se à *Morbus Alzheimer*, estabeleceu definitivamente a denominação para esta forma de demência, tendo proposto que seria em grande parte independente da idade.

O próprio Alzheimer escreveu que aquele processo de doença peculiar estava a ser detetado em grandes números (Alzheimer, 1907, p. 148). Hoje sabe-se que a DA é a mais prevalente das demências, estimando-se que corresponda a uma percentagem que varia entre 60% a 80% dos casos de demência (Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018; Knopman et al., 2016; Winblad et al., 2016). De acordo com os dados da Associação Alzheimer Portugal (2016), estima-se que existam cerca de 153.000 pessoas com demência no nosso país, das quais 90.000 apresentam DA. A prevalência tende a aumentar com a idade (Knopman et al., 2016; Partridge & Genes, 2002), estimando-se que 7% a 15% dos indivíduos diagnosticados com DA têm entre 65 e 74 anos, 44% a 53% têm entre 75 e 84 anos e 37% a 40% mais de 85 anos de idade (revisão de Alzheimer's Association, 2016; APA, 2013). Com menos de 65 anos, as taxas de prevalência rondam os 4% (revisão de Alzheimer's Association, 2016). As maiores taxas de prevalência desta doença encontram-se também no sexo

feminino, nas pessoas negras e nas pessoas com baixa escolaridade (revisões de Alzheimer's Association, 2010, 2016, 2017; Knopman et al., 2016; revisão de Winblad et al., 2016).

Sintomatologia e evolução

A DA é uma doença neurodegenerativa, irreversível, de expressão heterogénea, com início insidioso e deterioração progressiva da memória e outras habilidades cognitivas (revisão de Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018; APA, 2013; revisão de Winblad et al., 2016). Entre as outras habilidades afetadas, incluem-se pelo menos uma entre as seguintes: gerar fala coerente ou entender a linguagem falada ou escrita; reconhecer ou identificar objetos (mantendo-se intacta a função sensorial); planejar e executar atividades motoras e pensar abstratamente; fazer julgamentos sólidos, planejar e executar tarefas complexas (revisão de Alzheimer's Association, 2010). A evolução ocorre aproximadamente em dez anos (revisão de Alzheimer's Association, 2016; APA, 2013; revisão de Winblad et al., 2016). Não obstante, alguns sujeitos podem viver até 20 anos após o diagnóstico da doença (revisão de Alzheimer's Association, 2016; APA, 2013). A maioria dos casos tem início depois dos 65-70 anos de idade, contudo, existem casos em que os primeiros sinais da doença surgem em pessoas mais jovens, sendo considerada de início precoce (revisão de Alzheimer's Association, 2016; Draper et al., 2016; Palasi et al., 2015; revisão de Winblad et al., 2016). A DA de início precoce é responsável por ~5% dos casos de DA (Puglielli, Tanzi, & Kovacs, 2003).

A DA de início *tardio* (≥ 65 anos de idade; ~95% dos casos) tende a evoluir progressivamente por estágios de gravidade crescentes ao longo de 2 a 20 anos, passando a evolução habitual da doença por quatro ou, segundo alguns autores, por apenas duas fases, a

pré-clínica e a fase da DA (revisão de Alzheimer's Association, 2016; Dubois et al., 2010; Sperling et al., 2011).

Na **fase pré-clínica**, podem ser identificados dois estados. Num deles, o **estado de risco para DA**, através da Tomografia de emissão de positrões (PET, *positron emission tomography*) com marcador amiloide, é possível constatar que os biomarcadores típicos de DA já estão presentes, incluindo a amiloidose cerebral ou no líquido cefalorraquidiano [com alterações nas proteínas A β 1-42; T-tau (tau total) ou P-tau (fosfo-tau), ou retenção aumentada do marcador amiloide na PET] (Bertens et al., 2015; Doecke et al., 2017; Dubois et al., 2010; Labonté et al., 2017; Tuwaig et al., 2017). Os indivíduos nesta fase estão assintomáticos e o funcionamento cognitivo é normal (Bertens et al., 2015; Dubois et al., 2010; Vos et al., 2013), mas em risco de DA (Aizenstein et al., 2008; Mintun et al., 2006). A evolução para DA é determinada por fatores genéticos (e.g., genótipo APOE), fatores biológicos (e.g., vasculares, dietéticos) e comorbilidade (e.g., diabetes) (revisão de Dubois et al., 2010). Nalguns sujeitos, a consciência das perdas de memória pode estar aumentada (*hipernosognosia*) (Vannini et al., 2017). O outro estado, o **pré-sintomático**, aplica-se a sujeitos que irão desenvolver DA, podendo ser somente estabelecido em famílias afetadas pelas raras mutações monogénicas autossómicas dominantes — DA monogénica — (Dubois et al., 2010).

Numa fase sintomática, a maioria dos doentes passa por um quadro inicial de **Défice cognitivo ligeiro, fase prodrômica** ou fase **pré-demencial** (Amieva et al., 2008; Dubois et al., 2010; Wilson, Leurgans, Boyle, & Bennett, 2011). Estudos longitudinais de acompanhamento mostraram que o défice cognitivo pode ser detetado muito antes do início dos sintomas de demência (Langbaum et al., 2014; Saxton et al., 2004), pelo que é essencial reconhecê-lo para que o sujeito e a sua família possam adaptar o seu estilo de vida e planear o futuro (Dubois et al., 2016). Esta fase é caracterizada por: (1) défice na memória episódica associado à perturbação da

conectividade fronto-hipocampal; (2) ausência de prejuízo das atividades instrumentais da vida diária (Dubois et al., 2007, 2010; Lanctôt et al., 2017; Petersen et al., 2014; Rémy, Vayssière, Saint-Aubert, Barbeau, & Pariente, 2015; Sperling et al., 2010); (3) presença de sintomas psicocomportamentais, nomeadamente apatia, ansiedade, depressão ou irritabilidade (Delrieu et al., 2014; Ringman et al., 2015; Savva et al., 2009; Sherman, Liu, Herrmann, & Lanctôt, 2018); e (4) pela presença de pelo menos um biomarcador da DA (Bertens et al., 2015; Dubois et al., 2010; Vos et al., 2015). Nesta fase, a consciência das perdas de memória pode ainda estar aumentada (Vannini et al., 2017), no entanto, à medida que a patologia amiloide aumenta, diminui a noção desse tipo de perdas (Buckley et al., 2015; Vannini et al., 2017). É também uma altura em que a família nota pela primeira vez as alterações (Dubois et al., 2016), ainda que possa desvalorizá-las ou interpretá-las erroneamente (revisão de Perry-Young, Owen, Kelly, & Owens, 2018). Fenomenologicamente, os indivíduos nesta fase mostram que percebem a frequência e a progressão dos lapsos de memória, revelando um crescendo de preocupação e impacto emocional com esses lapsos; manifestam relativa incapacidade de situar espaciotemporalmente os episódios vivenciados; indicam usar estratégias de enfrentamento exageradas; demonstram atitude desdenhosa em relação às suas dificuldades; e revelam confiar nos outros para suprir as lacunas (Buckley et al., 2015). Estas falhas de memória associam-se, frequentemente, a elevados níveis de ansiedade e sintomatologia depressiva (Fujishima et al., 2014; Johnson et al., 2017; Petersen et al., 2014; Savva et al., 2009).

Na fase de ***Demência ligeira*** ou, simplesmente, ***fase de demência DA***, tipicamente, os sintomas cognitivos são suficientemente graves para afetar o funcionamento social e as atividades instrumentais da vida diária, incluindo a capacidade de gestão financeira (Dubois et al., 2010; Marson et al., 2000). Note-se, no entanto, que existe a perspetiva de que ocorrem alterações funcionais subtis já nas

fases pré-clínica e prodrômica (Marson, 2015; Triebel et al., 2009). Nesta fase, os familiares e cuidadores percebem os sintomas com mais facilidade (Devi et al., 1998; Meuser, Carr, Unger, & Ulfarsson, 2015). Para além das alterações na memória episódica, existe perturbação em pelo menos um outro domínio cognitivo (Dubois et al., 2010). Uma alteração frequente nesta fase é a dificuldade em evocar nomes de objetos e pessoas (Lira, Minett, Bertolucci, Ortiz, & Lira, 2014; Rodríguez-Aranda et al., 2016). Como referido, outras funções cognitivas podem ser afetadas, constituindo-se em variantes clínicas mais focais, incluindo a afasia logopénica, a afasia progressiva primária não-fluente, a variante frontal da DA (Dubois et al., 2010), as alterações práxicas (Derouesne, Lagha-Pierucci, Thibault, Baudouin-Madec, & Lacomblez, 2000; Green et al., 1995; Johnen et al., 2016) e os défices visuais devidos a atrofia cortical motora (Benson, Davis, & Snyder, 1988). Estas variantes clínicas que ocorrem com patologia de Alzheimer são designadas por *DA atípica*, sendo o diagnóstico de DA apoiado pela evidência *in vivo* de amiloidose no cérebro ou no líquido cefalorraquidiano (Dubois et al., 2010).

A **Fase moderada** é caracterizada por dificuldades de concentração e orientação espacial, inflexibilidade cognitiva, prosopagnosia, agnosia visual e anosognosia (Dubois et al., 2007) e pontuações inferiores em vários testes cognitivos (Wams, Wilcock, Foster, & Wulff, 2017). Nesta fase, tornam-se evidentes os sintomas psico-comportamentais (e.g., alternância entre agitação e apatia, períodos de sono mais longos, displicência relativamente à higiene e apresentação pessoal, delírio paranoide, ou agressividade verbal) e de incapacidade funcional e fragilidade física (Dubois et al., 2007; Ide et al., 2016; Kojima, Liljas, Iliffe, & Walters, 2017; Lee et al., 2016; Mega, Cummings, Fiorello, & Gornbein, 1996; Mulin et al., 2011; Ogama et al., 2018; Patterson & Cuesta, 2015; Richards, Shue, Beck, Lambert, & Bliwise, 2010; Senanarong et al., 2004; Wams et al., 2017). Um aspeto que parece distinguir a fase moderada da ligeira é a

capacidade de usar as tecnologias do dia a dia (Ryd, Nygård, Malinowsky, Öhman, & Kottorp, 2016).

Na **Fase severa** há um agravamento dos sintomas, em particular um declínio muito acentuado na memória e na linguagem, agressividade, incapacidade em reconhecer os familiares próximos, incapacidade em manter os cuidados pessoais, incontinência e imobilidade, para além de comportamentos frequentes de fuga e sintomas psicóticos (Burns, Jacoby, & Levy, 1990; Lyketsos et al., 2011; Mega et al., 1996; Mitchel et al., 2009). Como é de esperar, os indivíduos com DA severa têm piores desempenhos em testes cognitivos (Yeo, Lim, Chan, & Ho, 2015). Há ainda evidências de que estes pacientes mantêm a consciência de si mesmos (Tappen, Williams, Fishman, & Touhy, 1999), conservam a capacidade para produzir sinais emocionais, são responsivos aos outros e retêm informações emocionais, apesar da perda de memória (Karger, 2016). Curiosamente, a memória musical pode estar preservada nesta fase (Jacobsen et al., 2015). Pneumonia, episódios febris e problemas alimentares são complicações frequentes em pacientes com DA avançada, e essas complicações estão associadas a altas taxas de mortalidade em seis meses (Mitchel et al., 2009).

Identificar quando é que uma pessoa entra na **Fase terminal** é difícil, pois não há um critério ou definição aceites (De Vleminck et al., 2014). Entre as várias propostas, inclui-se a de Chang et al. (2009), que sugere que esta fase começa quando se presume que a pontuação é zero no *Mini-Mental State Examination*, no entanto não se recomenda este critério quando a pessoa perdeu totalmente a capacidade de comunicar. Outros autores usam os sintomas como medida e incluem: dependência total acompanhada de perda de peso, desidratação e problemas nutricionais (Chung, 2012); nível de consciência fraco; ausência de contacto visual e fala; flexibilidade muscular limitada e incapacidade para engolir (Ryan, Ingleton, Gardiner, Nolan, & Gott, 2009). Nourhashemi et al. (2011) indicaram

que, nesta fase, o doente pode ter dor e Barber e Murphy (2011) acrescentaram ainda a presença de confusão mental, incontinência urinária e perda de apetite. Volicer (2001) apontou a perda da ambulância mesmo com assistência, incontinência, perda da fala e dependência quase total. A morte advém da comorbilidade (Volicer, 2005).

Destaque-se que no caso da DA de início precoce, os doentes experienciam declínio cognitivo e funcional mais rápido do que pessoas de idade avançada (Barnes et al., 2015; Barnes, Bartlett, Wolk, van der Flier, & Frost, 2018; Gerritsen et al., 2018; Jacobs et al., 1994) e gradualmente perdem a capacidade de desempenhar ativamente os seus papéis quer na sociedade quer na família (Freyne, Kidd, Coen, & Lawlor, 1999). Outro aspeto distintivo diz respeito aos sintomas que tendem a ser mais atípicos e mais respeitantes ao funcionamento executivo, visuoespacial e prático do que ao mnésico (Joubert et al., 2016; Tellechea et al., 2018).

Crítérios de diagnóstico

Quanto aos critérios de diagnóstico, de acordo com o DSM-5 (APA, 2013), para se diagnosticar DA o doente tem de preencher os critérios para a Perturbação Neurocognitiva *Major* ou *Ligeira*; o início da perturbação deve ser insidioso e de progressão gradual do défice em um ou mais domínios cognitivos, sendo que para ser diagnosticada Perturbação Neurocognitiva *Major* devido a DA é necessário verificar-se défice em pelo menos dois domínios. A doença não pode ser melhor explicada por outra doença neurodegenerativa, cerebrovascular ou outra perturbação mental, neurológica ou sistémica, nem pelos efeitos de uma substância. Posto isto, é atribuído o diagnóstico de DA provável se qualquer um dos seguintes critérios for preenchido, caso contrário deve ser atribuído o diagnóstico de

DA possível: (1) evidência pela história familiar ou testes genéticos da existência de uma mutação genética causadora da DA; (2) estarem presentes todos os seguintes critérios: a – clara evidência de declínio da memória e da aprendizagem e de, pelo menos, outro domínio cognitivo com base em história clínica pormenorizada ou em testes neuropsicológicos; b – declínio gradual, continuamente progressivo, da cognição, sem períodos estacionários prolongados; c – não existe evidência etiológica mista, ou seja, ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular, ou outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica que possa contribuir para o declínio cognitivo (APA, 2013).

Numa vertente biológica, o *International Working Group* e a *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (Dubois et al., 2010, 2014) estipularam, como critérios de diagnóstico para a DA típica, a presença de uma síndrome amnésica do tipo hipocampal, associada ou não a várias alterações cognitivas e comportamentais, e pelo menos uma das seguintes alterações: o perfil do líquido cefalorraquidiano apresenta diminuição dos níveis do fragmento 1-42 da proteína beta-amiloide ($A\beta_{1-42}$), juntamente com concentrações aumentadas das proteínas T-tau ou P-tau, ou uma retenção aumentada do marcador amiloide na PET. Outros marcadores *in vivo* da DA incluem a atrofia do lobo temporal medial na ressonância magnética e/ou hipometabolismo temporal/parietal na PET com fluorodesoxi-glucose (Dubois et al., 2010).

Etiologia e fatores de risco

Excluindo os casos decorrentes de anormalidades genéticas, acredita-se que a DA se desenvolve como resultado de múltiplos fatores (Alzheimer's Association, 2018). Os maiores fatores de risco são a idade (APA, 2013; Hebert et al., 2010; Lichtenberg, Murman, &

Mellow, 2003), ter uma história familiar de DA (Green et al., 2002) e ser portador do gene APOE-ε4 (Neu et al., 2017). No entanto, a idade é o principal fator de risco, tendo a maioria dos doentes, idades acima dos 65 anos. Assim, os valores de prevalência aumentam substancialmente com a idade: 7% a 15% entre 65 e 74 anos, 44% a 53% entre 75 e 84 anos e 37% a 40% mais de 85 anos de idade (revisão de Alzheimer's Association, 2018; APA, 2013).

A história familiar não surge como condição necessária para desenvolver a doença, mas aqueles que têm um familiar direto com DA (pai/mãe, irmão/ã) têm maior probabilidade do que aqueles que não têm familiares em primeiro grau com DA (revisão de Alzheimer's Association, 2018). Nesta linha, estudos apontam que a história familiar de DA aumenta o risco de desenvolvimento da doença em cerca de quatro vezes (APA, 2013). Provavelmente, para a história de DA na família concorrerão fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (e.g., não existência de hábitos de alimentação saudáveis, uma vida sedentária) (revisão de Alzheimer's Association, 2018).

Em todas as formas de DA existe uma acumulação extracelular anormal de proteína beta-amiloide ($A\beta$) em regiões específicas do cérebro — designada por placas (senis) —, depósitos de $A\beta$ nos vasos sanguíneos e emaranhados neurofibrilares intracelulares. No exame *post-mortem* encontram-se números elevados de placas nos sistemas límbico e de associação (revisão de Puglielli et al., 2003). Os depósitos de $A\beta$ são dependentes da apolipoproteína E (APOE) que é uma proteína envolvida no metabolismo dos lípidos no organismo, sendo a principal responsável pelo transporte de colesterol para os neurónios (Liu, Kanekiyo, Xu, & Bu, 2013). A APOE é codificada por três variantes do gene ε-APOE (revisão de Alzheimer's Association, 2018; Liu et al., 2013; revisão de Puglielli et al., 2003).

Na DA de início tardio, a variante ε4 está identificada como sendo responsável pela DA (revisão de Alzheimer's Association, 2018; Liu et al., 2013; revisão de Puglielli et al., 2003). Embora estejam

reportados dezenas de fatores genéticos de risco potenciais para a DA, apenas o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE no cromossoma 19 tem sido consistentemente encontrado associado à DA em vários estudos (revisão de Tanzi & Bertram, 2001).

Quanto à DA de início precoce, a maioria dos casos é causada por mutações em um de três genes, a proteína precursora amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), a presenilina (PS) 1 ou a PS2 (Fridman, Gregório, Ojopi, & Dias Neto, 2004; Lichtenberg et al., 2003; Puglielli et al., 2003).

Outros fatores de risco apontados na literatura incluem a baixa escolaridade, baixo nível socioeconómico, traumatismos cranianos moderados ou graves repetidos (comuns em pugilistas, jogadores de futebol americano e veteranos de guerra), diabetes, hipertensão arterial na meia idade, hipotensão, hiperlipidemia, obesidade na meia idade, estilo de vida sedentário (revisão de Alzheimer's Association, 2018; APA, 2013; revisão de Baumgart et al., 2015; Qiu et al. 2003; revisão de Winblad et al., 2016), história de depressão, especialmente no sexo feminino, tabagismo atual, perturbações do sono (e.g., insónia, apneia do sono) (revisão de Alzheimer's Association, 2018; revisão de Winblad et al., 2016), inflamação sistémica e aterosclerose (Heneka et al., 2015; revisão de Winblad et al., 2016).

Por outro lado, níveis académicos e socioeconómicos elevados e ocupações ou atividades mentalmente estimulantes têm sido apontados como fatores protetores, devido provavelmente a efeitos da reserva cognitiva (capacidade do cérebro em usar flexível e eficientemente redes neuronais que permitem que se continue a realizar tarefas cognitivas, apesar das alterações cerebrais) (revisão de Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018; revisão de Baumgart et al., 2015; revisão de Winblad et al., 2016). Em apoio dessa hipótese, há dezenas de evidências de que o envolvimento em atividades mentais e as intervenções com treino cognitivo se associam a melhorias na recordação imediata e diferida (revisão de Baumgart et

al., 2015). Da mesma forma, a atividade física regular — e até a atividade física ligeira, como caminhar —, a realização de atividades sociais e envolvimento social (e.g., trabalho voluntário, ingressar em um clube ou ir à igreja), a inserção em redes sociais alargadas e uma história de amplo contacto social parecem constituir fatores protetores (revisão de Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018; revisão de Baumgart et al., 2015). Adicionalmente, uma dieta do tipo mediterrânica conjugada ou não com dieta anti-hipertensiva (limitação de carne vermelha, de gorduras saturadas e de açúcar; predomínio de grãos integrais, frutas e legumes, peixe, nozes e azeite), o controlo de fatores de risco cardiovascular (especialmente diabetes, obesidade, tabagismo e hipertensão) e o consumo moderado de álcool parecem diminuir o risco de desenvolvimento de DA (revisão de Alzheimer's Association, 2016, 2017, 2018; revisão de Baumgart et al., 2015; revisão de Nelson & Tabet, 2015). O uso de anti-inflamatórios não-esteroides tem apresentado evidência contraditória, mas promissora (revisão de Moore et al., 2010; revisão de Nelson & Tabet, 2015; Nevado-Holgado & Lovestone, 2017; revisão de Szekely & Zandi, 2010). O mesmo acontece com a terapia hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas (revisão de Henderson, 2014; Imtiaz et al., 2017; Lowe et al., 2015).

Intervenção terapêutica

À semelhança do que acontece com o DCL, antes de iniciar qualquer tipo de intervenção terapêutica em doentes com DA, o clínico deve ter o cuidado de avaliar outros fatores que possam, eventualmente, estar a causar prejuízo na capacidade cognitiva do indivíduo, pelo que deve ser efetuada uma avaliação pormenorizada de forma a realizar um diagnóstico diferencial cuidado que permita excluir outras hipóteses de diagnóstico (Grilo, 2009). Posto isto, a

intervenção em doentes de Alzheimer deve ser abordada de forma longitudinal, dadas as diferentes fases do curso de evolução da doença, devendo recorrer-se à intervenção farmacológica combinada com intervenções terapêuticas não-farmacológicas (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005). Nesta linha, importa referir o relevante papel dos familiares e dos cuidadores em todo este processo (Kales, Gitlin, & Lyketsos, 2015).

Quanto ao nível da intervenção farmacológica, segundo o estudo publicado pela Alzheimer's Association (2018), nenhum dos tratamentos farmacológicos disponíveis atuais atrasa ou interrompe o dano e destruição de neurónios que provocam os sintomas de DA. Segundo a mesma Associação, a *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos aprovou seis medicamentos para o tratamento da DA — rivastigmina, galantamina, donepezilo, memantina, memantina combinada com donepezilo e tacrina.

A rivastigmina, galantamina e donepezilo são inibidores da acetilcolinesterase adequados a doentes com DA ligeira e, de facto, aliviam os sintomas através do aumento da quantidade de acetilcolina no cérebro (Alzheimer's Association, 2018; revisão de Nelson & Tabet, 2015; O'Brien et al., 2017). Os estudos têm revelado respostas muito heterogéneas a este tipo de medicação, havendo alguns que mostram um efeito modesto nas perturbações neuropsiquiátricas, mas com um efeito positivo sobre as alterações comportamentais (Trinh, Hoblyn, Mohanty, & Yaffe, 2003), enquanto outros indicam uma eficácia significativa na melhoria dos sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DA em fases iniciais e moderadas (Holmes et al., 2004), ou mesmo um atraso de 12 meses na progressão de DCL para DA (Petersen et al., 2005).

A memantina é um antagonista dos recetores N-metilo-D-aspartato (NMDA, recetores numerosos no hipocampo) e é prescrita a doentes com DA moderada ou severa e também oferece alívio sintomático devido ao aumento de glutamato no cérebro (Alzheimer's Association,

2018; revisão de Nelson & Tabet, 2015; O'Brien et al., 2017; Reisberg et al., 2003).

No entanto, a eficácia destes dois grupos de medicamentos varia de pessoa para pessoa e tem duração limitada (Alzheimer's Association, 2018; revisão de Nelson & Tabet, 2015).

De acordo com a revisão de Martins et al. (2009), muitos estudos forneceram evidências de ligações entre o colesterol e o metabolismo do A β , pelo que não é de estranhar que o uso de estatinas, que inibem a síntese de colesterol, possa reduzir a incidência de DA e pareça afetar a produção de A β . No entanto, o efeito modificador do risco de AD por estes fármacos pode também dever-se a efeitos anti-inflamatórios, alterações na isoprenilação e/ou efeitos no metabolismo do colesterol, pelo que se aguardam por novas investigações que esclareçam o seu real efeito.

Outro rumo recente de tratamento dirige-se à agregação das proteínas tau. A metiltionina atua como inibidor da agregação tau e num estudo exploratório randomizado recente foi sugerido o seu efeito positivo sobre o funcionamento cognitivo em doentes com DA ligeira/moderada (Wischik et al., 2015). A investigação tem vindo a revelar há algum tempo que a insulina tem ação sobre a formação de A β e no estudo exploratório de Claxton et al. (2015) o uso de insulina intranasal revelou-se promissor na melhoria do funcionamento cognitivo (mas não no executivo, nem nas atividades da vida diária) de doentes com DA em fase prodrómica.

Noutra linha de abordagem, uma nova via de tratamento é a imunoterapia com uso de anticorpos monoclonais humanos, que se ligam preferencialmente a formas solúveis de amiloide, promovendo a sua depuração do cérebro. O mais prometedor parece ser o aducanumab (Sevigny et al., 2016). O solanezumab mostrou benefício ligeiro a nível cognitivo no tratamento de pacientes com DA leve, embora os objetivos do estudo não tenham sido atingidos (Doody et al. 2014). O mesmo aconteceu com o bapineuzumab: os

objetivos do estudo não foram alcançados, mas foi observado um pequeno benefício cognitivo em pacientes com DA ligeira que não eram portadores de APOE $\epsilon 4$ (Salloway et al. 2014). Numa pesquisa mais recente, no entanto, o bapineuzumab não se revelou eficaz em doentes com DA ligeira/moderada (Vandenberghe et al., 2016).

A formação dos peptídeos A β depende da atividade da β -secretase (BACE1), pelo que estão em curso vários estudos com inibidores BACE1 (Yan & Vassar 2014). Alguns mostraram-se seguros nas investigações preliminares e tiveram sucesso na redução da atividade do BACE1, onde se inclui o MK-8931 (Forman et al., 2013; Stone et al., 2013) e o E2609 (Bernier et al., 2013; Lai et al. 2012). O mesmo não aconteceu com o recente verubecestat que não reduziu o declínio cognitivo e funcional numa investigação randomizada com doentes com DA ligeira/moderada (Egan et al., 2018).

Numa linha de abordagem diferente, é promissor o papel da vitamina D, quer a produzida pela pele sob estimulação UV quer a ingerida a partir de alimentos, ainda que a sua ação pleiotrópica seja dependente dos contextos celular, tecidual, temporal, individual, de dose, patológico e, talvez, dependente do sexo (Landel, Annweiler, Millet, Morello, & Féron, 2016). Adicionalmente, foi revelado num estudo preliminar que o efeito combinado da ingestão de vitamina D com memantina na prevenção de declínio cognitivo entre doentes com DA é superior ao efeito de cada uma usada independentemente (Dhesi et al., 2004). A vitamina E (alfa tocoferol) é outra vitamina com efeito em doentes com DA ligeira ou moderada (Grundman, 2000), atrasando o declínio funcional e sendo o seu efeito superior ao da memantina (Dysken et al., 2014).

Estas vitaminas e ainda o uso de suplementos e compostos alimentares alternativos (*Ginkgo biloba*, *Salvia officinalis* e curcumina) consistem em potenciais novos tratamentos ou estratégias preventivas para a DA, mas que exigem mais investigação (Akhondzadeh et al., 2003; revisão de Nelson & Tabet, 2015).

No que respeita à **intervenção não-farmacológica**, existem várias terapias desenvolvidas com o objetivo de melhorar ou manter o funcionamento cognitivo, a capacidade de executar as atividades da vida diária, a qualidade de vida e os sintomas comportamentais. Os estudos de revisão e metanálise com ensaios clínicos randomizados mostram que alguns são úteis na DA. Duas revisões sistemáticas recentes evidenciaram efeitos positivos do exercício físico (Farina, Rusted, & Tabet, 2014; Groot et al., 2016). Na revisão de Groot et al. (2016) foi mostrado que o exercício aeróbico e uma combinação de exercícios aeróbicos e não-aeróbicos tiveram efeitos positivos na função cognitiva quer em doentes com DA quer em doentes com demência não-DA. Na análise de Farina et al. (2014) ficou patente que o exercício tem um efeito positivo sobre a taxa de declínio cognitivo na DA. No entanto, os dois grupos de autores alertam para a necessidade de os ensaios clínicos randomizados envolverem um número maior de participantes.

Outras duas revisões sistemáticas (Aguirre, Woods, Spector, & Orrell, 2013; Woods, Aguirre, Spector, & Orrel, 2012) mostraram que a estimulação cognitiva e os exercícios de orientação da realidade são benéficos para a função cognitiva e qualidade de vida, não havendo nenhum tipo único de estimulação mais eficaz que o outro. Os benefícios para a função cognitiva duraram até 3 meses. A estimulação cognitiva não afetou o humor, a capacidade de realizar atividades da vida diária ou as alterações comportamentais. A revisão sistemática de Dourado e Laks (2016) acrescentou o papel positivo no funcionamento cognitivo e humor das terapias da reminiscência e o efeito benéfico da terapia orientada para a realidade sobre o funcionamento cognitivo, comportamentos disfuncionais e risco de institucionalização em doentes com DA.

São ainda auspiciosos os potenciais efeitos positivos da musicoterapia sobre o funcionamento cognitivo, depressão e ansiedade em doentes com DA ligeira/moderada, sobre a ansiedade nos casos

leves e sobre sintomas psicóticos, agitação e irritabilidade nos casos moderados (Gallego & Garcia, 2017).

Por último, atualmente existe consenso de que a intervenção psicológica é mais eficaz quando acompanhada de psicofármacos (Dourado & Laks, 2016; O'Brien et al., 2017).

DOENÇA DOS CORPOS DE LEWY

Os primeiros casos de Doença dos Corpos de Lewy (DCLewy) foram registados em 1961. Duas pessoas com demência (Parkinson e outros sintomas psiquiátricos) com idades de 69 e 70 anos apresentavam rigidez extrapiramidal severa e na sua autópsia encontraram-se corpos de Lewy difusos (Okazaki, Lipkin, & Aronson, 1961). Durante os anos seguintes, foram reportados mais alguns casos com características semelhantes e o termo *Doença dos corpos de Lewy* surgiu pela distribuição típica de corpos de Lewy pelas regiões corticais e subcorticais (Kosaka, Yoshimura, Ikeda, & Budka, 1984).

A DCLewy é considerada a segunda demência neurodegenerativa mais comum, logo a seguir à doença de Alzheimer (Walker, Possin, Boeve, & Aarsland, 2015). De acordo com a revisão de Jones e O'Brien (2014) e Kane et al. (2018), os casos de DCLewy variam entre 4,2% a 4,6% do total de casos de demência diagnosticados. Os resultados encontrados num estudo realizado em onze países, incluindo Portugal, apontam para uma prevalência mais elevada, indicando que 10% a 15% dos casos de demência diagnosticados correspondem a DCLewy (Guerreiro et al., 2018). A DCLewy raramente surge de forma isolada, estando, normalmente, associada à DA ou ao Parkinsonismo (Lennox et al., 1989; Perry et al., 1990). A idade de início da doença é entre os 50 e os 85 anos e a DCLewy parece afetar desproporcionalmente mais homens do que mulhe-

res, de acordo com alguns estudos, mas num maior número de investigações registaram-se mais mulheres do que homens (revisão de Jones & O'Brien, 2014).

Sintomatologia e evolução

A DCLewy é uma doença progressiva, os sintomas começam a manifestar-se de forma gradual e agravam-se ao longo do tempo, com possibilidade de períodos estacionários ocasionais. O tempo médio de vida após o início dos sintomas é entre 2 e 7 anos (APA, 2013).

A fase prodrômica da doença caracteriza-se por episódios de confusão muitas vezes precipitados por doença ou cirurgia, é possível observar declínio cognitivo, mas, de um modo geral, as pessoas conseguem manter-se funcionais e/ou podem existir sintomas psiquiátricos. Em simultâneo um dos biomarcadores para DCLewy terá que estar presente (McKeith, Taylor, Thomas, Donaghy, & Kane, 2016; McKeith et al., 2017). Em fases mais avançadas da doença há já necessidade de ajuda e supervisão devido a alterações do pensamento, agravamento do défice cognitivo e dificuldades de movimento. Fases mais tardias da doença podem acarretar dependência total para cuidados básicos e de saúde (APA, 2013; revisão de Jones & O'Brien, 2014; McKeith et al., 1996; McKeith et al., 2017).

Critérios de diagnóstico

O consenso para o diagnóstico clínico de DCLewy apenas foi conseguido em 1996, onde ficou definido que o diagnóstico requeria demência acrescida de um ou dois dos seguintes critérios (dois critérios para provável e um para possível): alucinações recorrentes

e totalmente formadas, Parkinsonismo e flutuação no funcionamento cognitivo (Kales et al., 2015; McKeith et al., 1996; Stinton et al., 2015).

Segundo o DSM-5 (APA, 2013), o diagnóstico de DCLewy pressupõe que a pessoa preencha critérios de Perturbação Neurocognitiva *Major* ou Ligeira, que o início da perturbação tenha sido insidioso e a progressão gradual e que a perturbação não seja melhor explicada por perturbação cerebrovascular, outra doença neurodegenerativa, efeito de substâncias ou outra perturbação mental, neurológica ou sistêmica. Posto isto, existem duas possibilidades de diagnóstico: Perturbação Neurocognitiva *Major* ou Ligeira com Corpos de Lewy Provável e Perturbação Neurocognitiva *Major* ou Ligeira com Corpos de Lewy Possível. Para o primeiro diagnóstico, é necessário que a pessoa apresente dois critérios centrais ou um critério sugestivo com um ou mais critérios centrais. Para o segundo, a pessoa apenas apresenta um critério central ou um ou mais critérios sugestivos. Os critérios centrais são: (1) flutuação cognitiva com variações acentuadas da atenção e alerta, (2) alucinações visuais recorrentes bem formadas e detalhadas e (3) características espontâneas de Parkinson, com início subsequente ao desenvolvimento do declínio cognitivo. Os critérios sugestivos são: (1) reunir critérios de perturbação comportamental do sono REM e (2) sensibilidade neuroléptica severa.

As características de doença de Parkinson, as alucinações, as flutuações cognitivas e perturbação comportamental do sono REM constituem os principais problemas associados à DCLewy, no entanto estes problemas não estão uniformemente presentes em todos os casos (Smith & Bondi, 2013).

Em 2017 o *International Dementia with Lewy Bodies Consortium* publicou uma atualização dos critérios de diagnóstico, fazendo a distinção entre características clínicas, divididas em principais e de suporte, e biomarcadores de diagnóstico, divididos em indicativos e de suporte. A maior relevância dada à perturbação comportamental

do sono REM, considerada agora característica clínica principal, a alteração da sensibilidade neuroléptica para característica clínica de suporte e a inclusão da redução de captação de dopamina nos biomarcadores de diagnóstico indicativos, constituem as principais alterações. A hipersónia e hiposmia são consideradas características clínicas de suporte (McKeith et al., 2017).

Se um ou mais biomarcadores indicativos estiverem presentes em simultâneo com uma característica clínica principal, então a DCLewy deve ser diagnosticada. Na presença de demência sem nenhuma das características clínicas principais, mas com um ou mais biomarcadores presentes dever-se-á diagnosticar DCLewy *possível*, bem como se estiver presente uma característica clínica principal, mas sem evidência de nenhum biomarcador indicativo (McKeith et al., 2017).

Etiologia e fatores de risco

Mutações no gene glucocerebrosidase parecem apresentar-se como fatores de risco significativos para a DCLewy e os portadores dessas mutações desenvolvem DCLewy mais cedo que não portadores (Nalls et al., 2013). Bras et al. (2014) mostraram associação entre SNCA e SCARB2 e DCLewy. Mais recentemente, os mesmos autores, num estudo realizado com uma amostra clínica de 1743 pessoas provenientes de 11 países, incluindo Portugal, para além de confirmarem a existência dessa associação, concluíram que até 36% dos casos diagnosticados podem ser geneticamente herdados, deixando assim evidente que a DCLewy possui uma forte componente genética (Guerreiro et al., 2018). O alelo para o gene O apoE ϵ 2 parece apresentar-se como um fator protetor para o desenvolvimento de DCLewy (Berge, Sando, Rongve, Aarsland, & White, 2014).

Intervenção terapêutica

A maioria dos tratamentos apresentados nos estudos foca-se, sobretudo, na intervenção farmacológica (Stinton et al., 2015). O facto de haver uma combinação de sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e motores na DCLewy faz com que haja uma maior probabilidade de interferência na funcionalidade e qualidade de vida destes doentes (O'Brien et al., 2017). Assim, o recurso a fármacos deve ser feito com precaução uma vez que os efeitos secundários podem agravar os sintomas da doença, por exemplo, os neurolépticos que bloqueiam a dopamina podem agravar os sintomas extrapiramidais, ou os neurolépticos tradicionais (como haloperidol) podem estar associados ao Parkinsonismo ou diminuir os níveis de consciência (Brown, 1999; O'Brien et al., 2017). Não obstante, estudos bioquímicos têm demonstrado um défice colinérgico em pacientes com DCLewy, o que está associado aos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos. Neste sentido, inibidores de colinesterase apresentam benefícios ao nível do melhoramento cognitivo, problemas comportamentais e retardam o declínio funcional (Perry et al., 1990, 1996). Entre este grupo de fármacos o donepezil tem revelado bons resultados na diminuição das alucinações visuais (Sato et al., 2010), bem como na diminuição da deterioração cognitiva (Stinton et al., 2015). Ademais, o donepezil tem evidenciado menos efeitos secundários adversos quando comparado com a rivastigmina (Stinton et al., 2015). A galantamina tem também revelado bons resultados em doentes com DCLewy, diminuindo alguns dos sintomas psiquiátricos e cognitivos (Stinton et al., 2015).

No tratamento da DCLewy são também usados fármacos anti-parkinsonianos como o levodopa, contudo, apesar deste fármaco estar associado a uma melhoria de alguns sintomas motores como os tremores (Onofri et al., 2013), alguns pacientes têm revelado também um aumento dos sintomas psicóticos (Goldman, Goetz, Brandabur, Sanfilippo, & Stebbins, 2008).

Assim, é importante que as investigações incidam em alternativas não-farmacológicas para o tratamento destes pacientes. No que diz respeito às alucinações é importante determinar se elas são perturbadoras ou poderão causar algum dano ao paciente. É comum que as alucinações sejam mais alarmantes para os familiares do que para os próprios pacientes. A capacidade reduzida de distinguir entre o conteúdo dos sonhos e as experiências quando estão acordados pode fazer com que seja difícil e frustrante tentar convencê-los de que essas alucinações não são reais. Treinar os membros da família para saberem lidar com estas situações inclui: encorajá-los a validar os sentimentos do paciente, ajudá-los a realizar algumas atividades relacionadas com as alucinações (e.g., verificar as divisões da casa para saber se existe algum intruso), promover relações de segurança e cuidado para não tentar contrariar o paciente. A psicoeducação dos cuidadores é essencial para que aprendam a gerir os comportamentos de pessoas com DCLewy (Smith & Bondi, 2013).

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

O primeiro autor a fazer uma descrição da Demência Frontotemporal (DFT), ou degeneração lobar Frontotemporal, foi Pick (1892), tendo feito a descrição de um homem de 71 anos que durante três anos se encontrava em processo de declínio cognitivo, com afasia e parafasias no seu discurso e dificuldade em reconhecer objetos. Após a sua morte, a autópsia revelou atrofia ao nível dos lobos frontal e temporal.

Após vários anos sem consenso quanto à separação das diferentes «doenças» do lobo frontal e temporal e com o crescente interesse na área das afasias, procurou-se aglomerar todas estas condições numa ampla categoria das doenças degenerativas frontotemporais. Há duas variantes principais da DFT, uma ao nível do comportamento e

outra ao nível da linguagem, que são reflexo de padrões de atrofia cerebral no lobo frontal e temporal. A DFT está então associada a uma degeneração progressiva dos lobos frontais, dos lobos temporais ou de ambos (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011; Smith & Bondi, 2013).

Assim, quando o quadro de demência frontotemporal surge isoladamente, remete para três possíveis entidades neuropatológicas: (1) a doença de Pick, — a primeira entidade a ser identificada, mas também a mais rara —; (2) demências frontotemporais não específicas, sendo esta a entidade clínica mais frequente; e (3) demência frontotemporal com afeção do neurónio motor (Bang, Spina, & Miller, 2015; Burrell et al., 2016).

Borroni e colaboradores (2010) apontam que a prevalência da DFT na população geral, para todas as idades, seja de cerca de 0,02%. No grupo entre 45 e 64 anos a prevalência será de 0,02%, no grupo entre 65 e 74 anos será de 0,08% e no grupo acima de 75 anos será de 0,05%. A DFT conta para cerca de 5%-7% do total de casos de demência, subindo para 8%-17% em doentes com menos de 70 anos (Bird et al., 2003). Cerca de 20%-25% dos casos com DFT desenvolve a doença após os 65 anos. A variante comportamental e a variante de linguagem semântica são mais prevalentes nos homens e a variante não-fluente é mais prevalente nas mulheres (APA, 2013). Acredita-se que esta doença esteja subdiagnosticada em Portugal (Guimarães, Fonseca, & Garrett, 2006).

Sintomatologia e evolução

A DFT é uma síndrome neurocognitiva com implicações no funcionamento cognitivo, alterações comportamentais e perturbação das capacidades linguísticas. A fase inicial da doença pode ser confundida com doença do foro psiquiátrico pelas suas similaridades,

o que complica o diagnóstico (Bang et al., 2015; Vijverberg et al., 2017). Os doentes com DFT manifestam alterações do comportamento (e.g., desinibição, deambulação, inadequação social e apatia) e problemas executivos, apresentam afasia progressiva não fluente e afasia progressiva semântica com prejuízo do conhecimento semântico e nomeação (APA, 2013; Bang et al., 2015; Kales et al., 2015; Rascovsky et al., 2011).

Apesar da idade de início da DFT poder variar entre os 30 e os 90 anos de idade, ela surge maioritariamente por volta dos 60 anos. A doença é progressiva e os anos médios de vida após o início dos sintomas são entre 6 e 11 anos e após o diagnóstico entre 3 e 4 anos (APA, 2013).

Crítérios de diagnóstico

Importa ter em consideração que, devido à elevada heterogeneidade patológica e genética da DFT, existia grande controvérsia e ausência de consenso quanto à uniformização dos critérios de diagnóstico (Santana & Cunha, 2005). Não obstante, o DSM-5 (APA, 2013) apresenta como critérios de diagnóstico da *Perturbação Neurocognitiva Frontotemporal* Major ou Ligeira a presença de critérios para Perturbação Neurocognitiva, o início ter sido insidioso, a progressão gradual, a relativa preservação da aprendizagem, memória e função percetual-motora e a perturbação não ser mais bem explicada por Perturbação Cerebrovascular, outra Perturbação Neurodegenerativa, efeito de substâncias ou outra perturbação mental, neurológica ou sistémica. A Perturbação Neurocognitiva Frontotemporal inclui uma variante comportamental e uma variante ao nível da linguagem. A variante comportamental está presente caso o paciente demonstre declínio proeminente nas cognições sociais e/ou funções executivas e reúna três dos seguintes sintomas

comportamentais: (1) desinibição comportamental, (2) apatia ou inércia, (3) perda de simpatia ou empatia, (4) comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo/ritualístico e (5) hiperoralidade e alterações na dieta. Apresentará variante ao nível da linguagem se existir um declínio proeminente nas capacidades linguísticas, na forma de produção de discurso, procura de palavras, nomeação de objetos, gramática ou compreensão de palavras.

A Perturbação Neurocognitiva Frontotemporal Provável será diagnosticada se houver evidência de mutação genética causada pela Perturbação Neurocognitiva Frontotemporal, tendo em conta o histórico familiar e teste genético, ou se houver evidência de comprometimento desproporcional do lobo frontal e/ou temporal a partir de neuroimagem. Caso não exista evidência de mutação genética e não tenha sido realizada neuroimagem, deverá ser feito o diagnóstico de Perturbação Neurocognitiva Frontotemporal Possível (APA, 2013).

O diagnóstico pode ser um desafio pois os sintomas iniciais podem confundir-se com doença psiquiátrica. Aqui os biomarcadores podem ser uma ferramenta valiosa, uma vez que o rácio P-tau/tau parece ser útil na diferenciação da DFT de doenças do foro psiquiátrico (Vijverberg et al., 2017).

Etiologia e fatores de risco

Não existem muitos estudos relativamente aos fatores de risco para as Demências Frontotemporais. Não obstante, alguns estudos apontam a genética como um fator de risco de elevada importância. Nesta linha, é comum que pacientes com DFT tenham histórico familiar com a doença (Rohrer et al., 2009). Aproximadamente 40% dos indivíduos com DFT têm alguém na família com início precoce de DFT (APA, 2013). Alguns estudos apontam para a existência de uma associação entre uma mutação no gene que codifica a proteína

Tau, localizada no cromossoma 17 e as formas familiares da DFT (Hutton, 2000).

Intervenção terapêutica

Os estudos não apontam um tratamento clínico específico para a DFT. Os tratamentos utilizados focam-se substancialmente na redução sintomática e no melhoramento da qualidade de vida dos pacientes, sobretudo quando as alterações comportamentais interferem com o cuidado do doente (Boxer & Boeve, 2007). Os tratamentos farmacológicos mais comuns recorrem a antipsicóticos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, dando assim evidência de que a DFT está associada a alterações dopaminérgicas e serotoninérgicas (Buoli et al., 2017; Huey, Putnam, & Grafman, 2006). Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina parecem ter eficácia na vertente comportamental, mas não melhoram a cognição (O'Brien et al., 2017). Além da intervenção farmacológica, existem algumas medidas com potencial para melhorar a qualidade de vida de pessoas com DFT, nomeadamente programas de terapia da fala no caso de doentes com perturbações incapacitantes da linguagem (Pasquier et al., 2003).

AVALIAÇÃO CLÍNICA NAS DEMÊNCIAS

História clínica

A recolha da história clínica do paciente é um passo fundamental em qualquer quadro clínico. Quando se trata de suspeita de quadros demenciais como a DA é habitual o indivíduo vir acompanhado por familiares e/ou cuidadores, sendo que são estes que, muitas vezes, apresentam as queixas, uma vez que o doente, por vezes, tende a

subestimar e a desvalorizar os seus próprios sintomas, podendo por isso apresentar um comportamento alheado da consulta (Grilo, 2009). Nestes casos, é crucial que o acompanhante do doente esteja bem informado. No entanto, é necessário ter em conta que a permanência do doente na consulta durante a recolha de informação pode tornar-se constrangedora para ele, já que este ficará exposto ao relato das suas dificuldades e incapacidades, bem como à descrição, que pode ser sentida como embaraçosa, de possíveis alterações do seu comportamento alimentar, sexual ou outro. Por esta razão, e de forma a não prejudicar a estabilidade emocional do paciente, poderá realizar-se a entrevista separadamente (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005). Nesta linha, embora se deva valorizar toda a informação recolhida na entrevista a ambos, no caso do doente, o clínico deve estar particularmente atento à forma como as queixas são verbalizadas, para além do conteúdo das queixas (Grilo, 2009).

Existem algumas informações fulcrais a incluir na história clínica:

- **Características sociodemográficas:** a idade, escolaridade, estado civil, agregado familiar e nível socioeconómico são informações indispensáveis. Ademais, a idade e a baixa escolaridade são fatores de risco para todas as formas de demência, além de variáveis críticas na avaliação do desempenho cognitivo (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005).
- **Antecedentes de doenças neurológicas ou psiquiátricas:** ter conhecimento de que o paciente sofreu uma doença neurológica no passado pode fornecer uma importante pista acerca da causa dos sintomas apresentados pelo doente. Por exemplo, uma história de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais acompanhadas de deterioração cognitiva, indica a possibilidade de uma demência de causa vascular (Grilo, 2009; Kales et al., 2015; Santana & Cunha, 2005).
- **História familiar de demência:** uma vez que a genética é frequentemente apontada como sendo um forte fator etiológico

para o desenvolvimento de demência, esta é também uma informação crucial a incluir na história clínica (Grilo, 2009; Kales et al., 2015; Santana & Cunha, 2005).

- **Intervenções farmacológicas:** este ponto é importante já que os efeitos secundários de alguns fármacos incluem causar alterações cognitivas, particularmente em pessoas idosas (Grilo, 2009; Kales et al., 2015; Santana & Cunha, 2005).
- **Avaliação dos sintomas:** este ponto requer uma avaliação cuidadosa, sendo que o esclarecimento de todos os sintomas e a sua evolução pode tornar-se um procedimento demasiado longo. Por esta razão, o clínico deve usar uma entrevista semiestruturada (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005) onde devem seguir os seguintes tópicos: alterações cognitivas, compromisso funcional e manifestações psicológicas ou psiquiátricas (Santana & Cunha, 2005). Cada um destes domínios deve ser avaliado numa perspetiva cronológica (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005).

Avaliação neuropsicológica

Este constitui um dos pontos fulcrais na avaliação de quadros demenciais. O clínico deverá começar por pesquisar a existência de **alterações mnésicas**, com especial incidência sobre a memória anterógrada, isto é, a capacidade para memorizar e aprender factos novos ou recentes. Para avaliar este tipo de memória, o clínico pode fazer perguntas como: «Com quem vive?», «O que comeu ontem ao jantar?», «Que dia é hoje?», «Qual o meio de transporte que usou para chegar aqui?», «Quem é o atual Presidente da República?» ou pedir para evocar nomes de pessoas da família. Algumas destas perguntas servem também para avaliar a orientação espaciotemporal do doente. A memória também pode ser avaliada pedindo

ao doente para registar, reter, recordar e reconhecer informação; bem como a capacidade para aprender novos conteúdos pode ser testada pedindo à pessoa que memorize uma lista de palavras que posteriormente terá de evocar. A memória retrógrada ou remota, pode ser avaliada perguntando ao doente factos mais antigos da sua história de vida, tais como, nome dos professores, colegas, moradas ou factos históricos. É também importante, procurar compreender qual o impacto que as alterações de memória estão a causar no funcionamento diário do doente, por exemplo, o clínico deve verificar se o paciente continua com capacidade para trabalhar (caso ainda não se encontre reformado), ir às compras, pagar as contas, regressar a casa sem se perder, cozinhar ou outras atividades de vida diária habituais para o paciente (APA, 2013; Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005). A avaliação do funcionamento da vida diária do doente permite, por sua vez, determinar a sua **capacidade funcional** (Sousa, Simões, Firmino, & Vilar, 2010). Nesta linha, deverão também ser analisadas as **funções executivas**, tais como a capacidade de planeamento, execução e finalização das tarefas, flexibilidade mental, organização e gestão do tempo, controlo inibitório e tolerância à frustração. A análise das funções executivas justifica-se, pois podem também apresentar-se alteradas em indivíduos com quadros de DCL ou mesmo em quadros demenciais, sendo comum verificar-se estas alterações na DA, na Demência Vascular (McGuinness, Barrett, Craig, Lawson, & Passmore, 2010) ou na DFT (Teixeira & Caramelli, 2008).

A demência pode causar também alterações da **linguagem**, nomeadamente afasia, pelo que a linguagem é uma função cognitiva que deve igualmente ser avaliada. Para avaliar a linguagem, deve proceder-se à análise do discurso do doente, verificando a sua fluência, orientação e consistência, uma vez que o discurso de doentes afásicos é caracterizado por longos circunlóquios e recurso excessivo de referências indefinidas como «aquilo» ou «coisa». O clínico pode também pedir ao doente para nomear objetos comuns (e.g., caneta,

papel, mesa, camisa), ou partes do corpo (e.g., nariz, mão, olho). A compreensão da linguagem escrita e falada, bem como a repetição, devem igualmente ser avaliadas. Neste caso, pode pedir-se ao paciente para seguir determinada instrução, por exemplo, «Pegue na folha, rasgue em duas partes de tamanhos diferentes, atire a parte maior para o chão e segure na mais pequena com a sua mão direita», sendo que este exercício permite ao clínico avaliar não somente a compreensão da linguagem, mas também outras funções cognitivas como a atenção, as funções executivas e a capacidade práxico-motora. Em estados avançados de demência o doente pode apresentar um padrão deteriorado do discurso, caracterizado pela repetição daquilo que ouve (ecolalia) ou pela repetição de sons ou palavras inúmeras vezes (palilalia; APA, 2013; Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005).

Deve também ser realizado um estudo das **capacidades gnósicas** ou de reconhecimento, uma vez que muitos doentes podem apresentar agnosia, isto é, um défice no reconhecimento apesar das funções sensoriais estarem preservadas. Assim, o clínico poderá realizar esta avaliação testando a capacidade do doente para reconhecer objetos comuns, pessoas e/ou locais (Grilo, 2009).

A capacidade **práxico-motora** é outra função que merece uma avaliação cuidada. Neste sentido, deve examinar-se a capacidade do doente para efetuar uma sequência de gestos simples sob comando ou imitação, por exemplo, pode pedir-se que este feche os olhos e toque com a ponta do dedo direito no nariz ou pedir-se para desenhar figuras geométricas simples (Grilo, 2009). Nesta linha, o clínico deve igualmente avaliar alterações da postura corporal e da marcha. A avaliação cuidada desta componente é particularmente importante na realização do diagnóstico da DP e da DCLewy (Santana & Cunha, 2005).

A avaliação destas funções permitirá, concomitantemente, avaliar a **atenção**, nomeadamente através da adesão do doente ao próprio

processo de avaliação, da capacidade de seguir instruções, assim como da capacidade de se manter na tarefa resistindo a eventuais distrações (Grilo, 2009). Não obstante, como nas outras funções cognitivas, a avaliação da atenção deve ser acompanhada da aplicação de instrumentos de avaliação neuropsicológica devidamente aferidos e validados para o efeito.

Instrumentos de avaliação neuropsicológica

O uso de instrumentos de avaliação neuropsicológica devidamente aferidos reveste-se de extrema importância no diagnóstico e caracterização de quadros demenciais (Pekala, Bogaczewicz, Magierski, Magierska, & Sobów, 2016; Santana & Cunha, 2005), sendo que algumas medidas permitem a determinação da natureza e da gravidade das alterações cognitivas e, deste modo, realizar constatações clínicas que apontem para um diagnóstico de demência (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun, & Croteau, 2017; Grilo, 2009).

Existe uma ampla diversidade de testes, escalas e baterias de avaliação neuropsicológica, não sendo impostas metodologias rígidas de operacionalização do processo de avaliação, permitindo ao clínico uma relativa flexibilidade na escolha dos instrumentos de avaliação (Santana & Cunha, 2005) e que podem contribuir de forma segura para predizer demência em fases prodrômicas, quando ainda se está na presença de DCL (Belleville et al., 2017). Não obstante, abaixo são descritos alguns dos instrumentos mais utilizados em Portugal no âmbito da avaliação do défice cognitivo e das demências.

Avaliação breve do estado mental (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; versão portuguesa: Guerreiro et al., 1994; Mendonça & Guerreiro, 2008). O *Mini-Mental State Examination* é um instrumento de avaliação neuropsicológica de ampla utilização em contexto clínico e de investigação, sobretudo para efeitos de rastreio (Tsoi

et al., 2015). Trata-se de um teste de rastreio que, apesar de permitir identificar indivíduos com deterioração cognitiva e o grau de severidade, é pouco sensível na deteção de quadros demenciais (Grilo, 2009; Santana & Cunha, 2005). O MMSE é um teste de administração breve, que demora cerca de 10 minutos e permite avaliar diversas funções cognitivas através de provas únicas e pouco complexas, nomeadamente a orientação espacial e temporal, a memória, a atenção e cálculo, a linguagem e a capacidade construtiva visual. Há igualmente outros testes de rastreio sensíveis e eficazes na deteção de demência, mas menos utilizados globalmente, como, por exemplo, o Mini-Cog e o *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (Tsoi et al., 2015).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005; versão portuguesa: Freitas, Simões, Santana, Martins, & Nasreddine, 2013). O MoCA é também um instrumento amplamente utilizado e de administração rápida e fácil. É eficaz na distinção entre envelhecimento cognitivo normal e défice cognitivo, bem como na avaliação de estádios intermédios entre DCL e DA ligeira e moderada (Nasreddine et al., 2005). Este instrumento avalia diversos domínios cognitivos, tais como a atenção, a concentração, as funções executivas, a memória, a linguagem, o cálculo, a orientação, as capacidades visuo-construtivas e a capacidade de abstração (Freitas et al., 2013; Nasreddine et al., 2005). Em comparação com o MMSE, o MoCA avalia mais funções cognitivas e apresenta itens com maior nível de complexidade (Freitas et al., 2013).

Bateria de Avaliação Frontal (FAB; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; versão portuguesa: Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008). A FAB é uma bateria de avaliação neuropsicológica das funções executivas. Esta é também uma prova de rastreio cognitivo de aplicação rápida que permite avaliar diferentes domínios das funções executivas através das seguintes provas: semelhanças (pensamento abstrato), fluência lexical (flexibilidade mental), série motora de Luria (programação motora), ordens contraditórias

(sensibilidade à interferência), prova *Go-No-Go* (controlo inibitório) e comportamento de preensão (independência do meio). A soma das pontuações obtidas nas diferentes provas permite obter uma pontuação global (Dubois et al., 2000). Esta bateria tem revelado uma boa validade discriminante e concorrente na avaliação das funções executivas em doentes de Parkinson (Lima et al., 2008).

Escala de Memória de Wechsler – 3.^a Edição (WMS-III; The Psychological Corporation, 1997; Wechsler, 2008; versão portuguesa: Rocha, Machado, Barreto, Moreira, & Castro, 2008). A WMS-III é composta por diversos subtestes que permitem a realização de uma avaliação detalhada de diferentes componentes do funcionamento da memória. Nesta linha, este instrumento é constituído por onze subtestes principais (Memória Lógica I e II; Pares de Palavras I e II; Sequência de Letras e Números; Faces I e II; Cenas de Família I e II e Localização Espacial) e sete subtestes complementares (Informação e Orientação; Lista de Palavras I e II; Controlo Mental; Memória de Dígitos; Reprodução Visual I e II (Wechsler, 2008). A WMS-III é, deste modo, muito útil no exame de problemas de memória associados a diferentes quadros clínicos, inclusivamente na identificação precoce de demência ou outras condições degenerativas (Rocha et al., 2008).

Bateria de Lisboa para Avaliação de Demência (BLAD; Garcia, 1984; Guerreiro, 1998). A BLAD é uma bateria de avaliação neuropsicológica compreensiva construída especificamente para a avaliação de alterações cognitivas focais e de quadros demenciais (Santana & Cunha, 2005). As provas que compõem esta bateria foram adaptadas de instrumentos já existentes, tais como a WMS, Matrizes Progressivas de Raven, Bateria de Luria, entre outras. Esta estrutura permite, por um lado, uma avaliação exploratória de diversas funções cognitivas, nomeadamente: a atenção, memória, orientação, linguagem, capacidade práxica-motora, iniciativa, capacidade construtiva, cálculo e abstração. E, por outro lado, a comparação de resultados obtidos em populações de outros países. Esta bateria é um

instrumento sensível no diagnóstico de DA, em qualquer que seja a fase de progressão da doença (Guerreiro, 1998).

Avaliação psicológica

A avaliação psicológica é, também, um processo indispensável da avaliação clínica da demência, uma vez que as alterações psicopatológicas são muito prevalentes em quadros demenciais (Santana & Cunha, 2005).

Nesta linha, o clínico deve avaliar possíveis **alterações do afeto e do humor**, sendo que é extremamente comum verificar-se a presença de humor depressivo ou quadros de Perturbação Depressiva em comorbilidade com a demência (APA, 2013; Budson & Kowall, 2011; Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006). Assim, o clínico deve, para além da recolha de informação realizada através da entrevista clínica relativa a possíveis alterações ao nível do afeto e do humor, efetuar um despiste de sintomatologia depressiva através da utilização de instrumentos devidamente aferidos e validos para o efeito, uma vez que nem sempre é fácil distinguir sintomatologia depressiva de apatia, desinteresse, ou mesmo de alterações comportamentais provenientes do declínio das funções cognitivas (Santana & Cunha, 2005). Neste sentido, um dos instrumentos mais utilizados em Portugal para avaliar a presença de sintomas depressivos nas pessoas idosas é a **Escala de Depressão Geriátrica** [Geriatric Depression Scale (GDS); Yesavage et al., 1983; versão portuguesa: Barreto, Leuschner, Santos, & Sobral, 2003]. Pessoas com demência podem também apresentar sintomas de ansiedade, como, por exemplo, agitação psicomotora e alterações do padrão de sono e apetite (Haupt, Karger, & Jänner, 2000; Lichtenberg et al., 2003). Neste âmbito o clínico poderá administrar o Inventário de Ansiedade Geriátrica [Geriatric Anxiety

Inventory (GAI); Pachana et al., 2007; versão portuguesa: Ribeiro, Paúl, Simões, & Firmino, 2011].

Pessoas com demência podem também apresentar alterações da personalidade provenientes da degeneração cerebral, o que se verifica em cerca de 70%-90% dos doentes de Alzheimer. Também na DFT se observa, muitas vezes, **alterações da personalidade**, particularmente desinibição social, já na demência vascular e na DCLewy são frequentes a apatia e o desinteresse. Deste modo, e considerando a habitual falta de *insight* dos doentes acerca destas alterações, estas devem ser avaliadas através de uma cuidadosa entrevista efetuada aos familiares e/ou cuidadores mais próximos do doente (Santana & Cunha, 2005).

Outra manifestação amplamente apontada na literatura como sendo comum em quadros demenciais é o *Delirium* (e.g., APA, 2013; Budson & Kowall, 2011; Jackson, Gordon, Hart, Hopkins, & Ely, 2004; Lichtenberg et al., 2003), pelo que o clínico deve realizar uma avaliação cuidada no sentido de compreender se o *Delirium* se deve a um quadro demencial ou a uma psicose primária. As ideias delirantes que ocorrem em doentes demenciados são habitualmente simples e concretas (Santana & Cunha, 2005) e relativamente estáveis (APA, 2013), enquanto em doentes com psicose primárias, normalmente, são complexas e sistematizadas (Santana & Cunha, 2005) e apresentam flutuações (APA, 2013).

A presença de **alucinações** deve também ser avaliada, sendo estas típicas na DCLewy, mas também podem ocorrer, embora com muito menos frequência, noutros quadros demenciais, nomeadamente na DA. Para avaliar a ocorrência de alucinações o clínico deve questionar o doente e os familiares e/ou cuidadores mais próximos (Santana & Cunha, 2005).

Devem ainda ser avaliadas a ocorrência de **alterações do comportamento sexual**, bem como **alterações do padrão de sono e apetite** (Santana & Cunha, 2005).

Exames laboratoriais

Além da indispensável avaliação neuropsicológica e psicológica acima descritas, os exames laboratoriais são particularmente relevantes na identificação precoce de situações responsáveis por quadros demenciais (Santana & Cunha, 2005), bem como para a realização do diagnóstico diferencial entre as demências ou outros possíveis quadros neurológicos (APA, 2013). Nesta linha, destacam-se os estudos de neuroimagem, nomeadamente: a Tomografia Axial Computorizada (TAC); a Ressonância Magnética (RM); a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT). Existem ainda muitos outros exames laboratoriais que podem ser realizados na avaliação, diagnóstico e diagnóstico diferencial de quadros demenciais, tais como o hemograma, o estudo do líquido cefalorraquidiano (punção lombar), o eletroencefalograma (EEG) e estudos genéticos (Santana & Cunha, 2005).

CONCLUSÃO

A população mundial está a envelhecer e com o envelhecimento os números de pessoas com demência têm vindo a aumentar. De acordo com as projeções, estima-se que surjam mais de 9,9 milhões de novos casos de demência a cada ano no mundo, o que implica um novo caso a cada 3,2 segundos (Prince et al., 2015), e é esperado que em 2050 existam 2 mil milhões de pessoas com demência. Por conseguinte, no mundo a cada quatro segundos existe um novo caso de demência (World Health Organization [WHO], 2012).

Ao longo do capítulo abordaram-se diversos tipos de demência existentes, quais as suas implicações no indivíduo e

alguns modelos terapêuticos para cada tipo de demência. Entre todas as demências, é a doença de Alzheimer que se destaca pela sua frequência e impacto. A demência é tão avassaladora que afeta, não somente as pessoas que sofrem com ela, mas também os seus cuidadores e familiares. Sendo a avaliação clínica fundamental para a identificação do quadro demencial, mas podendo o estado do doente dificultar a identificação da sintomatologia por parte do médico, é então essencial o doente fazer acompanhar-se por alguém que tenha conhecimento suficiente sobre o seu estado de saúde. A avaliação neuropsicológica tem-se constituído como um ponto essencial no diagnóstico, melhoria da saúde e tratamento dos quadros demenciais, bem como permite providenciar informação de suporte a longo prazo aos cuidadores (WHO, 2012).

Não existem tratamentos que curem ou alterem o percurso progressivo de demência, no entanto, já existem novas terapias que estão em fase de ensaios clínicos (WHO, 2012).

Desta forma, a demência não pode ser negligenciada, devendo ser uma prioridade na agenda de saúde pública. Deve continuar-se a promover um melhor conhecimento a nível público e dos profissionais relativamente à demência. Tendo as pessoas com demência e, sobretudo, os seus cuidadores um conhecimento único sobre as suas condições de vida, uma vez que experienciam em primeira mão as dificuldades, devem ser incluídas e envolvidas na formulação de políticas, planos, leis e serviços para a melhoria da qualidade de vida dos idosos. É necessária uma coordenação conjunta e que envolva todas as partes interessadas, quer a nível internacional, quer nacional, regional e local. A prevenção primária passa, essencialmente, pela melhoria do acesso à educação e pelo combate dos fatores de risco para as doenças vasculares, incluindo a diabetes, a hipertensão, a obesidade, o tabagismo e a inatividade física (WHO, 2012).

Referências bibliográficas

- Act on Dementia. (2010-2020). *Joint action*. Acedido a 27 de julho de 2018, em <http://www.actondementia.eu>
- Adler, G., Bramesfeld, A., & Jajcevic, A. (1999). Mild cognitive impairment in old-age depression is associated with increased EEG slow-wave power. *Neuropsychobiology*, *40*(4), 218-222. doi:10.1159/000026623
- Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, *12*(1), 253-262. doi:10.1016/j.arr.2012.07.001
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., ... Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of Neurology*, *65*(11), 1509-1517. doi:10.1001/archneur.65.11.1509
- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A. H., & Khani, M. (2003). Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *28*(1), 53-59. doi:10.1046/j.1365-2710.2003.00463.x
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, *64*, 146-148.
- Alzheimer's Association. (2010). 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *6*(2), 158-194. doi:10.1016/j.jalz.2010.01.009
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(4), 459-509. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.001
- Alzheimer's Association. (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(4), 325-373. doi:10.1016/j.jalz.2017.02.001
- Alzheimer's Association. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(3), 367-429. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.001
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5.^a ed.). Arlington, Virginia: Autor. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Gateau, P. B., ... Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, *64*(5), 492-498. doi:10.1002/ana.21509
- Associação Alzheimer Portugal. (2016). *O que é a demência?* Acedido a 8 de agosto de 2016, em <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-18-o-que-e-a-demencia>
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *Lancet*, *386*(10004), 1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4
- Banningh, L. W. A. J.-W., Vernooij-Dassen, M. J. F. J., Vullings, M., Prins, J. B., Rikkert, M. G. M. O., & Kessels, R. P. C. (2013). Learning to live with a loved one with mild cognitive impairment: Effectiveness of a waiting list controlled trial of a group intervention on significant others' sense of competence and well-being. *American Journal Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *28*(3), 228-238. doi:10.1177/1533317513481093

- Barber, J., & Murphy, K. (2011). Challenges that specialist palliative care nurses encounter when caring for patients with advanced dementia. *International Journal of Palliative Nursing*, 17(12), 587-591. doi:10.12968/ijpn.2011.17.12.587
- Barnes, D. E., Santos-Modesitt, W., Poelke, G., Kramer, A. F., Castro, C., Middleton, L. E., & Yaffe, K. (2013). The mental activity and exercise (MAX) trial: A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Internal Medicine*, 173(9), 797-804. doi:10.1001/jamainternmed.2013.189
- Barnes, J., Bartlett, J. W., Wolk, D. A., van der Flier, W. M., & Frost, C. (2018). Disease course varies according to age and symptom length in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(2), 631-642. doi:10.3233/JAD-170841
- Barnes, J., Dickerson, B. C., Frost, C., Jiskoot, L. C., Wolk, D., & van der Flier, W. M. (2015). Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: Evidence from the NACC dataset. *Alzheimer's & Dementia*, 11(11), 1349-1357. doi:10.1016/j.jalz.2014.12.007
- Barreto, J., Leuschner, A., Santos, F., & Sobral, M. (2003). *Escala de depressão geriátrica: Tradução portuguesa da Geriatric Depression Scale, de Yesavage et al.* Lisboa: Grupo Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências.
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718-726. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016
- Behrman, S., Valkanova, V., & Allan, C. L. (2017). Diagnosing and managing mild cognitive impairment. *Practitioner*, 261(1804), 17-20.
- Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Zomahoun, H. T. V., & Croteau, J. (2017). Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 328-353. doi:10.1007/s11065-017-9361-5
- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, 45(7), 789-793. doi:10.1001/archneur.1988.00520310107024
- Berge, G., Sando, S. B., Rongve, A., Aarsland, D., & White, L. R. (2014). Apolipoprotein E ε2 genotype delays onset of dementia with Lewy bodies in a Norwegian cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(11), 1227-1231. doi:10.1136/jnnp-2013-307228
- Bernier, F., Sato, Y., Matijevic, M., Desmond, H., McGrath, S., Burns, L., ... Albala, B. (2013). Clinical study of E2609, a novel BACE1 inhibitor, demonstrates target engagement and inhibition of BACE1 activity in CSF. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(4), P886. doi:10.1016/j.jalz.2013.08.244
- Bertens, D., Knol, D. L., Scheltens, P., & Visser, P. J. (2015). Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(5), 511-522. doi:10.1016/j.jalz.2014.05.1754
- Bird, T., Knopman, D., VanSwieten, J., Rosso, S., Feldman, H., Tanabe, H., ... Hutton, M. (2003). Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Annals of Neurology*, 54(Supl. 5), S29-S31. doi:10.1002/ana.10572

- Bliwise, D. L. (1996). Is sleep apnea a cause of reversible dementia in old age? *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(11), 1407-1409. doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb01421.x
- Borroni, B., Alberici, A., Grassi, M., Turla, M., Zanetti, O., Bianchetti, A., ... Padovani, A. (2010). Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 111-116. doi:10.3233/JAD-2010-1208
- Boxer, A. L., & Boeve, B. F. (2007). Frontotemporal dementia treatment: Current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(4), S79-S87. doi:10.1097/wad.0b013e31815c345e
- Bras, J., Guerreiro, R., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Escott-Price, V., ... Hardy, J. (2014). Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*, 23(23), 6139-6146. doi:10.1093/hmg/ddu334
- Brown, D. F. (1999). Lewy body dementia. *Annals of Medicine*, 31(3), 188-196. doi:10.3109/07853899909115977
- Buckley, R. F., Ellis, K. A., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Maruff, P., ... Saling, M. M. (2015). Phenomenological characterization of memory complaints in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 29(4), 571-581. doi:10.1037/neu0000156
- Budson, A. E., & Kowall, N. W. (Eds.). (2011). *The handbook of Alzheimer's disease and other dementias*. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.
- Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Galimberti, D., Scarpini, E., & Altamura, A. C. (2017). Pharmacological management of psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: A systematic review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(3), 162-169. doi:10.1177/0891988717700506
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 157(1), 86-94. doi:10.1192/bjp.157.1.86
- Chang, E., Daly, J., Johnson, A., Harrison, K., Easterbrook, S., Bidewell, J., ... Hancock, K. (2009). Challenges for professional care of advanced dementia. *International Journal of Nursing Practice*, 15(1), 41-47. doi:10.1111/j.1440-172X.2008.01723.x
- Chertkow, H., Massoud, F., Nasreddine, Z., Belleville, S., Joannette, Y., Bocti, C., ... Bergman, H. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *Canadian Medical Association Journal*, 178(10), 1273-1285. doi:10.1503/cmaj.070797
- Chung, A. M. (2012). Percutaneous gastrostomy feeding tubes in end stage dementia: Don't 'just do it'. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 63(3), S5-S6. doi:10.1016/j.carj.2012.05.004
- De Vleminck, A., Pardon, K., Beernaert, K., Deschepper, R., Houttekier, D., Van Audenhove, C., ... Stichele, R. V. (2014). Barriers to advance care planning in cancer, heart failure and dementia patients: A focus group study on general practitioners' views and experiences. *PLoS ONE*, 9(1), e84905. doi:10.1371/journal.pone.0084905
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurology*, 2(1), 15-21. doi:10.1016/s1474-4422(03)00262-x

- Delrieu, J., Desmidt, T., Camus, V., Sourdet, S., Bretonnière, C. B., Mullin, E., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: An FDG-PET ADNI study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(5), 470-477. doi:10.1002/gps.4161
- Derouesn e, C., Lagha-Pierucci, S., Thibault, S., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2000). Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(13), 1760-1769. doi:10.1016/S0028-3932(00)00081-6
- Devi, G., Marder, K., Schofield, P. W., Tang, M. X., Stern, Y., & Mayeux, R. (1998). Validity of family history for the diagnosis of dementia among siblings of patients with late-onset Alzheimer's disease. *Genetic Epidemiology*, 15(3), 215-223. doi:10.1002/(sici)1098-2272(1998)15:3<215::aid-gepi1>3.0.co;2-3
- Dhesi, J. K., Jackson, S., Bearne, L. M., Moniz, C., Swift, C. G., & Allain, T. J. (2004). Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing*, 33(6), 589-595. doi:10.1093/ageing/afh209
- Doecke, J. D., Li, Q. X., Bourgeat, P., Fowler, C., Collins, S., Varghese, S., ... Salvado, O. (2017). CSF total Tau as a biomarker for neuronal injury in Alzheimer's disease: Aligning rates of CSF change with rates of hippocampal and cortical gray matter atrophy. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(7), P436.
- Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., ... Solanezumab Study Group. (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 311-321. doi:10.1056/NEJMoa1312889
- Dourado, M. C. N., & Laks, J. (2016). Psychological interventions for neuropsychiatric disturbances in mild and moderate Alzheimer's disease: Current evidences and future directions. *Current Alzheimer Research*, 13(10), 1100-1111.
- Draper, B., Cations, M., White, F., Trollor, J., Loy, C., Brodaty, H., & Withall, A. (2016). Time to diagnosis in young-onset dementia and its determinants: The INSPIRED study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(11), 1217-1224. doi:10.1002/gps.4430
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6(8), 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, 13(6), 614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626. doi:10.1212/WNL.55.11.1621
- Dysken, M. W., Sano, M., Asthana, S., Vertrees, J. E., Pallaki, M., Llorente, M., ... Guarino, P. D. (2014). Effect of vitamin E and memantine on functional decline

- in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 311(1), 33-44. doi:10.1001/jama.2013.282834
- Egan, M. F., Kost, J., Tariot, P. N., Aisen, P. S., Cummings, J. L., Vellas, B., ... The Bapineuzumab 3000 and 3001 Clinical Study Investigators. (2018). Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 378(18), 1691-1703. doi:10.1056/NEJMoa1706441
- Emmelot-Vonk, M. H., Verhaar, H. J. J., Nakhai Pour, H. R., Aleman, A., Lock, T. M. T. W., Bosch, J. L. H. R., ... van der Schouw, Y. T. (2008). Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 299(1), 39-52. doi:10.1001/jama.2007.51
- Ertel, K. A., Glymour, M. M., & Berkman, L. F. (2008). Effects of social integration on preserving memory function in a nationally representative US elderly population. *American Public Health Association*, 98(7), 1215-1220. doi:10.2105/ajph.2007.113654
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Forman, M., Kleijn, H.-J., Dockendorf, M., Palcza, J., Tseng, J., Canales, C., & Stone, J. (2013). The novel BACE inhibitor MK-8931 dramatically lowers CSF beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), P139. doi:10.1016/j.jalz.2013.04.083
- Freitas, S., Simões, M. R., Santana, I., Martins, C., & Nasreddine, Z. (2013). *Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão I*. Coimbra: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.
- Freyne, A., Kidd, N., Coen, R., & Lawlor, B. A. (1999). Burden in carers of dementia patients: Higher levels in carers of younger sufferers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(9), 784-788. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199909)14:9<784::AID-GPS16>3.0.CO;2-2
- Fujishima, M., Maikusa, N., Nakamura, K., Nakatsuka, M., Matsuda, H., & Meguro, K. (2014). Mild cognitive impairment, poor episodic memory, and late-life depression are associated with cerebral cortical thinning and increased white matter hyperintensities. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1-12. doi:10.3389/fnagi.2014.00306
- G8 Dementia Summit Declaration. (2014). *G8 dementia summit: Global action against dementia — 11 December 2013*. Acedido em 27 de julho de 2018, em <https://www.gov.uk/government/publications/g8-dementia-summit-global-action-against-dementia/g8-dementia-summit-global-action-against-dementia-11-december-2013>
- Garcia, C. A. (1984). *Doença de Alzheimer: Problemas do diagnóstico clínico*. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina — Universidade de Lisboa. Acedido a 4 de agosto de 2016, em <http://hdl.handle.net/10451/4451>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Gerritsen, A. A. J., Bakker, C., Verhey, F. R. J., Bor, H., Pijnenburg, Y. A. L., de Vugt, M. E., & Koopmans, R. T. C. M. (2018). The progression of dementia and cognitive

- decline in a Dutch 2-year cohort study of people with young-onset dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(1), 343-351. doi:10.3233/JAD-170859
- Goldman, J. G., Goetz, C. G., Brandabur, M., Sanfilippo, M., & Stebbins, G. T. (2008). Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders*, 23(15), 2248-2250. doi:10.1002/mds.22322
- Gómez Gallego, M., & Gómez García, J. (2017). Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurología (English Edition)*, 32(5), 300-308. doi:10.1016/j.nrleng.2015.12.001
- Gonçalves-Pereira, M., Cardoso, A., Verdelho, A., Alves da Silva, J., Caldas de Almeida, M., Fernandes, A., ... Xavier, M. (2017). The prevalence of dementia in a Portuguese community sample: A 10/66 Dementia Research Group study. *BMC Geriatrics*, 17(1), 261. doi:10.1186/s12877-017-0647-5
- Green, R. C., Cupples, L. A., Go, R., Benke, K. S., Edeki, T., Griffith, P. A., ... MIRAGE Study Group. (2002). Risk of dementia among white and african American relatives of patients with Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 287(3), 329-336. doi:10.1001/jama.287.3.329
- Green, R. C., Goldstein F. C., Mirra, S. S., Alazraki, N. P., Baxt, J. L., & Bakay, R. A. (1995). Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(3), 312-315. doi:10.1136/jnnp.59.3.312
- Grilo, P. A. (2009). *Doença de Alzheimer: Epidemiologia, etiologia, diagnóstico clínico e intervenções terapêuticas* (1.ª ed.). Lisboa: Coisas de Ler.
- Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G. H. M., van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Scherder, E. J. A., ... Ossenkoppele, R. (2016). The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*, 25, 13-23. doi:10.1016/j.arr.2015.11.005
- Grundman, M. (2000). Vitamin E and Alzheimer disease: The basis for additional clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 630S-636S.
- Guerreiro, M. (1998). *Contributo da neuropsicologia para o estudo das demências*. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina — Universidade de Lisboa.
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M. A., Leitão, O., Castro Caldas, A., & Garcia, C. (1994). *Avaliação breve do estado mental*. Lisboa: Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências.
- Guerreiro, R., Ross, O. A., Kun-Rodrigues, C., Hernandez, D. G., Orme, T., Eicher, J. D., ... Bras, J. (2018). Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: A two-stage genome-wide association study. *Lancet Neurology*, 17(1), 64-74. doi:10.1016/S1474-4422(17)30400-3
- Guimarães, J., Fonseca, R., & Garrett, C. (2006). Demência frontotemporal: Que entidade? *Acta Médica Portuguesa*, 19, 319-324. Acedido a 16 de julho de 2018, em <https://www.actamedicaporuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/963/636>
- Günther, V. K., Schäfer, P., Holzner, B. J., & Kemmler, G. W. (2003). Long-term improvements in cognitive performance through computer-assisted cognitive training: A pilot study in a residential home for older people. *Ageing & Mental Health*, 7(3), 200-206. doi:10.1080/1360786031000101175

- Haupt, M., Karger, A., & Jänner, M. (2000). Improvement of agitation and anxiety in demented patients after psychoeducative group intervention with their caregivers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(12), 1125-1129. doi:10.1002/1099-1166(200012)15:12<1125::aid-gps257>3.0.co;2-f
- Henderson, V. W. (2014). Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *142*, 99-106. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.05.010
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. E., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, *14*(4), 388-405. doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, *85*(10), 1694-1704. doi:10.1016/j.apmr.2004.03.019
- Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., Vethanayagam, S., Olivieri, S., Langley, A., ... Damms, J. (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*, *63*(2), 214-219. doi:10.1212/01.wnl.0000129990.32253.7b
- Huey, E. D., Putnam, K. T., & Grafman, J. (2006). A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*, *66*(1), 17-22. doi:10.1212/01.wnl.0000191304.55196.4d
- Hutton, M. (2000). Molecular genetics of chromosome 17 tauopathies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *920*, 63-73. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06906.x
- Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., ... Holmes, C. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, *11*(3), 1-9. doi:10.1371/journal.pone.0151081
- Imtiaz, B., Tuppurainen, M., Rikkonen, T., Kivipelto, M., Soininen, H., Kröger, H., & Tolppanen, A.-M. (2017). Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. *Neurology*, *88*(11), 1062-1068. doi:10.1212/wnl.0000000000003696
- International Longevity Centre - UK. (2011). *The European Dementia Research Agenda*. Acedido em 27 de julho de 2017, em http://www.ilcuk.org.uk/images/uploads/publication-pdfs/pdf_pdf_165.pdf
- Ishizaki, J., Meguro, K., Ohe, K., Kimura, E., Tsuchiya, E., Ishii, H., ... Yamadori, A. (2002). Therapeutic psychosocial intervention for elderly subjects with very mild Alzheimer disease in a community: The Tajiri Project. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *16*(4), 261-269. doi:10.1097/00002093-200210000-00008
- Jackson, J. C., Gordon, S. M., Hart, R. P., Hopkins, R. O., & Ely, E. W. (2004). The association between delirium and cognitive decline: A review of the empirical literature. *Neuropsychology Review*, *14*(2), 87-98. doi:10.1023/b:nerv.0000028080.39602.17
- Jacobs, D., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F., LaFleche, G., ... Stern, Y. (1994). Age at onset of Alzheimer's disease: Relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology*, *44*(7), 1215-1220.
- Jacobsen, J.-H., Stelzer, J., Fritz, T. H., Chételat, G., La Joie, R., & Turner, R. (2015). Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(8), 2438-2450. doi:10.1093/brain/awv135

- Johnen, A., Brandstetter, L., Kärgel, C., Wiendl, H., Lohmann, H., & Duning, T. (2016). Shared neural correlates of limb apraxia in early stages of Alzheimer's dementia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Cortex*, *84*, 1-14. doi:10.1016/j.cortex.2016.08.009
- Johnson, L. A., Edwards, M., Gamboa, A., Hall, J., Robinson, M., & O'Bryant, S. E. (2017). Depression, inflammation, and memory loss among Mexican Americans: Analysis of the HABLE cohort. *International Psychogeriatrics*, *29*(10), 1693-1699. doi:10.1017/S1041610217001016
- Jones, V., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine*, *44*(4), 673-683. doi:10.1017/S00332917130
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., Guériot, C., Koric, L., ... Ceccaldi, M. (2016). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, *74*, 217-232. doi:10.1016/j.cortex.2015.10.014
- 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. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*(6), 441-449. doi:10.1097/00019442-200506000-00002
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, *350*, h369. doi:10.1136/bmj.h369
- Karger, C. R. (2016). Emotional experience in patients with advanced Alzheimer's disease from the perspective of families, professional caregivers, physicians, and scientists. *Aging & Mental Health*, *22*(3), 316-322. doi:10.1080/13607863.2016.1261797
- Knopman, D. S., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Wruck, L. M., Windham, B. G., Coker, L., ... Mosley Jr., T. H. (2016). Mild cognitive impairment and dementia prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *2*, 1-11. doi:10.1016/j.dadm.2015.12.002
- Kojima, G., Liljas, A., Iliffe, S., & Walters, K. (2017). Prevalence of frailty in mild to moderate Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Current Alzheimer Research*, *14*(12), 1256-1263. doi:10.2174/1567205014666170417104236
- Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., & Budka, H. (1984). Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - A new disease? *Clinical Neuropathology*, *3*(5), 185-192.
- Kraepelin, E. (1910). *Psychiatrie: Ein lehrbuch für studierende und ärzte* (8.^a ed., Vol. 3). Leipzig: V. von J. A. Barth. Acedido em 27 de julho de 2018, em https://archive.org/stream/BIUSante_63261x02#page/n0
- Labonté, A., Dea, J., Thérout, L., Tremblay-Mercier, J., Rosa-Neto, P., Etienne, P., ... & PREVENT-AD Research Group. (2017). Mapping the progression of vascular CSF biomarkers in pre-symptomatic "at-risk" healthy subjects in the PREVENT-AD program. *Journal of the Neurological Sciences*, *381*, 676. doi:10.1016/j.jns.2017.08.1903

- Lai, R., Albalá, B., Kaplow, J. M., Aluri, J., Yen, M., & Satlin, A. (2012). First-in-human study of E2609, a novel BACE1 inhibitor, demonstrates prolonged reductions in plasma beta-amyloid levels after single dosing. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(4), P96. doi:10.1016/j.jalz.2012.05.237
- Landel, V., Annweiler, C., Millet, P., Morello, M., & Féron, F. (2016). Vitamin D, cognition and Alzheimer's disease: The therapeutic benefit is in the d-tails. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(2), 419-444. doi:10.3233/JAD-150943
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Journal of the American Medical Association*, 312(23), 2551-2561. doi:10.1001/jama.2014.13806
- Langa, K. M., Larson, E. B., Crimmins, E. M., Faul, J. D., Levine, D. A., Kabeto, M. U., & Weir, D. R. (2017). A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine*, 177(1), 51-58. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6807
- Langbaum, J. B., Hendrix, S. B., Ayutyanont, N., Chen, K., Fleisher, A. S., Shah, R. C., & Reiman, E. M. (2014). An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 666-674. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.002
- Lee, Y.-M., Chung, Y.-I., Park, J.-M., Lee, B.-D., Moon, E., Jeong, H.-J., & Kim, E.-J. (2016). Decreased gray matter volume is associated with the subtypes of psychotic symptoms in patients with antipsychotic-naïve mild or moderate Alzheimer's disease: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 249, 45-51. doi:10.1016/j.psychres.2015.12.002
- Lennox, G., Lowe, J., Landon, M., Bryne, J., Mayer, R. J., & Godwin-Austen, R. B. (1989). Diffuse lewy body disease: Correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 52(11), 1236-1247. doi:10.1136/jnnp.52.11.1236
- Lima, C. F., Meireles, L. P., Fonseca, R., Castro, S. L., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255(11), 1756-1761. doi:10.1007/s00415-008-0024-6
- Lira, J. O., Minett, T. S. C., Bertolucci, P. H., Ortiz, K. Z., & Lira, J. O. (2014). Analysis of word number and content in discourse of patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(3), 260-265. doi:10.1590/S1980-57642014DN83000010
- Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nature Publishing Group*, 9(2), 106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390(10113), 2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Lowe, V. J., Tosakulwong, N., Lesnick, T. G., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Shuster, L. T., ... Kantarci, K. (2015). Treatment with 17 β -estradiol in postmenopausal women is associated with lower PiB-PET retention. *Alzheimer's & Dementia*, 11(7), P31-P32. doi:10.1016/j.jalz.2015.06.053

- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., ... Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532-539. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2410
- Magalhães, J. C. (2007). *Defeito cognitivo ligeiro, entidade de risco para Doença de Alzheimer*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia — Universidade de Coimbra. Acedido a 10 de agosto de 2016, em <http://hdl.handle.net/10316/12368>
- Mariani, E., Monastero, R., & Mecocci, P. (2007). Mild cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12(1), 23-35.
- Marson, D. (2015). Investigating functional impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2(1), 4-6. doi:10.14283/jpad.2015.44
- Marson, D. C., Sawrie, S. M., Snyder, S., McInturff, B., Stalvey, T., Boothe, A., ... Harrell, L. E. (2000). Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: A conceptual model and prototype instrument. *Archives of Neurology*, 57(6), 877-884. <http://doi.org/10.1001/archneur.57.6.877>
- Martins, I. J., Berger, T., Sharman, M. J., Verdile, G., Fuller, S. J., & Martins, R. N. (2009). Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 111(6), 1275-1308. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06408.x
- McGuinness, B., Barrett, S. L., Craig, D., Lawson, J., & Passmore, A. P. (2010). Executive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(6), 562-568. doi:10.1002/gps.2375
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124. doi:10.1212/wnl.47.5.1113
- McKeith, I., Taylor, J.-P., Thomas, A., Donaghy, P., & Kane, J. (2016). Revisiting DLB diagnosis: A consideration of prodromal DLB and of the diagnostic overlap with Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(5), 249-253. doi:10.1177/0891988716656083
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., ... 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. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(1), 130-135. doi:10.1212/WNL.46.1.130
- Mendonça, A., & Guerreiro, M. (Coords.). (2008). *Escalas e testes na Demência* (2.ª ed.). Lisboa: Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência.

- Meuser, T. M., Carr, D. B., Unger, E. A., & Ulfarsson, G. F. (2015). Family reports of medically impaired drivers in Missouri: Cognitive concerns and licensing outcomes. *Accident Analysis & Prevention*, *74*, 17-23. doi:10.1016/j.aap.2014.10.002
- Mintun, M. A., LaRossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., ... Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, *67*(3), 446-452. doi:10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4
- Moore, A. H., Bigbee, M. J., Boynton, G. E., Wakeham, C. M., Rosenheim, H. M., Staral, C. J., ... Hund, A. K. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Reconsidering the role of neuroinflammation. *Pharmaceuticals*, *3*(6), 1812-1841. doi:10.3390/ph3061812
- Mulin, E., Zeitzer, J. M., Friedman, L., Le Duff, F., Yesavage, J. A., Robert, P. H., & David, R. (2011). Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: An actigraphic study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *25*(1), 85-91. doi:10.3233/JAD-2011-101701
- Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., ... Sidransky, E. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurology*, *70*(6), 727-735. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1925
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... 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. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nelson, L., & Tabet, N. (2015). Slowing the progression of Alzheimer's disease; what works? *Ageing Research Reviews*, *23*, 193-209. doi:10.1016/j.arr.2015.07.002
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., ... Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA Neurology*, *74*(10), 1178-1189. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2188
- Nevado-Holgado, A. J., & Lovestone, S. (2017). Determining the molecular pathways underlying the protective effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs for Alzheimer's disease: A bioinformatics approach. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *15*, 1-7. doi:10.1016/j.csbj.2016.10.003
- Nourhashemi, F., Gillette, S., Cantet, C., Stilmunkes, A., Saffon, N., Rouge-Bugat, M. E., & Rolland, Y. (2011). End-of-life care for persons with advanced Alzheimer disease: Design and baseline data from the ALFINE study. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, *16*(5), 457-461. doi:10.1007/s12603-011-0333-9
- Nygård, L. (2003). Instrumental activities of daily living: A stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica*, *107*(Suppl. 179), 42-46. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.8.x
- O'Brien, J. T., Holmes, C., Jones, M., Jones, R., Livingston, G., McKeith, I., ... Burns, A. (2017). Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(2), 147-168. doi:10.1177/0269881116680924

- Ogama, N., Sakurai, T., Saji, N., Nakai, T., Niida, S., Toba, K., ... Kuzuyac, M. (2018). Frontal white matter hyperintensity is associated with verbal aggressiveness in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 8(1), 138-150. doi:10.1159/000486826
- Okazaki, H., Lipkin, L. E., & Aronson, S. M. (1961). Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 20(2), 237-244. doi:10.1097/00005072-196104000-00007
- Onofrij, M., Varanese, S., Bonanni, L., Taylor, J.-P., Antonini, A., Valente, E. M., ... Perfetti, B. (2013). Cohort study of prevalence and phenomenology of tremor in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology*, 260(7), 1731-1742. doi:10.1007/s00415-013-6853-y
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530-538. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530
- Pachana, N. A., Byrne, G. J., Siddle, H., Koloski, N., Harley, E., & Arnold, E. (2007). Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *International Psychogeriatrics*, 19(1), 103-114. doi:10.1017/s1041610206003504
- Palasí, A., Gutiérrez-Iglesias, B., Alegret, M., Pujadas, F., Olabarrieta, M., Liébana, D., ... Boada, M. (2015). Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: Is 65 years of age providing a reliable threshold? *Journal of Neurology*, 262(5), 1238-1246. doi:10.1007/s00415-015-7698-3
- Partridge, L., & Genes, D. (2002). Ageing: A lethal side-effect. *Nature*, 418(6901), 921. doi:10.1038/418921a
- Pasquier, F., Fukui, T., Sarazin, M., Pijnenburg, Y., Diehl, J., Grundman, M., & Miller, B. (2003). Laboratory investigations and treatment in frontotemporal dementia. *Annals Neurology*, 54(5), S32-S35. doi:10.1002/ana.10573
- Patterson, M. G., & Cuesta, Y. P. (2015). Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada. *Revista Cubana De Enfermería*, 31(3). Acedido em <http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/684/128>
- Pękala, K., Bogaczewicz, A., Magierski, R., Magierska, J., & Sobów, T. (2016). The need of neuropsychological assessment in daily care of patients without dementia. *Aktualności Neurologiczne*, 16(2), 79-84. doi:10.15557/AN.2016.0010
- Perry-Young, L., Owen, G., Kelly, S., & Owens, C. (2018). How people come to recognise a problem and seek medical help for a person showing early signs of dementia: A systematic review and meta-ethnography. *Dementia*, 17(1), 34-60. doi:10.1177/1471301215626889
- Perry, E. K., Marshall, E., Perry, R. H., Irving, D., Smith, C. J., Blessed, G., & Fairbairn, A. F. (1990). Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 4(2), 87-95. doi:10.1097/00002093-199004020-00003
- Perry, R. H., Jaros, E. B., Irving, D., Scoones, D. J., Brown, A., McMeekin, W. M., ... Ince, P. G. (1996). What is the neuropathological basis of dementia associated

- with Lewy bodies? In R. Perry, I. McKeith, & E. Perry (Eds.), *Dementia with Lewy bodies* (pp. 212-223). New York, NY: Cambridge University Press.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2004). Características clínicas (J. N. Almeida, Trad.). In R. C. Petersen (Coord.), *Défice cognitivo ligeiro: O envelhecimento e a doença de Alzheimer* (pp. 15-39). Lisboa: Climepsi Editores. (Trabalho original publicado em 2003)
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. doi:10.1111/joim.12190
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, R. C., Roberts R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., ... Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., ... Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Journal of the American Medical Association*, 273(16), 1274-1278. doi:10.1001/jama.1995.03520400044042
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., ... Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, 352(23), 2379-2388. doi:10.1056/nejmoa050151
- Pick, A. (1892). Über die beziehungen der senilen hirnatrophie zur aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift*, 17, 165-167.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurology*, 10(2), 162-172. doi:10.1016/S1474-4422(10)70299-4
- Plassman, B. L., Langa K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., ... Wallace, R. B. (2008). Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 148(6), 427-434. doi:10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Londres: Alzheimer's Disease International. Acedido em 27 de julho de 2018, em <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Puglielli, L., Tanzi, R. E., & Kovacs, D. M. (2003). Alzheimer's disease: The cholesterol connection. *Nature Neuroscience*, 6(4), 345-351. doi:10.1038/nn0403-345

- Qiu, C., von Strauss, E., Fastbom, J., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. *Archives of neurology*, *60*(2), 223-228. doi:10.1001/archneur.60.2.223
- Rapp, S., Brenes, G., & Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: A preliminary study. *Aging & Mental Health*, *6*(1), 5-11. doi:10.1080/13607860120101077
- Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Möbius, H. J. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, *348*(14), 1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
- Rémy, F., Vayssière, N., Saint-Aubert, L., Barbeau, E., & Pariente, J. (2015). White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: Relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 482-492. doi:10.1016/j.nicl.2015.01.014
- Ribeiro, O., Paúl, C., Simões, M. R., & Firmino, H. (2011). Portuguese version of the Geriatric Anxiety Inventory: Transcultural adaptation and psychometric validation. *Aging & Mental Health*, *15*(6), 742-748. doi:10.1080/13607863.2011.562177
- Richards, K., Shue, V. M., Beck, C. K., Lambert, C. W., & Bliwise, D. L. (2010). Restless legs syndrome risk factors, behaviors, and diagnoses in persons with early to moderate dementia and sleep disturbance. *Behavioral Sleep Medicine*, *8*(1), 48-61. doi:10.1080/15402000903425769
- Ringman, J. M., Liang, L.-J., Zhou, Y., Vangala, S., Teng, E., Kremen, S., ... Morris, J. C. (2015). Early behavioural changes in familial Alzheimer's disease in the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(4), 1036-1045. doi:10.1093/brain/awv004
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology*, *56*(1), 37-42. doi:10.1212/WNL.56.1.37
- Rocha, A., Machado, M., Barreto, H., Moreira, A., & Castro, S. (2008). *Escala de Memória de Wechsler - Manual administração e cotação* (1.^a ed., adaptação da 3.^a edição original). Lisboa: CEGOC-TEA.
- Rodríguez-Aranda, C., Waterloo, K., Johnsen, S. H., Eldevik, P., Sparr, S., Wikran, G. C., & Vangberg, T. R. (2016). Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain and Language*, *155-156*, 24-35. doi:10.1016/j.bandl.2016.03.001
- Rohrer, J. D., Guerreiro, R., Vandrovicova, J., Uphill, J., Reiman, D., Beck, J., ... Rossor, M. N. (2009). The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, *73*(18), 1451-1456. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf997a
- Ryan, T., Ingleton, C., Gardiner, C., Nolan, M., & Gott, M. (2009). Supporting people who have dementia to die with dignity. *Nursing Older People*, *21*(5), 18-23. doi:10.7748/nop2009.06.21.5.18.c7100
- Ryd, C., Nygård, L., Malinowsky, C., Öhman, A., & Kottorp, A. (2016). Can the everyday technology use questionnaire predict overall functional level among older adults with mild cognitive impairment or mild-stage Alzheimer's disease? – A pilot study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, *31*(1), 201-209. doi:10.1111/scs.12330

- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., & Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). (2015). The prevalence of Mild Cognitive Impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC collaboration. *PLoS ONE*, *10*(11), e0142388. doi:10.1371/journal.pone.0142388
- Salloway, S., Ferris, S., Kluger, A., Goldman, R., Griesing T., Kumar, D., & Richardson, S. (2004). Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, *63*(4), 651-657. doi:10.1212/01.WNL.0000134664.80320.92
- Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W. E., Raskind, M., ... The Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, *370*(4), 322-333. doi:10.1056/NEJMoa1304839
- Santana, I., & Cunha, L. (2005). *Demência(s): Manual para médicos*. Coimbra: Grunenthal.
- Satoh, M., Ishikawa, H., Meguro, K., Kasuya M., Ishii, H., & Yamaguchi, S. (2010). Improved visual hallucination by donepezil and occipital glucose metabolism in dementia with Lewy bodies: the Osaka-Tajiri project. *European Neurology*, *64*, 337-344. doi:10.1159/000322121.
- Savva, G. M., Zaccai, J., Matthews, F. E., Davidson, J. E., McKeith, I., & Brayne, C. (2009). Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *British Journal of Psychiatry*, *194*(3), 212-219. doi:10.1192/bjp.bp.108.049619
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C., & Kuller, L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, *63*(12), 2341-2347. doi:10.1212/01.WNL.0000147470.58328.50
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *66*(2), 200-208. doi:10.1002/ana.21706
- Senanarong, V., Cummings, J. L., Fairbanks, L., Mega, M., Masterman, D. M., O'Connor, S. M., & Strickland, T. L. (2004). Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*(1-2), 14-20. doi:10.1159/000074080
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, *537*(7618), 50-56. doi:10.1038/nature19323
- Sherman, C., Liu, C. S., Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2018). Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *International Psychogeriatrics*, *30*(2), 177-184. doi:10.1017/S1041610217000527
- Smith, G. E., & Bondi, M. W. (2013). *Mild cognitive impairment and dementia: Definitions, diagnosis, and treatment* (1.^a ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Snitz, B. E., O'Meara, E. S., Carlson, M. C., Arnold, A. M., Ives, D. G., Rapp, S. R., ... DeKosky, S. T. (2009). Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, *302*(24), 2663-2670. doi:10.1001/jama.2009.1913

- Sousa, L. B., Simões, M. R., Firmino, H., & Vilar, M. (2010, setembro). *A new instrument to functional assessment of adults and older adults (Adults and older adults functional assessment inventory, IAFAI): Development and validation studies*. Poster apresentado no International Meeting of IPA – International Psychogeriatric Association, Santiago de Compostela, Spain.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of 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), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., ... Johnson, K. A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine*, 12(1), 27-43. doi:10.1007/s12017-009-8109-7
- Stam, F. (1985). Senile dementia and senile involution of the brain. In J. A. M. Fredericks (Ed.), *Neurobehavioral disorders* (pp. 283-288). Amsterdão: Elsevier Science.
- Stinton, C., McKeith, I., Taylor, J.-P., Lafortune, L., Mioshi, E., Mak, E., ... O'Brien, J. T. (2015). Pharmacological management of Lewy Body dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172(8), 731-742. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582
- Stone, J., Jan Kleijn, H., Dockendorf, M., Ma, L., Palcza, J., Tseng, J., ... Forman, M. (2013). Consistency of BACE inhibitor-mediated brain amyloid production inhibition by MK-8931 in Alzheimer's disease patients and healthy young adults. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), P690-P691. doi:10.1016/j.jalz.2013.04.362
- Szekely, C. A., & Zandi, P. P. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimers disease: The epidemiological evidence. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 9(2), 132-139. doi:10.2174/187152710791012026
- Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2001). New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron*, 32(2), 181-184. doi:10.1016/S0896-6273(01)00476-7
- Tappen, R. M., Williams, C., Fishman, S., & Touhy, T. (1999). Persistence of self in advanced Alzheimer's disease. *Journal of Nursing Scholarship*, 31(2), 121-125. doi:10.1111/j.1547-5069.1999.tb00445.x
- Teixeira, A. L., & Caramelli, P. (2008). Neuropsicologia das demências. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza (Orgs). *Neuropsicologia: teoria e prática* (pp. 356-363). Porto Alegre, Brasil: Artmed.
- Tellechea, P., Pujol, N., Esteve-Belloch, P., Echeveste, B., García-Eulate, M. R., Arbizu, J., & Riverol, M. (2018). Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurología (English Edition)*, 33(4), 244-253. doi:10.1016/j.nrleng.2015.08.009
- The Psychological Corporation. (1997). *WAIS-III—WMS-III technical manual*. San Antonio: Harcourt Brace & Co.
- Triebel, K. L., Martin, R., Griffith, H. R., Marceaux, J., Okonkwo, O. C., Harrell, L., ... Marson, D. C. (2009). Declining financial capacity in mild cognitive impairment: A 1-year longitudinal study. *Neurology*, 73(12), 928-934. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b87971

- Trinh, N.-H., Hoblyn, J., Mohanty, S., & Yaffe, K. (2003). Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 289(2), 210-216. doi:10.1001/jama.289.2.210
- Tsoi, K. K. F., Chan, J. Y. C., Hirai, H. W., Wong, S. Y. S., & Kwok, T. C. Y. (2015). Cognitive tests to detect dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 175(9), 1450-1458. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
- Tuwaig, M., Savard, M., Jutras, B., Poirier, J., Collins, D. L., Rosa-Neto, P., ... PREVENT-AD Research Group. (2017). Deficit in central auditory processing as a biomarker of pre-clinical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1589-1600. doi:10.3233/JAD-170545
- van Dongen, M., van Rossum, E., Kessels, A., Sielhorst, H., & Knipschild, P. (2003). Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(4), 367-376. doi:10.1016/s0895-4356(03)00003-9
- Vannini, P., Amariglio, R., Hanseeuw, B., Johnson, K. A., McLaren, D. G., Chhatwal, J., & Sperling, R. A. (2017). Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 99, 343-349. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.002
- Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*, 348(13), 1215-1222. doi:10.1056/NEJMoa022066
- Vijverberg, E. G. B., Dols, A., Krudop, W. A., Del Campo, M., Kerssens, C. J., Gossink, F., ... Pijnenburg, Y. A. L. (2017). Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 7, 99-106. doi:10.1016/j.dadm.2017.01.009
- Volicer, L. (2001). Management of severe Alzheimer's disease and end-of-life issues. *Clinics in Geriatric Medicine*, 17(2), 377-391. doi:10.1016/S0749-0690(05)70074-4
- Volicer, L. (2005). Medical issues in late-stage dementia. *Alzheimer's Care Today*, 6(1), 29-34.
- Vos, S. J. B., Verhey, F., Frölich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., ... Visser, P. J. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(5), 1327-1338. doi:10.1093/brain/awv029
- Vos, S. J. B., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., ... Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: A longitudinal cohort study. *Lancet Neurology*, 12(10), 957-965. doi:10.1016/S1474-4422(13)70194-7
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *Lancet Neurology*, 386(10004), 1683-1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6
- Wams, E. J., Wilcock, G. K., Foster, R. G., & Wulff, K. (2017). Sleep-wake patterns and cognition of older adults with amnesic mild cognitive impairment (amCI): A comparison with cognitively healthy adults and moderate Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer Research*, 14(10), 1030-1041. doi:10.2174/1567205014666170523095634

- Wancata, J., Windhaber, J., Krautgartner, M., & Alexandrowicz, R. (2016). The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 33(3), 257-271. doi:10.2190/ABXK-FMWG-98YP-D1CU
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Memória de Wechsler - Terceira edição (WMS-III): Manual de administração e cotação*. Lisboa: CEGOC-TEA.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., ... Wright, E. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Journal of the American Medical Association*, 296(23), 2805-2814. doi:10.1001/jama.296.23.2805
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2011). Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 68(3), 351-356. doi:10.1001/archneurol.2011.31
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurology*, 15(5), 455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wischnik, C. M., Staff, R. T., Wischnik, D. J., Bentham, P., Murray, A. D., Storey, J. M. D., ... Harrington, C. R. (2015). Tau aggregation inhibitor therapy: An exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 705-720. doi:10.3233/JAD-142874
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. In Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 151). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/14651858.CD005562.pub2
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10, Classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*. Geneva: Autor.
- World Health Organization. (2012). *Dementia: A public health priority*. Geneva: Autor.
- Yaffe, K., Fox, P., Newcomer, R., Sands, L., Lindquist, K., Dane, K., & Covinsky, K. E. (2002). Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *Journal of the American Medical Association*, 287(16), 2090-2097. doi:10.1001/jama.287.16.2090
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., ... Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Journal of the American Medical Association*, 306(6), 613-619. doi:10.1001/jama.2011.1115
- Yan, R., & Vassar, R. (2014). Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurology*, 13(3), 319-329. doi:10.1016/S1474-4422(13)70276-X
- Yeo, C., Lim, W. S., Chan, M., & Ho, X. Q. (2015). Severe impairment rating scale: A useful and brief cognitive assessment tool for advanced dementia for nursing

home residents. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 31(1), 87-96. doi:10.1177/1533317515587085

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4