

## Doença de Alzheimer: Prevenção e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia  
Academia Brasileira de Neurologia  
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Lopes LC, Araújo LMQ, Chaves MLF, Imamura M, Okamoto IH, Ramos AM, Satomi E, Stein AT, Cendoroglo MS, Souza AMC, Apolinário D, Andrada NC

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram consultadas as bases de dados: MEDLINE, Cochrane e SciELO. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). A sintaxe de busca resultante foi: (*“Mass Screening AND Dementia AND primary Health Care”, “Etiology AND Dementia AND Primary Health Care”, “Risk Factor AND Prevention and Control AND Dementia”, “Therapeutics AND Dementia AND Primary Health Care”*). *“Alzheimer Disease”, “agitation”, “complications”, “psychology”, “Psychomotor Agitation”, “drug therapy”, “antipsychotics”, “donepezil”, “galantamine”, “risvastigmine”, “memantine” “prevention and control”. AND “treatment outcome” AND “Alzheimer’s disease” AND “complications” AND “prevention and control” “Exercise Therapy AND “Alzheimer Disorder OR “Dementia” “Alzheimer Disease”, “depression, disorder”*.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVOS:

Fornecer as principais recomendações relacionadas ao tratamento da disfunção cognitiva e sintomas neuropsiquiátricos, assim como sugestões para melhora da qualidade de vida no paciente portador de Doença de Alzheimer.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 14.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa caracterizada por deterioração de memória e de outras funções cognitivas, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma multiplicidade de alterações comportamentais e psicológicas que mais comprometem a qualidade de vida na velhice. A DA é a principal causa de demência e a causa líder de incapacitação entre as pessoas com mais de 60 anos, gerando altos custos diretos e indiretos<sup>1</sup>(B). A prevalência de demência no Brasil é estimada em 390.000 casos em 2000, sendo cerca de 50% destes por DA<sup>2</sup>(D).

À medida que a saúde deteriora-se, os pacientes têm menos capacidade para comunicar-se, menos mobilidade, desenvolvem apraxia, agnosia e sintomas neuropsiquiátricos, e necessitam de quantidades crescentes de cuidados, em torno de 20% dos pacientes com DA têm demência grave<sup>3</sup>(D).

A pesquisa no tratamento da DA tem focado não só a redução do declínio cognitivo, como também o controle dos sintomas neuropsiquiátricos e déficit funcional, que contribuem para incapacitação na DA. Em torno de 80% dos pacientes com DA experimentam sintomas neuropsiquiátricos, como alucinações, agitação, psicose e alterações do afeto, durante o curso da doença<sup>4</sup>(B) e esses sintomas são causas frequentes de institucionalização. Nesse sentido, o tratamento deve buscar não somente a melhora da qualidade de vida do paciente, como também de seus cuidadores<sup>5</sup>(B).

A disfunção colinérgica está associada aos déficits cognitivos, neuropsiquiátricos e funcionais, justificando o interesse no uso de inibidores da colinesterase<sup>6</sup>(B). Outras abordagens, tanto farmacológicas<sup>7</sup>(A) como não farmacológicas<sup>8</sup>(B), também têm sido sugeridas para tratar esses sintomas.

## 1. HÁ MEDIDAS DE PREVENÇÃO PARA DA?

A hipertensão arterial sistêmica é identificada como fator de risco para DA, com *Odds ratio* (OR) de 1,97 (IC 95% 1,09-3,54), sendo seu efeito dose-dependente, ou seja, quanto maior a pressão arterial, maior o risco de DA ( $p < 0,0002$ )<sup>9</sup>(B).

A pressão arterial sistólica muito elevada ( $> 180$  mm Hg *versus* 141-180mmHg) foi associada com aumento de risco para DA (RR: 1,5, IC 95%:1,0-2,3) e para demências em geral (RR:1,6, IC95% 1,1-2,2). A pressão arterial diastólica muito baixa ( $\leq 65$  mmHg *versus* 66-90 mmHg) também é associada a DA (RR: 1,7, IC95%: 1,1-2,4) e com demências em geral (RR:1,5, IC 95%:1,0-2,1). O uso de medicações para o controle de pressão associou-se com preservação cognitiva em idosos, reduzindo o risco de DA em 38% (OR de 0,62, IC 95%: 0,45-0,84) durante cinco anos de seguimento<sup>10</sup>(B). A partir desses resultados, tratando-se 1.000 pacientes por cinco anos, pode-se prevenir 20 casos de demência<sup>11</sup>(A), o que nos dá um NNT de 50 em 5 anos.

Demonstra-se que nível elevado de colesterol é fator de risco para DA, portanto, as medicações redutoras de colesterol poderiam ser fatores de proteção da doença. No entanto, a eficácia do uso de estatinas na prevenção de DA ainda não foi definida<sup>12</sup>(B).

Medidas comportamentais que previnam o surgimento de Diabetes Mellitus, como redução do peso pela prática de atividade física e controle dietético, são úteis para prevenir o surgimento de DA, pois indireta e globalmente reduzem a resistência insulínica nos tecidos e esta pode estar envolvida na patogenia da DA, por

aumentar os níveis de beta amiloide e agentes inflamatórios no sistema nervoso central<sup>13</sup>(B).

Controle clínico adequado do portador de Diabetes Mellitus tem impacto no desempenho cognitivo em pacientes ainda não dementados (MEEM médio de 28), tendo sido demonstrado que a elevação de um ponto na hemoglobina glicada correlaciona-se com pior desempenho no *Digit Symbol Substitution Test*, no MEEM e no Stroop<sup>14</sup>(A).

Atividades que estimulem a cognição, como leitura de jornais e livros, assistir TV, jogar cartas, palavras cruzadas e tocar instrumento musical foram associadas com a redução de risco para DA após 4 anos de seguimento. O aumento da atividade cognitiva associou-se a redução de risco de 64% de DA (OR de 0,36, IC95%: 0,20-0,65)<sup>15</sup>(B) e HR de 0,93, (IC95% 0,90-0,97)<sup>16</sup>(B). O aumento da atividade física não modificou o declínio cognitivo em 4 anos, com OR de 1,04, IC95%: 0,98-1,1<sup>15</sup>(B).

Apesar de vários estudos epidemiológicos mostrarem associação de baixo nível educacional e DA, não se sabe ao certo o papel da educação formal no desenvolvimento da DA. Uma hipótese plausível seria que pessoas com maior escolaridade teriam maior condição de lidar com suas dificuldades cognitivas nas fases iniciais da DA e apresentariam seu déficit em fases mais avançadas, porém a partir do momento do aparecimento clínico do declínio cognitivo, a evolução é mais rápida<sup>17,18</sup>(B).

A terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres menopausadas, seja feita somente com estrógeno ou com estrógeno-progesterona, não reduz o declínio cognitivo leve ou a incidência de demência; portanto não deve ser recomendada como medida preventiva para DA<sup>19</sup>(A).

Fatores dietéticos podem ser associados ao o risco de DA. O consumo de gorduras saturadas está associado com o aumento do risco de DA (RR: 2,2; 95% IC: 1,1-4, 7) para os pacientes nos quintis superiores de ingestão, comparados com pessoas em quintis inferiores desse consumo, após ajuste para possíveis fatores de confusão. Também é demonstrado maior risco para DA entre aqueles pacientes que consumiam mais gorduras transaturadas (hidrogenadas), já iniciando esse aumento de risco para os que se encontravam no segundo quintil de ingestão (RR: 2,4; 95% IC: 1,1-5, 3) comparado com os que estavam nos quintis mais baixos de consumo<sup>20</sup>(B).

A ingestão de gorduras poliinsaturadas ou monoinsaturadas e vegetais apresentou um efeito protetor contra o declínio cognitivo em idosos, com redução de risco de DA até de 80% entre os indivíduos que estavam nos quartos e quintos quintis de consumo desse tipo de alimento<sup>20</sup>(B).

Pacientes que consomem peixes ricos em ômega 3, uma vez por semana ou mais apresentaram 60% menor risco de desenvolverem DA, comparados àqueles que raramente ou nunca consumiam peixes (RR: 0,4; 95% IC: 0,2-0,9), em um modelo ajustado para idade e outros fatores de risco<sup>21</sup>(B).

A dieta e a nutrição devem ser abordadas de uma forma mais ampla e não abrangendo apenas um alimento ou substância específica. Esses cuidados dietéticos também auxiliam no controle do peso, reduzindo o risco de HAS ou controlando melhor os níveis pressóricos, o que também influenciaria no aparecimento de DA<sup>22</sup>(D).

## Recomendação

Recomenda-se como medidas preventivas para DA estratégias que se associam com melhora da qualidade de vida e estilo de vida saudável, como prática de atividades físicas regularmente<sup>15</sup>(B) e dieta adequada, pois os seus benefícios já foram comprovados para a prevenção de doenças cardiovasculares e podem auxiliar no processo fisiopatológico da DA<sup>9,13</sup>(B). Atividades que aumentem a cognição podem reduzir o risco de desenvolver DA e também devem ser estimuladas<sup>15,16</sup>(B).

## 2. QUAIS SÃO AS MEDICAÇÕES INDICADAS PARA O TRATAMENTO DA DA, SUAS INDICAÇÕES, DOSES E EFEITOS COLATERAIS PRINCIPAIS?

Os inibidores da colinesterase (Tabela 1) são indicados para o tratamento de DA por diminuir o catabolismo da acetilcolina e melhorar a transmissão neuronal colinérgica, comprometida na DA. Sua eficácia geralmente é apresentada através de escalas de avaliação clínica global (como a CIBIC-*plus*: *Clinician's Interview-Based Impression of Change scale*), função cognitiva (como a ADAS-cog: *Alzheimer's Disease and Associated Disorders Scale* e MEEB: *mini-exame do estado mental*), capacidade funcional e comportamento (como NPI: *Neuropsychiatric Instrument*).

A maioria dos estudos com inibidores da colinesterase foi realizada em pacientes com DA de leve a moderada e poucos estudos em pacientes com demência grave<sup>23</sup>(A).

Existe melhora na função cognitiva com uso dos inibidores de colinesterase nas doses recomendadas durante 6 meses a 1 ano (ADAS-cog: -2,7 pontos em um total de 70 pontos, com IC95% de -3,0 a -

2,3), sugerindo que os resultados são menores em casos de demências grave ou leve<sup>23</sup>(A).

A avaliação clínica global apresenta melhora de acordo com a escala do CIBIC-plus após 6 meses de tratamento (OR 1,56, IC95% 1,32-1,85); melhor nos pacientes tratados 428/1755 (24%) em relação ao placebo 277/1647 (17%). Há benefício em relação à capacidade funcional e comportamento, porém poucos foram os estudos que avaliaram esses aspectos clínicos. Os eventos adversos mais frequentemente relatados são: dor abdominal, anorexia, tontura, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia<sup>24</sup>(A).

A donepezila apresenta eficácia na dose de 5 mg e 10 mg ao dia (com ligeira melhora na dose maior), porém também com mais eventos adversos nesta dose; a titulação recomendada é de 4 semanas<sup>25</sup>(A).

A rivastigmina melhora a cognição em doses de 6 a 12 mg ao dia, com mais efeitos colaterais nessas doses mais altas, e recomenda-se titular a dose no período de 3 meses. Na avaliação da capacidade funcional, houve benefício quando comparado ao grupo placebo na semana 26 (diferença média ponderada de 2,15, IC95% 1,13 a 3,16)<sup>26</sup>(A).

Para a galantamina, recomenda-se a dose de 16 mg ao dia, considerando ser mais tolerada que em doses mais altas e com eficácia semelhante<sup>27</sup>(A).

A memantina, antagonista de baixa afinidade dos receptores NMDA (N- metil D- aspartato), inibe a toxicidade excitatória glutamatérgica e age nos neurônios do hipocampo. Na dose de 20 mg ao dia, em portadores de

DA moderada a grave, apresenta em 28 semanas melhora na impressão clínica global (CIBIC-Plus 0,28, IC 95% 0,15 a 0,41), na cognição (medida pela SIB: *Severe Impairment Battery*, 2,97 pontos na SIB, IC95% 1,68 a 4,26), na funcionalidade (1,27 pontos de 54 da ADCS-ADLsev, IC 95% 0,44 a 2,09) e comportamento (2,76 pontos de 144 na NPI, IC95% 0,88 a 4,63). Geralmente é bem tolerada, sendo a agitação o evento adverso mais significativo<sup>28</sup>(A).

Não existe comparação entre os efeitos dos inibidores da acetilcolinesterase e a memantina. Pacientes portadores de DA moderada em doses estáveis de inibidores da colinesterase podem acrescentar a memantina, titulando a dose a partir de 5 mg ao dia até a dose de 10 mg duas vezes ao dia<sup>28</sup>(A).

Determinar a validade clínica de tratar o paciente portador de DA é um grande desafio, pois ainda não se definiu claramente a “menor diferença clinicamente significativa” após o tratamento. Apenas 46% (26/57) dos ensaios clínicos analisados após revisão sistemática apresentavam dados sobre o significado clínico dos resultados baseado em opinião (19/26) e escala de avaliação clínica global (8/26) e apenas um estudo mediu a importância do tratamento sob a perspectiva do paciente<sup>29</sup>(A). Considerando a avaliação global medida pela escala CIBIC (*Clinician’s Interview Based Global Evaluation of Change*), que é considerada a clinicamente mais importante para avaliação da cognição, assim como o INP (*Neuropsychiatric Instrument*), o mais importante para avaliação dos sintomas comportamentais, a donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina apresentam resultados favoráveis que nos fazem recomendar seu uso<sup>30-32</sup>(A).

## Recomendação

Recomenda-se o uso dos inibidores de colinesterase donepezila, rivastigmina ou galatamina para tratamento de DA leve a moderada<sup>23,24</sup>(A). As doses devem ser elevadas de forma gradual, a fim de minimizar a ocorrência de efeitos colaterais, sendo que os mais frequentes são dor abdominal, anorexia, tontura, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia<sup>24</sup>(A). É recomendado acrescentar memantina ao inibidor de colinesterase nas fases moderada a grave<sup>28</sup>(A).

## 3. QUANDO INICIAR O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA DA?

Há controvérsias quanto ao momento para se iniciar o tratamento medicamentoso da DA, porque não existem estudos que façam comparação direta de se iniciar o tratamento em fases distintas da doença. Os resultados disponíveis para o tratamento da DA nas fases leve, moderada ou grave mostram benefícios, pois existe melhora

**Tabela 1**

Drogas para o tratamento da doença de Alzheimer				
Característica	Donepezila	Rivastigmina	Galantamina – liberação lenta	Memantina
Dose (inicial)	5 mg ao dia	1,5 mg, 2 vezes ao dia	8 mg ao dia	5 mg ao dia
Dose (máxima)	10 mg ao dia	6 mg, 2 vezes ao dia	24 mg ao dia	10 mg, 2 vezes ao dia
Titulação da dose	Aumentar a dose em 4 semanas	Aumento progressivo no intervalo de 3 meses	Aumento progressivo no intervalo de 4 semanas	Aumento progressivo no intervalo de 4 semanas
Resposta acima do placebo	13% IC 95% 8-17%	12% IC 95% 5-19%	5% IC 95% 1-8%	
Taxa de abandono do tratamento	3% IC 95% 1-6%	9% IC 95% 5-12%	14% IC 95% 8-21%	
Eventos adversos	6% IC 95% 2-9%	8% IC 95% 1-10%	12% IC 95% 7-18%	
Indicação	Fase leve a moderada			Fase moderada a grave
Mecanismo de ação	Inibidores da Colinesterase			Antagonista dos receptores NMDA

significativa na pontuação das escalas de avaliação<sup>24,28</sup>(A). No entanto, a relevância clínica desses benefícios ainda não foi totalmente demonstrada<sup>29</sup>(A). Não são conhecidos os efeitos dessas medicações em longo prazo, já que a duração da maioria dos estudos foi inferior a um ano<sup>24</sup>(A).

Recomendamos iniciar o tratamento com os inibidores da colinesterase em pacientes com DA e, havendo declínio clínico, considerar a associação com a memantina nos pacientes nas fases moderada ou grave<sup>28</sup>(A). Em caso de pacientes com diagnóstico inicial de DA já em fase grave, seus responsáveis devem ser esclarecidos sobre as limitações dos resultados esperados com o tratamento, e orientados a não iniciar o tratamento.

## Recomendação

Recomenda-se iniciar o tratamento com os inibidores da colinesterase em pacientes com DA e, havendo declínio clínico, considerar a associação com a memantina nos pacientes nas fases moderada ou grave<sup>28</sup>(A). Em caso de pacientes com diagnóstico inicial de DA já em fase grave, seus responsáveis devem ser esclarecidos sobre as limitações dos resultados esperados com o tratamento, e orientados a não iniciar o tratamento.

## 4. HÁ MEDICAMENTOS QUE PODEM AGRAVAR O DÉFICIT COGNITIVO DO PORTADOR DE DA?

Os pacientes com DA são em geral idosos e, muitas vezes, polimedicados. As particularidades farmacocinéticas desses indivíduos propiciam maior incidência de eventos adversos e representam um desafio importante na

prática clínica. Nas fases moderada e grave da DA, a reserva cognitiva reduzida determina um risco adicional – uma grande suscetibilidade aos efeitos adversos de drogas com atividade no sistema nervoso central<sup>33</sup>(D).

Os fármacos com efeito sedativo ou anticolinérgico podem determinar comprometimento cognitivo muito semelhante ao determinado pela própria doença neurodegenerativa. Assim, revisões periódicas de prescrição e um alto nível de suspeição são fundamentais para identificar o uso destes medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, antipsicóticos, antihistamínicos e agentes antimuscarínicos. Esses devem ser evitados, substituídos ou utilizados com muita cautela no paciente com DA<sup>34</sup>(D).

## Recomendação

Os fármacos com efeitos no sistema nervoso central podem agravar o quadro confusional de pacientes com demência. Devem, portanto, ser utilizados com muita cautela e sob reavaliação clínica constante<sup>34</sup>(D).

## 5. QUAL É O TRATAMENTO DA AGITAÇÃO PSICOMOTORA NA DA?

A agitação psicomotora e os sintomas neuropsiquiátricos, em geral, são comuns na DA. O controle clínico desses sintomas comportamentais - inclusive irritabilidade, agressividade e perambulação - dependerá da atuação sobre estressores ambientais específicos e de medidas que forneçam conforto e orientação ao paciente.

No campo das intervenções não farmacológicas, são citadas na literatura medidas como uso de aparelhos auditivos, controle da dor, recompensa por comportamento adequado, exposição à luz, atividades de relaxamento, uso de música, terapia ocupacional e treinamento de cuidadores. Estas medidas, entretanto, apresentam pequeno impacto clínico, se considerarmos sua aplicação contínua em um grande contingente de dementados<sup>35(A)</sup><sup>36,37(B)</sup><sup>38(D)</sup>.

Os tratamentos farmacológicos deverão ser empregados quando as medidas comportamentais não forem suficientes para, isoladamente, controlar o quadro de agitação.

Os antipsicóticos atípicos têm sido utilizados como drogas de escolha frente aos típicos, por apresentarem eficácia semelhante e menor perfil de efeitos adversos (sedação, confusão mental e parkinsonismo secundário)<sup>39,40(A)</sup>. Na comparação entre olanzapina (2,5 – 10 mg/dia), quetiapina (25 – 50 mg 2X/dia) e risperidona (0,5 mg – 2 mg/dia) contra placebo, olanzapina e risperidona melhoraram significativamente a agressividade e a pontuação na escala INP (Inventário Neuropsiquiátrico).

Nos usuários de olanzapina, porém, houve perda paralela na capacidade de realização das atividades de vida diária após o início da droga<sup>41(A)</sup>.

Quanto à segurança, evidências têm apontado para aumento na mortalidade de dementados usuários de antipsicóticos, com um NNH (número necessário de pacientes tratados para haver dano) igual a 15 em 1 ano de tratamento<sup>42(A)</sup>.

A associação de quetiapina e o inibidor de acetilcolinesterase (IACh) rivastigmina (3-6 mg 2X/dia) não demonstrou benefício quando comparada a placebo, no controle de sintomas comportamentais<sup>43(A)</sup>.

O IACh donepezil (5-10 mg/dia), quando comparado a placebo em pacientes com DA, também não demonstrou diferença nos sintomas neuropsiquiátricos<sup>44(A)</sup>.

O antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (memantina 20 mg/dia) foi avaliado nos quadros de agitação de pacientes com DA moderada a grave, já sob tratamento com donepezil, comparado a placebo. A memantina promoveu significativa redução da pontuação no INP e do estresse do cuidador<sup>45(A)</sup>.

Os benzodiazepínicos devem ser evitados para o controle de agitação psicomotora, especialmente os de meia-vida longa, pelo risco de provocarem sonolência, déficit de memória, quedas e abstinência.

### Recomendação

O controle dos sintomas comportamentais nas demências deve ser iniciado com a redução dos estressores ambientais e com medidas que favoreçam a orientação e a segurança do paciente. Adicionalmente, neurolépticos poderão ser utilizados, especialmente os atípicos, sempre na menor dose necessária<sup>39,40(A)</sup>. Reavaliações frequentes dos efeitos adversos dessas medicações – especialmente sintomas extrapiramidais e sedação - deverão ser realizadas, considerando-se a relação risco-benefício do tratamento

## 6. COMO TRATAR A DEPRESSÃO NA DA?

O paciente com DA pode apresentar sintomas depressivos como alterações psiquiátricas da DA ou ter depressão como comorbidade em até 25% dos casos. Além disso, a apatia pode simular um quadro depressivo. O diagnóstico é clínico. Recomenda-se tratar os pacientes com demência e sintomas depressivos, porém a evidência científica é pequena<sup>46,47</sup>(A).

Poucos são os estudos que avaliam especificamente o tratamento do paciente com depressão e demência tipo Alzheimer. Comparando uso de antidepressivo com o placebo, encontra-se um baixo NNT (número necessário para tratar). Para resposta ao tratamento, temos NNT=5 com IC95% 3-59. Para remissão da depressão temos NNT=5 com IC 95% 2-24. A resposta ao tratamento apresentou OR=2,32 (IC95%, 1,04 a 5,16) e o desfecho remissão, OR=2,75 (IC95%, 1,13 a 6,65). O tratamento da depressão diminuiu os distúrbios de comportamento e melhorou as atividades da vida diária, porém não evidenciou melhora cognitiva<sup>46</sup>(A).

A interrupção do tratamento por efeitos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento e placebo. Foram avaliados antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina. Considerando que os antidepressivos tricíclicos possuem um potencial maior de efeito anticolinérgico, é aceitável a opção por um inibidor da recaptação de serotonina. Não se define qual inibidor da recaptação de serotonina e qual a dose, pois a prescrição necessita ser individualizada<sup>46,47</sup>(A).

## Recomendação

Recomenda-se tratar os pacientes com DA que apresentem sintomas depressivos, pois o tratamento diminuiu distúrbios de comportamento e melhora as atividades da vida diária, apesar de não evidenciar melhora cognitiva<sup>46</sup>(A). Antidepressivos tricíclicos devem ser evitados e a prescrição de inibidores de recaptação de serotonina devem ser individualizada<sup>46,47</sup>(A).

## 7. HÁ BENEFÍCIOS NO TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES COM DA?

As queixas relacionadas ao sono em pacientes com quadros demenciais são frequentes na prática clínica. Dentre as doenças do sono, a síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é uma das mais significativas, pois pode ser responsável por prejuízo cognitivo, sonolência excessiva diurna, fadiga, sintomas depressivos, piora da qualidade de vida, mau controle pressórico, maior risco de acidente vascular cerebral e aumento de mortalidade<sup>48</sup>(D).

Estudos populacionais mais recentes, entretanto, não correlacionaram distúrbio respiratório do sono leve a moderado, índice de apneia e hipopneia (IAH) e hipoxemia com déficits cognitivos. A sonolência gerada pelos microdespertares do distúrbio respiratório em idosos parece, todavia, ser a causa de perda cognitiva em pacientes com a síndrome<sup>49</sup>(B).

Na DA, a prevalência de SAHOS varia entre 35 e 63%. Apesar dessa comorbidade ser frequente, estudos de SAHOS nesta parcela populacional ainda são escassos. No subgrupo de pacientes com DA institucionalizados

(MEEM médio de 6,5) demonstrou-se que a prevalência da SAHOS chega a 89% (considerando o corte de  $IAH \geq 5$ ) e 63,2% de apneia moderada a grave ( $IAH \geq 15$ )<sup>50</sup>(B).

Existem poucos estudos a respeito do tratamento da SAHOS em dementados. A abordagem da síndrome inclui avaliação por equipe multidisciplinar, com ênfase na perda de peso, diminuição de ingestão alcoólica, reposicionamento corporal noturno, reposição de hormônio tireoideano (caso necessário) e higiene do sono<sup>51</sup>(D). Todas estas modalidades ainda não foram estudadas em pessoas com demência até o momento.

Em pacientes com SAHOS moderada e grave, o tratamento preconizado é o CPAP (*continuous positive airway pressure*). Esta modalidade vem sendo investigada mais recentemente, com resultados promissores. A melhora da sonolência excessiva diurna com o uso de CPAP foi estudada em um grupo com DA leve a moderada. Houve mudança significativa da sonolência avaliada através do questionário de Epworth, com queda de 3,36 pontos após 6 semanas de tratamento<sup>52</sup>(A). O impacto do CPAP na cognição foi avaliado em pacientes com DA em estágios leve e moderado, randomizado para o uso de CPAP *versus* CPAP placebo e demonstrou, na análise pareada, que sujeitos avaliados apresentaram melhora estatisticamente significativa nos testes neuropsicológicos, apesar da diferença ter sido pequena<sup>53</sup>(A).

O uso de inibidores da acetilcolinesterase parece ser eficaz na atenuação da SAHOS. Demonstra-se que o uso de donepezil diminuiu o índice de apneia e hipopneia. Uma possível

explicação para tal achado seria a ação da acetilcolina via central e periférica, no controle ventilatório<sup>54</sup>(A).

Outras modalidades de tratamento menos eficazes, como o uso de dispositivo intraoral e cirurgias (como a uvulopalatofaringoplastia) não foram estudados até o momento em idosos com demência.

### Recomendação

Apesar de a SAHOS ser uma doença muito prevalente em dementados<sup>50</sup>(B), não há evidência suficiente no momento que sustente a recomendação do seu tratamento neste grupo de pacientes. Alguns estudos sugerem que o uso de CPAP ou de inibidores de acetilcolinesterase pode ser útil<sup>53,54</sup>(A).

## 8. HÁ ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO PARA DA?

Trabalhos sobre abordagens não farmacológicas em pacientes dementados têm dificuldade de definir eficácia de cada uma das técnicas, sendo ainda necessários novos trabalhos para respostas mais definidas<sup>55</sup>(B), além disso, nenhuma das abordagens impede a progressão da doença.

As intervenções não-farmacológicas para a DA têm como objetivos ter impacto na qualidade de vida do paciente e família, por meio do enfrentamento da doença, elaboração do luto e das perdas funcionais; organização da rotina da família e adaptação do ambiente às necessidades do paciente. Essas intervenções dependem do cenário

clínico e das necessidades individuais de cada paciente. É importante controlar a dor crônica, se ela existir<sup>36</sup>(B); avaliar a necessidade de aparelhos auditivos, para evitar exclusão por surdez<sup>56</sup>(B); estimular o comportamento adequado com recompensas. Atividades de relaxamento e atividades ocupacionais podem beneficiar tanto o paciente quanto o cuidador.

O benefício do toque terapêutico ainda necessita de avaliação em população mais expressiva<sup>57</sup>(A). A musicoterapia com intervenção através do estilo musical preferido do paciente parece que pode melhorar a agitação do demenciado, porém estes resultados ainda necessitam ser melhor avaliados<sup>37</sup>(B)<sup>58</sup>(C).

A magnitude de melhora dos sintomas neuropsiquiátricos com a terapia com luz não foi significativa<sup>35</sup>(A) e a reabilitação cognitiva ainda não tem provas consistentes que prove sua eficácia em pacientes com demência em fase inicial da doença<sup>59,60</sup>(A).

## Recomendação

Nenhuma das intervenções não-farmacológicas para a DA impede a progressão da doença. Têm o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e familiares. A terapia com luz não trouxe melhora significativa<sup>35</sup>(A) e a reabilitação cognitiva não demonstrou eficácia<sup>59</sup>(A). Outras intervenções ainda precisam ser melhor avaliadas<sup>37</sup>(B)<sup>57</sup>(A)<sup>58</sup>(C).

## 9. A ATIVIDADE FÍSICA PODE PREVENIR O DECLÍNIO COGNITIVO DO PACIENTE COM DA?

Idosos com situação de risco, já com problemas de memória, porém sem diagnóstico de demência confirmado, beneficiam-se da atividade física regular, provavelmente por proporcionar a prevenção do declínio cognitivo com NNT=90<sup>60</sup>(A). Entretanto, a atividade física não previne o declínio cognitivo progressivo do paciente com o diagnóstico de DA.

Atividade física regular, de intensidade moderada, como a caminhada, realizada durante 50 minutos, três vezes por semana, em regime domiciliar e individualizado, durante 24 semanas consecutivas tem efeito superior (melhora de 0,73 pontos) ao tratamento usual com materiais educacionais (melhora de 0,04) na melhora da cognição em idosos com problemas de memória em risco de demência, com NNT=90. O início da melhora é observado após seis meses de treinamento e o efeito terapêutico persiste até pelo menos 12 meses após o término da realização dos exercícios<sup>60</sup>(A).

Ainda há controvérsia sobre o efeito da atividade física na redução do risco do desenvolvimento da DA<sup>61,62</sup>(B). Entretanto, a atividade física regular na forma de caminhada três ou mais vezes por semana, na intensidade maior que a pessoa consegue, pode desempenhar um fator protetor do declínio da cognição e da demência em idosos, principalmente na mulher idosa<sup>62,63</sup>(B).

Há evidência de que a atividade física regular previne o declínio cognitivo<sup>64-68</sup>(B) e a demência em idosos<sup>64-68</sup>(B).

## Recomendação

A atividade física previne o declínio cognitivo do idoso com problemas de memória<sup>60</sup>(A) e também nos idosos dementados<sup>64-66</sup>(B). Entretanto, a atividade física não previne o declínio cognitivo progressivo do paciente já com o diagnóstico de DA<sup>60</sup>(A).

## 10. A ATIVIDADE FÍSICA PODE BENEFICIAR OS PACIENTES COM DA?

Idosos que realizam atividade física em alta intensidade têm risco reduzido pela metade de desenvolver a DA (OR=0,5; IC95% 0,28-0,98)<sup>62</sup>(B).

A realização de atividade física de lazer desde a idade adulta média está associada ao menor risco de desenvolver a DA (OR=0,5; IC95% 0,28-0,98)<sup>62</sup>(B), (OR=0,48; IC95% 0,25-0,91)<sup>69</sup>(B) e demência (redução de 32%)<sup>66</sup>(B), (OR=0,38; IC95% 0,17-0,85)<sup>69</sup>(B).

Exercícios aeróbios, realizados duas vezes por semana, podem retardar a progressão da incapacidade física na DA<sup>70,71</sup>(A). Programa individualizado e gradual de exercícios terapêuticos, ministrado por profissional de saúde, durante uma hora, duas vezes por semana, durante 12 meses, retarda de modo significativo em 1/3 a progressão (piora) da incapacidade física em doentes com Alzheimer residentes em casas de repouso comparado ao tratamento usual sem exercícios, com NNT=18<sup>70</sup>(A). O programa de exercícios tem início com intensidade leve e aumento gradual e progressivo. O programa de exercícios inclui exercícios aeróbios, como caminhadas em circuito fechado (com barras de segurança) em 50% do tempo, na intensidade que exacerba a

respiração, porém não tira o fôlego; exercícios de fortalecimento muscular de membros inferiores como o agachamento, elevação lateral dos membros inferiores na posição ortostática e levantar na ponta dos pés ou da cadeira. Inclui ainda exercícios de flexibilidade e equilíbrio de membros inferiores, caminhada em trilha com cones e hoops no chão e exercícios no chão<sup>70</sup>(A).

## Recomendação

Recomenda-se atividade física desde a idade adulta média, pois está associada ao menor risco de desenvolver a DA<sup>62,65</sup>(B) e demência<sup>68,69</sup>(B). Ela retarda, de modo significativo, a progressão da incapacidade física funcional de doentes com Alzheimer<sup>70</sup>(A).

## 11. SINAIS MOTORES PODEM PREDIZER O CURSO DA DA?

Quedas representam um importante problema de saúde pública nos idosos e estão associadas a aumento do risco de dependência, lesão corporal e morte. Fatores de risco para quedas incluem idade avançada, uso de múltiplas medicações, alteração cognitiva, depressão, hipotensão ortostática, bem como alterações de visão, força muscular, equilíbrio, ou dificuldade na marcha. Pessoas com DA estão em um triplo aumento do risco de quedas<sup>72</sup>(B), e têm o dobro da fratura em comparação a idosos cognitivamente normais<sup>73</sup>(B).

Estudos mostram que os pacientes com DA que apresentam alterações motoras têm maior risco de apresentar múltiplas quedas, destacando a importância de identificar indivíduos com risco excepcionalmente alto de quedas<sup>74</sup>(B).

A cadência diminuída na marcha deve ser analisada como preditor de queda em indivíduos portadores de DA<sup>74</sup>(B).

A presença de sinais de comprometimento motor, tais como alteração da mobilidade, equilíbrio, marcha e dificuldade em tarefas combinadas é observada em estágios iniciais da DA e não em outras desordens cognitivas<sup>75</sup>(B).

A prevalência de sinais motores aumenta de acordo com a cronicidade da DA<sup>76</sup>(B).

A presença de sinais motores no decurso da DA está associada com maior risco de declínio cognitivo e funcional, institucionalização e morte, porém há uma diferença entre os sinais motores apresentados e a evolução do paciente<sup>76</sup>(B).

A presença isolada de tremor é associada ao aumento de risco de declínio cognitivo, a presença de bradicinesia é associada com maior risco de declínio funcional e a presença de alterações posturais e de marcha com o aumento de risco para institucionalização e morte<sup>7</sup>(A).

## Recomendação

Sinais motores predizem o curso da DA. A presença de tremor associa-se ao declínio cognitivo, a presença de bradicinesia aumentam o risco de

declínio funcional e mudanças posturais e da marcha aumentam o risco de institucionalização e morte<sup>76</sup>(B). É fator preditor de quedas a diminuição da cadência na marcha<sup>74</sup>(B).

## 12 HÁ RISCOS OU EFEITOS ADVERSOS NA REALIZAÇÃO DE EXERCÍCIOS EM DOENTES COM DA?

Não há relatos de efeitos adversos graves da atividade física em doentes com DA, mesmo de grau moderado e grave<sup>60,70</sup>(A). A ocorrência de quedas, fraturas e morte é similar à observada no tratamento médico usual destes doentes<sup>70</sup>(A). Também não há relato de mal-estar ou síncope durante a realização dos exercícios<sup>70</sup>(A).

## Recomendação

Enquanto o paciente portador de DA não tiver mudanças posturais ou de marcha que impeçam a atividade física, poderá realizar exercícios com riscos semelhantes ao tratamento médico usual<sup>70</sup>(A).

## CONFLITO DE INTERESSE

Okamoto IH: recebeu honorário para conferência e palestras patrocinadas pelas empresas Novartis, Janssen, Wyeth e Apsen; recebeu honorários para organização de atividade de ensino e honorários de consultoria dos Laboratórios Novartis, Janssen, Wyeth e Apsen.

## REFERÊNCIAS

1. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S10-S5.
2. Scazufca M, Cerqueira AT, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MC, et al. Epidemiological research on dementia in developing countries. *Rev Saude Publica* 2002;36:773-8.
3. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:755-66.
4. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.
5. Scott WK, Edwards KB, Davis DR, Cornman CB, Macera CA. Risk of institutionalization among community long-term care clients with dementia. *Gerontologist* 1997;37:46-51.
6. Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, et al. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000;55:1460-7.
7. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
8. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areán PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182-8.
9. Wu C, Zhou D, Wen C, Zhang L, Como P, Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian Country, China. *Life Sciences* 2003;72:1125-33.
10. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications. A longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002;162:2090-6.
11. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
12. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-81.

13. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al. Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006;6:246-54.
14. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009;32:221-6.
15. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002;59:1910-14.
16. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-16.
17. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 308-16.
18. Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhou XH, Kukull WA. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1732-9.
19. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogen and the incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *Womens Health Study. JAMA* 2004;291:2947-58.
20. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:194-200.
21. Morris MC, Evans DA, Bienias JL. Consumption of fish and  $\omega$ -3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-6.
22. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:366-72.
23. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Cochrane database syst Rev 2006(1).CD 005593.
25. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease Cochrane database syst Rev 2006(1).CD 001190.
26. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD 001191.

27. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment Cochrane Database Syst Rev 2009(1). CD 001747.
28. McShane R, Areosa Sastre A, Minocaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006(2).CD 003154.
29. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. J Am Geriatr Soc 2009;57:536-46.
30. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. BMJ 2000;321:1445-9.
31. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 1999;318:633-8.
32. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348:1333-41.
33. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive costs and benefits of psychotropic medications in older adults. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007;20:199-214.
34. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:980-4.
35. Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, Luxenberg JS. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. West J Nurs Res 2007;29:961-75.
36. Chibnall JT, Tait RC, Harman B, Luebbert RA. Effect of acetaminophen on behavior, well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia. J Am Geriatr Soc 2005;53:1921-9.
37. Nobili A, Riva E, Tettamanti M, Lucca U, Liscio M, Petrucci B, et al. The effect of a structured intervention on caregivers of patients with dementia and problem behaviors: a randomized controlled pilot study. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004;18:75-82.
38. Sung HC, Chang AM. Use of preferred music to decrease agitated behaviours in older people with dementia: a review of the literature. J Clin Nurs 2005;14:1133-40.
39. Gareri P, Cotroneo A, Lacava R, Seminara G, Marigliano N, Loiacono A, et al. Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Arch Gerontol Geriatr Suppl 2004;9:207-15.
40. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis

- associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:767-76.
41. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase I outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:844-54.
  42. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.
  43. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874.
  44. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-92.
  45. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57-63.
  46. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctot KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007;52:248-55.
  47. Bains J, Birks JS, Denning TR. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD003944.
  48. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementia. *Clin Cornerstone* 2004;6:S16-28.
  49. Boland LL, Shahar E, Iber C, Knopman DS, Kuo TF, Nieto FJ, et al. Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *J Sleep Res* 2002;11:265-72.
  50. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:426-33.
  51. Bliwise DL. Sleep apnea, EPO E4 and Alzheimer's disease, 20 years and counting. *J Psychosomatic Res* 2002;53:539-46.
  52. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2076-81.

53. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Marler M, Palmer BW, Liu L, et al. Adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:176-80.
54. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer Disease. *Chest* 2008;133:677-83.
55. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1996-2021.
56. Gates GA, Anderson ML, Feeney MP, McCurry SM, Larson EB. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or Alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:771-7.
57. Hawranik P, Johnston P, Deatrigh J. Therapeutic touch and agitation in individuals with Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2008;30:417-34.
58. Gerdner LA, Swanson EA. Effects of individualized music on confused and agitated elderly patients. *Arch Psychiatr Nurs* 1993;7:284-91.
59. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003260.
60. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37.
61. Ravaglia G, Forty P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70:1786-94.
62. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwook K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
63. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454-61.
64. Albert MS, Jones K, Savage CR, Berkman L, Seeman T, Blazer D, et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging* 1995;10:578-89.
65. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:772-7.

66. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
67. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:390-405.
68. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39:3-11.
69. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705-11.
70. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reinish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-65.
71. Santana-Sosa E, Barriopedro MI, López-Mojares LM, Pérez M, Licia A. Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. *Int J Sports Med* 2008;29:845-50.
72. Morris JC, Rubin EH, Morris EJ, Mandel SA. Senile dementia of the alzheimer's type: a important risk factor for serious falls. *J Gerontol* 1987;42:412-7.
73. Melton LJ 3rd, Beard CM, Kokmen E, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Fracture risk in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:614-9.
74. Camicioli R, Liciis L. Motor impairment predicts falls in specialized Alzheimer care units. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:214-8.
75. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor Function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:299-304.
76. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, et al. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:1696-703.