

CAPÍTULO 16

MANEJOS FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO EM IDOSOS COM DEMÊNCIA

Adonyas Carlos Santos Neto

Isione Oliveira Castro

Letícia Thamanda Vieira de Sousa

Yasmim de Sousa Moura

Francisca Tereza de Galiza

RESUMO:

A demência é uma síndrome crônica, progressiva e incapacitante. A demência devido à Doença de Alzheimer (DA), a Demência Vascular (DV) e a Demência com Corpos de Lewy (DCL) são as principais formas de demência. Os tratamentos são apenas sintomáticos. O objetivo deste capítulo discorrer acerca dos manejos farmacológico e não farmacológico atualmente empregues em idosos com demência. Trata-se de uma reflexão teórica descritiva, fundamentada em publicações nacionais e internacionais relativas aos manejos farmacológico e não farmacológico em demência. Os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina são amplamente empregados no manejo farmacológico da demência. Os tratamentos não farmacológicos são recomendados em associação ao manejo farmacológico e constituem o tratamento de primeira linha para os sintomas psicológicos e comportamentais da demência. O manejo farmacológico da demência é limitado por efeitos adversos e riscos, enquanto que o manejo não farmacológico é desprovido de evidências de qualidade, havendo assim uma necessidade de novas pesquisas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Demência vascular; Demência com corpos de Lewy; Tratamento.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional corresponde ao aumento do número absoluto e do percentual de idosos em uma população. Trata-se de um processo demográfico universal que, no Brasil, ocorre de forma intensa. O número de brasileiros idosos de 60 anos e mais era de 29,9 milhões em 2020 (correspondendo a 14% da população) e deve alcançar 72,4 milhões em 2100 (correspondendo a 40,1% da população) (ALVES, 2019). Associado ao envelhecimento da população há uma elevação na prevalência de condições crônicas comuns aos idosos, como a demência, uma das principais causas de fardo crescente para os idosos, família e sociedade (BOCCARDI, 2019).

O termo demência refere-se a uma síndrome crônica e progressiva caracterizada pela presença de déficits cognitivos e comprometimento funcional que incapacitam e interferem extensamente na qualidade de vida do paciente (BURLÁ *et al.*, 2013). O quadro demencial devido à DA constitui a principal forma de demência, correspondendo a cerca de 60 a 80% dos casos. A DV constitui a segunda forma principal, representando cerca de 5 a 10% dos casos,

sendo seguida pela DCL, que equivale a 5% dos casos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A DA constitui um processo neurodegenerativo progressivo e irreversível, caracterizado por comprometimento cognitivo e alterações comportamentais. Os sintomas cognitivos incluem perda de memória episódica de curto prazo (sintoma inicial mais comum da DA), comprometimento da resolução de problemas, do julgamento e do funcionamento executivo, além de distúrbios de linguagem e declínio das habilidades visuoespaciais. Apatia, agressividade e agitação integram a sintomatologia comportamental da DA (ZVĚŘOVÁ, 2019).

A DV refere-se a um quadro demencial decorrente de doenças cerebrovasculares. Os infartos corticais (únicos ou múltiplos) e estratégicos, os infartos subcorticais microangiopáticos lacunares e o sangramento intracerebral constituem as principais causas de DV (HOBERT *et al.*, 2020). Pacientes com DV frequentemente apresentam julgamento prejudicado, diminuição da capacidade de tomar decisões, planejar ou organizar, além de dificuldades motoras, como marcha lenta e equilíbrio deficiente. A memória também pode ser afetada (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A DCL caracteriza-se pela formação neuronal de agregados da proteína α -sinucleína denominados corpos de Lewy (OUTEIRO *et al.*, 2019). A DCL é complexa e envolve uma variedade de sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e motores, incluindo perda progressiva de memória, alucinações visuais, parkinsonismo, flutuações na cognição e distúrbio comportamental do sono REM (HERSHEY; COLEMAN-JACKSON, 2019).

Os tratamentos atualmente disponíveis para demência, tanto farmacológicos quanto não farmacológicos, não curam a síndrome ou impedem ou desaceleram sua progressão, apenas promovem alívio sintomático tendo em vista a diminuição do sofrimento e a melhora na qualidade de vida (ARVANITAKIS; SHAH; BENNETT, 2019). Conforme o exposto, torna-se necessário discorrer acerca dos manejos farmacológico e não farmacológico em demência, de modo a evidenciar possibilidades e elencar limitações e benefícios, estimulando a reflexão e agregando conhecimentos.

OBJETIVO

Discorrer acerca dos manejos farmacológico e não farmacológico atualmente empregados em idosos com demência.

MÉTODOS

Trata-se de uma reflexão teórica, de caráter descritivo, fundamentada em publicações nacionais e internacionais relativas aos manejos farmacológico e não farmacológico em demência.

DESENVOLVIMENTO

1. Manejo farmacológico em idosos com demência

1.1 Doença de Alzheimer

Apesar de apresentarem impacto clínico controverso (FINK *et al.*), três inibidores da enzima acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), (memantina), são atualmente aprovados pela Food

and Drug Administration (FDA) para tratar a DA (VAZ; SILVESTRE, 2020). A hipótese colinérgica da DA é centrada na perda progressiva da inervação colinérgica de certas áreas do cérebro. Tal hipótese fundamenta a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase para tratar a DA, visto que esses medicamentos promovem um aumento da atividade do sistema colinérgico (HAMPEL *et al.*, 2018). Ademais, acredita-se que a hiperativação dos receptores NMDA têm papel significativo na fisiopatologia da DA por promover excitotoxicidade e consequente dano cognitivo. Diante disso, a utilização do antagonista memantina para o tratamento sintomático é justificada (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DA, documento oficial do Sistema Único de Saúde, recomenda o uso dos inibidores da acetilcolinesterase donepezila, galantamina e rivastigmina para o tratamento da DA leve a moderada e a memantina como monoterapia em casos graves e combinada a um dos inibidores da acetilcolinesterase nos casos de DA moderada. (BRASIL, 2017).

A presença de efeitos adversos gastrointestinais associados à utilização dos inibidores da acetilcolinesterase prejudica a adesão ao tratamento. Diante disso, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo para aplicação transdérmica (BRASIL, 2017). Um estudo (BIRKS; EVANS, 2015) evidenciou eficácia similar entre as formas de apresentação oral e transdérmica da rivastigmina, relatando ainda que os adesivos podem apresentar menos efeitos adversos. Assim, a rivastigmina transdérmica foi incluída como alternativa no tratamento da DA (BRASIL, 2017).

A diretriz NG97 de 2018 do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), em concordância com o PCDT para DA do SUS, recomenda os três inibidores da acetilcolinesterase supracitados como monoterapias para o tratamento de DA leve a moderada; a monoterapia com memantina em casos de DA grave e a associação de um inibidor à memantina em casos de doença moderada. Porém, diferentemente do PCDT, a diretriz recomenda ainda a monoterapia com memantina para pessoas com DA moderada que são intolerantes ou têm contraindicação aos inibidores da acetilcolinesterase e a associação de um inibidor à memantina em casos de doença grave (NICE, 2018).

No tocante aos sintomas comportamentais, o tratamento farmacológico é limitado. Não há medicamentos aprovados pela FDA e a prescrição de antipsicóticos somente é recomendada quando os sintomas são capazes de gerar danos ao paciente e a outras pessoas. A decisão de inserir a terapia com antipsicóticos demanda cautela, pois, estudos demonstram que alguns antipsicóticos estão relacionados a um maior risco de acidente vascular cerebral e morte em indivíduos com demência (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021; RALPH, ESPINET, 2018; MAUST *et al.*, 2015).

1.2 Demência vascular

Atualmente, não existem tratamentos farmacológicos aprovados para a DV. A heterogeneidade da síndrome, as dificuldades diagnósticas e a complexidade da relação entre a patologia cerebrovascular e demência constituem alguns dos fatores dificultantes (SINHA *et al.*, 2020). O atual manejo da doença possui enfoque no gerenciamento otimizado dos fatores de risco vasculares de modo a evitar a recorrência de eventos cerebrovasculares que acarretariam maior comprometimento (HOBERT *et al.*, 2020).

Estudos indicam que os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina, utilizados no tratamento da DA, produzem benefícios modestos na função cognitiva em pacientes com demência vascular leve a moderada, com significância insuficiente para fomentar o uso disseminado na prática clínica (KAVIRAJAN; SCHNEIDER, 2007; BATTLE *et al.*, 2021;).

O NICE, em sua diretriz NG97 de 2018, considera a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase ou da memantina para pessoas com demência vascular quando há suspeita de DA ou demência da doença de Parkinson ou demência com corpos de Lewy associada (NICE, 2018).

1.3 Demência com corpos de Lewy

No momento, não existem tratamentos sintomáticos ou modificadores aprovados pela FDA para a DCL. As estratégias de manejo atuais têm como objetivo aliviar os sintomas mediante a utilização de medicamentos destinados a tratar outras condições, como a DA. Porém, a utilização desses medicamentos por pacientes com DCL não foi devidamente estudada e não existem dados sobre segurança e eficácia a longo prazo (LEE *et al.*, 2019).

Na DCL há um déficit colinérgico profundo. Apesar de os inibidores da colinesterase mostrarem melhora significativa na cognição, comportamento e função, sem efeitos prejudiciais à função motora em pacientes com DCL (MATSUNAGA *et al.*, 2015), a heterogeneidade das escalas utilizadas nos estudos, a diferença de duração dos ensaios e a discrepância no tamanho das amostras utilizadas afetam a interpretação dos dados e a comparabilidade, impossibilitando a aprovação (NOUFI *et al.*, 2019). A memantina apresentou boa tolerabilidade em pacientes com DCL em alguns ensaios, porém as evidências acerca de sua eficácia são confusas (STINTON *et al.*, 2015).

A diretriz NG97 de 2018 do NICE, recomenda o uso dos inibidores da colinesterase donepezila ou rivastigmina ou galantamina (caso donepezila e rivastigmina não forem tolerados) em casos DCL leve a moderada. Em casos graves, a mesma diretriz recomenda a utilização de donepezila ou rivastigmina. A memantina é indicada quando inibidores não são tolerados ou são contraindicados (NICE, 2018).

A utilização de antipsicóticos para tratar os sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DCL deve ser considerada apenas quando os sintomas são graves e ameaçadores. O uso deve ser extremamente cauteloso, visto que pacientes com DCL apresentam sensibilidade aumentada aos neurolépticos e são vulneráveis ao desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna. Ademais, a utilização desses medicamentos por pacientes demenciados está associada a um alto risco de surgimento de sintomas extrapiramidais, piora da cognição, quedas, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica e aumento na mortalidade (LEE *et al.*, 2019).

As evidências acerca da eficácia dos antipsicóticos em pacientes com DCL são limitadas e mais dados são necessários para justificar o uso, porém antipsicóticos atípicos em baixas doses são frequentemente empregues, sendo a quetiapina a mais utilizada (antipsicóticos típicos apresentam um risco maior de síndrome neuroléptica maligna e devem ser evitados) (LEE *et al.*, 2019; STINTON *et al.*, 2015).

2. Manejo não farmacológico idosos com demência

Os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis para demência possuem eficácia limitada, riscos e efeitos adversos consideráveis. Diante disso, os tratamentos não

farmacológicos podem desempenhar um papel no tratamento da demência, sendo fortemente recomendados em associação ao manejo farmacológico (NA *et al.*, 2019). As intervenções não farmacológicas são inseridas no tratamento de indivíduos demenciados com o intuito de conservar ou aprimorar a função cognitiva, o bem-estar, a qualidade de vida ou a habilidade de realizar as atividades de vida diária (AVD) e também reduzir os sintomas psicológicos e comportamentais (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

Dentre os diversos tratamentos não farmacológicos disponíveis, destaca-se a intervenção cognitiva, abordagem amplamente empregada em demência. No geral, a intervenção cognitiva é classificada em estimulação cognitiva, treinamento cognitivo e reabilitação cognitiva (ZUCHELLA *et al.*, 2018). A estimulação cognitiva engloba um conjunto de atividades destinadas ao aprimoramento geral do funcionamento cognitivo e social. Uma revisão sistemática indica que a estimulação cognitiva melhora consistentemente a função cognitiva, o bem-estar e a qualidade de vida auto relatados, a comunicação e a interação social em indivíduos com demência, enfatizando ainda que os benefícios da intervenção a longo prazo devem ser investigados (AGUIRRE *et al.*, 2013). A terapia de estimulação cognitiva, um método de estimulação cognitiva baseado em evidências bem estabelecido e estruturado (ZUCHELLA *et al.*, 2018), é recomendada pela diretriz NG97 de 2018 do NICE para promover cognição, independência e bem-estar em indivíduos com demência leve a moderada (NICE, 2018).

O treinamento cognitivo compreende a realização guiada de um conjunto de tarefas padrão, em diversos níveis de dificuldade (ajustados conforme a habilidade do paciente), de modo a aumentar ou manter funções cognitivas específicas (AGUIRRE *et al.*, 2013). Segundo Bahar-Fuchs *et al.* (2019), o treinamento cognitivo provavelmente se associa a efeitos positivos pequenos a moderados na cognição global e fluência semântica verbal ao fim do tratamento de pessoas com demência leve a demorada, sendo necessárias pesquisas futuras para reduzir os riscos de viés e estimar a extensão da retenção dos ganhos. A reabilitação cognitiva consiste em uma abordagem individualizada, direcionada à identificação e abordagem de objetivos funcionais do paciente pelos profissionais de saúde, juntamente à família, de modo a melhorar o desempenho cotidiano (AGUIRRE *et al.*, 2013). De acordo com Clare *et al.* (2019), a reabilitação cognitiva possibilita que indivíduos com demência em estágio inicial melhorem seu funcionamento diário em relação aos objetivos almejados.

Embora a terapia de estimulação cognitiva possua base em evidências, o pequeno número de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade associado às diferenças metodológicas (duração da intervenção, tipo de abordagem, gravidade da demência, etc.) entre os estudos, impedem qualquer conclusão definitiva sobre a eficácia de outras intervenções de estimulação cognitiva, treinamento cognitivo e reabilitação cognitiva (ZUCHELLA *et al.*, 2018).

Acerca da utilização do exercício em pacientes com demência, uma revisão sistemática e meta-análise (LI *et al.*, 2019), sugere que os programas de exercício podem desempenhar um papel benéfico na cognição e nas AVD em indivíduos demenciados, especialmente em pacientes com menos de 80 anos e quando comparados com os cuidados habituais. Uma outra revisão sistemática e meta-análise (CHUN-KIT *et al.*, 2020), concluiu que o exercício físico pode reduzir o declínio cognitivo global e diminuir os problemas comportamentais em pessoas com comprometimento cognitivo leve ou demência. Em ambas as revisões, as variações

metodológicas dos estudos (exercícios empregues, escalas avaliativas utilizadas, grau de demência, etc.) fomentam a realização de novas pesquisas para conferir uma verificação adicional aos resultados.

De acordo com o NICE (2018), a terapia ocupacional deve ser considerada para melhorar a função em indivíduos com demência leve a moderada. Conforme Bennett *et al.* (2019), a terapia ocupacional em casa pode ajudar a melhorar o desempenho nas AVD, reduzir comportamentos e sintomas psicológicos (exceto depressão e ansiedade), contribuir na melhora da qualidade de vida de indivíduos demenciados e também melhorar a qualidade de vida do cuidador familiar. Porém, novos estudos são necessários para determinar o tipo de terapia, o custo-benefício e também avaliar os efeitos de longo prazo e as contraindicações da terapia ocupacional em pacientes com demência.

Em função dos riscos e efeitos colaterais relacionados ao tratamento medicamentoso dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência, as intervenções não farmacológicas são sugeridas por diversas diretrizes como tratamento de primeira linha. O tratamento medicamentoso é indicado apenas em casos graves, devendo ser utilizados em adição ao manejo não farmacológico (DYER *et al.*, 2018).

Um grande número de intervenções não farmacológicas se destina ao tratamento dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência. Uma revisão sistemática (ABRAHA *et al.*, 2017) abordou diversas dessas intervenções, que foram categorizadas da seguinte forma: intervenções de estimulação sensorial (shiatsu, acupressão, aromaterapia, massagem, terapia de toque, terapia de luz, jardim sensorial, atividades hortícolas, musicoterapia, terapia de dança, terapia de estimulação multissensorial de Snoezelen e estimulação nervosa elétrica transcutânea); intervenções cognitivas orientadas para a emoção (estimulação cognitiva, terapia de reminiscência, terapia de validação e terapia de presença simulada); técnicas de gestão de comportamento (terapia comportamental ou cognitivo-comportamental, análise funcional de comportamento específico, estratégias de reforço comportamental individualizadas, etc.); intervenções multicomponentes e outras intervenções (exercícios e terapias assistidas por animais).

Abraha *et al.* (2017) concluíram que a musicoterapia e algumas técnicas de gerenciamento comportamental envolvendo intervenções orientadas ao cuidador e à equipe pareciam ser os tratamentos mais promissores. Afirmaram ainda que as evidências que sustentam a eficácia dessas intervenções são limitadas devido à baixa qualidade metodológica (variações em relação ao tamanho da amostra, taxonomia das intervenções, resultados avaliados e ferramentas utilizadas para avaliar os resultados).

Apesar de frequentemente empregados no tratamento da demência, as terapias não farmacológicas carecem de evidências mais robustas. Existem evidências dos efeitos estatisticamente significativos das terapias não farmacológicas em alguns desfechos, porém possuem problemas metodológicos consideráveis. Ensaios clínicos randomizados bem desenhados e com maior rigor metodológico são necessários para estabelecer evidências de qualidade (ZUCHELLA *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo farmacológico da demência é limitado por efeitos adversos e riscos, enquanto que o manejo não farmacológico é desprovido de evidências de qualidade. Assim, novas

pesquisas são necessárias para promover o desenvolvimento de novos medicamentos para tratar a síndrome e também para possibilitar conclusões mais firmes sobre a eficácia de diferentes tipos de tratamentos não farmacológicos para a população idosa.

QUESTÕES PARA REFLEXÃO

1. O Sistema Único de Saúde é capaz de ofertar eficazmente tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para idosos com demência?
2. Atualmente, há uma abordagem interprofissional e integral adequada ao idoso com demência em uso de medicamentos?
3. Como os profissionais de saúde evidenciam a relação entre de intervenções não farmacológicas combinadas ao tratamento farmacológico?

REFERÊNCIAS

ABRAHA, I., *et al.* Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ open*, v. 7, n. 3, 2017.

AGUIRRE, E. *et al.* Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, v. 12, n. 1, p. 253-262, 2013.

ALVES, J. E. D. Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo. *Revista Longeviver*, 2019.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*, v. 17, n. 3, p. 327-406, 2021.

ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, v. 322, n. 16, p. 1589-1599, 2019.

BAHAR-FUCHS, A. *et al.* (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, n. 3, 2019.

BATTLE, C. E. *et al.* Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2, 2021.

BENNETT, S. *et al.* Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, v. 9, n. 11, 2019.

BIRKS, J. S.; EVANS, J. G. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, 2015.

BOCCARDI, V. Population Ageing: The Need for a Care Revolution in a World 2.0. **Geriatrics (Basel, Switzerland)**, v. 4, n. 3, p. 47, 2019.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Alzheimer**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, 2020.

BURLÁ, C. *et al.* Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.

CHUN-KIT, L. *et al.* Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. **Journal of Physiotherapy**, v. 66, n. 1, p. 9-18, 2020.

CLARE, L. *et al.* Individual goal-oriented cognitive rehabilitation to improve everyday functioning for people with early-stage dementia: A multicentre randomised controlled trial (the GREAT trial). **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 709-721, 2019.

DYER, S. M. *et al.* An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **International Psychogeriatrics**, v. 30, n. 3, p. 295-309, 2018.

FINK, H. A. *et al.* Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. **Annals of Internal Medicine**, v. 172, n. 10, p. 656-668, 2020.

HAMPEL, H. *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, v. 141, n. 7, p. 1917-1933, 2018.

HERSHEY, L. A.; COLEMAN-JACKSON, R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. **Drugs Aging**, v. 36, n. 4, p. 309-319, 2019.

HOBERT, M. A. *et al.* Vaskulär bedingte Demenzen erkennen und behandeln. **Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie**, v. 53, n. 20, p. 687-698, 2020.

KAVIRAJAN, H.; SCHNEIDER, L. S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 9, p. 782-792, 2007.

LEE, G. *et al.* Clinical drug development for dementia with Lewy bodies: past and present. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 28, n. 11, p. 951-965, 2019.

LI, X., *et al.* Effectiveness of Exercise Programs on Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **BioMed Research International**, 2019.

MATSUNAGA, S. *et al.* Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders: A Meta-Analysis. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 2, 2015.

MAUST, D. T. *et al.* Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 5, p. 438-445, 2015.

NA, R. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Moderate to Severe Dementia. **Psychiatry investigation**, v. 16, n. 5, p. 325-335, 2019.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. **Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers**. NICE Guideline NG97, 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#pharmacological-interventions-for-dementia>.

NOUFI, P. *et al.* Use of Cholinesterase Inhibitors in Non-Alzheimer's Dementias. **Drugs & Aging**, v. 36, n. 8, p. 719-731, 2019.

OUTEIRO, T. F. *et al.* Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2019.

RALPH, S. J.; ESPINET, A. J. Increased all-cause mortality by antipsychotic drugs: updated review and meta-analysis in dementia and general mental health care. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 2, n. 1, p. 1-26, 2018.

SINHA, K. *et al.* Current status and future prospects of pathophysiology-based neuroprotective bdrugs for the treatment of vascular dementia. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 4, p. 793-799, 2020.

STINTON, C. *et al.* Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 8, p. 731-742, 2015.

VAZ, M., SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 887, 2020.

ZUCCHELLA, C. *et al.* The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 2018.

ZVĚŘOVÁ, M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. **Clinical Biochemistry**, v. 72, p. 3-6, 2019.