

ABORDAGENS INTEGRATIVAS E MULTIDIMENSIONAIS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

INTEGRATIVE AND MULTIDIMENSIONAL APPROACHES IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Davi Alves Ferreira¹ Laysa Maria Lacerda Oliveira Nascimento² João Henrique Menezes Fernandes³
Mateus Duarte Dumont de Matos⁴ Bianka Nascimento Lima⁵ Francisco Wallace Bezerra Salviano⁶
Maria do Socorro Vieira dos Santos⁷

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa complexa caracterizada pela deposição de placas amilóides extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e morte de células nervosas. Por ser uma doença progressiva e incurável, com perspectivas epidemiológicas globais cada vez mais negativas para as próximas décadas, a DA apresenta impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes e dos familiares/cuidadores. Nesse contexto, ganham destaque as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICs) e as abordagens multidisciplinares inovadoras com foco terapêutico. Este estudo objetiva discutir as evidências científicas publicadas na última década acerca das práticas integrativas e das abordagens multidimensionais relacionadas ao tratamento e à prevenção da Doença de Alzheimer, consoante a literatura. Trata-se de uma revisão integrativa a partir de artigos publicados entre 2010 e 2020 disponibilizados de forma gratuita nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo e Pubmed. A estratégia de busca utilizada foi a partir das palavras-chave: “Alzheimer”, “Integrative Practices” e “Multidimensional Approaches” associadas ao conector booleano AND. Posteriormente à pesquisa, os artigos foram submetidos a etapas seletivas para elegibilidade. Evidenciou-se que as abordagens complementares e multidimensionais em saúde são essenciais para retardar a progressão e minimizar os efeitos da DA contribuindo para o acompanhamento longitudinal e para a promoção do cuidado integral do ser humano que considera os aspectos físicos, emocionais, neurocognitivos e sociais não apenas dos pacientes, mas também dos familiares/cuidadores.

22

Palavras-chave: Alzheimer. Práticas Integrativas. Abordagens Multidimensionais.

Área Temática: Medicina

¹ Universidade Federal do Cariri Barbalha, Ceará.

² Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

³ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁴ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁵ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁶ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

⁷ Universidade Federal do Cariri, Barbalha, Ceará.

ABSTRACT: Alzheimer's Disease (AD) is a complex neurodegenerative disease characterized by the deposition of extracellular amyloid plaques, intracellular neurofibrillary tangles, and nerve cell death. As it is a progressive and incurable disease, with an increasingly negative global epidemiological outlook for the coming decades, AD has significant impacts on the quality of life of patients and family members/caregivers. In this context, Integrative and Complementary Health Practices (PICs) and innovative multidisciplinary approaches with a therapeutic focus gain prominence. This study aims to discuss the scientific evidence published in the last decade about integrative practices and multidimensional approaches related to the treatment and prevention of Alzheimer's Disease, according to the literature. This is an integrative review based on articles published between 2010 and 2020 available free of charge in the Virtual Health Library, Scielo and Pubmed databases. The search strategy used was based on the keywords: “Alzheimer”, “Integrative Practices” and “Multidimensional Approaches” associated with the Boolean connector AND. After the research, the articles were subjected to selective stages for eligibility. It was evident that complementary and multidimensional health approaches are essential to delay the progression and minimize the effects of AD, contributing to longitudinal monitoring and promoting comprehensive care for human beings that considers the physical, emotional, neurocognitive and social aspects not only for patients, but also for family members/caregivers.

Keywords: Alzheimer's. Integrative Practices. Multidimensional Approaches.

INTRODUÇÃO

23

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia progressiva e neurodegenerativa, mais frequentemente associada à idade, que compromete o sistema nervoso central (SNC) e afeta as funções cognitivas. Isso ocorre devido ao depósito de placas β -amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares no neurônio, contendo a proteína tau. Além das condições neurodegenerativas, ocorrem alterações cerebrovasculares, que levam a perda da homeostase sináptica. Já as disfunções nas vias de depuração endossomal/lisossomal estão relacionadas nos importantes papéis das proteínas $A\beta$ e tau (Knopman *et al.*, 2021).

Epidemiologicamente, a DA apresenta grande relevância e significativo impacto social, sendo a principal causa de comprometimento cognitivo ou demência em indivíduos com mais de 65 anos. Além disso, com o aumento da longevidade, é prevista uma pandemia de comprometimento cognitivo leve, DA e demência associado à DA; calcula-se que, até 2050, o número de casos globais de DA mais do que triplique. (Atri, 2019; Prince *et al.*, 2015).

A DA é a forma mais comum de demência, impactando a memória, a linguagem e a percepção do mundo e provocando alterações comportamentais, na personalidade e no humor. No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos

casos são diagnosticados anualmente (Brasil, 2021).

Com perspectivas epidemiológicas sobre a doença de Alzheimer ainda mais pessimistas para as próximas décadas, esse cenário sugere o imenso impacto socioeconômico da DA em todas as partes envolvidas: pacientes, cuidadores, sistemas de saúde e, indiretamente, a economia. Assim, estratégias para reduzir a carga emocional e financeira global da DA são de grande importância (Khatami, 2020).

Nesse contexto, ganham destaque as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICs), expressão difundida desde a aprovação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), em 2006, que considera a promoção da saúde como uma concepção ampla do processo saúde-doença e de seus determinantes. A promoção da saúde faz parte de um campo de propostas, ideias e práticas, crescentes na saúde pública, e propõe a articulação de saberes técnicos e populares e a mobilização de recursos institucionais e comunitários, públicos e privados, para seu enfrentamento e resolução. A inserção das práticas integrativas e complementares no SUS configura uma ação de ampliação de acesso e qualificação dos serviços, na tentativa de envolver a integralidade da atenção à saúde da população (Lima; Silva; Tesser, 2014).

Desse modo, este estudo objetivou discutir a presença de métodos preventivos e terapêuticos baseados em práticas integrativas e abordagens multidimensionais em saúde, quanto ao cuidado longitudinal e ao tratamento complementar da DA, sob uma perspectiva aplicável às ações de promoção e prevenção em saúde, de acordo com a literatura.

24

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa realizado a partir da seleção de artigos indexados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e PubMed. O método utilizado neste estudo apresenta adaptação às referências metodológicas da declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A estratégia de busca utilizada foi a partir das palavras-chave: “Alzheimer”, “Integrative Practices” e “Multidimensional Approaches” associados ao operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão para o estudo compõem-se em artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020 nos idiomas: português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra. A busca e a seleção dos artigos ocorreu no período de setembro a novembro de 2023 por três revisores independentes. Para a realização do processo de triagem dos artigos, foi utilizada a plataforma Rayyan, um gerenciador inteligente de referências bibliográficas de livre acesso.

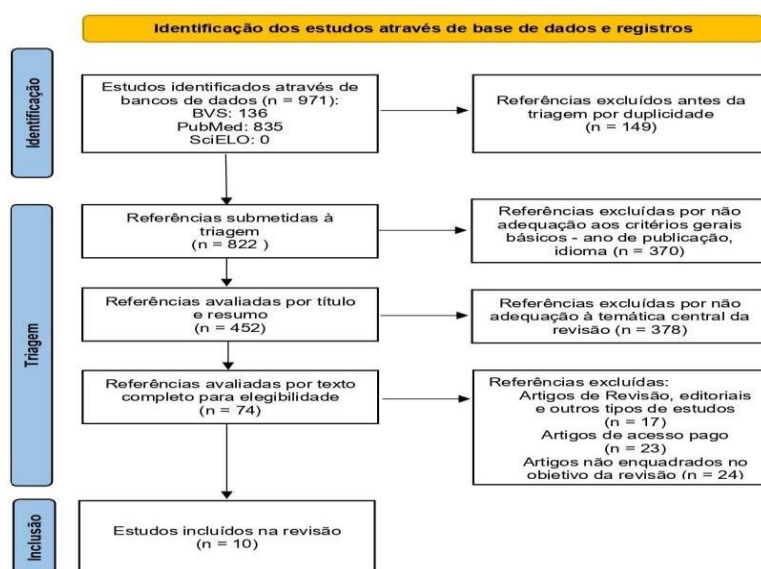
Além disso, outros critérios de inclusão foram definidos para a elaboração deste estudo: artigos originais acerca da temática determinada; abordagem de discussões relacionadas ao objetivo e tema central desta revisão; livre acesso aos artigos na íntegra. Os artigos encontrados durante a pesquisa nos bancos de dados foram previamente lidos na íntegra e selecionados com o auxílio do Rayyan conforme o atendimento aos critérios pré-estabelecidos.

RESULTADOS

Foram encontrados 971 artigos nos bancos de dados pesquisados, dos quais 149 foram excluídos pelo critério de duplicidade. Em seguida, do total de referências submetidas à triagem, 370 registros foram excluídos por não adequação ao ano de publicação e aos idiomas utilizados como critério, enquanto outros 378 não correspondiam à temática central da revisão. Desse modo, 74 publicações foram submetidas a um processo seletivo minucioso para elegibilidade, dos quais 10 se adequaram a todos os critérios de inclusão de acordo com a proposta e temática central do estudo.

Os resultados do protocolo de busca são apresentados na Figura 1 pelo fluxograma de pesquisa alinhado à metodologia prisma.

Figura 1 - Diagrama de fluxo de pesquisa baseado na metodologia PRISMA 2020



Fonte: Autoria Própria (2023).

A partir dos artigos selecionados, elaborou-se uma síntese com as principais informações e resultados dos estudos (Tabela 1).

Tabela - 1. Caracterização dos artigos selecionados para a discussão feita com base na literatura

Autor e Ano	País	Amostra	Principais achados
Pruneti, Innocenti, Cammisuli, 2018.	Itália	Participaram 21 pacientes ambulatoriais com provável DA.	Pacientes com DA precoce evidenciaram uma tendência a negar sintomas de ansiedade, depressão e somáticos. Apresentam também hipocondria, resultando em maior nível de ansiedade e depressão. A redução da vivacidade e da autossuficiência podem influenciar a intensidade de tais sintomas.
Richters <i>et al</i> , 2018	Holanda	Incluiu 13 redes de profissionais de cuidados primários que consistiam em uma mediana de nove profissionais (variação de 5 a 22).	A DementiaNet pareceu ser eficaz para realizar a transição para cuidados baseados em rede, melhorar a colaboração multidisciplinar e melhorar a qualidade dos cuidados de demência.
Khanna <i>et al</i> , 2018	Alemanha	Utilizou-se dados clínicos (incluindo medidas neuropsicológicas) de cerca de 900 indivíduos com deficiência cognitiva normal e leve.	Confirmou-se o impacto significativo do diagnóstico inicial (cognitivamente normal, leve, em estágio inicial ou tardio) para as previsões e possibilitou estratificar os pacientes em grupos de alto e baixo risco. Além da inclusão de pontuações de avaliação neuropsicológica, idade e predisposição genética, que contribuíram com 22% de influência cumulativa e outros fatores.
Ilha <i>et al</i> , 2017	Brasil	13 familiares/ cuidadores de idosos participantes do Grupo de Assistência Multidisciplinar Integrada aos Cuidadores de Pessoas com a DA de uma instituição universitária do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.	O Grupo atuou como tecnologia associada à qualidade de vida dos idosos ((geron)tecnologia) de cuidado e educação para o cuidado em que o conhecimento é construído e aplicado na prática, apoiando os transtornos vivenciados e melhorando a qualidade do cuidado prestado aos idosos com DA. Os familiares/cuidadores apontaram como contribuições do grupo a educação, o cuidado, a socialização e a troca de experiências e conhecimentos entre os participantes.
Gaugler, Reese, Tanler, 2016	Estados Unidos	Conselho Consultivo Comunitário composto de 29 membros.	O "Care to Plan" (CtP) mostrou-se simples e de fácil compreensão; layout visual simplificado facilitava a utilidade e as recomendações individualizadas podiam satisfazer as necessidades dos utilizadores. Ao descrever, identificar e priorizar o apoio, o CtP poderia ajudar a melhorar o processo de planejamento de cuidados para cuidadores de demência.
Baglio <i>et al</i> , 2015	Itália	Foram recrutadas 60 pacientes com DA em estágio leve a moderado.	Foram observadas efeitos significativos na melhoria do estado cognitivo-comportamental dos pacientes com DA, restaurando o funcionamento neural.
Serdà I Ferrer, Del Valle, 2014	Espanha	64 participantes com DA selecionados aleatoriamente com base em registros clínicos.	O Programa de Reabilitação mostrou-se como uma terapia complementar eficaz na melhoria da aptidão física e da qualidade de vida dos participantes com DA de fase leve a moderada, embora nenhum efeito foi observado na capacidade cognitiva.

White <i>et al</i> , 2014	Estados Unidos	Três mulheres com idades entre 89 e 95 anos com DA moderada que residiam em uma unidade de vida assistida.	Foram observadas melhorias no desempenho de medidas objetivas de equilíbrio em todos os pacientes. A viabilidade de aplicação do paradigma de aprendizagem sem erros no manejo fisioterapêutico mostrou-se limitada, sendo necessárias mais pesquisas dessa e de outras estratégias de reabilitação que facilitem a aprendizagem implícita de habilidades de mobilidade em pacientes com DA.
Meng <i>et al</i> , 2014	China	Células PC12 de feocromocitoma de rato.	Demonstrou-se o potente efeito farmacológico sinérgico do SAHA com o flavonóide natural curcumina na lesão neuronal induzida por placas beta-amilóides (A β) em células PC12 ao melhorar a viabilidade neuronal e restaurar a integridade estrutural das células neuronais danificadas pelo tratamento com A β .
Soininen <i>et al</i> , 2012	Finlândia	Participaram aproximadamente 400 pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL) para serem acompanhadas durante 4 anos.	Para um subconjunto de pacientes da coorte de teste, a ferramenta foi capaz de prever a conversão para DA com uma precisão de 93,6%. A ferramenta de software desenvolvida neste estudo fornece informações objetivas para detecção precoce e previsão de DA com base em visualizações interpretáveis de dados clínicos e biomarcadores do paciente.

Fonte: Autoria Própria (2023)

DISCUSSÃO

27

1. Fatores de Prevenção

Os trabalhos de Meng *et al.* (2014) analisaram a combinação terapêutica de dois neuroprotetores sinérgicos como tratamento alternativo para a DA. Estudos recentes demonstram o papel crucial da acetilação das histonas e da metilação do DNA no início da DA, com destaque para a atuação do inibidor de histonas desacetilases SAHA na regulação dos níveis de acetilação das histonas, sendo um alvo terapêutico comprovadamente benéfico na melhora da memória e da cognição, apesar da sua baixa seletividade.

Os resultados dos estudos de Meng *et al.* (2014) validaram a existência de um potente efeito de neuroproteção sinérgica a partir da combinação com o flavonóide natural curcumina na lesão neuronal induzida por placas beta-amilóides (A β) em células PC12. Tendo em vista a disponibilidade comercial de ambos, essa proposta de estratégia terapêutica medicamentosa sinérgica para o tratamento da DA mostra-se acessível, fornecendo um caminho racional para a implementação da SAHA no tratamento seletivo da DA no contexto clínico atual.

Conforme Khanna *et al.* (2018) e Pruneti, Innocenti, Cammisuli (2018), faz-se necessário compreender a relação dos sintomas comportamentais, aspectos de bem-estar e estilos de vida

com os dados genéticos, neuroimagéticos e clínicos para prever e planejar o tratamento da DA. Com base nos trabalhos de Khanna *et al.* (2018), associado ao declínio cognitivo, uma série de manifestações psicológicas e comportamentais da DA são induzidas ainda no início da doença por uma complexa interação de fatores psicológicos, sociais e biológicos, que antecedem a manifestação de sintomas comportamentais durante o seu curso.

Os estudos de Pruneti, Innocenti e Cammisuli (2018), por sua vez, confirmam a necessidade da análise multidimensional do paciente para o diagnóstico inicial do comprometimento cognitivo e da estratificação precoce dos pacientes. Ainda conforme os estudos de Khanna *et al.* (2018), mostra-se a necessidade de uma abordagem clínica integral e não apenas neuropsicológica padronizada na detecção da DA precoce, com o objetivo de desenvolver um plano completo de tratamento e reabilitação, melhorar as diretrizes da prática clínica sobre a detecção e gestão da demência, e apoiar os familiares e cuidadores.

Outrossim, destacam-se os trabalhos realizados por Soininen *et al.* (2012) a partir do desenvolvimento de um software de alta precisão que tem se mostrado fundamental para a integração de informações clínicas e biomarcadores do paciente capaz de prever, associado a outros mecanismos como a entrevista com o paciente e familiares, e detectar precocemente a DA. Ferramentas como essa são essenciais para a redução de erros de diagnósticos clínicos enquanto prática integrativa de prevenção da DA.

2. Abordagens terapêuticas não farmacológicas para o paciente

Apesar de que o manejo fisioterapêutico de indivíduos com DA e limitações de mobilidade é complicado pela progressão de deficiências cognitivas, que reduz a capacidade de aprendizagem explícita, as aplicações de White *et al.* (2014) revelaram o melhor desempenho de pacientes com DA em medidas objetivas de equilíbrio a partir de técnicas de aprendizagem implícitas, como a Aprendizagem sem erros e a Repetição espaçada. Pesquisas anteriores sugerem que os indivíduos com DA podem aprender melhor sob condições que facilitam o uso do sistema de memória implícita, por meio da prática recorrente de uma tarefa sem a necessidade do uso cognitivo para desempenhá-las.

Os trabalhos de Baglio *et al.* (2015) mostraram ser útil a aplicação de abordagens terapêuticas não farmacológicas multidimensionais para pessoas com DA baseado em estimulação cognitiva, atividades recreativas-ocupacionais e exercícios físico-psicomotores na melhora da cognição e na redução dos sintomas comportamentais e psicológicos. Os resultados obtidos mostraram-se de acordo com outros estudos não farmacológicos que, além disso,

ressaltaram melhoras significativas na qualidade de vida dos pacientes com demência e redução da comunicação negativa. Os achados observados por Baglio *et al.* (2015) apoiam a

noção de que mesmo o cérebro com DA ainda possui recursos de plasticidade e pode reagir a estímulos ambientais positivos.

Richters *et al.* (2018) avaliaram os méritos do DementiaNet, uma inovação de cuidados primários baseada em rede para pacientes com demência residentes na comunidade. Estudos anteriores mostraram que os programas destinados a aspectos únicos dos cuidados mostraram-se inefetivos no sistema de cuidados; por outro lado, a colaboração multidisciplinar, a comunicação e a coordenação dos cuidados por meio do DementiaNet permitiu-lhes ter um impacto benéfico nos cuidados primários, resultando em aumento dos diagnósticos precoces e melhor coordenação dos serviços de cuidados centrado na pessoa.

De acordo com Soininen *et al.* (2012), o conhecimento sobre a DA está a aumentar a um ritmo nunca antes visto, com métodos de aquisição de dados médicos e procedimentos de diagnóstico evoluindo com as descobertas. Os Sistemas de Apoio à Decisão Diagnóstica (DDSSs) têm o potencial de ajudar a gerenciar decisões diagnósticas complexas, como a DA. O DDSS desenvolvido permite aos médicos fazer observações a partir de todos os dados disponíveis simultaneamente e fornece informações objetivas e baseadas em evidências sobre o estado do paciente para melhorar a precisão e a confiança no diagnóstico de DA.

2. Tratamentos multidisciplinares para os familiares/cuidadores

Os estudos de Ilha *et al.* (2017) apresentam os resultados qualitativos positivos das ações do Grupo de Atenção Multidisciplinar Integrada aos Cuidadores de Pacientes com Doença de Alzheimer (AMICA) no desenvolvimento de um suporte integral aos cuidadores, discutindo questões do seu cotidiano relacionadas à DA, por meio da construção de conhecimentos entre familiares/cuidadores, professores e estudantes das áreas de saúde/humanas. Familiares/cuidadores relataram os benefícios do Grupo de forma a facilitar a compreensão dos transtornos gerados pela doença e a desenvolver formas de conviver com os idosos com DA; ao passo que são inspirados para o autocuidado.

Para compreender a complexidade do fenômeno ordem-desordem-(re)organização vivenciado pelas famílias que convivem com um idoso com DA é necessário considerar o significado de ser um familiar/cuidador inserido em um contexto complexo por suas relações e interações, além de serem expostos à ordem, desordem e caos. É necessário ampliar o foco para além da doença e adentrar em novos paradigmas para aprender o significado do processo de

adoecimento de forma multidimensional (Ilha *et al.*, 2017).

complexas. Nesse contexto, Gaugler, Reese e Tanler (2016) buscaram desenvolver e testar a viabilidade do “Care to Plan” (CtP), um recurso online para cuidadores de demência que gera recomendações de apoio personalizadas. A forte viabilidade e utilidade do CtP sugere uma aplicação ampla desta ferramenta online para apoiar os cuidadores de demências.

CONCLUSÃO

As práticas integrativas e as abordagens multidimensionais no tratamento e na prevenção da DA apresentam uma visão ampliada acerca do processo saúde-doença, contribuindo para o acompanhamento longitudinal e a promoção do cuidado integral humano. Essa abordagem considera os aspectos físicos, emocionais, neurocognitivos, mentais e sociais não só dos pacientes, mas também dos familiares/cuidadores enquanto parte fundamental do processo do cuidado em saúde. Desse modo, é essencial que abordagens complementares e multidimensionais, cientificamente evidenciadas neste estudo de revisão, sejam rotineiramente adotadas na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATRI, Alireza. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. **Medical Clinics of North America**. 2019 Mar;103(2):263-293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009. PMID: 30704681.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – Setembro, Mês Mundial do Alzheimer, 2021**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/>>.

BAGLIO, F.; Griffanti, L.; Saibene, FL.; Ricci, C.; Alberoni, M.; Critelli, R.; Villanelli, F.; Fioravanti, R.; Mantovani, F.; D'amico, A.; Cabinio, M.; Preti, MG.; Nemni, R.; Farina, E. Multistimulation group therapy in Alzheimer's disease promotes changes in brain functioning. **Neurorehabil Neural Repair**. 2015 Jan;29(1):13-24. doi: 10.1177/1545968314532833. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24788581.

GAUGLER, JE.; Reese M.; Tanler R. Care to Plan: An Online Tool That Offers Tailored Support to Dementia Caregivers. **The Gerontologist**. 2016 Dec;56(6):1161-1174. doi: 10.1093/geront/gnv150. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26603183; PMCID: PMC5181391.

ILHA, S.; Santos, SSC.; Backes, DS.; Barros, E JL.; Pelzer, MT.; Costenaro, RGS. Complex educational and care (geron)technology for elderly individuals/families experiencing Alzheimer's disease. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 2017 Jul-Aug;70(4):726-732. English, Portuguese. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0687>.

M. Challenges of Integrative Disease Modeling in Alzheimer's Disease.

Frontiers in Molecular Biosciences. 2020 Jan 14;6:158. doi: 10.3389/fmolb.2019.00158. PMID: 31993440; PMCID: PMC6971060.

KHANNA, S.; Domingo-Fernández, D.; Iyappan, A. *et al.* Using Multi-Scale Genetic, Neuroimaging and Clinical Data for Predicting Alzheimer's Disease and Reconstruction of Relevant Biological Mechanisms. **Scientific Reports** 8, 11173 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29433-3>.

KNOPMAN, DS.; Amieva, H.; Petersen, RC.; Chételat, G.; Holtzman, DM.; Hyman, BT.; Nixon, RA.; Jones, DT. Alzheimer disease. **Nature Review Disease Primers**. 2021; 7:33. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>. Acesso: 04. Set. 2023.

LIMA, Karla Morais Seabra Vieira; Silva, Kênia Lara; Tesser, Charles Dalcanale. Práticas integrativas e complementares e relação com promoção da saúde: experiência de um serviço municipal de saúde. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, [s.l.], v. 18, n. 49, p.261- 272, 10 mar. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/1807-57622013.0133>. Acesso em: 05. Set. 2023.

MENG, J.; Li, Y.; Camarillo, C.; Yao, Y.; Zhang, Y.; Xu, C.; Jiang, L. The anti-tumor histone deacetylase inhibitor SAHA and the natural flavonoid curcumin exhibit synergistic neuroprotection against amyloid-beta toxicity. **PLoS One**. 2014 Jan 7;9(1):e85570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085570>.

PRINCE, M.; Wimo, A.; Guerchet, M.; Ali, GC.; Wu, YT.; Prina, M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. **Alzheimer's Disease International**, 2015. Revised 25 February 2019. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>. Acesso em: 01. Out. 2023.

PRUNETI, C.; Innocenti, A.; Cammisuli, DM. Multidimensional approach usefulness in early Alzheimer's disease: Advances in clinical practice. **Acta Biomed**. 2018 Mar 5;89(1):79-86. <https://doi.org/10.23750%2Fabm.v89i1.6579>.

RICHTERS, A.; Nieuwboer, MS.; Olde Rikkert, MGM.; Melis, RJF.; Perry, M.; A van der Marck, MA. Longitudinal multiple case study on effectiveness of network-based dementia care towards more integration, quality of care, and collaboration in primary care. **PLoS One**. 2018 Jun 27;13(6):e0198811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198811>.

SERDÀ I FERRER, BC.; Del Valle, A. A rehabilitation program for Alzheimer's disease. **Journal Nursing Research**. 2014 Sep;22(3):192-9. <https://doi.org/10.1097/jnr.000000000000046> .

SOININEN, H.; Mattila, J.; Koikkalainen, J.; Van Gils, M.; Hviid Simonsen, A.; Waldemar, G.; Rueckert, D.; Thurfjell, L.; Lötjönen, J. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Software tool for improved prediction of Alzheimer's disease. **Neuro-degenerative Diseases**. 2012;10(1-4):149-52. <https://doi.org/10.1159%2F000332600>.

WHITE, L.; Ford, MP.; Brown, CJ.; Peel, C.; Triebel, KL. Facilitating the use of implicit memory and learning in the physical therapy management of individuals with Alzheimer disease: a case series. **Journal of Geriatric Physical Therapy**. 2014 Jan-Mar;37(1):35-44. <https://doi.org/10.1519/jpt.0b013e3182862d2c>.