

Artigo principal

O que dizem as evidências sobre a efetividade e a segurança do tratamento medicamentoso em pacientes idosos com doença de Alzheimer?

Tânia Regina Ferreira^a
Cecília Torqueti de Barros^b
Luciane Cruz Lopes^c
Cristiane de Cássia Bergamaschi^c

Introdução

As demências envolvem diversas alterações neurológicas relacionadas principalmente com o processo de envelhecimento, caracterizadas pela perda de memória e comprometimento cognitivo, sendo que a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum e corresponde a 50%-70% do total de casos¹. Além da idade avançada,^{2,3} existem outros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença, entre eles o histórico familiar⁴, a genética^{5,6}, a síndrome de Down⁷, as doenças cerebrovasculares⁸ e as hiperlipidemias⁸.

Bengt *et al.* (2016)¹ observaram que a idade avançada aumenta consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento de demências. Não existe, até o momento, um tratamento medicamentoso totalmente efetivo e seguro, mas sabe-se que alguns dos fatores de risco são modificáveis e, quando tratados adequadamente, podem retardar o curso da doença e, até mesmo, a internação em instituições de saúde especializadas⁹. Estas observações têm levado países desenvolvidos, como a Irlanda, onde se tem a proje-

ção do envelhecimento da população, a criar programas de saúde cuja ação prioritária é a “melhor sensibilização e compreensão” da demência, com o objetivo de melhorar o conhecimento e desenvolver ações que promovam a saúde do cérebro^{10,11}.

A DA é diagnosticada por meio de avaliação comportamental, neuroimagem e investigações laboratoriais¹². Trata-se de uma doença neurodegenerativa crônica que pode estar associada a outras formas, tais como a vascular (demência de tipo mista). Os sinais e sintomas são perda de memória, comprometimento das atividades diárias e comprometimento neurológico. A definição de gravidade varia de acordo com o país, mas a categorização comumente utilizada é a classificação em graus leve, moderado ou grave, de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM)^{8,13,14}.

Em torno de 7,2 milhões de pessoas na Europa e 3,1 milhões na América do Norte padecem de DA de grau leve a grave e, até 2050, considerando-se o envelhecimento populacional, projeta-se que serão 16,5 milhões na Europa e 8,9 milhões na América do Norte¹⁵.

- Professora do Curso de Graduação da Universidade de Sorocaba e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba – SP.
- Aluna do Curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba – SP.
- Professora do Curso de Graduação da Universidade de Sorocaba e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba – SP.

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz), estima-se que há cerca de 1,2 milhão de possíveis casos no Brasil, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Mundialmente, infere-se que existam cerca de 35,6 milhões de pessoas com a doença¹⁶. Dois estudos brasileiros mostraram que a prevalência da DA varia de uma região para outra, sendo que, na cidade de São Paulo, foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano e, no Rio Grande do Sul, 14,8 por 1.000 pessoas/ano^{17,18}.

Desde 2002, o tratamento para a DA tem sido financiado pelo sistema público de saúde brasileiro e, atualmente, está contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)¹⁹. Para tanto, o Ministério da Saúde desenvolveu Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a DA, sendo a última versão datada de 2013, os quais sugerem os tratamentos medicamentosos e não medicamentosos com o maior grau de evidência de benefício para esta doença¹⁹.

A confirmação do diagnóstico da DA causa um impacto negativo muito forte no paciente e em sua família, sendo necessário que os mesmos estejam esclarecidos sobre a doença, sua evolução e tratamentos recomendados, e recebam o suporte necessário da equipe de saúde^{18,19}. O tratamento deve ser individualizado e requer, além do uso de medicamentos, uma abordagem multiprofissional com ênfase em alterações comportamentais e psicológicas^{8,16}.

Neste artigo, faremos uma breve abordagem sobre as evidências disponíveis a respeito da efetividade e, principalmente, de aspectos relacionados à segurança do tratamento medicamentoso da DA em idosos.

Efetividade do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer

As intervenções farmacológicas na doença objetivam três pontos: a prevenção do início da demência, o tratamento dos sinais e sintomas, e o atraso na progressão da doença¹². Os medicamentos utilizados não prolongam a vida ou curam a doença mas, na maioria dos casos, promovem melhora nos sinais e sintomas, sobretudo durante o primeiro e segundo anos da doença.

As diretrizes nacionais¹⁹, assim como as internacionais^{8,10-12,20}, recomendam, como tratamento de primeira linha, o uso dos inibidores da colinesterase: donepezila, galantamina e rivastigmina (Quadro 1). O mecanismo de ação destes medicamentos consiste em inibir a ação da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina, neurotransmissor relacionado à função de memória. Segundo estas diretrizes, os três medicamentos citados apresentam efetividade similar para o tratamento da DA leve a moderada, em relação à melhora dos resultados cognitivos, atividades de vida diária e comportamentais, mas variam consideravelmente em termos de seu perfil de eventos adversos^{8,21}.

Quadro 1. Fármacos principais para o tratamento da doença de Alzheimer.

Medicamentos	Formas farmacêuticas e concentrações	Via de administração	Doses recomendadas
Donepezila	Comprimidos revestidos e de desintegração oral: 5 mg e 10 mg.	Via oral	5mg/1 vez ao dia (por 4 semanas); em seguida, 5 mg a 10 mg, 1 vez ao dia.
Rivastigmina	Adesivo transdérmico: 4,5 mg/dia (9 mg/5 cm ²) e 9,5 mg/dia (18 mg/10 cm ²). Cápsulas: 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg e 6 mg. Solução: 2 mg/mL.	Via oral e transdérmica	Via oral: iniciar com 1,5 mg, 2 vezes ao dia (durante 2 semanas); se bem tolerado, pode ser aumentado para 3 mg, 2 vezes ao dia; 4,5 mg, 2 vezes ao dia e 6 mg, 2 vezes ao dia. Via transdérmica: iniciar com 4,5 mg, 1 vez ao dia (por 4 semanas), e, após, passar para 9,5 mg, 1 vez ao dia.
Galantamina	Cápsula de liberação prolongada 8 mg, 16 mg e 24 mg. Solução: 4 mg/mL. Comprimidos revestidos 4, 8 e 12mg.	Via oral	Iniciar com 4 mg, 2 vezes ao dia ou 8 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada, após o mínimo de 4 semanas, para 8 mg, 2 vezes ao dia (comprimidos e solução oral) ou 16 mg, 1 vez ao dia (para cápsulas de liberação prolongada).

Fonte: *Alzheimer dementia*. Dynamed. Portal Saúde Baseada em Evidências. Disponível em: <<http://www.psbe.ufrn.br/>>²²

A memantina também pode ser usada, em monoterapia ou em combinação com os inibidores da colinesterase, para a DA de moderada a grave, porém as evidências são insuficientes para apoiar sua efetividade na DA de grau leve a moderado^{20,22}. O uso do *Ginkgo biloba*, selegelina, testosterona, vitamina E, estrogênios e anti-inflamatórios não esteroides ainda é bastante questionado quanto às evidências de benefício²⁰. Outros estudos demonstraram que o Huperzine A (alcaloide da *Huperzia serrata*), também inibidor da colinesterase, parece melhorar a função cog-

nitiva e as atividades diárias dos pacientes, sem aumentar as reações adversas;²² porém, é importante destacar que estas evidências foram apoiadas em trabalhos com alto risco de viés^{23,24,25}.

O tratamento com inibidores da acetilcolinesterase é tido como de primeira linha, porém, o aparecimento de outras situações clínicas juntamente com a DA pode criar a necessidade de combinação com outros medicamentos, que atuarão como adjuvantes do tratamento. Estas situações estão representadas no Quadro 2⁸.

Quadro 2. Medicamentos e intervenções adjuvantes para o tratamento da doença de Alzheimer.

Situações clínicas	Intervenções
Depressão	Primeira linha: sertralina, citalopram e escitalopram Segunda linha: mirtazapina e trazodona
Psicoses	Primeira linha: risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol Segunda linha: haloperidol e ziprazidona
Insônia	Primeira linha: higiene do sono Segunda linha: trazodona
Manejo de sintomas comportamentais e psicológicos	Primeira linha: psicoterapia comportamental Segunda linha: carbamazepina, lorazepam, trazodona e memantina

Fonte: BMJ Best Practice. *Alzheimer's dementia*. The right clinical information, right where it's needed⁸.

A diretriz americana *Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*²⁶, de 2014, fornece algumas considerações sobre a efetivi-

dade dos tratamentos utilizados para a DA, com ênfase no tratamento medicamentoso dos sinais e sintomas cognitivos e comportamentais, destacados no Quadro 3.

Quadro 3. Considerações sobre a efetividade dos tratamentos utilizados para a doença de Alzheimer, segundo *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*. American Medical Directors. 2014²⁶.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DOS SINAIS E SINTOMAS COGNITIVOS

Há evidências quanto à efetividade moderada dos anticolinesterásicos para a DA leve a moderada.

Há modestos benefícios clínicos no uso da memantina na DA moderada a grave.

Há evidências quanto à modesta efetividade no uso de memantina para o tratamento dos sinais e sintomas de graus moderado a grave da doença, mas nenhuma evidência disponível da sua associação com os inibidores da acetilcolinesterase.

As evidências disponíveis não demonstraram benefícios clínicos significantes com o uso de donepezila em doses altas. Doses altas de rivastigmina sob a forma farmacêutica de *patch* transdérmico podem estar associadas a um benefício maior, levando-se em consideração a redução das reações adversas gastrointestinais e a maior adesão ao tratamento pelo paciente.

As evidências demonstram que ocorrem inúmeros eventos adversos com a utilização dos anticolinesterásicos por longos períodos de tempo, entre eles: anorexia, perda de peso, quedas, fraturas de quadril, síncope, bradicardia, aumento do uso de marca-passo cardíaco.

Não há evidências de benefício no uso de outros medicamentos para a prevenção e o tratamento dos sintomas cognitivos da DA.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DOS SINAIS E SINTOMAS COMPORTAMENTAIS

As evidências indicam pouco benefício no uso de antipsicótico para o tratamento de psicoses e agitações em pacientes com demência.

Evidências sugerem benefício do uso *off label* do citalopram para o tratamento da agitação, porém, este deve ser restrito devido às suas reações adversas, a exemplo das cognitivas e cardíacas.

Evidências indicam que, em muitos pacientes com DA, os antipsicóticos podem ser reduzidos gradativamente, sem que ocorram sinais de abstinência ou retorno das alterações comportamentais.

Não há benefício significativo na melhora dos distúrbios comportamentais quando são associados anticolinesterásicos e memantina.

Não há evidência conclusiva sobre o benefício do uso de antidepressivos em pacientes com DA e depressão.

Não há evidências conclusivas sobre os benefícios no uso de psicoestimulantes no caso de apatia grave em pacientes com demência.

Fonte: *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*. American Medical Directors. 2014²⁶

Segurança do tratamento medicamentoso para a DA em idosos

A polimedicação é comum em idosos, elevando os riscos de problemas relacionados ao uso de medicamentos, tais como interações medicamentosas, reações adversas e

intoxicações. Os inibidores da acetilcolinesterase, apesar de apresentarem resultados clínicos modestos, ainda são a melhor opção de tratamento¹⁹. Desta forma, conhecer dados a respeito da segurança associada ao uso de tais medicamentos pode contribuir na tomada de decisão pelo clínico^{27, 28, 29}.

O estudo francês PIEMA (2011) avaliou a prevalência da iatrogenia medicamentosa em pacientes com DA ou com algum tipo de síndrome demencial. Foram avaliados dados procedentes de 1.332 idosos, que utilizavam 7.239 medicamentos, com uma média de uso de 5,5 medicamentos/paciente com DA, sendo que 61,3% destes pacientes usavam mais do que cinco medicamentos e 66,4% dos pacientes com demência eram tratados com os inibidores da colinesterase e memantina³⁰.

A prevalência de ocorrência de pelo menos um evento adverso nesta população, independentemente da sua gravidade, foi de 5,03% (IC 95%: 3,86%-6,20%). Três classes farmacoterapêuticas representaram 77,7% dos medicamentos consumidos pelos idosos e foram responsáveis por inúmeros eventos adversos classificáveis como evitáveis ou potencialmente evitáveis, sendo elas: 33,8% eram do sistema nervoso central (psicolépticos, psicoanalépticos, analgésicos opioides, não opioides e anti-epilépticos); 23,3% do sistema cardiovascular, e 20,6% das vias digestivas e metabólicas (laxantes, antiácidos, antidiabéticos e anticoagulantes)³⁰.

Confrontando os medicamentos encontrados no estudo PIEMA com aqueles considerados inadequados para o idoso segundo o critério BEERS³¹, muitos deles já deveriam ser evitados para uso nesta população, pois podem desencadear graves reações adversas, que vão desde o agravamento do quadro clínico da DA (a exemplo dos medicamentos prometazina, imipramina,

amitriptilina, haloperidol, diazepam, metoclopramida, dexclorfeniramina, escopolamina, carisoprodol, ciclobenzaprina, fenobarbital, olanzapina, risperidona e outros) a quadros hemorrágicos, intoxicações, arritmias, hipotensão ortostática, isquemia do miocárdio, sedação, acidente vascular cerebral e óbito³¹.

Desde 1978, o *Monitoring Uppsala Center*³² mantém o *VigiBase*³³, um programa internacional de monitoramento do perfil de segurança de medicamentos. O banco de dados conta com mais de 10 milhões de registros provenientes dos 110 países membros, referentes à segurança, predominantemente da fase pós-comercialização dos medicamentos.

O *VigiAccess* é uma interface do *VigiBase*, onde podem ser encontrados dados estatísticos sobre notificações de suspeitas de reações adversas ou notificações de segurança de caso individual, procedentes dos 110 países membros do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, e que envolvem mais de 100 mil medicamentos diferentes³³.

A Tabela 1 contém dados dos últimos 40 anos sobre notificações de possíveis reações adversas para os anticolinesterásicos, resgatados da base *VigiAccess*³³. Nesta tabela, observa-se maior prevalência de suspeitas de reação adversa aos medicamentos no sexo feminino, distribuídos principalmente entre os países das Américas e Europa.

Tabela 1. Registro de notificações de casos individuais relacionados à segurança no uso dos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina na Base *VigiAccess*.

MEDICAMENTO	PERÍODO DE COLETA DAS NOTIFICAÇÕES	PERÍODO COM MAIS NOTIFICAÇÕES (N)	PREVALÊNCIA ENTRE OS SEXOS (%)	PREVALÊNCIA ENTRE IDADES (%)	PREVALÊNCIA GEOGRÁFICA (%)
Donepezila	1997 a 2016	2014 e 2015 (21)	Feminino (59)	≥ 75 anos (56)	Américas (36) Ásia (22) Europa (38)
Galantamina	1976 a 2016	2002 a 2016 (98)	Feminino (57)	≥ 75 anos (56)	Europa (40) Américas (34) Ásia (22)
Rivastigmina	1998 a 2016	2014 a 2015 (25)	Feminino (57)	≥ 75 anos (51)	Américas (47) Europa (35) Ásia (17)

Fonte: *VigiAccess*³³. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>

No quadro 2, foram selecionados dados do *VigiAccess*³³ relacionados aos tipos de notificações de suspeitas de reações adversas com maior prevalência, nos períodos de 1997 a 2016 para a donepezila, de 1976 a 2016 para a galantamina e de 1998 a 2016 para a rivas-

tigmina. Pode-se observar que muitas das notificações referem-se a sinais e sintomas presentes em múltiplas condições clínicas consideradas comuns no idoso, o que pode dificultar o reconhecimento de manifestações iatrogênicas reais e potenciais.

Quadro 2. Notificações de suspeita de reações adversas, com maior prevalência, comuns aos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina, utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer, descritas na base *VigiAccess*.

SISTEMAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas, síncope, convulsão, dor de cabeça, tremor, sonolência, demência semelhante ao Alzheimer, perda de consciência, convulsão tônico-clônica generalizada, demência, acidente vascular cerebral, letargia, transtornos cognitivos, transtornos de equilíbrio, transtornos de fala, entre outros.
Distúrbios Gastrointestinais	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, desconforto abdominal, hipersecreção salivar, disfagia, constipação, pancreatite, úlcera gástrica, incontinência anal, entre outros.
Distúrbios gerais	Astenia, fadiga, morte, mal-estar, ataxia, condição clínica agravada, dor torácica, pirexia, inefetividade do medicamento, eritema e exantema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, entre outros.
Distúrbios psiquiátricos	Confusão mental, alucinação, agitação, agressão, ansiedade, depressão, insônia, desorientação, comportamento anormal, delírio, inquietação, alucinação visual, psicose, paranoia, pesadelo, distúrbios do sono, nervosismo, irritabilidade, transtorno mental, entre outros.
Doenças cardíacas	Bradicardia, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, arritmia, parada cardíaca, bloqueio atrioventricular, angina, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, palpitações, disfunção do nódulo sinusal, entre outros.

CONTINUA>>>

CONTINUAÇÃO DO QUADRO 2

SISTEMAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite, desidratação, hiponatremia, hipopotassemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipofagia, diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, acidose metabólica, hipernatremia, hipertrigliceridemia, perda de peso, entre outros.
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash, hiperidrose, prurido, exantema máculo-papular, urticária, alopecia, eczema, lesão penfigoide, erupção eritematosa, eritema, púrpura, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea tóxica, suor frio, entre outros.
Distúrbios vasculares	Hipertensão ortostática, hipotensão, colapso circulatório, hemorragia, trombose, flutuação da pressão arterial, arteriosclerose, hematoma, infarto, rompimento de aneurisma da aorta, choque, entre outros.
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, mialgia, fraqueza muscular, rabdomiólise, dor nas costas, dor nas extremidades, artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, mobilidade diminuída, artrite, entre outros.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.	Dispneia, rinorreia, pneumonia, tosse, embolia pulmonar, asma, soluços, insuficiência respiratória, hipóxia, broncoespasmo, epistaxe, entre outros".
Infecções e infestações	Pneumonia, infecção do trato urinário, sepse, rinite, nasofaringite, infecção, bronquite, celulite, gastroenterite, diverticulite, cistite, pielonefrite, herpes zoster, entre outros.
Doenças renais e urinárias	Incontinência urinária, lesão renal aguda, retenção urinária, insuficiência renal, urgência miccional, disúria, hematúria, azotemia, anúria, entre outros.
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, eosinofilia, púrpura trombocitopênica imune, leucocitose, coagulação intravascular disseminada, anemia ferropriva, insuficiência da medula óssea, entre outros.
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Câncer de próstata, câncer de mama, câncer gástrico, neoplasias pulmonares malignas, neoplasias mamárias, câncer de cólon, neoplasias malignas, síndrome mielodisplásica, câncer de bexiga, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, entre outros.
Afecções hepatobiliares	Função hepática anormal, hepatite, icterícia, colelitíase, hiperbilirrubinemia, hepatite colestática, lesão hepatocelular, insuficiência hepática, lesão hepática induzida por drogas, necrose hepática, entre outros.
Afecções oculares	Comprometimento visual, miose, visão desfocada, transtorno do movimento ocular, dor nos olhos, catarata, glaucoma, diplopia, acuidade visual reduzida, transtorno de lacrimação, entre outros.
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem, tinite, hipoacusia, surdez, desconforto no ouvido, dor de ouvido, hemorragia no ouvido, disfunção do tubo de Eustáquio, enxaqueca, entre outros.
Distúrbios do sistema imunitário	Reação alérgica aos medicamentos, incluindo a anafilaxia, síndrome autoimune à insulina, entre outros.
Distúrbios endócrinos	Secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hipotireoidismo, hipertireoidismo, pseudoaldosteronismo, doença de Addison, hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo, entre outros.

Fonte: *VigiAccess* ³³. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>

Considerações finais

O paciente idoso é usualmente polimedicado devido aos inúmeros problemas de saúde e em parte, também, como consequência da falta de gerenciamento da terapia medicamentosa que colabora para o acúmulo de medicamentos^{34,35}. Isso, na prática, leva ao uso de novos medicamentos adicionados a uma lista pré-existente e, em alguns casos, sem que haja uma avaliação ampla e cuidadosa da farmacoterapia em uso pelo paciente.

A avaliação da farmacoterapia do paciente com DA está prevista no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁹ e deveria ser realizada periodicamente, a fim de contribuir para a segurança na utilização dos medicamentos dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica²⁰. Porém, por inúmeras razões, este procedimento nem sempre é aplicável.

Esta revisão forneceu informações a respeito da efetividade e segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento de idosos com doença de Alzheimer, considerando também aspectos da segurança do uso de outros medicamentos pelo idoso, de forma complementar ou não, para o tratamento dessa doença.

Embora diretrizes nacionais e internacionais recomendem donepezila, galantamina e rivastigmina como primeira opção de tratamento, advertem que os resultados clínicos são modestos e efetivos apenas nos primeiros anos da doença. Além disso, recomendam que o tratamento medicamentoso seja associado com outras medidas não farmacológicas, pois a combinação destas intervenções propicia melhores resultados terapêuticos.

Cabe destacar que as modificações ocorridas no organismo durante o envelhecimento devem ser levadas em conta quanto à prescrição dos medicamentos, uma vez que podem acarretar declínio funcional, incapacidades, necessidade de internação e até o óbito do paciente³⁶. Além disso, os efeitos adversos

causados pelos medicamentos podem ser geralmente confundidos com novas doenças ou atribuídos ao próprio envelhecimento, dificultando ainda mais o diagnóstico da doença de Alzheimer^{30,31}. Desta forma, identificar e comunicar prováveis manifestações iatrogênicas e demais riscos que podem ocorrer com o idoso, devido ao tratamento medicamentoso, contribui para a adesão e propicia segurança no tratamento destes pacientes³⁷.

Referências bibliográficas

1. Bengt W, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.
2. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population. Higher than previously reported. *JAMA* 1989;262:2551-6.
3. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldes told? *Neurology* 1996;46:641-650.
4. Silverman JM, Raiford K, Edland S, Fillenbaum G, Morris JC, Clark CM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and non dementeds poue controls. *Neurology* 1994;44:1253-9.
5. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:S79-S85.
6. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996;46(3):673-7.
7. Yatham LN, McHale PA, Kinsella A. Down's syndrome and its association with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:38-41.
8. BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group Limited; [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/info/>. Requer registro e senha de acesso.
9. Public Health England, UK Health Prevention First Forum. Blackfriars Consensus on promoting brain health. Reducing risks for dementia in the population 2014. [Internet]. [acesso em 09 mar 2017]. Disponível em: http://nhfshare.heartforum.org.uk/RMAssets/Reports/Blackfriars%20consensus%20%20_V18.pdf.
10. Irish Department of Health. The Irish National Dementia Strategy. Dublin: Irish Department of Health 2014. [acesso em 25 ago 2017]. Disponível em: <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2014/12/30115-National-Dementia-Strategy-Eng.pdf>.

11. Irish Department of Health. Healthy Ireland—a framework for improved health and wellbeing, 2013–2025. Dublin: Irish Department of Health, 2013. [acesso em 28 ago 2017] Disponível em: <<http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2014/03/HealthyIrelandBrochureWA2.pdf>>.
12. Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The World J Biol Psychiatry* 2011;12:2–32.
13. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. *Mt Sinai J Med* 2006;73:985–992.
14. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119–1122.
15. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:186–91.
16. ABRAZ (Associação Brasileira de Alzheimer). Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>>. [acesso em 08 de jul 2017].
17. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):181–7.
18. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(4):241–6.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. [acesso em 08 de jul 2017]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>>.
20. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 15;83(12):1403–12.
21. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 262 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde). [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf>.
23. Alzheimer dementia. Dynamed. Portal Saúde Baseada em Evidências. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://www.psbef.ufrn.br/>>.
24. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open* 2016;6(4):e010767.
25. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP. Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 2013;8(9): e74916.
26. Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR. Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005592.
27. Ministério da Saúde, Conitec. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Doença de Alzheimer [Internet]. 2017. [acesso em 04 set 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_DoencaAlzheimer_CP17_2017.pdf.
28. Guideline Watch (October 2014): practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. American Medical Directors 2014. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimerwatch.pdf>.
29. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18:853–862.
30. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:358–369.
31. Etude PEIMA Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Rapport Final. Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps) Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV). France. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em:<http://www.old.chumontpellier.fr/publication/inter_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf>.
32. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227–46.
33. Uppsala Monitoring Center. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://who-umc.org/>>.
34. VigíAccess. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://www.vigiaccess.org/>>.
35. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827–34.
36. Reeve E, Thompson W, Farrell Barbara. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European Journal of Internal Medicine* 2017;38: 3–11.
37. Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Erros de medicação. *Farmacovigilância hospitalar: Como implantar*. Farmácia Brasileira, 2010. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf>.
38. Institute for Healthcare Improvement's. 100,000 Lives Campaign Cambridge: Nursing Management; 2005. The case for medication reconciliation. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <<http://www.ih.org/resources/Pages/Changes/ReconcileMedicationsatAllTransitionPoints.aspx>>.