



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Alzheimer no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 267/2017 e o Relatório de Recomendação nº 285 – Julho de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença de Alzheimer, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da doença de Alzheimer.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.298/SAS/MS, de 21 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 227, de 22 de novembro de 2013, seção 1, páginas 61-64.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE ALZHEIMER

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.

Estudos de prevalência estimam um total de aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença (1).

As estimativas de custo total de saúde com pacientes com DA e outras demências foram de 236 bilhões de dólares para 2016 nos EUA (1), e os custos globais com demência aumentaram de 604 bilhões de dólares em 2010 para 818 bilhões de dólares em 2015 (2). As taxas de incidência de DA aumentam exponencialmente com a idade (2). No Brasil, um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos (3). A taxa de incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estudo de São Paulo (4) e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estudo do Rio Grande do Sul (5). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente (6).

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As suas alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou nos sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente

afetados, indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém, sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico córtico-basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico. Além da degeneração do sistema colinérgico, ocorre também aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico no córtex cerebral e hipocampo ao longo da evolução da DA (7).

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) (1,2,7). A etiologia de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora B-amiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à superprodução dessa proteína. Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína Tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta. Sabe-se que o alelo E4 do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de três vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para esse gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas (8). Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da ApoE são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral (8).

Para a atualização deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), foi realizada uma nova revisão de literatura buscando em três bases de dados (**Apêndice 3**) meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013, ano da sua última versão, sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico da demência devido a DA.

Essa nova busca corroborou a efetividade dos inibidores da colinesterase no tratamento da DA leve a moderada. Além disso, a atualização também incluiu as conclusões do parecer técnico científico (PTC) sobre a inclusão da memantina no tratamento de demência devido a DA combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de doença moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves (9).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce
- G30.1 Doença de Alzheimer de início tardio
- G30.8 Outras formas de doença de Alzheimer
- F00.0 Demência na doença de Alzheimer de início precoce
- F00.1 Demência na doença de Alzheimer de início tardio
- F00.2 Demência na doença de Alzheimer, forma atípica ou mista

3. DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA)* (**Quadro 1**), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11). Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história do paciente e de avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir um diagnóstico confiável. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais devem afetar no mínimo dois dos seguintes campos:

- memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem repetição das mesmas perguntas ou assuntos e esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;

- funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas como compreensão pobre de situações de risco e redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;

- habilidades visuo-espaciais, com sintomas que incluem incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou de encontrar objetos no campo visual, ou dificuldade para manusear utensílios ou para vestir-se, inexplicáveis por deficiência visual ou motora;

- linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem dificuldade para encontrar ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, inexplicáveis por déficit sensorial ou motor;

- personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição e comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido a doença de Alzheimer segundo o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) [Criteria for Alzheimer Disease – NIA-AA]*, endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11).

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL

→ **Critérios de demência foram preenchidos**, mais as seguintes características:

A. início insidioso (meses a anos);

B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante;

C. o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:

- apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas;

- apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuo-espaciais ou função executiva.

D. Esse diagnóstico **não se aplica** quando existe evidência de:

- DCV* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hiperintensidade de substância branca;

- Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental,

Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;

- Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

* DCV (doença cardiovascular); **AVC (acidente vascular cerebral); ***DFT (demência frontotemporal)

3.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada. A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação. Devido à frequência, o hipotireoidismo deve ser pesquisado nos pacientes idosos.

Um exame de imagem cerebral – tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para a demência, como infarto cerebral, neoplasia e coleções de líquido extracerebral. O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica – incluindo a escala de avaliação clínica da demência (CDR, **Apêndice 2**) – (12, 13), rastreio cognitivo – testes cognitivos como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM, **Apêndice 1**) (14,15), exames laboratoriais – hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e alanino-aminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), vitamina B12, ácido fólico –, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos), e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM) (8).

Inexistem evidências suficientes que sustentem a indicação na prática clínica de uso dos seguintes exames (8,10,11): medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, tomografia computadorizada por emissão simples de fótons (*single photon emission computed tomography*), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoE para DA, eletroencefalograma, punção lombar, tomografia por emissão de pósitrons (*pósitron emission tomography*), marcadores genéticos para DA não listados acima, marcadores biológicos no líquido ou outros para DA e mutações da proteína Tau e mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal.

A punção lombar deve ser procedida apenas nos casos de suspeita de câncer metastático, de infecção do sistema nervoso central (SNC) e em pacientes com sorologia sérica reativa para sífilis,

hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão e suspeita de vasculite do SNC.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência, porém na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1 PARA INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA):

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA e ABN;
- MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- Escala CDR = 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, ALT/AST, creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

4.2 PARA MEMANTINA

4.2.1 Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase:

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN;
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.
- Escore na escala CDR= 2 (demência moderada);

- Escores no MEEM entre 12 e 19, se escolaridade maior que 4 anos, ou entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos.

4.2.2 Memantina em monoterapia:

Serão incluídos os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN;
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

- Escore na escala CDR = 3 (demência grave);
- MEEM com escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

5.1 PARA INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (DONEPEZILA, GALANTAMINA E RIVASTIGMINA):

- Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;
- Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);
- Insuficiência ou arritmia cardíaca graves;
- Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos;
- Demência de Alzheimer grave (CDR = 3);
- Escores no MEEM < 8 para sujeitos com escolaridade \leq 4 anos de estudo; ou
- Escores no MEEM < 12 para sujeitos com escolaridade > 4 anos de estudo.

Além dos citados acima, o uso de galantamina está contraindicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

5.2 PARA MEMANTINA

Serão excluídos os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- Demência de Alzheimer de gravidade leve (CDR = 1);
- Escores no MEEM < 3 para sujeitos com escolaridade \leq 4 anos de estudo;
- Escores no MEEM < 5 para sujeitos com escolaridade > 4 anos de estudo;
- Incapacidade de adesão ao tratamento; ou
- Hipersensibilidade ao fármaco ou a componente da fórmula.

6. TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. A conclusão geral das meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA é a de que os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica (16-22).

Uma das limitações do uso desses medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, dado que náusea e vômitos são muitas vezes intoleráveis. Para esse fim, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo para aplicação transdérmica (*patch*). Em uma análise de Lee e Seigny (23), foi observado que pacientes de baixo peso eram particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrintestinais quando utilizavam a apresentação de cápsulas orais, mas não quando utilizavam o adesivo transdérmico. Em outro estudo (24), a tolerabilidade e a incidência de efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos que utilizaram a via oral e a via transdérmica, mas a preferência dos pacientes foi pela transdérmica. A revisão sistemática da Cochrane (18) evidenciou eficácia similar entre as formas de apresentação da rivastigmina, mas menos efeitos adversos com os adesivos transdérmicos. A

análise principal da eficácia e da segurança do medicamento considerou doses entre 6 mg/dia a 12 mg/dia de rivastigmina oral e 9,5 mg/dia de rivastigmina transdérmica comparadas com placebo. Assim, e conforme o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) nº 224 - Setembro/2016, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 31, de 20 de setembro de 2016, a rivastigmina adesivo transdérmico foi incorporada para tratamento da demência na DA. (25)

A atualização da literatura deste Protocolo também apontou para evidência de eficácia de memantina em monoterapia ou em combinação com inibidores da colinesterase (16,17,26-30). Além da degeneração do sistema colinérgico, a DA está também associada ao aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo. A disfunção dos neurônios glutaminérgicos aumenta as concentrações de glutamato, o que, por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Isso contribui para o dano cognitivo e oportuniza o outro tratamento para DA, que é o antagonista do receptor de NMDA – memantina. O Relatório de Recomendação da CONITEC nº 310 - Julho/2017, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 49, de 08 de novembro de 2017, recomendou a incorporação da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de DA moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves de DA. Apesar de a intensidade do efeito da memantina sobre os campos cognitivo, comportamentais e funcionais na DA ter sido pequeno, foi significativo e influenciou favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores (9).

Em relação a intervenções não farmacológicas, o exercício físico de qualquer modalidade demonstrou efeito benéfico sobre a cognição de pacientes com demência devido a DA, embora o número de estudos incluídos na meta-análise tenha sido pequeno e a heterogeneidade tenha sido muito grande entre eles, impedindo recomendações sobre qual tipo de exercício deveria ser feito (31). Além disso, uma revisão sistemática das revisões sistemáticas que avaliaram o efeito de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas nas atividades de vida diária de indivíduos com demência demonstrou que intervenções diádicas (terapêuticas que envolviam o indivíduo com demência e seu cuidador em atividades amplamente definidas como psicossociais, estimulando atividades significativas de vida diária e fazendo adaptações ambientais) foram efetivas em minimizar o declínio funcional. A diferença de média estandardizada foi de 0,68 com intervalo de confiança entre 0,08 e 1,27, e a qualidade de evidência (segundo o GRADE) foi considerada baixa. Os estudos incluídos demonstraram grande

heterogeneidade quanto aos tipos de intervenções e pobre detalhamento das técnicas utilizadas, tanto nas suas características como na frequência, intensidade e duração (16).

Outra revisão sistemática concluiu que a evidência em relação aos benefícios de treino e reabilitação cognitiva para pacientes com demência segue limitada, havendo necessidades de mais estudos com uma descrição mais clara das intervenções para se obter evidência mais definitiva (32). Uma outra revisão sistemática das revisões sistemáticas sobre o efeito de intervenções não farmacológicas no controle de sintomas psicológicos e comportamentais na demência, publicada mais recentemente (2017), demonstrou que técnicas de conduta comportamental, treino de habilidade de comunicação para cuidadores, cuidados centrados no indivíduo, mapeamento de cuidados necessários a pacientes com demência feitos com supervisão foram efetivos para agitação sintomática e grave de pacientes com demência. Novamente a heterogeneidade dos tipos e características das intervenções e a descrição genérica das intervenções foram consideradas as limitações mais relevantes na avaliação dos estudos (33). Sendo assim, esses aspectos necessitam ser aprimorados para que intervenções não farmacológicas padronizadas, bem definidas e operacionalizadas, e assim reproduzíveis, sejam incorporadas às tecnologias em saúde usadas no tratamento das demências.

A efetividade de estatinas, compostos atenuantes de proteínas metálicas, latrepirdina, ômega 3, vitamina E, *ginseng*, agonistas PPAR- γ (rosiglitazona, pioglitazona, telmisartana), antagonistas histaminérgicos para o tratamento dos sintomas cognitivos, comportamentais ou na funcionalidade de indivíduos com DA não foi demonstrada nas meta-análises selecionadas nesta nova revisão da literatura (34-41), assim como nenhum medicamento demonstrou maior evidência de eficácia nos problemas de sono em indivíduos com demência (42) ou no tratamento de epilepsia em pacientes com DA (43). Três estudos incluídos em uma meta-análise demonstraram efeito benéfico pequeno, mas significativo, do lítio na cognição de pacientes com DA, porém um número maior de estudos precisa ser feito para avaliar a efetividade deste medicamento nesta indicação (44).

6.1 FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina:
 - cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL.

- adesivos transdérmicos de 5 cm² contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 h e de 10 cm² contendo 18 mg de rivastigmina, percentual de liberação de 9,5 mg/24 h.

- Memantina: comprimidos revestidos de 10mg.

6.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Donepezila: iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

- Galantamina: iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de liberação prolongada, devem ser administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em caso de insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.

- Rivastigmina: iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 mg/dia e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. É desnecessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela em caso de insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

No uso de adesivos transdérmicos, inicia-se com a apresentação de 5 cm² e, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para 10 cm², que é a dose efetiva. Aplica-se um adesivo a cada 24 horas em um dos lados da parte superior do braço, do peito ou da parte superior ou inferior das costas. Pacientes tratados com rivastigminavia oral podem ser transferidos para o tratamento com adesivos transdérmicos da seguinte forma: pacientes que estão recebendo uma dose menor de 6 mg/dia de rivastigmina oral podem ser transferidos para a apresentação de 5 cm²; já os que estão recebendo uma dose de 6-12mg/dia de rivastigmina via oral podem ser diretamente transferidos para a apresentação de 10 cm². Recomenda-se que a aplicação do primeiro adesivo seja feita um dia após a última dose oral.

- Memantina: iniciar com 5 mg/dia por via oral (1/2 comprimido), aumentar 5 mg/semana nas 3 semanas subsequentes até chegar à dose de 20 mg/dia (1 comprimido de 10mg duas vezes por dia) na quarta semana e manter esta dose.

6.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

6.3.1 Para inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina)

O tratamento deve ser suspenso em quatro situações distintas:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, não se observando melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício);

- mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício;

- de forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento os pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2; e

- em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

6.3.2 Para memantina

O tratamento deve ser suspenso em três situações distintas:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício);

- declínio dos escores do MEEM para menos de 3 pontos (escolaridade \leq 4 anos de estudo) ou para menos de 5 pontos (escolaridade $>$ 4 anos de estudo) nas reavaliações; e

- em casos de intolerância ao medicamento.

6.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução na velocidade de progressão da doença
- Melhora da memória e da atenção

7. MONITORIZAÇÃO

Após 3 a 4 meses do início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após esse período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e aplicação do MEEM e da Escala CDR.

Os efeitos adversos mais comuns da **donepezila** incluem insônia, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares e fadiga. Menos comumente podem ocorrer cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Como a donepezila é metabolizada por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicamentos que elevam a quantidade dessas enzimas, como a carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, esses fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam a donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento da concentração de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. A quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam a donepezila, podendo piorar, assim, o perfil de seus efeitos adversos. A donepezila deve ser usada com cautela em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, com história de convulsão de asma ou DPOC e com risco de úlcera.

Os efeitos adversos mais comuns da **galantamina** incluem náusea, vômitos, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/TGP e AST/TGO).

A succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos. A galantamina deve ser usada com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de fármacos que atrasam a condução no nodo AS ou AV, com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Os efeitos mais comuns da **rivastigmina** incluem tontura, cefaleia, náusea, vômitos, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comumente podem ocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de

peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas.

Os agentes anticolinérgicos podem reduzir seus efeitos. Outras interações significativas não foram observadas. A rivastigmina deve ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

Os efeitos adversos mais comuns da **memantina** incluem cefaleia, cansaço e tontura. Os menos frequentes incluem alucinações, alterações de marcha, anorexia, ansiedade, artralgia, bronquite, cistite, constipação, diarreia, confusão, dor lombar, edema periférico, hipertensão, hipertonia, infecção de trato respiratório, insônia, aumento da libido, náusea, queda, sonolência e vômitos.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Para o diagnóstico da doença, os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em neurologia, geriatria ou psiquiatria, ou para atendimento por médico com treinamento na avaliação de quadros demenciais.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para dispensação dos medicamentos, é necessário relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos prescritos com suas respectivas posologias.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10. REFERÊNCIAS

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459-509.

2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost trends [acessoem15/03/2017]. Disponível em:<https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
3. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.
4. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, 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.
5. 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.
6. Boff MS, Sekyia FS, Bottino CMC. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. *RevMed (São Paulo)*. 2015;94(3):154-61.
7. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
8. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiegel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement. neuropsychol.* 2011;5(3):167-177.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Memantina para o tratamento da doença de Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_memantina_Doenca-deAlzheimer_310_FINAL.pdf
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *AlzheimersDement*. 2011;7(3):263-9.
11. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, da Silva AB et al. *et al.* Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement & Neuropsychol* 2011;5:5-10.
12. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
13. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-7.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
15. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol* 2010;4(1):35-41.
16. 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.
17. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(12):1234-49.
18. Birks JS, Grimley EJ. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 10;(4):CD001191.
19. Zhang X, Shao J, Wei Y, Zhang H. Efficacy of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: An update meta-analysis. *Int J ClinExp Med*. 2016;9(4): 7423-7430.

20. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(8): 1157-66.
21. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):892-904.
22. Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(1):101-109.
23. Lee JH, Seigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(1):58-62.
24. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL, et al. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011;26(5):262-71.25.
25. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 12/06/2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Rivastigmina_Alzheimer_final.pdf.
26. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6):889-98.
27. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2015; 36(9):1633-41.
28. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0123289.43.
29. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28; 18(5). pii: pyu115.
30. Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(9):863.e1-863.e8.
31. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *IntPsychogeriatr*. 2014; 26(1):9-18.
32. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6):CD003260.
33. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, et al. Systematic review of systematic reviews of nonpharmacological interventions to treat behavioral disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-On Top series. *BMJ Open*. 2017; 7(3):e012759.
34. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (8):CD007514.
35. Sampson E, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD005380.
36. Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan MT, Chen JJ, Lanctôt KL. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (4):CD009524.

37. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4:CD009002.
38. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4:CD002854.
39. Wang Y, Yang G, Gong J, Lu F, Diao Q, Sun J, et al. Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(5):529-36.
40. Cheng H, Shang Y, Jiang L, Shi TL, Wang L. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2016; 126(4):299-307.
41. Kubo M, Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(3):667-71.
42. McCleery J, Cohen D, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD009178.
43. Liu J, Wang LN, Wu LY, Wang YP. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011922.
44. Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(2):403-10.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA E MEMANTINA.

Eu, _____ nome do (a) paciente ou de seu responsável), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina**, indicadas para o tratamento da **doença de Alzheimer**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução na velocidade de progressão da doença e
- melhora da memória e da atenção.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- efeitos adversos da **donepezila** mais comuns: insônia, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, dispepsia, câibras musculares, cansaço; menos comuns: dor de cabeça, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, desmaios, bradicardia, artrite e manchas roxas na pele;

- efeitos adversos da **galantamina** mais comuns: náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, gases, tontura, dor de cabeça, depressão, cansaço, insônia e sonolência; menos comuns: infecção do trato urinário (com sangue na urina), incontinência urinária, anemia, tremor, rinite e problemas hepáticos;

- efeitos adversos da **rivastigmina** mais comuns: tontura, dor de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, cansaço, insônia, confusão mental e dor abdominal; menos comuns: depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, desmaios, hipertensão, dispepsia, prisão de ventre, gases, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas; os adesivos transdérmicos também podem causar reações na pele no local da aplicação como vermelhidão, coceira, irritação e inchaço no local da aplicação;

- efeitos adversos da **memantina** mais comuns: cefaleia, cansaço, tontura; os menos frequentes incluem alucinações, alterações de marcha, perda de peso, ansiedade, dor nas articulações, problemas nas vias aéreas, cistite, prisão de ventre, diarreia, confusão, dor lombar, inchaço, aumento da pressão arterial, hipertonia, insônia, aumento da libido, náusea, queda, sonolência e vômitos.

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer em uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () sim () não

O meu tratamento constará do (s) seguinte (s) medicamento (s):

- () donepezila
- () galantamina

() rivastigmina

() memantina

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

APÊNDICE 1

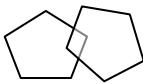
MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ___/___/___

Escolaridade (nº de anos completos de estudo): _____

Ex: levou 10 anos para concluir a 4ª série, considera-se escolaridade de 4 anos.

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)		
ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	5	
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ¹) (nº ou andar ²).	5	
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL . (Pedir para prestar atenção, pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até 5 vezes, para que evoque corretamente e anotar número de vezes: _____)	3	
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) Alternativo ³ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	5	
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	3	
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso (sem estar no pulso).	2	
* Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.	1	
* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão”. (Falar essa frase de forma inteira e apenas uma vez).	3	
* Ler (“só com os olhos”) e executar: FECHE OS OLHOS	1	
* Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)	1	
* Copiar o desenho: 	1	
TOTAL:	30	
¹ Rua é usado para visitas domiciliares. Local para consultas no hospital ou outra instituição. ² Nº é usado para visitas domiciliares. Andar para consultas no hospital ou outra instituição. ³ Alternativo é usado quando o entrevistado erra JÁ na primeira tentativa, OU acerta na primeira e erra na segunda. SEMPRE que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação!		

Obs.: na forma alternativa a pontuação máxima também é de 5 pontos.
A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação.

Assinatura e carimbo do médico: _____

APÊNDICE 2

ESCALA CDR (CLINICAL DEMENTIA RATING)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ___/___/___

Escore final categórico: ___

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CDR 2	Demência grave CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente.	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; “esquecimento benigno”.	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia-a-dia.	Perda de memória grave; apenas material <i> muito </i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos.	Perda de memória grave; permanecem apenas fragmentos.
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado.	Plenamente orientado.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado no espaço durante o exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais.	Geralmente desorientado.	Orientação pessoal apenas.
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado.	Leve comprometimento da solução de problemas, semelhanças e diferenças.	Dificuldade moderada da solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido.	Solução de problemas, semelhanças e diferenças gravemente comprometidas. Juízo social geralmente comprometido.	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico.
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Atuação independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais.	Leve dificuldade nessas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa.
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos.	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados.	Comprometimento leve das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados.	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos.	Sem qualquer atividade significativa em casa.
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz.	Plenamente capaz.	Necessita assistência ocasional.	Requer assistência no vestir e na higiene.	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente.

Assinatura e carimbo do médico: _____

APÊNDICE 3

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) Para planejamento da reunião de escopo com os especialistas, foi realizado um levantamento das seguintes informações:

1) Avaliação das tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA):

- Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS – SIGTAP, para a identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas, e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA do Ministério da Saúde (MS) vigente.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- o tratamento no SUS é orientado pelo PCDT de DA, conforme o anexo da Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013, e os medicamentos nele incluídos são a donepezila, galantamina e rivastigmina.

- há relatório de recomendação de inclusão da apresentação da rivastigmina adesivo transdérmico conforme a Portaria SCTIE/MS nº 31, de 20 de setembro de 2016, recomendado pela CONITEC.

2) Levantamento de questionamentos provenientes de consulta pública realizada pela CONITEC, na qual foi solicitada:

- linguagem mais simples no PCDT;
- a não obrigatoriedade dos exames e escalas para diagnóstico; e
- a incorporação da memantina para demência grave.

B) Reunião com especialistas:

Em 30/06/2016, às 8h na sala da COMEX - HCPA (Comissão de medicamentos excepcionais e de fontes limitadas - Hospital de Clínicas de Porto Alegre) foi realizada reunião de escopo com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, quando foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, de 2013, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pergunta PICO, conforme o Quadro 1A:

Quadro 1A - Pergunta PICO

População	Pacientes com doença de Alzheimer
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

Para a atualização do PCDT, foi realizada uma nova revisão de literatura buscando meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA em três bases de dados, conforme o Quadro 2A.

Quadro 2A - Buscas nas bases de dados - revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (viaPubMed) Data da busca: 31/01/2017	"Alzheimer Disease"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND ("2013/10/07"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	55	7 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO ou não eram revisões sistemáticas: 35 - protocolos de pesquisa: 2 - revisões com AMSTAR = \leq 5: 11
Embase Data da busca: 31/01/2017	'alzheimer disease'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [7-10- 2013]/sd	323	9 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO ou não eram revisões sistemáticas: 269 - artigos com medicamentos não aprovados na ANVISA para DA: 8 - artigos com baixa qualidade metodológica ou AMSTAR \leq 5: 32 - dados duplicados ou resumos de congresso: 5
Cochrane Library Data da busca: 31/01/2017	"Alzheimer disease" in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2013 to 2017 in Cochrane Reviews'	17	9 Motivo das exclusões: - não respondiam à pergunta PICO: 8

Após a leitura dos resumos e dos artigos na íntegra, quando necessário, foram selecionados os estudos que preenchiam os critérios da questão de pesquisa do PCDT. A avaliação AMSTAR para qualidade de revisões sistemáticas foi também utilizada, sendo que estudos com AMSTAR \leq 5 foram excluídos por serem considerados de baixa qualidade metodológica. Os estudos incluídos estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos incluídos

Estudo	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Resultados
Laver et al., 2016 (16)	- Pacientes com demência devida a DA e demência de quaisquer etiologias.	- Qualquer intervenção não farmacológica (exercício, aconselhamento ou educação) e farmacológica (inibidores da acetilcolinesterase, memantina) e terapias alternativas (como Ginkgobiloba).	- Cuidados usuais, Placebo ou qualquer outro tipo de intervenção.	- Impacto nas AVD.	- Incluídas 23 revisões sistemáticas. - 65% das 23 com escore AMSTAR 8/11. - Diminuíram declínio funcional: inibidores da acetilcolinesterase e memantina (12 estudos, 4.661 participantes, donepezila 10 mg SMD=0,18; IC95%= 0,03- 0,32; galantamina 24 mg SMD= 0,15; IC95%= 0,04- 0,25; rivastigmina 12 mg SMD=0,19; IC95%=0,2 -0,36; Memantina 20 mg SMD=0,11; IC95%= 0,02–0,21) GRADE: moderado), Exercício (6 estudos, 289 participantes, (SMD 0,68; IC 95% 0,08- 1,27; GRADE: baixo). Intervenções diádicas (8 estudos, 988 participantes, SMD 0,37; IC 95% 0,05 -0,69; GRADE: baixo) selegilina (7 estudos, 810 participantes, SMD=0,27; IC95%=0,13- 0,41; GRADE: baixo), huperzina A (2 estudos, 70 participantes, SMD=1,48; IC95%=0,95-2,02; GRADE: (muito baixo) Ginkgobiloba (7 estudos, 2.530 participantes, SMD=0,36;IC95%=0,28–0,44; GRADE: muito baixo).
Ströhle et al., 2015 (17)	- Pacientes com demência devida a DA ou CCL (critérios de Petersen).	- Exercício físico ou tratamento farmacológico (rivastigmina, donepezila, galantamina, memantina, ginkgobiloba).	- Placebo ou qualquer outra intervenção.	- Cognição mensurada por alguma das escalas (ADAS-cog, SIB (para MEEM < 10), MEEM ou SKT) ou índice composto destas.	- Tamanho de efeito agrupado dos fármacos na cognição pequeno, mas significativo nos estudos de DA: SMCR=0,23; IC95%= 0,20- 0,25) (N=45, 18.434 pacientes). Sem efeito em CCL (n=5, 3.693 pacientes); SMCR=0,03; IC95%= 0,00- 0,005). Galantamina: SCMR=0,28; IC95%=–0,25-0,31. Donepezila: SCMR=0,25; IC95%=0,21-0,29. Rivastigmina: SCMR=0,18; IC95%=0,14-0,23); Ginkgobiloba: SCMR=0,30(IC95%=0,10-0,49); Memantina: SCMR=0,11; IC95%=0,06-0,17). CCL: inibidores da colinesterase: efeitos negligenciáveis: SMCR=0,03; IC95%=0,00-0,05). Exercício: efeito moderado para DA, SCMR=0,83; IC95%=0,59-1,07), pequeno mas significativo para CCL: SMCR=0,20; IC95%=0,11-0,28).
Matsunaga et al., 2015 (28)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Memantina (em monoterapia).	- Placebo.	- Cognição e sintomas comportamentais.	- Incluídos nove estudos, N= 2.433. - Memantina melhorou função cognitiva (SMD=–0,27; IC95%= –0,39–0,14; p=0,0001; I ² = 52%) e sintomas comportamentais (SMD=–0,12; IC95%=–0,22–0,01; p = 0,03, I ² =30%).
Birkset et al., 2015 (18)	- Pacientes com demência devida a DA leve a moderada.	- Rivastigmina oral e transdérmica.	- Placebo.	- Cognição (ADAS-cog e MEEM) - AVD - Impressão clínica global	- Análise principal foi para eficácia de rivastigmina 6 a 12 mg/dia oral ou 9,5 mg/dia transdérmica contra placebo. Sete ensaios (N=3.450) em pacientes com DA leve a moderada contribuíram para esta análise Rivastigmina oral ou transdérmica teve melhor efeito em 26 semanas sobre cognição medida pela ADAS-cog (MD=–1,79; IC95%=–2,21–1,37, n = 3.232, seis estudos) e MEEM (MD=0,74; IC95%=0,52-0,97; N=3.205; 6 estudos), atividades de vida diária (SMD=0,20; IC95%=0,13-0,27, N=3.230, seis estudos) e impressão clínica global (OR= 0,68; IC95%=0,58- 0,80; N=3.338, sete estudos). Adesivos transdérmicos com menos efeitos adversos que Vo, mas eficácia similar.
Schmidt et al., 2015 (26)	- Pacientes com demência devida a DA moderada a grave.	- Inibidores da colinesterase mais memantina.	- Memantina somente.	- Impressão clínica - Funcionamento cognitivo - Comportamento - AVD	- Incluídos quatro estudos, N=1.549. - Efeito significativo na combinação de inibidor da colinesterase mais memantina para impressão clínica (CIBIC-Plus) (SMD= –0,20; IC95%= –0,31 a –0,09), na cognição (SMD=–0,27; IC95%=–0,37 a –0,17) e comportamento (SMD=–0,19; IC95%=–0,31 a –0,07). - Qualidade de evidência alta para comportamento, moderada para cognição e impressão clínica e baixa para AVDs. Recomendação fraca.
Matsunaga et al., 2014 (29)	- Pacientes com demência devida a DA leve a grave.	- Memantina mais inibidor da colinesterase.	- Memantina em monoterapia ou Placebo.	- Primário: função cognitiva (medidas por SIB, ADAS-Cog, SMMSE, e MEEM) e alterações comportamentais medidas por NPI). - Secundário: AVC	- Incluídos sete estudos (N= 2.182), DA leve a grave. - Terapia combinada melhorou significativamente sintomas comportamentais (SMD = –0,13), atividades de vida diária (SMD= –0,10) e Impressão clínica global (SMD=–0,15), tendência de melhora para função cognitiva (SMD=–0,13, P = 0,06). Tamanho de efeito pequeno variando de –0,10 a –0,15. Efeitos da terapia combinada foram mais significativos nos pacientes com DA moderada a grave em todos os desfechos. Taxas de descontinuação similares ente grupos. Cognição - efeito significativo da terapia combinada no subgrupo moderado a grave (SMD = –0,24, P = 0,0003); sem significância nos DA leve a moderado (SMD = 0,00, P = 0,97).

				(medidas por Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living e Bristol Activities of Daily Living Scale) impressão clínica global, CDR, descontinuação por qualquer causa.	
Farina et al., 2014 (31)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Exercício físico (quaisquer) por no mínimo 4 semanas.	- Qualquer outra intervenção não farmacológica.	- Cognição medida por qualquer escala.	- Incluídos seis estudos, N= 171. - Meta-análises de quatro ensaios. - Tamanho de efeito positivo com uma média de 1,12 (IC95%= 0,37-1,88). - Heterogeneidade significativa entre os estudos (I2 = 69%, p = 0,02). Meta-análise de três estudos homogêneos SMD 0,75 (95% CI = 0,32-1,17, p <0.001). - N pequeno, viés de publicação não pode ser avaliado, heterogeneidade muito grande entre estudos, vários tipos de atividades, física impedem recomendações sobre qual tipo de exercício.
McCleery et al., 2016 (42)	- Pacientes com demência e problemas de sono.	- Qualquer fármaco para sono: Melatonina Trazodona Rameolton.	- Placebo.	- Problemas de sono medidos por actigrafia.	N: 222(três estudos) melatonina (DA moderada a grave quase todos). 30 Trazodona (um estudo) pacientes com DA moderada a grave. Ramelteon (74) (um estudo) DA leve a moderada. Sem evidência para uso de melatonina. Evidência de baixa qualidade que 50mg de trazodona melhora duração total de sono noturno (MD 42,46 minutos, IC 95%= 0,9- 84,0; N = 30; um estudo) e eficiência do sono (MD 8,53%, IC95%= 1,9- 15,1; N = 30; 1 estudo) em pacientes com DA moderada a grave. Ramelteon não pode se avaliado, dados incompletos. Limitações: Não se encontraram estudos com BZD e hipnóticos não BZD , embora frequentemente usados na prática clínica. Alguma evidência para Trazodona em doses baixas (50mg) , mas um estudo, amostra pequena necessita replicação.
McGuinness et al., 2014 (34)	- Pacientes com demência devida a DA provável ou possível , usando inibidor de colinesterase.	- Estatina.	- Placebo.	- Cognição (medida pela ADAS-Cog ou MEEM).	Quatro estudos (N=1.154 participantes) . Sem evidência de benefício do uso de estatinas para cognição (ADASCog: MD=-0.26, IC95%=-1,05 a 0,52, P=0,51) (MEEM: MD= -0,32, IC95%=-0,71 a 0,06, P = 0,10). Risco de viés baixo em todos os estudos.
Sampson et al., 2014 (35)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Compostos atenuantes de proteínas metálicas.	- Placebo.	- Cognição.	Sem efeito significativo do clioquinol (PBT1) na cognição medida pela ADAS-Cog (N=36, um estudo). Sem efeito significativo do PBT2 nos escores da NTB, MEEM e ADAS-Cog (N=78, um estudo).
Bahar-Fuchs et al., 2013 (32)	- Pacientes com demência devida a DA ou demência vascular.	- Treino e reabilitação cognitiva.	- Qualquer tarefa controle.	- Cognição e comportamento.	Incluídos 11 estudos controlados avaliando treino cognitivo e 1 avaliando reabilitação cognitiva Várias medidas de desfecho cognitivo usadas nos diferentes estudos. Treino cognitivo não foi associado a efeito positivo ou negativo em relação a qualquer desfecho avaliado. Qualidade dos ensaios leve a moderada.
Liu et al., 2016 (43)	- Pacientes com demência	- Qualquer intervenção	- Qualquer intervenção	- Ausência de convulsão.	- Um estudo, N= 95. - Sem evidências para uso de levetiracetam, fenobarbital e lamotrigina.

	devida a DA (esporádica e dominante) com epilepsia.	farmacológica ou não.	farmacológica ou não.		
Chau et al., 2015 (36)	- Pacientes com demência devida a DA de quaisquer gravidade.	- Latrepirdina.	- Placebo,	- Cognição - Funcionalidade - Sintomas comportamentais	Três ensaios, N= 1.243 incluídos nas análise de eficácia e 4 ensaios, N=1.034 incluídos nas análises de segurança e tolerabilidade; cinco ensaios com alto viés devido a perda. Baixa qualidade de evidência favorecendo a latrepirdina na CIBIC-Plus (MD=-0,60, IC95%=-0,89 a -0,31, um estudo, P < 0,001). Sem efeito significativo na cognição. Alguma evidência de qualidade alta mostrando benefício muito pequeno da latrepirdina no NPI (MD= -1,77, IC95%=-3,09 a -0,45, três estudos, P = 0,009) em 26 ou 52 semanas.
Burckhardt et al., 2016 (37)	- Pacientes com demência devida a DA, DV, DFT, demência corpos de Lewy, demência devida a Doença de Parkinson.	- Ômega-3.	- Placebo,	- Cognição - AVD - qualidade de vida - sintomas comportamentais - gravidade da demência	Três ensaios , N=632. Qualidade de evidência alta. Não houve benefício do ômega-3 PUFAs em nenhum dos desfechos.
Farina et al., 2017 (38)	- Pacientes com demência leve devida a DA com leve comprometimento cognitivo.	- Vitamina E.	- Placebo,	- Cognição - Funcionalidade - Sintomas comportamentais - Progressão para demência	Incluídos dois estudos (um em indivíduos com DA, N= 304) e um com CCL devido a DA, N= 516). Sem evidências de benefício na cognição medida pela ADAS (um estudo, N = 272; moderada qualidade de evidência). Menos declínio funcional medido pelo <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living Inventory</i> nos indivíduos recebendo vitamina E (MD=3,15, IC95%= 0,07- 6,23, P = 0,04, um estudo, N = 280; moderada qualidade de evidencia). Sem efeito nos sintomas comportamentais medidos pelo NPI. Sem evidência de efeito da vitamina E na progressão de CCL para demência (um estudo, N = 516; moderada qualidade de evidência).
Wang et al., 2016 (39)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Ginseng mais terapia farmacológica convencional.	- Terapia farmacológica convencional,	- Cognição e outros desfechos medidos pelas escalas MEEM , ADAS-Cog, ADAS-NonCog e CDR	Incluídos quatro estudos , N=259. Qualidade pobre dos estudos incluídos, efetividade inconsistente em desfechos cognitivos e não cognitivos.
Tsoiet al., 2016 (30)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Terapia combinada (inibidor da colinesterase mais memantina).	- Monoterapia com memantina ou com inibidor da colinesterase,	- Cognição - AVD - sintomas comportamentais - impressão clínica - efeitos adversos.	14 ensaios incluídos, N=5.019. Terapia combinada (inibidor da colinesterase mais memantina) não demonstrou benefício na cognição (MEEM: MD=0,06, IC95%=-0,52 a 0,65), atividades de vida diária (ADCS-ADL: MD=-0,15, IC95%=-1,08 a 0,78), sintomas comportamentais (NPI: MD= -1,85, IC95%=-4,83 a 1,13), e mudanças globais (CIBIC-Plus: MD= 0,01, IC95%=-0,25 a 0,28). Terapia combinada demonstrou benefício nos sintomas comportamentais (NPI: (MD=-2,95, IC95%=-4,65 a -1,25) em pacientes com DA moderada a grave.

Kobayashi et al., 2016 (21)	- Pacientes com demência devida a DA leve a moderada.	- Donepezila ou galantamina ou rivastigmina.	- Placebo ou donepezila ou galantamina ou rivastigmina,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog), - sintomas comportamentais (medidos pelo NPI - impressão clínica de mudança (medida pelas escalas (CIBIC+ e CGIC) - efeitos adversos - descontinuação de tratamento	21 ensaios incluídos. Todos os tratamentos foram mais eficazes que placebo na cognição (medida pela ADAS-Cog) e na impressão clínica de mudança (medida pela CIBIC+ ou CGIC) com exceção a galantamina. Sem eficácia nos sintomas comportamentais. Eficácia similar dos três inibidores da colinesterase sobre a cognição.
Zhang et al., 2016 (19)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Galantamina.	- Placebo,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog) Impressão clínica global.	Incluídos oito ensaios , N= 5.095. Eficácia da galantamina no desfecho primário cognição medido pela ADAS-Cog , 24 mg/dia galantamina (MD=-3,15, IC95% =-3,70 a -2,60, P<0,00001). Efeito benéfico observado para impressão clínica (OR=1,30, IC95%=1,06-1,60, P=0,01).
Cheng et al., 2016 (40)	- Pacientes com demência devida a DA leve a moderado.	- Agonistas PPAR- γ (rosiglitazona, pioglitazona, telmisartan).	- Placebo,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog).	Incluídos nove estudos, N=1.314. Evidência insuficiente de benefícios na cognição.
Kuboet al., 2015 (41)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Antagonistas de receptores histaminérgicos H3.	- Placebo,	- Cognição (medida pelo MEEM).	Incluídos três ensaios, N= 402. Não houve benefício dos antagonistas H3.
Matsunaga et al., 2015 (44)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Lítio.	- Placebo,	- Cognição (medida pela ADAS-Cog e MEEM).	Incluídos três estudos , N=232. Lítio diminuiu o declínio cognitivo em relação ao placebo (SMD= -0.41, IC95%=-0,81 a -0,02, p = 0,04, I(2)=47%, 3 estudos, N=199). Sem diferenças na taxa de descontinuação por efeitos adversos. N pequeno, necessita mais replicações.
Jiang & Jiang, 2015 (27)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Memantina.	- Placebo,	- Cognição - AVD - Sintomas comportamentais - Impressão clínica global (medidos por MEEM, SIB, NPI, ADCS-ADL19, CIBIC-Plus)	Incluídos 13 estudos, N= 4.104. Benefício da memantina em pacientes com DA moderada a grave na cognição, AVDs e impressão clínica. Memantina segura e bem tolerada.
Jiang et al., 2015 (20)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Galantamina.	- Placebo,	- Cognição (medida pelo MEEM e ADAS-Cog) - AVD - Sintomas comportamentais (medidos NPI) - Impressão clínica	- Incluídos 11 estudos, N=4.074. - Galantamina por 8-28 semanas (16-40 mg dia) produziu melhora significativa da ADAS-Cog [P < 0,00001, MD =-2.95, IC95 % = -3,32 a -2,57], MEEM [P = 0,003, MD = 2,50, IC95 % = 0,86 - 4,15], NPI [P = 0,001, MD =-1,58, IC95 % = -2.54 a -0,62] e CIBIC-Plus [P < 0,00001, RR = 1,26, IC95 % = 1,15-1,39). Mais efeitos adversos ocorreram no grupo de galantamina.

				(medida pela CIBIC-Plus)	
Wang et al., 2015 (22)	- Pacientes com demência devida a DA.	- Qualquer medicamento.	- Placebo,	- Sintomas comportamentais (medidos pelo NPI) - Efeitos adversos	- Inibidores da colinesterase e antipsicóticos atípicos melhoraram escores do NPI (SMD= -0,12; IC95%=-0,23 a -0,02; antipsicóticos atípicos (SMD=-0,21; IC95%=-0,29 a -0,12), mas antidepressivos (IC95%=-0,35 a 0,37) e memantina (IC95%=-0,27 - 0,03) não. - Inibidores da colinesterase e antipsicóticos atípicos tiveram maior risco de perdas por efeitos adversos e maior incidência de efeitos adversos. - Nenhum estudo com antipsicótico típico foi incluído.

Legenda: DA= Doença de Alzheimer; CCL= comprometimento cognitivo leve; ADAS-Cog= Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; MEEM= Mini-exame do estado mental; NPI = Neuropsychiatric Inventory; CGI= clinical global impression; CIBIC-Plus=Clinician's Interview – Based Impression of Change plus caregiver input; SIB= severe impairment battery; AVD=atividades de vida diária; CDR=Clinical dementia rating; NTB= Neuropsychological Test Battery; SMD= standardized mean difference; IC=intervalo de confiança; SMCR= Standardized Mean Change score; MD= mean difference