

DOENÇA DE ALZHEIMER

Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase, livros-texto de Medicina e o UpToDate (www.uptodateonline.com, versão 17.3).

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões “Alzheimer Disease”[Mesh] AND “Drug Therapy”[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos publicados de 2002 a 2010, com os filtros ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, foram obtidos 140 artigos.

Na base de dados Embase (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões ‘alzheimer disease’/exp AND ‘drug therapy’/exp e restringindo-se para artigos em humanos e em língua inglesa, publicados de 2002 a 2010, com os filtros [cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram encontrados 221 artigos.

Todos os artigos foram revisados e, quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por avaliar desfechos sem relevância ou por tratar de medicamentos não registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os artigos identificados como revisões sistemáticas, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 07/10/2013 foi feita atualização da busca a partir de 25/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Alzheimer’s disease” e “Drug therapy” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 34 publicações. Todos os resumos foram avaliados: 10 não avaliaram desfechos clínicos como objetivo primordial, 3 não são ensaios clínicos prospectivos, 1 em idioma alemão, 4 são estudo de fase I-II ou estudos pilotos, 1 avaliou complicações do Alzheimer e não ele em si, 1 avaliou esquemas de administração da galantamina, sem grupo placebo, 1 não avaliou doença de Alzheimer. Os demais artigos foram incluídos no texto atual deste Protocolo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os mesmos termos (Alzheimer’s disease e Drug therapy) e os limites de estudos humanos, metanálises, revisões Cochrane e ensaios clínicos randomizados, foram encontradas 62 publicações. Destas, 5 foram excluídas por não se relacionarem ao tema, 4 por serem referências em duplicada com o Pubmed, 28 por não serem estudos de fase III, 4 por avaliarem produtos não disponíveis em nosso meio, 20 por não avaliarem eficácia terapêutica de medicamentos em desfechos clínicos da doença de Alzheimer.

2 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 sugerem que no ano 2000 o número de pessoas com DA nos Estados Unidos era de 4,5 milhões. A porcentagem de indivíduos com DA duplica aproximadamente em cada 5 anos de idade a partir dos 60 anos, representando 1% aos 60 anos e em torno de 30% aos 85 anos(1). Sem avanços no tratamento, a previsão do número de casos sintomáticos nos EUA é aumentar para 13,2 milhões em 2050(2), sendo estimado um alto custo para o cuidado dos pacientes(3).

Consultores: Andry Fiterman Costa, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

As taxas de incidência de DA têm mostrado grande variabilidade, desde 3,2 por 1.000 pessoas-ano na Índia a 25,2 em Indianópolis nos EUA(4, 5). No Brasil, três estudos investigaram as prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais(6-8). A prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos(6). A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo(7) e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul(8). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa para demência é de 1,1 milhão.

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os envelados 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 corticobasal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.

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)(9). 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 desta proteína(10, 11). Algumas proteínas que compõem os envelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do envelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta(10). Sabe-se que o alelo e(4) do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de 3 vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para o gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas. Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da E ApoE(4) são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral(12). O ritmo da investigação nesta área é rápido, e é provável que as direções destas pesquisas levem a tratamentos mais efetivos no futuro.

Embora não haja cura para DA, a descoberta de que é caracterizada por deficit colinérgico resultou no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos que aliviam os sintomas e, assim, no contexto de alguns países onde esta questão é extremamente relevante, retardam a transferência de idosos para clínicas (nursing homes)(13-15). Inibidores da acetilcolinesterase são a principal linha de tratamento da DA. Tratamento de curto prazo com estes agentes tem mostrado melhora da cognição e de outros sintomas nos pacientes com DA leve a moderada(16-19).

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.

3 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

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DA é de exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireoide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas, como descrito nos critérios do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and*

Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(20) (Quadro 1). Exames físico e neurológico cuidadosos acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os déficits de memória, de linguagem e visoespaciais devem ser realizados. Outros sintomas cognitivos e não cognitivos são fundamentais na avaliação do paciente com suspeita de demência.

Quadro 1. [Elementos-chave dos] critérios para doença de Alzheimer segundo o *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* [Criteria for Alzheimer Disease – NINCDS-ADRDA]

DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de síndrome demencial; • <i>Deficits</i> em 2 ou mais áreas da cognição; • Piora progressiva da memória e de outra função cognitiva; • Início entre os 40 e 90 anos de idade; e • Ausência de doenças sistêmicas que podem causar a Síndrome.
ACHADOS QUE SUSTENTAM DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Afasia, apraxia e agnosia progressivas (incluindo disfunção visoespacial); • Atividades de vida diária (AVDs) comprometidas e alteração comportamental; • História familiar; e • Achados inespecíficos (ou exames normais) de líquido cefalorraquidiano (LCR), eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio.
ACHADOS CONSISTENTES COM DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Platô no curso da progressão da doença. • Sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insônia, delírio, alucinações, problemas de controle comportamental, transtorno de sono e perda de peso). • Outras anormalidades neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha). • Convulsões na doença avançada. • TC normal para a idade.
AS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS REDUZEM MUITO A CHANCE DE DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
<ul style="list-style-type: none"> • Início súbito, apoplético; • Achado neurológico focal precoce no curso da doença; ou • Convulsões ou distúrbios da marcha precoces no curso da doença.
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DA POSSÍVEL
<p>Pode ser feito com base na síndrome demencial quando as seguintes condições são preenchidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausência de outros transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência; ou • Presença de achados atípicos no início, na apresentação ou no curso clínico. • Pode ser feito na presença de um segundo transtorno que possa levar à demência, mas que não seja a única causa provável de demência.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo as diretrizes da Academia Americana de Neurologia(21), 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, hipotireoidismo deve ser rastreado 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 demência, como infarto cerebral, neoplasia, 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(22, 23), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o MiniExame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos (sódio e potássio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL) e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Até o momento não há evidências suficientes que sustentem a indicação de uso dos seguintes testes(21): medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, SPECT (tomografia computadorizada por emissão simples de fótons), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoE para DA, EEG, punção lombar (exceto na presença de câncer metastático, suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), sorologia sérica para sífilis reativa, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão, suspeita de vasculite do SNC), PET (tomografia por emissão de pósitrons), marcadores genéticos para DA não listados acima, marcadores biológicos no Líquor ou outros para DA, mutações da proteína tau em pacientes com demência frontotemporal, mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal.

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. Biópsia não é recomendada para diagnóstico

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA Criteria for Alzheimer Disease – NINCDS-ADRDA20* (ver Quadro 1);
- 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); e
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- 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 cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou
- hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.

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

7 TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo 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.

Desde a introdução do primeiro inibidor da acetilcolinesterase, os fármacos colinérgicos donepezila, galantamina e rivastigmina são considerados os de primeira linha, estando todos eles 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. É sabido há muitos anos que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da DA avançada e, em particular, contribui para os déficits característicos da cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram experimentadas como tratamento para a DA, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns compostos foram muito efêmeros em seus efeitos terapêuticos, e um problema comum e previsível foi a incidência de efeitos adversos devido à ação colinérgica periférica.

Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo. Para serem úteis, tais fármacos devem cruzar a barreira hematoencefálica; para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro. O primeiro dos inibidores a ser comercializado para o tratamento da DA foi tacrina. Embora tenha se mostrado efetiva em ensaios clínicos(24), tem uma alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios, tendo já sido superada por fármacos mais novos.

As donepezila, rivastigmina e galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida. A donepezila tem meia-vida mais longa, sendo a administração feita 1 vez ao dia.

A DA provoca comprometimento cognitivo, do comportamento e das atividades de vida diária, podendo ocasionar estresse ao cuidador. Estas alterações são o alvo do tratamento(25). O efeito comprovado destes medicamentos é o de modificar as manifestações da DA.

Revisões da *Cochrane Collaboration* de cada um dos inibidores da colinesterase já foram completadas e publicadas(26-28). Nestas revisões, todas as evidências disponíveis, publicadas e não publicadas relatando os estudos dos inibidores, foram identificadas, avaliadas e descritas. Há vinte e três estudos com donepezila (5.272 pacientes randomizados), nove com rivastigmina (3.449 pacientes randomizados) e nove com galantamina (5.194 pacientes randomizados). O objetivo da maioria destes estudos é avaliar a eficácia e a tolerabilidade do inibidor da colinesterase detectando diferenças entre a taxa de deterioração da função cognitiva entre os grupos tratados e placebo ao longo de 3 ou 6 meses. A função cognitiva é geralmente avaliada pelas medidas da ADAS-Cog (a subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer de Doenças Associadas – *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*)(29) ou do Mini Exame do Estado Mental – MEEM(30, 31).

O diagnóstico de DA, de acordo com os critérios-padrão do *National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* - NINCDS-ADRDA20, é o DSM-III R(32) leve a moderado, geralmente definido por Mini Exame do Estado Mental entre 10 ou 11 e 24 ou 26. Há 2 estudos de pacientes com doenças mais graves (MEEM 5 a 17) e 1 com mais doença leve. A maioria dos estudos é patrocinada por companhias farmacêuticas que fabricam e comercializam os medicamentos.

As revisões chegam a conclusões similares: em certas doses testadas, nas mais altas do que nas mais baixas, os inibidores da colinesterase mostram maior eficácia sobre a função cognitiva, atividades de vida diária, comportamento e estado clínico global comparada à do placebo bem como mais efeitos adversos, como náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal, associados com o inibidor da colinesterase do que com o placebo. Um período de escalonamento de dose de aproximadamente 3 meses é necessário para desenvolver tolerância e minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase foram, em geral, bem tolerados(25, 33-36).

Comparados com placebo, os inibidores da colinesterase revelaram efeitos consistentes nos domínios da cognição e avaliação global, mas a estimativa resumida mostrou pequenos tamanhos de efeito. Desfechos nos domínios de comportamento e de qualidade de vida foram menos frequentemente avaliados e indicaram efeitos menos consistentes(37-40). A maioria dos estudos avaliou os desfechos cognitivos com a escala ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale*) de 70 pontos e mostrou diferenças significativas de 1,5 a 3,9 pontos a favor dos inibidores da colinesterase.

Apenas 46% dos ensaios clínicos randomizados discutiram a significância clínica dos seus



resultados, sendo que a maioria das medidas de significância clínica era baseada em opinião(40).

A revisão encomendada pelo *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*(41) a respeito dos efeitos dos inibidores da colinesterase sobre a cognição, qualidade de vida e efeitos adversos em pacientes com DA leve, moderada e grave, com o objetivo de fornecer critérios clínicos para a Inglaterra (40), concluiu que os 3 inibidores em doses mais elevadas mostraram benefício na função cognitiva, mas os efeitos do tratamento eram pequenos, na faixa de 3 a 4 pontos na escala ADAS-cog de 70 pontos(29).

A conclusão geral das revisões sistemáticas, mesmo considerando as limitações e os tamanhos de efeito, é a de que, para o tratamento da DA, os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos domínios cognitivos e na função global, sendo indicados em 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.

Uma das limitações do uso destes medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, em que náusea e vômitos são muitas vezes limitantes. Para este fim, foi desenvolvido o sistema de aplicação transdérmico através de patch. Em uma análise de Lee JH e Sevigny J (42) 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 patch. Em outro estudo (43) a tolerabilidade e incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que utilizaram via oral e transdérmica, mas a preferência dos pacientes foi pela via transdérmica. Outros estudos também demonstraram semelhança entre as vias de administração(44), não sendo recomendado neste Protocolo.

A adição de memantina ao tratamento com rivastigmina transdérmico foi também avaliada em um ensaio clínico randomizado e demonstrou ausência de benefício(45). De maneira semelhante a rosiglitazona, que também foi testada como terapia aditiva e foi ineficaz(46). Outro estudo avaliou pacientes com demência moderada a grave avaliando a efetividade de donepezila com ou sem memantina(47). Apesar de uma diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos, esta diferença não foi clinicamente relevante (inferior a 2 pontos no MEEM). Pacientes com doença moderada a grave foram também avaliados em outro estudo que comparou donepezila nas doses de 10 mg e 23 mg, não sendo demonstrada diferença entre os grupos em eficácia com mais eventos adversos na grupo de alta dose(48).

Suplementação de vitamina B e ácido fólico foram também avaliados no tratamento de pacientes com demência baseados na hipótese de que a redução da homocisteína poderia se associar a redução da progressão. No estudo de Kwok e colaboradores(49) esta suplementação não se associou a qualquer benefício.

O uso de antipsicóticos foi avaliado no estudo CATIE-AD(50). Os 3 medicamentos avaliados – olanzapina, quetiapina e risperidona – se associaram a piora do declínio cognitivo.

A terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopáusicas foi avaliada em um estudo incluindo 43 mulheres com doença de Alzheimer leve a moderada. A taxa de interrupção precoce e perda de seguimento atingiu 49%, não tendo o artigo validade interna (51).

Considerando que a hipovitaminose D se associa ao desenvolvimento de demência, reposição desta vitamina juntamente com terapia insulínica foi avaliada em um estudo com pacientes com demência leve a moderada(52). Não foi observado benefício da terapia em relação a placebo.

O modafinil foi avaliado em um ensaio clínico para o tratamento da apatia em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada(53). Não foram observadas diferenças entre o grupo ativo e o grupo placebo. Também a doxiciclina e rifampicina demonstraram ausência de efeito em outro ensaio clínico randomizado(54).

Meta-análise de ginkgo biloba no tratamento de doença de Alzheimer, que inclui 5 estudos e 819 pacientes, demonstrou ausência de efeito sobre o MiniMental e sobre o ADAS-cog(55).

7.1 FÁRMACOS

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

7.2 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 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 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. Não é necessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela na insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2.

O tratamento deve ser suspenso em três situações distintas(56):

- após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo 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; e
- em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

8 MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses após o início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após este período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e realização do MEEM e da Escala CDR.

Donepezila

Os efeitos adversos mais comuns são insônia, náusea, vômito, 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 destas enzimas, como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, estes fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento das concentrações de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. Quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam donepezila e podem piorar o perfil de 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.

Galantamina

Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômito, 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/AST).

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.

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.

Rivastigmina

Os efeitos mais comuns são tontura, cefaleia, náusea, vômito, 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.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em Neurologia, Geriatria ou Psiquiatria, para diagnóstico da doença, que também pode ser feito por médico com treinamento na avaliação de demências.

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 empregados.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

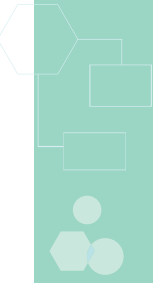
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991;240(4-5):218-22.
2. 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(8):1119-22.
3. A W, B W. Health economical aspects of Alzheimer disease and its treatment. 2001:189-93.
4. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology.* 2001;57(6):985-9.
5. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA.* 2001;285(6):739-47.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Paul T. Costa J, T. Franklin Williams, Marilyn S. Albert, Nelson M. Butters, Marshal F. Folstein, Sid Gilman, Barry J. Gurland, Lisa P. Gwyther AH, et al. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias 1996.
10. PJ W. Genesis of Alzheimer's disease. *NEUROLOGY.* 1997.
11. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science.* 1997;275(5300):630-1.
12. G McKeith a CMMb, Simon Lovestone c, Gordon Wilcock d e f g, Martin Rossor d e f g, Harry Cayton d e f

- g, Ian Ragan d e fg, S Humphries h i k l, D.J Betterridge h i k l, P.N Durrington j, D.J Galton h i k l, P Nicholls h i k l. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *LANCET*. 1996;347(9017):1775-6.
13. Hake AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinical specialist in the trenches. *Semin Neurol*. 2002;22(1):71-4.
 14. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1154-66.
 15. Fillit H, Cummings J. Practice guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in a managed care setting: Part II--Pharmacologic therapy. *Alzheimer's Disease (AD) Managed Care Advisory Council. Manag Care Interface*. 2000;13(1):51-6.
 16. Doody RS. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1999;45 Suppl 1:23-32.
 17. Birks J GE, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst*. 2000.
 18. Liliensfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2002;8(2):159-76.
 19. Tariot P. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(12):2027-49.
 20. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
 21. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Schneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *Dementia Trialists' Collaboration. JAMA*. 1998;280(20):1777-82.
 25. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Forciea MA, Hopkins R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):370-8.
 26. M T. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
 27. Birks J, RJ H. Donepezila for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
 28. Loy C, L. S. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. 2006.
 29. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-64.
 30. 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.
 31. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
 32. Washington DC. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 1987.
 33. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(9):852-7.
 34. PC W, CM C. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of tacrina for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994.
 35. Agid Y, Dubbois B, Anad R, G G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res*. 1998:837-45.
 36. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in



- 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105-15.
37. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):379-97.
 38. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321-7.
 39. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):536-46.
 40. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(1):17-28.
 41. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the Alzheimer's disease (amended). 2006.
 42. Lee JH, Sevigny 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.
 43. 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.
 44. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2011;26(1):65-71.
 45. Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS, et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1375-83.
 46. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):592-606.
 47. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893-903.
 48. Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, Sun Y, Moline M, Mackell J. Efficacy and safety of donepezil 23 mg versus donepezil 10 mg for moderate-to-severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis in patients already taking or not taking concomitant memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):164-73.
 49. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr*. 2011;30(3):297-302.
 50. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):831-9.
 51. Wharton W, Baker LD, Gleason CE, Dowling M, Barnet JH, Johnson S, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):495-505.
 52. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):477-84.
 53. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):796-801.
 54. Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, Guyatt G, Group DS. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(5):463-70.
 55. Yang Z, Li WJ, Huang T, Chen JM, Zhang X. Meta-analysis of Ginkgo biloba extract for the treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2011;6(15):1125-9.
 56. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(3):351-69.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **donepezila, galantamina e rivastigmina**, indicadas para o tratamento de **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 destes 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, vômito, 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;
- são medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

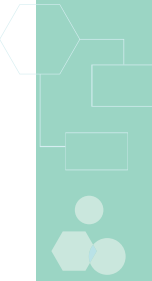
Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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 seguinte medicamento:

- () donepezila
- () galantamina
- () rivastigmina



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: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



MINIEXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM

ORIENTAÇÃO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Qual é o (ano) (estação ou horário) (dia semana) (dia mês) e (mês)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua/local) (andar)?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
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 que repita corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ATENÇÃO E CÁLCULO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EVOCAÇÃO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LINGUAGEM	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão D , dobre ao meio e ponha no chão”.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Ler ‘em voz baixa’ e executar: FECHE OS OLHOS	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, <u>ideia completa</u>)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
* Copiar o desenho:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TOTAL:

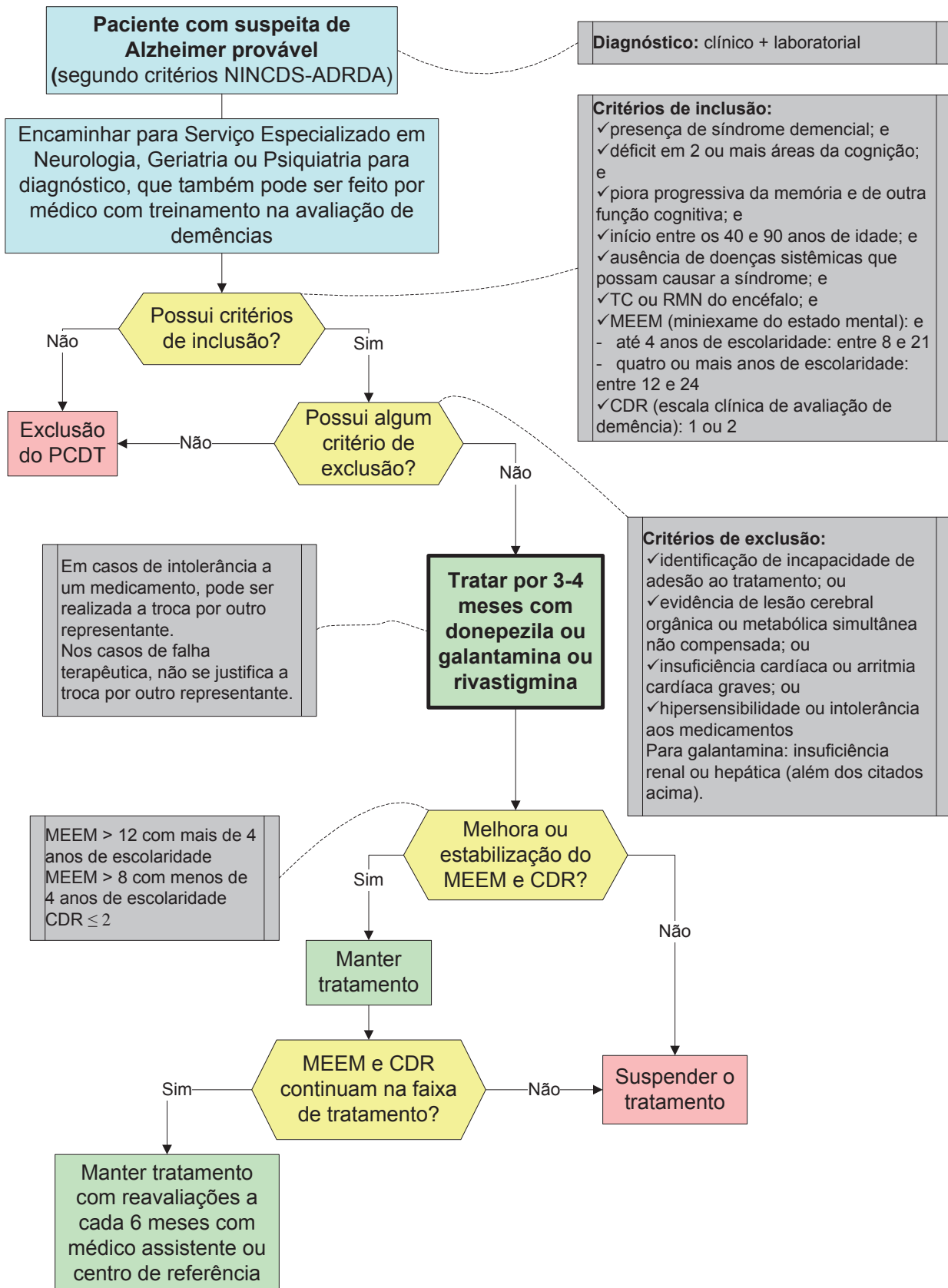
Estação do ano é utilizada no sul do Brasil. Horário (com tolerância de 1 hora para mais e para menos) é utilizado nas demais regiões. Rua é usado para visitas domiciliares. Local para consultas no hospital ou outra instituição

ESCALA CDR: CAIXA DE ESCORES PARA ESCORE FINAL

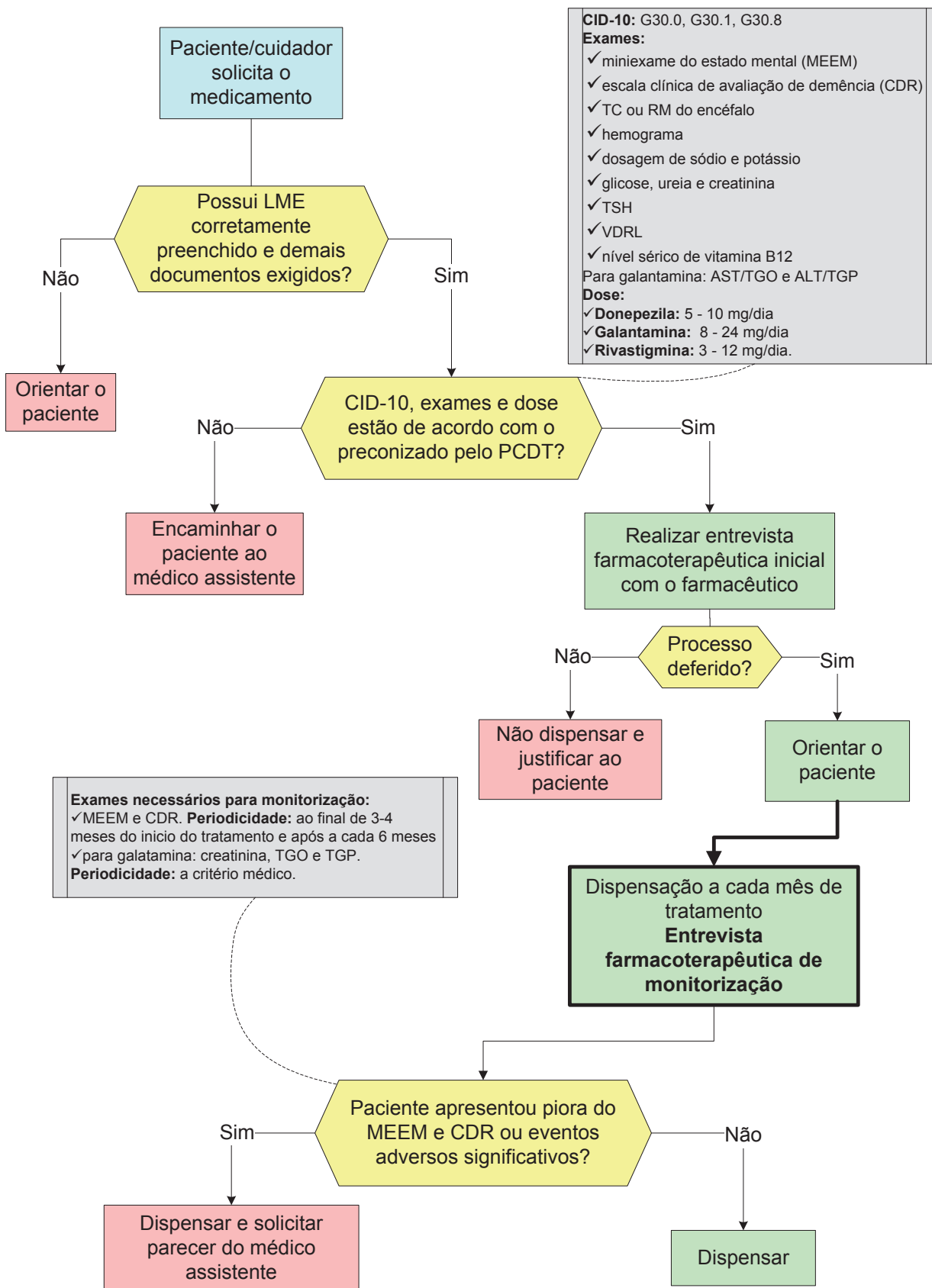
	SAUDÁVEL CDR 0	DEM. QUESTIONÁVEL CDR 0,5	DEMÊNCIA LEVE CDR 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR 2	DEMÊNCIA GRAVE CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente.	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno".	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o <i>deficit</i> 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; apenas fragmentos permanecem.
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado.	Plenamente orientado.	Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no 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 na solução de problemas, semelhanças e diferenças.	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido.	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social geralmente comprometido.	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico.
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais.	Leve dificuldade nestas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nestas 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 PASSATEMPO	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais mantidos.	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados.	Comp. leve, mas evidente em casa; abandono das tarefas + 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 de assistência ocasional.	Requer assistência no vestir e na higiene.	Muito auxílio nos CP. Em geral incontinente.



**FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
DOENÇA DE ALZHEIMER**



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE DONEPEZILA, GALANTAMINA E RIVASTIGMINA
DOENÇA DE ALZHEIMER**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
DOENÇA DE ALZHEIMER

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o grau de escolaridade? _____

2.2 Qual o escore do MEEM?

12 - 24 → Critério de inclusão para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade

8 - 21 → Critério de inclusão para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade

Nenhum dos anteriores → critério de exclusão

2.3 Qual o escore da escala CDR?

1 - 2 → Critério de inclusão

Outro → Critério de exclusão

2.4 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(critério de exclusão: insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada. Para galantamina: contraindicada em casos de insuficiência hepática ou renal graves)

2.6 Quais os medicamentos já utilizados para a doença de Alzheimer?

2.7 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.8 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Escores	Inicial	3º mês	9º mês	15º mês
Data prevista				
Data				
MEEM				
CDR				

3.1 Apresentou melhora ou estabilização do MEEM e da CDR?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério para suspensão do tratamento)

sim → Dispensar

Para galantamina

Exames*	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
Creatinina					
TGO/AST					
TGP/ALT					

* A periodicidade dos exames fica a critério médico.

3.2 Para galantamina: exames laboratoriais com alterações significativas?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

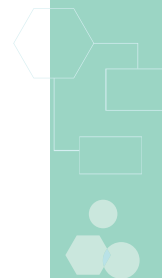
não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

DOENÇA DE ALZHEIMER

DONEPEZILA GALANTAMINA RIVASTIGMINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- É uma doença neurológica que afeta o comportamento, a memória e o entendimento, com prejuízo da qualidade de vida como um todo.
- Muitas vezes os sintomas desta doença são confundidos com problemas da idade ou estresse.
- Afeta geralmente pessoas com mais de 65 anos.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos melhoram a memória e a atenção, retardando a piora da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir, com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.
- Procure tomar o medicamento logo após as refeições.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

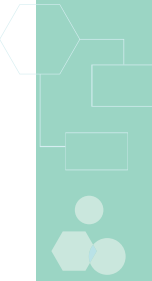
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, tonturas, dor na barriga, azia, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia.



8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

9 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com seu médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Andry Fiterman Costa

Médico
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Clarice Alegre Petramale

Médica
Ministério da Saúde

Gabriela Vilela de Brito

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Heber Dobis Bernarde

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ivan Ricardo Zimmermann

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luciana Costa Xavier

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mileine Mosca

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde