ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

SOPHIA VIANA DE SOUZA

COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE ENTRE A MONOTERAPIA COM MEMANTINA E A COMBINAÇÃO COM RIVASTIGMINA PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

SOPHIA VIANA DE SOUZA

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE ENTRE A MONOTERAPIA COM MEMANTINA E A COMBINAÇÃO COM RIVASTIGMINA PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Anteprojeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Dr. Felipe Costa

SALVADOR

2024

“Dai gratuitamente o que recebestes gratuitamente” – Sobre o Dom de Curar, Allan Kardec

RESUMO

INTRODUÇÃO: A demência de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa irreversível, que afeta áreas cognitivas e comportamentais, como memória, linguagem, personalidade e o exercício de atividades diárias. O tratamento para essa demência deve ser multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e assistente social; se sustentando em dois pilares, o não medicamentoso e o medicamentoso. Entre o tratamento farmacológico, encontra-se o uso da Memantina e da Rivastigmina (um inibidor de colinesterase), que apesar de aprovados para desacelerar a sintomatologia do Alzheimer, possuem eficácia que varia de acordo com o estágio da demência e efeitos adversos que podem desafiar a adesão medicamentosa. **OBJETIVO:** Comparar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de dois esquemas terapêuticos distintos da Demência de Alzheimer: memantina isolada ou memantina associada à rivastigmina. **MÉTODO:** Consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida através da estratégia PRISMA. Os artigos foram obtidos na base de dados MEDLINE/Pubmed e Scielo, entre agosto e setembro de 2024. Foram utilizados os descritores: "Demencia de Alzheimer", "Memantina", "Rivastigmina", "eficácia", "segurança" e "tolerabilidade". Apenas artigos que contemplaram os critérios de inclusão foram incluídos na amostra, totalizando 4 artigos. **RESULTADOS:** Foram analisados quatro estudos com baixo risco de viés. A eficácia verificada dos esquemas terapêuticos conflitou quanto as escalas aplicadas nas diferentes literaturas, favorecendo em geral o uso da mementina e não sofrendo influência da associação com rivastigmina. Os efeitos adversos mais comumente relatados em ambos os grupos (pacientes que receberam memantina isolada e os que receberam também a rivastigmina), foram: agitação, infecção urinária, queda, insônia, náuseas e vômitos, diarreia e depressão. **CONCLUSÃO:** Os resultados da presente revisão sistemática apontam que ambos os esquemas terapêuticos são bem tolerados, apresentando a memantina eficácia em estágios selecionados do Alzheimer sem sofrer influência da associação com rivastigmina.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer. Memantina. Rivastigmina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alzheimer Disease is an irreversible neurodegenerative disease that affects cognitive and behavioral domains, such as memory, language, personality, and the ability to perform daily activities. Treatment for this dementia must be multidisciplinary, involving physicians, nurses, psychologists, physical therapists, and social workers; as it should be based on two pillars: non-pharmacological and pharmacological. Among the pharmacological treatments are the use of Memantine and Rivastigmine (a cholinesterase inhibitor), which, although approved to slow down Alzheimer's symptoms, have varying efficacy depending on the stage of dementia and adverse effects that can challenge medication adherence. **OBJECTIVE:** To compare the efficacy, safety, and tolerability of two different therapeutic regimens for Alzheimer's dementia: Memantine alone or Memantine combined with Rivastigmine. **METHOD:** This is a systematic review conducted using the PRISMA strategy. The articles were obtained from the MEDLINE/PubMed and Scielo databases between August and September 2024. The following descriptors were used: "Alzheimer's Dementia," "Memantine," "Rivastigmine," "efficacy," "safety," and "tolerability." Only articles that met the inclusion criteria were included in the sample, totaling four articles. **RESULTS:** Four studies with a low risk of bias were analyzed. The efficacy of the therapeutic regimens varied depending on the scales applied in the different studies, generally favoring the use of Memantine and not being influenced by the combination with Rivastigmine. The most commonly reported adverse effects in both groups (patients who received Memantine alone and those who also received Rivastigmine) were: agitation, urinary infection, falls, insomnia, nausea and vomiting, diarrhea, and depression. **CLOSING REMARKS:** The results of this systematic review indicate that both therapeutic regimens are well-tolerated, with Memantine showing efficacy in selected stages of Alzheimer's without being influenced by the combination with Rivastigmine.

KEYWORDS: Alzheimer's disease. Memantine. Rivastigmine.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 8

2. OBJETIVOS 9

2.1 Geral 9

2.2 Específicos 9

3. REVISÃO DE LITERATURA 10

3.1 Epidemiologia da Demência de Alzheimer 10

3.2 Clínica da Demência de Alzheimer 10

3.3 Diagnóstico da Demência de Alzheimer 11

3.4 O tratamento medicamento e não-medicamentoso da Demência de Alzheimer 13

3.5 O uso de Memantina e Rivastigmina no tratamento farmacológico para Demencia de Alzheimer 14

4. METODOLOGIA 16

4.1 Desenho do Estudo 16

4.2 Base de Dados e Estratégia de Busca 16

4.3 Critérios de Elegibilidade 16

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos 17

4.5 Análise de Dados 17

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Artigos Selecionados 18

4.7 Aspectos Éticos 18

5. RESULTADOS 19

5.1 Segurança e tolerabilidade do esquema terapêutico da Memantina isolada 22

5.2 Segurança e tolerabilidade do esquema terapêutico da Rivastigmina associada à Memantina 24

5.3 Eficácia do esquema terapêutico da Memantina isolada 26

5.4 Eficácia do esquema terapêutico da Memantina associada à Rivastigmina 28

6. DISCUSSÃO 29

7. CONCLUSÃO..... 33

8. REFERÊNCIAS 34

1. INTRODUÇÃO

A demência de Alzheimer é uma crescente preocupação global de saúde, que compromete tanto as capacidades funcionais quanto cognitivas, sendo mais comum em pacientes idosos acima de 65 anos. Essa doença neurodegenerativa irreversível pode causar declínio progressivo em áreas como memória, linguagem, personalidade, comportamento, funções visuoespaciais e atividades do dia a dia, e, então, torna-se crucial acompanhá-la e estudá-la em todo o mundo[1]. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que até 55 milhões de pessoas vivam com demência, sendo a doença de Alzheimer a mais comum; e, à medida que nossa população envelhece, o número de pessoas com Alzheimer aumenta[2], e a qualidade de vida daqueles em tratamento se torna mais relevante.

O tratamento para a Doença de Alzheimer se sustenta em dois pilares: o não medicamentoso e o medicamento. O primeiro, de forma multidisciplinar, deve compartilhar o cuidado dos pacientes não só entre os médicos, mas também com enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais.[3] Não só isso, mas os cuidados não medicamentosos também podem incluir a atividade física, o exercício aeróbio, a reabilitação cognitiva e a musicoterapia[4]. Por outro lado, o tratamento farmacológico, apesar de ser muito importante para desacelerar a sintomatologia da demência, pode causar efeitos adversos e afetar a segurança e o bem-estar dos pacientes; tornando as relações sociais e médicas mais difíceis.

Entre os tratamentos farmacológicos para pacientes com DA (moderada a grave), pode-se encontrar o uso de memantina e de anticolinesterásico, medicamentos que podem ter efeitos colaterais como náuseas, vômitos, tonturas, tremores, dores de cabeça, nervosismo ou mesmo outros resultados psicológicos que podem aumentar o estresse e o cansaço, como também a taxa de abandono ao tratamento.[5] Com isso em mente, é estabelecida a importância de revisitar e avaliar a segurança desses pacientes, bem como a tolerabilidade desses medicamentos e a eficácia associada aos diferentes tratamentos para a doença de Alzheimer, com a finalidade de que eles possam ser prescritos e adaptados para o perfil que melhor se beneficiar.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Comparar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de dois esquemas terapêuticos distintos da Demência de Alzheimer: memantina isolada ou memantina associada à rivastigmina.

2.2 Específicos

- Descrever a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do uso de Memantina no tratamento da Doença de Alzheimer relatados na literatura
- Descrever a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do uso de Rivastigmina associada à memantina no tratamento da Doença de Alzheimer relatados na literatura

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia da Demência de Alzheimer

A demência é uma grande preocupação para aqueles que cuidam de pacientes idosos, sendo a doença de Alzheimer (DA) a causa mais comum. Dados atuais estimam que mais de 44 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo atualmente, sendo o maior aumento na prevalência de demência esperado em países de baixa e média renda, que apresentam padrões crescentes de doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes[6,7]. Com base nas informações e estatísticas do ano de 2020 sobre a doença de Alzheimer, o número de pacientes com DA (≥ 65 anos) pode aumentar significativamente na América, passando de 1,8 milhão para 5,8 milhões até 2050, à medida que a nossa população envelhece[8].

Dados de 2016 estimam que 1,5 milhão de pessoas vivem com demência no Brasil e, neste país, os pacientes com DA apresentam diferenças demográficas, como baixo nível de educação e pior saúde física e mental, com mais relatos de quedas, consultas médicas e hospitalizações mais frequentes[9,10]. Além disso, o número de mortes por DA aumentou 146,2% de 2000 a 2018, e a DA se tornou a quinta maior causa de morte em idosos americanos, tendo o Brasil seguindo a tendência global, com taxas de mortalidade por doença de Alzheimer em todas as suas macrorregiões[7,11].

As mulheres têm maior probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer do que os homens, bem como de ter uma carga maior de tau, apesar de terem uma carga semelhante de amiloide beta. Além disso, fatores de risco cardiovascular e um estilo de vida não saudável também têm sido associados a um aumento no risco de demência[12–14].

3.2 Clínica da Demência de Alzheimer

A apresentação mais comum da Doença de Alzheimer (DA) ocorre em indivíduos idosos com problemas progressivos insidiosos centrados na memória episódica[6]. A doença de

Alzheimer pode ser ilustrada em um espectro clínico dividido em três principais grupos: DA geneticamente determinada; DA representada por uma variante de linguagem, ocorrendo em uma idade mais jovem (menos de 70 anos) e sendo mais difícil de reconhecer naqueles pacientes em que a perda de memória não é a primeira ou mais proeminente manifestação clínica; e a variante amnésica típica de DA, mais comumente observada em pacientes com mais de 70 anos. Os portadores da Demência de Alzheimer também podem apresentar problemas visuoespaciais e visuoperceptuais proeminentes, dispraxia, paraparesia espástica e sintomas neuropsiquiátricos como depressão, ansiedade, irritabilidade, pensamentos delirantes ou alucinações[6,12].

A dependência progressiva é a regra, e mais tarde na doença, as mudanças comportamentais, a mobilidade prejudicada, alucinações e convulsões também podem surgir[6].

3.3 Diagnóstico da Demência de Alzheimer

O diagnóstico do Alzheimer passou de um essencialmente patológico, dos tempos de Alois Alzheimer (1864-1915) até uma abordagem clínica de exclusão em 1984[12]. E apesar da importância de um diagnostico precoce, que possui grande potencial de estabilizar e/ou retardar a sintomatologia da doença a partir de uma intervenção terapêutica adequada[15], muitos pacientes ainda sofrem com diagnósticos tardios ou subdiagnósticos, devido a dificuldade de identificação dos sintomas na fase inicial da doença.

A apresentação clínica da Doença de Alzheimer (AD) se baseia em uma típica amnésia predominantemente episódica[16], que comumente precede dificuldades com habilidades em multitarefas, associadas a falta de confiança e sintomas depressivos. Com a progressão dessa condição clínica, alterações cognitivas se tornam mais profundas de forma a impactar atividades do dia a dia, destacando a perda de independência da clínica de Alzheimer; e, nesse estágio, se torna possível diagnosticar o paciente com Demência de Alzheimer[6]. Não só isso, mas algumas formas atípicas e menos frequentes, que geralmente são pré-senis, podem começar com predomínio de alterações da linguagem,

habilidades visuoespaciais, funções executivas ou motoras complexas. Em razão desses formatos mais atípicos da doença, nos critérios diagnósticos mais recentes da Academia Brasileira de Neurologia, o comprometimento da memória passou a não ser mais obrigatório para o diagnóstico da doença[16].

Critérios recentes de diagnóstico da Doença de Alzheimer combinam abordagens clínica e biológica, desenvolvidas com contribuições do *International Working Group*, *National Institute on Aging* e grupos operantes da *Alzheimer's Association*, em que passaram a ser incorporados os marcadores biológicos, que evidenciam a patologia do Alzheimer até mesmo na ausência de sintomas.[6,12]

A principal limitação dos marcadores biológicos clássicos do Alzheimer (*core CSF biomarkers*, beta-amiloides, proteína tau total, proteína tau fosforilada, imagem PET do metabolismo de glicose e depósito de amiloide) era o caráter invasivo do procedimento e o alto custo do teste, que ofuscam a aplicação na prática clínica. Enquanto isso, o sangue se mostra uma fonte mais acessível de pesquisa dos marcadores biológicos no diagnóstico do Alzheimer. Os biomarcadores devem identificar pacientes em risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer, em progressão do Comprometimento cognitivo leve para o Alzheimer e em rápida progressão do Alzheimer clinicamente diagnosticado. Ainda, os marcadores devem estar associados com características específicas da doença em altos níveis de sensibilidade e especificidade para DA; os testes devem ser repetíveis, não invasivos, simples e de baixo custo. Algumas de suas dificuldades em aplicabilidade são a progressão lenta da doença, a perda de integridade da barreira do sangue cerebral e a complexibilidade do fluído de sangue[17].

De forma rotineira, o diagnóstico de Alzheimer poderá ocorrer a partir de uma pesquisa clínica criteriosa, associada a um bom exame físico neurológico e a exames de sangue, que devem excluir outras patologias, agora acontecendo de forma mais precoce e com a inclusão de especificidade biológica, a partir dos critérios diagnósticos mais recentes[6].

Uma vez diagnosticada, a Doença de Alzheimer pode estar em um de seus três estágios: a) leve, correspondente ao início da amnésia e da alteração cognitiva; b) moderado, com piora dos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos, como delírios, agitação e alucinações; c) grave, em que o paciente está em um estado de dependência total e com redução global dos domínios neurocognitivos[15].

3.4 O tratamento medicamento e não-medicamentoso da Demência de Alzheimer

O tratamento para o Alzheimer deve objetivar a manutenção da qualidade de vida, o estímulo à autonomia do paciente e à prática de habilidades físicas, minimizando perdas cognitivas e comportamentais. Em seu processo de decisão devem ser incluídos pacientes e cuidadores, levando em consideração suas circunstâncias, a progressão da doença, finanças, acesso a suporte e a execução das Diretivas Antecipadas de Vontade, que antecede uma possível diminuição da capacidade de tomada de decisões.

A Doença de Alzheimer possui medidas de tratamento medicamentosas e não medicamentosas, em um plano de cuidado com acompanhamento interdisciplinar composto por não só médicos, como também enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, terapeutas ocupacionais, musicoterapeutas etc. Alguns dos tratamentos não farmacológicos reconhecidos são exercício físico, musicoterapia, reabilitação cognitiva e a terapia MAKS, (composta por estimulação motora, atividade de vida diária, estimulação cognitiva e elemento espiritual). [15]

Destaca-se que a terapia não medicamentosa deve estar acompanhada de uma intervenção farmacológica, em que se utilizam principalmente as classes de inibidores de acetilcolinesterase (AChE), o pilar do tratamento sintomático, que aumenta a disponibilidade de acetilcolina no organismo, e a classe de antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), tendo a Memantina como seu principal representante.[6,15]

AChEs se provaram benéficos em Alzheimer de grau leve a grave, com maior número de evidências em estágios moderados a grave. Alguns efeitos colaterais esperados são:

câimbras e incômodos gastrointestinais, que são comuns, mas normalmente bem tolerados. Essas classes de medicamentos devem ser evitadas ou usadas com bastante cautela em pacientes com doenças cardiovasculares[15].

Uma alternativa, licenciada para Alzheimer moderado a severo, é a Memantina. Esse medicamento, da classe de antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato, tem em seu mecanismo de ação a redução da neurotoxicidade excitatória do L-glutamato sem interferir em suas ações fisiológicas. Entre seus efeitos colaterais mais comuns estão a cefaleia e a prisão de ventre. Foi demonstrado um benefício pequeno, mas clinicamente apreciável na cognição e no declínio funcional de pacientes com DA em estágio moderado a grave. Ainda, uma meta-análise recente encontrou uma fraca evidência de melhoria da cognição em terapia dupla (AChE e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato), mas com evidência de melhoria dos sintomas comportamentais na DA moderada a grave.[6]

No quadro clínico da Doença de Alzheimer comumente encontra-se simultaneamente distúrbios psiquiátricos como ansiedade ou depressão, que representam um impacto essencial na qualidade de vida do paciente, mas possuem evidências limitadas de benefício do tratamento antidepressivo (os antidepressivos tricíclicos, então, podem piorar a confusão e devem ser evitados). Para esses casos, a maior aposta é o tratamento psicológico, que possui algumas evidências de benefício na redução da depressão e, em menor grau, da ansiedade em pacientes com demência.[6]

3.5 O uso de Memantina e Rivastigmina no tratamento farmacológico para Demencia de Alzheimer

O tratamento farmacológico hoje para a Doença de Alzheimer tem como dois principais pilares os inibidores das colinesterases e a Memantina, um antagonista não-competitivo de receptores NMDA.

A rivastigmina, um exemplo de i-ChE pseudo-irreversível (ou lentamente reversível), possui efeitos inibidores que perduram após a eliminação da droga, reduzindo os riscos de interações medicamentosas. O perfil de efeitos colaterais dessa droga apresenta em geral boa tolerabilidade, podendo acarretar efeitos adversos resultantes da hiperativação

colinérgica periférica, como: efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal e aumento de secreção ácida); efeitos cardiovasculares (oscilação de pressão arterial, síncope, arritmia e bradicardia); e outros sintomas, como tonturas, cefaleia, agitação, insônia, câimbras, sudorese e aumento da secreção brônquica[18].

Já a Memantina possui ação neuro protetora contra a ativação excito tóxica de receptores de glutamato. A literatura afirma que doses diárias de 20 a 30mg proporcionam benefícios sobre as funções cognitivas, motoras e comportamentais. Entre os efeitos colaterais mais comumente relatados entre pacientes em uso de memantina estão: diarreia, vertigem, cefaleia, insônia, inquietação, excitação e cansaço[18].

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, caracterizada pela busca de artigos em base de dados, aplicando uma metodologia sistematizada. Este estudo foi conduzido de acordo com os quesitos padronizados do protocolo PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*.

4.2 Base de Dados e Estratégia de Busca

Para a busca de artigos, foram consultadas as seguintes bases de dados eletrônicos: PubMed/MEDLINE (*Medical Literature Analysis nd Retrieval System*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências e Saúde) e Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*). A estratégia de busca foi realizada a partir da combinação de descritores consultados no MeSH (*Medical Subject Headings*) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os termos utilizados são: “Alzheimer Disease” OR “Mal de Alzheimer” OR “Demência de Alzheimer” AND “Memantine” OR “Rivastigmine” AND “efficacy” OR “safety” AND “adverse effects”. Além disso, foi recorrido aos operadores lógicos “AND” e “OR” para combinar descritores e termos no rastreamento das publicações.

Somado a isso, foi realizada a busca manual das referências presentes nos artigos selecionados como forma de enriquecimento do trabalho.

4.3 Critérios de Elegibilidade

Foram considerados (a) artigos originais, (b) estudos com metodologia observacional ou casos clínicos randomizados, (c) publicações de 2003 a 2024, (d) artigos disponíveis em língua Portuguesa, Inglesa e Espanhola, (e) encontrados nas bases de dados escolhidas, (f) realizados com indivíduos em tratamento medicamentoso com Memantina, Rivastigmina ou uma combinação dos dois, para a Demência de Alzheimer.

Os fatores preponderantes adotados como critérios de exclusão foram (a) estudos cujos participantes não possuam Demência de Alzheimer, (b) artigos que não apresentem dados relacionados ao tratamento farmacológico com os medicamentos selecionados, (c) artigos que não estejam disponíveis gratuitamente e seus autores não consigam ser contatados e (e) estudos duplicados.

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos

A busca de artigos foi realizada entre o período de Agosto e Setembro de 2024. Na primeira etapa, foram identificados manualmente os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicos. Foram pré-selecionados somente aqueles que preencheram os critérios de elegibilidade. Em uma segunda etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, eliminando os estudos que não possuíam relação direta com a temática desse trabalho. Na terceira etapa, dois autores independentes realizaram a leitura completa dos artigos restantes, assegurando os passos da revisão sistemática, com o objetivo de selecionar as publicações que foram incluídas no presente artigo. Em caso de divergência entre os autores, a avaliação da inclusão era realizada através de uma discussão, a qual buscava o consenso.

4.5 Análise de Dados

Os dados foram extraídos e sintetizados em um formulário de coleta pré-definido. As variáveis extraídas foram: o ano do estudo, o país de publicação, os efeitos adversos dos esquemas medicamentosos e a manifestação clínica dos sintomas da Doença de Alzheimer. Além disso, outros dados extraídos incluem: gravidade da Demência e a população (N) dos respectivos tratamentos farmacológicos selecionados. A segurança e tolerabilidade medicamentosas foram avaliadas conforme a incidência de efeitos adversos, sua seriedade e descontinuação do tratamento em razão deles. Para avaliar a eficácia medicamentosa dos seguintes tratamentos foram utilizadas escalas validadas que eram denominadores comuns entre os artigos selecionados. São elas: *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Severe Impairment Battery* (SIB), *Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale* (ADCS-ADL) e sua ramificação,

Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale–Severe Impairment Version (ADCS-ADL-SIV)[19].

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica dos Artigos Selecionados

A qualidade dos estudos selecionados e sua avaliação de risco de viés foi feita com base na Escala *The Cochrane tool for assessing risk of bias*, para ensaios clínicos randomizados e a Escala Newcastle-Ottawa para o estudo observacional prospectivo.

4.7 Aspectos Éticos

Por se tratar de uma revisão sistemática, com a análise de artigos científicos previamente publicados, sem contato direto com seres humanos, não há necessidade deste trabalho ser submetido ao Conselho Ético em Pesquisa (CEP).

5. RESULTADOS

A partir da busca inicial nas bases de dados pré-definidas (PubMed/MEDLINE, LILACS e Scielo) e da busca manual, foram encontrados 371 artigos. Entre os artigos encontrados, 367 foram no PubMed/MEDLINE, 0 no LILACS e 2 no Scielo; além de 2 estudos identificados através da busca por citações. Desses, 5 estudos foram removidos por se tratar de duplicatas, de modo que o restante foi analisado pela leitura de seu resumo. Nesse processo, 341 estudos foram excluídos e 25 artigos foram selecionados para avaliação de elegibilidade. Após a leitura completa dos restantes, 21 artigos foram excluídos. Nenhum estudo foi excluído devido à qualidade metodológica. Dessa forma, foi selecionado um total de 4 artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade e esses foram incluídos nessa revisão (Figura 1).

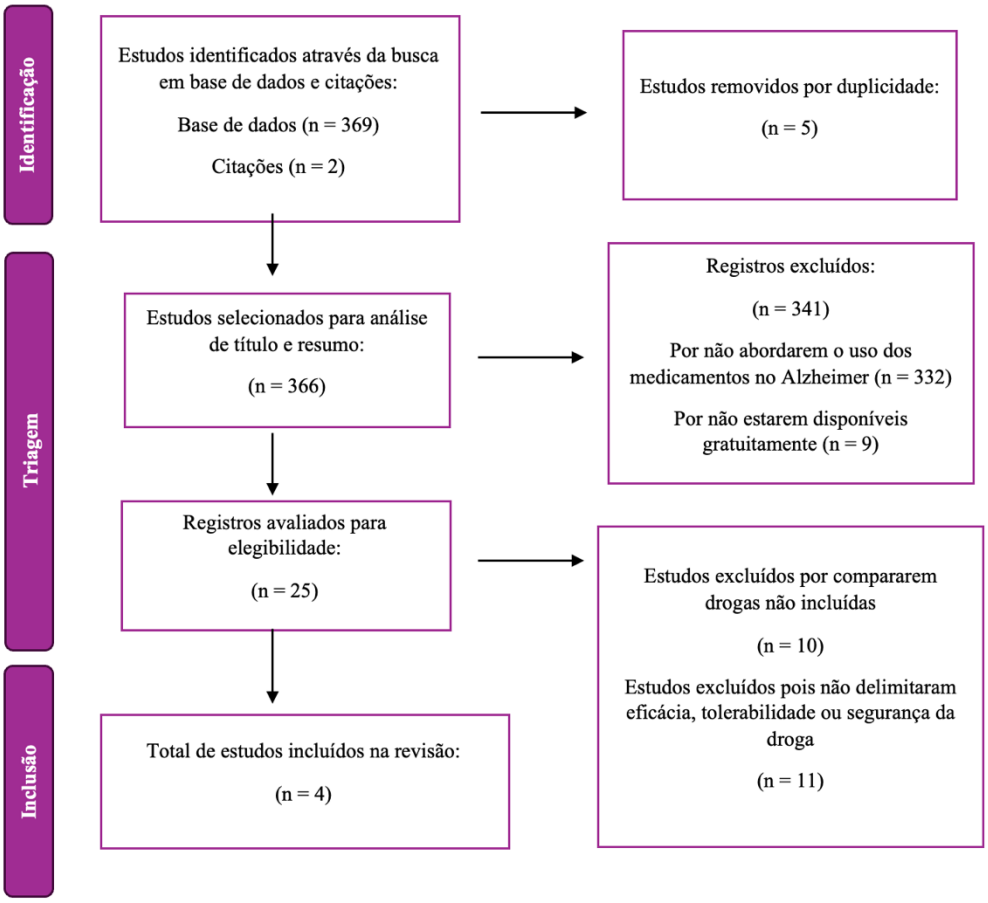

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Em seguida, os três (3) ensaios clínicos randomizados selecionados foram submetidos à escala de risco de viés Cochrane conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Avaliação do risco de viés metodológico de acordo com a escala: *The Cochrane tool for assessing risk of bias*.[20]

	Barry Reisberg et al., 2003	**George T. Grossberg et al., 2015**	**Yu Nakamura et al., 2014**
Geração de sequência aleatória	★	★	★
Ocultação de alocação	★	★	★
Cegamento de participantes/profissionais	★	★	★
Cegamento de avaliadores de desfecho	★	★	★
Desfechos incompletos	★	★	★
Relato de desfecho seletivo	★	★	★
Outras fontes de viés	★	★	★

Legenda: Quando houver baixo risco de viés, é atribuído uma estrela de cor verde, quando de alto risco de viés, uma estrela de cor laranja e, quando considerado incerto o risco de viés, uma estrela de cor cinza.

Após isso, o estudo observacional prospectivo selecionado foi submetido à escala de risco de viés Newcastle-Ottawa, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 – Avaliação do risco de viés metodológico de acordo com a escala: Newcastle-Ottawa[21].

	J.B. Schulz et al., 2011
Seleção	
Representatividade	★
Seleção de coorte não exposta	
Determinação de exposição	★
Desfecho não presente no início	★
Comparabilidade	
Ajustes para variáveis confundidoras	★★
Desfecho/Resultado	
Avaliação do resultado	★
Duração do seguimento	★
Acompanhamento da adequação	★
Total (0-9)	8
Nível de evidência	Alto

Legenda: Quando adequado, é atribuído uma estrela para cada item entre os tópicos de seleção, comparabilidade e desfecho/resultado; sendo que o item comparabilidade pode pontuar até duas estrelas.

As características gerais dos estudos selecionados para essa revisão sistemática estão descritas na tabela 1, listados por ordem alfabética dos países e ano de publicação dos artigos. Foram selecionados três (3) ensaios clínicos randomizados e um (1) estudo observacional prospectivo, publicados entre 2003 e 2015. Os estudos foram realizados nos países de Alemanha, Estados Unidos e Japão. Desses, três (3) artigos abordam apenas o uso isolado de Memantina e um (1) artigo engloba o uso concomitante de Rivastigmina transdérmica e Memantina. As amostras variam entre 716 e 97 pacientes, com n total de 1.698 indivíduos. (Tabela 3)

Tabela 3 – Caracterização geral dos estudos incluídos

País	Autor, ano	Delineamento do estudo	Medicamento estudado	Amostra
Alemanha	J.B. Schulz et al., 2011	Observacional prospectivo	Memantina	97 (54 F, 43 M)
Estados Unidos	Barry Reisberg et al., 2003	Ensaio clínico randomizado	Memantina	252 (170 F, 82 M)
Estados Unidos	George T. Grossberg et al., 2015	Ensaio clínico randomizado	Rivastigmina transdérmica (alta dose) +-Memantina	716 (461 F, 255 M)
Japão	Yu Nakamura et al., 2014	Ensaio clínico randomizado	Memantina	633 (424 F, 209 M)

Legenda: F = Sexo Feminino; M = Sexo Masculino.

5.1 Segurança e tolerabilidade do esquema terapêutico da Memantina isolada

Barry Reisberg et al. apontaram frequência de efeitos adversos de 84% entre os pacientes fazendo uso de Memantina. No entanto, a maior parte desses efeitos adversos eram leves ou moderados, e em sua maioria não relacionados com o uso do remédio. Nessa mesma literatura, mais pacientes entre o grupo dos que receberam placebo descontinuaram o estudo em razão dos efeitos colaterais.

Foram destacados como os efeitos adversos mais comuns a agitação, segundo *Berry Reisberg et al.*; fadiga, segundo *J.B. Schulz et al.* e nasofaringite, de acordo com *Yu Nakamura et al.* (Tabela 4)

Tabela 4 – Principais efeitos adversos relatados no uso de Memantina isolada, em cada referência.

Estudo referência	Efeito adverso relatado	n/N (%)
Berry Reisberg et al.	Infecção do trato urinário	7/126 (6)
	Incontinência urinaria	14/126 (11)
	Diarreia	12/126 (10)
	Insônia	13/126 (10)
	Agitação	23/126 (18)
J.B. Schulz et al.	Fadiga	6/97 (6.2)
	Nasofaringite	4/97 (4.1)
	Náuseas	4/97 (4.1)
	Anorexia	4/97 (4.1)
	Agitação	2/91 (2.1)
	Artralgia	2/91 (2.1)
	Confusão	2/91 (2.1)
	Delirium	2/91 (2.1)
	Depressão	2/91 (2.1)
	Influenza	2/91 (2.1)
	Rinite	2/91 (2.1)
	Síncope	2/91 (2.1)
	Vertigo	2/91 (2.1)
Yu Nakamura et al.	Constipação	37/321 (11.5)
	Diarreia	14/321 (4.4)
	Vômitos	10/321 (3.1)
	Nasofaringite	46/321 (14.3)
	Queda	31/321 (9.7)
	Contusão	18/321 (5.6)
	Piora dos sintomas demencias	9/321 (2.8)
	Insônia	18/321 (5.6)

Legenda: N = número de pacientes na população em uso do remédio; n = número de pacientes que reportaram efeitos adversos.

5.2 Segurança e tolerabilidade do esquema terapêutico da Rivastigmina associada à Memantina

George T. Grossberg et al. descreveram os seguintes efeitos colaterais como os principais entre os pacientes que receberam a rivastigmina transdérmica associada à memantina: eritema no local de aplicação, agitação, dermatite no local de aplicação e queda. Entre os pacientes avaliados pelo uso de rivastigmina isolada, foram apontados principalmente os efeitos colaterais de infecção do trato urinário, eritema no local de aplicação e agitação. O efeito adverso com maior incidência foi um denominador comum entre ambos os grupos: a agitação; enquanto o efeito com menor frequência diferiu. Para os pacientes em uso de rivastigmina isolada foi o edema periférico, enquanto para aqueles que também usaram memantina foi a sonolência. (Tabela 5)

Na literatura, os efeitos adversos relatados em ambos os grupos (pacientes que receberam memantina isolada e os que receberam também a rivastigmina), foram: agitação, infecção urinária, queda, insônia, náuseas e vômitos, diarreia e depressão.

Por outro lado, efeitos adversos como eritema no local de aplicação, dermatite no local de aplicação, perda de peso, perda de apetite, ansiedade, edema periférico e sonolência foram observados apenas no grupo de pacientes medicados com rivastigmina transdérmica associada à memantina.

Tabela 5 – Efeitos adversos mais reportados entre os subgrupos de pacientes.

	Rivastigmina e Memantina *(George T. Grossberg et al.)* (N = 434) n (%)	**Memantina isolada** (*Berry Reisberg et al.)* (N = 127) n (%)	**Memantina isolada** (*J.B. Schulz et al.)* (N = 97) n (%)	**Memantina isolada** *(Yu Nakamura et al.)* (N = 321) n (%)
Eritema no local de aplicação	57 (13.1)	NR	NR	NR
Agitação	58 (13.4)	23 (18)	2 (2.1)	NR
Dermatite no local de aplicação	38 (8.8)	NR	NR	NR
Queda	36 (8.3)	NR	31 (9.7)	NR
Insônia	26 (6.0)	13 (10)	NR	18 (5.6)
Vômitos	22 (5.1)	NR	NR	10 (3.1)
Náuseas	20 (4.6)	NR	4 (4.1)	NR
Perda de peso	23 (5.3)	NR	NR	NR
Anorexia	NR	NR	4 (4.1)	NR
Diarreia	21 (4.8)	12 (10)	NR	14 (4.4)
Depressão	20 (4.6)	NR	2 (2.1)	NR
Infecção do trato urinário	30 (6.9)	7 (6)	NR	NR
Incontinência urinária	NR	14 (11)	NR	NR
Ansiedade	21 (4.8)	NR	NR	NR
Perda de apetite	13 (3.0)	NR	NR	NR
Edema periférico	17 (3.9)	NR	NR	NR
Sonolência	10 (2.3)	NR	NR	NR
Fadiga	NR	NR	6 (6.2)	NR
Nasofaringite	NR	NR	4 (4.1)	46 (14.3)
Artralgia	NR	NR	2 (2.1)	NR
Confusão	NR	NR	2 (2.1)	NR
Delirium	NR	NR	2 (2.1)	NR
Influenza	NR	NR	2 (2.1)	NR
Rinite	NR	NR	2 (2.1)	NR
Síncope	NR	NR	2 (2.1)	NR
Vertigo	NR	NR	2 (2.1)	NR
Constipação	NR	NR	NR	37 (11.5)
Piora dos sintomas demenciais	NR	NR	NR	9 (2.8)
Contusão	NR	NR	NR	18 (5.6)

Legenda: N = número de pacientes na população; n = número de pacientes que reportaram efeitos adversos; NR = efeito adverso não reportado na população dessa literatura

O efeito adverso de síncope, reportado na literatura J.B. Schulz et al., foi considerado, pelo investigador da referida pesquisa, como não relacionado ao uso da Memantina.

Ainda, segundo *J.B. Schulz et al.*, três pacientes abandonaram precocemente o estudo devido a efeitos colaterais emergenciais, descritos como emergência hipertensiva, diarreia, calafrios, febre e confusão. No entanto, o investigador da pesquisa considerou apenas o evento de diarreia como relacionado ao uso da Memantina.

5.3 Eficácia do esquema terapêutico da Memantina isolada

Na literatura *Barry Reisberg et al.*, avaliaram a eficácia do esquema terapêutico da memantina isolada a partir de duas escalas: MMSE e ADCS-ADL.

O escore da escala MMSE não demonstra mudança estatisticamente significativa entre a última semana de terapia e o ponto de partida entre os grupos memantina e placebo. No entanto, ao analisar a escala de ADCS-ADL, percebe-se significantemente menor deterioração funcional no grupo de pacientes que receberam memantina, ao compará-los ao grupo placebo; favorecendo a Memantina. (Tabela 6)

Tabela 6 – Eficácia da Memantina isolada, conforme a literatura de Barry Reisberg et al.

Literatura	**Escala utilizada**	**Ponto de partida**		**Mudança observada na última semana em relação ao ponto de partida**		**Valor de P**
		Memantina	Placebo	Memantina	Placebo	
Barry Reisberg et al.	ADCS-ADL score	26.8	27.4	-2.5± 6.27	-5.9± 6.78	0.003
	No. de pacientes	126	126	97	94	
	MMSE score	7.7	8.1	-0.5 ± 2.4	-1.2 ± 3.02	0.18
	No. de pacientes	126	126	124	124	

Por outro lado, em *J.B. Schulz et al.*, foi verificado o oposto: a escala ADCS-ADL não apresenta resultados significativos que favoreçam o uso da memantina, mas ao analisarmos a escala de MMSE é possível verificar um maior aumento do escore médio no grupo de pacientes em uso desse medicamento. (Tabela 7)

Tabela 7 – Eficácia da Memantina isolada, conforme a literatura de J.B. Schulz et al.

Literatura	Escala utilizada	Ponto de partida	Mudança observada na última semana em relação ao ponto de partida	Valor de P
J.B. Schulz et al	ADCS-ADL	NR	0.1 (5.5)	0.4459
	n		88	
	MMSE	16.0	2.1 (3.3)	<0.0001
	n	3-20	88	

Legenda: NR = escore não informado na literatura; n = população;

Por último, *Yu Nakamura et al.*, por meio da escala SIB-L-J, observaram uma piora em 33.3% dos pacientes no grupo placebo, em comparação a 10.5% de piora no grupo que recebeu Memantina. Foi considerado pior o escore se ele decaísse ≥ 3.7. A respeito dos escores iniciais, usados como parâmetro do ponto de partida da população, foi destacado que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em diferentes tratamentos (memantina ou placebo). (Tabela 8)

Tabela 8 - Eficácia da Memantina isolada, conforme a literatura de Yu Nakamura et al.

Literatura	Escala utilizada	Ponto de partida		Mudança observada na última semana em relação ao ponto de partida		Valor de P
Yu Nakamura et al	SIB-L-J	Memantina	Placebo	Memantina	Placebo	<0.0001
		NR	NR	-0.34	- 4.70	

Legenda: NR = escore não informado na literatura;

5.4 Eficácia do esquema terapêutico da Memantina associada à Rivastigmina

Na literatura de *George T. Grossberg et al.*, o uso associado da memantina não influenciou significativamente os efeitos observados no tratamento, durante nenhum ponto nas escalas SIB e ADCS-ADL-SIV.

Ainda, pacientes que receberam memantina associada à rivastigmina (independentemente da dose, se 13.3 mg/dia ou 4.6 mg/dia), apresentaram maior declínio do escore ADCS-ADL-SIV na última semana de observação.

A respeito da escala SIB, foi verificado que pacientes que receberam rivastigmina isolada tinham menor declínio de seu escore na última semana, quando comparados aos pacientes, em uso de mesma dose de rivastigmina, em tratamento concomitante com memantina.

Por fim, na última semana, pacientes que receberam concomitantemente memantina e rivastigmina 13.3 mg/dia, apresentaram significativamente menos declínio do escore ADCS-ADL-SIV, do que pacientes que receberam memantina e rivastigmina 4.6mg/dia (Tabela 9)

Tabela 9 – Mudança verificada na última semana, de acordo com escala ADCS-ADL-SIV

Comparação		**Diferença observada na última semana, de acordo com método (LSM)**	**Valor de P**
13.3 mg/dia -	13.3 mg/dia +	3.96	0.02
4.6 mg/dia -	4.6 mg/dia +	1.10	0.50
13.3 mg/dia +	4.6 mg/dia +	3.78	0.01

Legenda: + = com memantina; - = sem memantina; LSM = Least-squares mean

6. DISCUSSÃO

O tratamento medicamentoso do Alzheimer é hoje um dos pilares para desacelerar a deterioração funcional da doença, que pode afetar a memória, o exercício de funções diárias, a capacidade de comunicação, a personalidade e as funções visuoespaciais[1]. Entre os principais tratamentos farmacológicos hoje, estão a memantina e a rivastigmina (um anticolinesterásico). Além de avaliar a eficácia desses medicamentos, é importante conhecer seus efeitos adversos mais frequentes, na hora de prescrevê-los para cada perfil de paciente, visto que esses podem influenciar a tolerabilidade e a segurança deles.

Nessa revisão sistemática, em literaturas que avaliaram o uso de memantina isolada e fizeram-na através de mais de uma escala aqui presente, verificou-se uma eficácia conflitante. As literaturas avaliadas concordam na eficácia da Memantina em estágios selecionados do Alzheimer, mas variaram quanto à escala em que essa hipótese foi confirmada. Isto é, em um estudo a escala MMSE não demonstrou mudança estatística significante que favorecesse a memantina, mas a escala ADCS-ADL percebeu deterioração funcional significativamente menor em pacientes em uso desse medicamento[22]; enquanto, em outro artigo, observou-se o oposto[23]. Dessa vez, a escala ADCS-ADL não apresentou estatística significativa que favorecesse o uso de memantina, enquanto a escala MMSE verificou um maior aumento do escore médio entre esse grupo.

No entanto, as diferentes escalas avaliaram o comprometimento funcional da doença de diferentes ângulos. Por exemplo, enquanto a escala MMSE avalia a memória, capacidade de recordar, contar, se concentrar e se orientar[19], a escala ADCS-ADL foca nos domínios do exercício da atividade diária, como a habilidade de comer, se vestir, tomar banho, falar ao telefone, viajar, fazer compras e outras atividades domésticas[23,24], e, por último, a escala SIB foi desenhada para avaliar a performance cognitiva de interações sociais, memória, linguagem, habilidade visuoespacial, atenção, prática e de construção[22,25]. Portanto, o uso de diferentes escalas, apesar de ampliar a perspectiva de avaliação, pode trazer uma percepção que diverge a respeito dos resultados, uma vez que avalia diferentes domínios.

Ainda, na literatura que avaliou a eficácia da memantina através da escala SIB-L-J, verificou-se que a memantina pode ser benéfica em termos de cognição, como atenção e linguagem, mas também em comportamento e interações sociais[25].

Verificou-se também que tanto a memantina isolada como ela associada a rivastigmina, apesar de, por vezes, desacelerar a progressão dos sintomas clínicos da Demência de Alzheimer, não é capaz de interromper o curso dessa doença neurodegenerativa. E, apesar do uso de memantina ter apresentado eficácia, o uso desse medicamento associado à rivastigmina não evidenciou influência significativa no curso do tratamento durante nenhum ponto, de acordo com as escalas SIB e ADCS-ADL-SIV[24].

Nesse contexto, possivelmente, a comparação entre o uso de memantina isolada e a memantina associada à rivastigmina foi limitado, uma vez que a literatura que comparou o uso associado desses medicamentos, o fez entre o uso de rivastigmina isolada.

Não só isso, mas a variedade de populações pode ser considerada como outra hipótese para o achado de eficácia divergente. Entre os três artigos que avaliaram o uso isolado de memantina, foram incluídos pacientes em diferentes estágios de deterioração da demência: no primeiro estudo, o escore médio inicial da escala MMSE era 7.9; no segundo, era 16.0; e, no último estudo, foram incluídos pacientes com escore MMSE inicial entre 5 e 14.

Na literatura em que se comparou o uso associado de memantina e rivastigmina, os pacientes tinham MMSE inicial entre 3-19 pontos, sendo a média 8.6 entre os pacientes que receberam concomitantemente memantina e rivastigmina. Essa diferença de estágios da DA entre as populações analisadas serve como possível justificativa para uma eficácia divergente; visto que esses medicamentos (memantina e rivastigmina) apresentam melhor eficácia em estágios diferentes da Demência de Alzheimer[26,27].

Outros estudos verificaram que o uso combinado desses medicamentos está associado a possibilidade de aumento de efeitos adversos, bem como o aparecimento de efeitos diferentes[24]. Nesse contexto, essa revisão sistemática verificou, apenas no estudo que examinou a associação entre os dois medicamentos, os efeitos de perda de peso, ansiedade, perda de apetite, edema periférico e sonolência.

Entretanto, ambos os esquemas terapêuticos demonstraram ser seguros e bem tolerados pela maior parte dos pacientes.

A incidência de efeitos adversos (EA) foi verificada de forma equivalente entre os subgrupos em uso de rivastigmina isolada ou que associaram essa medicação ao uso de memantina. Porém, a proporção de pacientes que descontinuaram a pesquisa em razão de efeitos adversos severos foi ligeiramente maior no grupo de pacientes que não receberam memantina concomitantemente comparados com aquele que recebeu memantina[24].

Entre os pacientes em uso de memantina associada à rivastigmina, os efeitos adversos que se destacaram foram agitação, reações cutâneas no local de aplicação, queda e infecção urinária. Desses, apenas as reações cutâneas não foram verificadas nas literaturas que avaliaram o uso isolado de memantina; associando esse efeito à rivastigmina, que assim como outros medicamentos de uso transdérmico, possui tais reações cutâneas associadas[27].

Também, o uso de rivastigmina isolada é associado na literatura a efeitos adversos geralmente não severos e de cunho colinérgico, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e anorexia; sendo o mais frequente, náuseas. Também foram vistos, mas em menor número: tontura, cefaleia, fadiga e mal-estar[19,28,29]. Como exemplos de efeitos adversos mais severos, *Bilikiewicz et al.*[19] citaram: convulsões, desmaio, exacerbação de doença cardiovascular e overdose.

Não só isso, mas já foi descrito na literatura o perfil de uso da memantina isolada como um esquema de maior aceitabilidade, associado a uma menor incidência de efeitos adversos, quando comparado ao uso isolado de rivastigmina isolada[30]. E, desse modo, essa revisão sistemática registrou como efeitos mais comuns no uso da memantina isolada a agitação, fadiga e nasofaringite, além de efeitos de cunho gastrointestinal.

Teve-se como denominador comum do uso de ambos os remédios, efeitos gastrointestinais como náuseas, diarreias e anorexia. Por outro lado, edema periférico e reações cutâneas no local de aplicação são exemplos de efeitos adversos não vistos nos grupos de pacientes em uso de memantina isolada; enquanto nasofaringite, incontinências urinárias e infecções urinárias não foram vistos em pacientes em uso isolado de rivastigmina.

A pluralidade de escalas utilizadas foi considerada uma limitação dessa revisão sistemática, como também a própria seleção de, não todas as escalas apresentadas nos respectivos artigos, mas aquelas que fossem comuns.

Por fim, essa revisão sistemática se restringe ao ponto que possui apenas 4 artigos selecionados, excluindo 9 possíveis literaturas que não puderam ser acessadas devido ao custo elevado para aquisição; assim como a ausência de artigos que comparassem o uso de memantina isolada à associação dela com rivastigmina, que não foram encontrados gratuitamente nas bases de dados escolhidas.

Mais estudos desse tema, de forma acessível para as diferentes classes sociais, bem como análises mais robustas, de populações em estágios pré-definidos da doença, possivelmente em escalas padronizadas, são necessários para confirmar os presentes achados.

7. CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática demonstram que a memantina é potencialmente efetiva, segura e bem tolerada para o tratamento da Doença de Alzheimer em estágios moderados a severos. Também foi visto que a associação da memantina à rivastigmina, apesar de segura e bem tolerada, não influenciou a eficácia do tratamento em pacientes de estágio moderado a severo.

Ambos os esquemas terapêuticos (o uso de memantina isolada ou ela associada à rivastigmina) possuem potencial para desacelerar a apresentação sintomática da Demência de Alzheimer, mas não são capazes de alterar a evolução natural da doença.

8. REFERÊNCIAS

1. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Res 2018;7:3–7.
2. Hasegawa K, Homma A, Imai Y. An epidemiological study of age-related dementia in the communit. Int J Geriatr Psychiatry 1986;1(1):45–55.
3. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. J Prev Alzheimers Dis 2021;1–16.
4. Zanotto LF, Pivatto VA, Pinculini APG, Adami ER. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia 2023;26.
5. Merative M. Memantine (Oral Route) [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 10];Available from: https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/memantine-oral-route/side-effects/drg-20067012
6. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2018;25(1):59–70.
7. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. An Analysis of Protective and Modifiable Factors. Londres: 2014.
8. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2020;
9. Melo SC de, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VM de A. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. Arq Neuropsiquiatr 2020;78(12):762–71.
10. Feter N, Leite JS, Caputo EL, Cardoso RK, Rombaldi AJ. Who are the people with Alzheimer's disease in Brazil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. Revista Brasileira de Epidemiologia 2021;24.
11. Paschalidis M, Konstantyner TCR de O, Simon SS, Martins CB. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. Epidemiologia e Serviços de Saúde 2023;32(2).
12. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021;397(10284):1577–90.
13. Patterson C. The state of the art of dementia research: New frontiers. Londres: 2018.
14. Buckley RF, Mormino EC, Rabin JS, et al. Sex Differences in the Association of Global Amyloid and Regional Tau Deposition Measured by Positron Emission Tomography in Clinically Normal Older Adults. JAMA Neurol 2019;76(5):542.
15. Zanotto LF, Pivatto VA, Pinculini APG, Adami ER. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia 2023;26.

16. Schilling LP, Balthazar MLF, Radanovic M, et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dement Neuropsychol 2022;16(3 suppl 1):25–39.

17. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. Neurologia 2021;36(9):704–10.

18. Forlenza O V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) 2005;32(3):137–48.

19. Bilikiewicz A, Opala G, Podemski R, et al. An open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease in the community setting. Med Sci Monit 2002;8(2):PI9-15.

20. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.

21. GA Wells, B Shea, D O'Connell, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. 2021;

22. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine 2003;348(14):1333–41.

23. Schulz JB, Rainer M, Klünemann H-H, et al. Sustained Effects of Once-Daily Memantine Treatment on Cognition and Functional Communication Skills in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Results of a 16-Week Open-Label Trial. Journal of Alzheimer's Disease 2011;25(3):463–75.

24. Grossberg G, Farlow M, Meng X, Velting D. Evaluating High-Dose Rivastigmine Patch in Severe Alzheimer's Disease: Analyses with Concomitant Memantine Usage as a Factor. Curr Alzheimer Res 2015;12(1):53–60.

25. Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. Expert Opin Pharmacother 2014;15(7):913–25.

26. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. Clinical Medicine 2016;16(3):247–53.

27. Greenspoon J, Herrmann N, Adam DN. Transdermal Rivastigmine. CNS Drugs 2011;25(7):575–83.

28. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial Commentary: Another piece of the Alzheimer's jigsaw. BMJ 1999;318(7184):633–40.

29. Farlow MR, Lilly ML. Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years. BMC Geriatr 2005;5(1):3.

30. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. Alzheimers Res Ther 2018;10(1):126.