

PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO PALIATIVO DO ALZHEIMER

DOI: 10.48140/digitaleditora.2020.001.2



RESUMO

Objetivo: Dessa maneira, o trabalho tem como objetivo geral identificar através de uma revisão bibliográfica os principais fármacos utilizados no tratamento paliativo do Alzheimer.

Metodologia: Trata-se de um estudo de revisão de literatura com característica descritiva e exploratória e foi desenvolvido através da leitura e interpretação de artigos científicos. A coleta de dados foi realizada a partir de artigos científicos nas principais bases de dados, tais como: Scielo, Lilacs, Pubmed, Cochrane. O estudo foi realizado considerando a identificação dos principais fármacos utilizados no tratamento paliativo da (D.A), sua efetividade e toxicidade, buscando dessa forma apresentar a relevância desse tema, através de alguns autores, desde o ano 2015 a 2020.

Resultados: Os estudos evidenciam que a classe de medicamentos que mais provocam hepatotoxicidade são os inibidores da acetilcolinesterase, enquanto os antagonistas do receptor glutamato N-metil-D-aspartato têm menor incidência de hepatotoxicidade.

Considerações Finais: Evidenciou-se que os principais problemas para o tratamento da (D.A), são as reações adversas provocadas pelos fármacos e a falta de uma resposta definitiva para a doença. Além dos efeitos hepatotóxicos de alguns deles. Sendo que dentre os inibidores da acetilcolinesterase a rivastigmina na formulação patch apresenta a melhor opção de tratamento com menores efeitos adversos.

Jean Décio Do Nascimento Barbosa

Graduando de Farmácia da AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí

 <https://orcid.org/0000-0002-1593-4135>

Antônio Luiz Gomes Júnior

Farmacêutico, Mestre e Professor da AESPI – Ensino Superior do Piauí
Teresina – Piauí

 <https://orcid.org/0000-0003-0585-3945>

PALAVRAS-CHAVES: Doença de Alzheimer, inibidores da acetilcolinesterase (AChE), acetilcolina (ACh), Tratamento.

MAIN DRUGS USED FOR THE PALLIATIVE TREATMENT OF ALZHEIMER

DOI: 10.48140/digitaeditora.2020.001.2

2

ABSTRACT

Objective: In this way, the work has as general objective to identify through a bibliographic review the main drugs used in the palliative treatment of Alzheimer's.

Methodology: This is a literature review study with descriptive and exploratory characteristics and was developed through the reading and interpretation of scientific articles. Data collection was carried out from scientific articles in the main databases, such as: Scielo, Lilacs, Pubmed, Cochrane. The study was carried out considering the identification of the main drugs used in the palliative treatment of (AD), its effectiveness and toxicity, thus seeking to present the relevance of this theme, through some authors, from 2015 to 2020.

Results: Studies show Whereas the class of drugs that most provoke hepatotoxicity are acetylcholinesterase inhibitors, while antagonists of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor have a lower incidence of hepatotoxicity.

Final Considerations: It was evidenced that the main problems for the treatment of (D.A), are the adverse reactions caused by the drugs and the lack of a definitive response to the disease. In addition to the hepatotoxic effects of some of them. Among the acetylcholinesterase inhibitors, rivastigmine in the patch formulation presents the best treatment option with the least adverse effects.

Recebido em: 30/11/2020
Aprovado em: 10/12/2020
Conflito de Interesse: não
Suporte Financeiro: não houve

KEYWORD: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, acetylcholine (ACh), Treatment.



INTRODUÇÃO

As últimas décadas traz consigo um aumento crescente e significativo na população de idosos no mundo. E acima de tudo coloca a demência como uma das doenças mais comuns entre os idosos. Destaca-se em particular entre essas doenças o Alzheimer, que na atualidade se apresenta como um grave problema de saúde pública em todo o mundo (SANTOS et al., 2019).

Calcula-se que um em cada sete pacientes com Alzheimer vive sozinho, ou seja, ficam expostos a maiores riscos de acidentes, como: mortes acidentais, uso acidental em doses maiores de medicamentos, má-nutrição, não adesão ao tratamento médico, se comparados com aqueles pacientes com doença de Alzheimer que vivem com cuidadores (MARK W. B. et al., 2017).

Os danos causados pela doença de Alzheimer comprometem várias funções motoras do idoso, ocasionando dessa forma uma maior sobrecarga para aqueles que cuidam do paciente. A prática de exercícios físicos ou exercícios com regras estabelecidas é um dos fatores mais considerável de proteção sobre a decadência cognitiva, funções motoras e sintomas depressivos (GLISOI, 2017).

A doença de Alzheimer traz consigo grandes problemas. Um dos principais é a diminuição da capacidade de discernimento, ou seja, o doente não consegue entender o resultado de seus atos. O doente não consegue desenvolver um raciocínio lógico, a sua comunicação é praticamente nula o que faz com que as pessoas tenham dificuldades para entendê-lo. Isso tudo devido ao colapso da memória (FAGUNDES et al., 2019).

Os neuropsicólogos têm encontrado um grande desafio para entender os mecanismos da demência. O Alzheimer é um tipo de morbidade que geralmente acarreta transtornos como degeneração sináptica intensa, emaranhado neurofibrilares e uma variedade de alterações comportamentais. Além disso, esse desafio cresceu com passar dos anos e com o envelhecimento da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os avanços tecnológicos adquiridos nos últimos anos especialmente na área de genética, têm trazido aos pesquisadores oportunidades que antes não existiam para o estudo dos genes que estão envolvidos em diferentes tipos de doenças, entre elas o Alzheimer. Cada indivíduo possui informações únicas em seus genes, o que permite aos pesquisadores prever muitas de nossas características. Essas diferenças permitem aos pesquisadores em alguns casos saber se uma pessoa irá desenvolver uma determinada doença (GUERREIRO, 2020).

A princípio, evidências coletadas em estudos mostram que a doença de Alzheimer (DA) ocasiona a perda das sinapses ao longo dos anos, danos no tecido cerebral, lesões e morte neuronal. Inicialmente uma das partes que é danificada é o hipocampo, considerada a principal sede da memória. Com o passar dos anos várias hipóteses vieram a luz na tentativa de se elucidar as causas da doença de Alzheimer (DA). O intenso número de pessoas que são diagnosticadas com Alzheimer, faz com que esse número chegue até o ano de 2030, a 72 milhões de pessoas em todo o mundo (BÁRBARA, O.N. 2015).

Procurando um melhor entendimento sobre a doença de Alzheimer (DA), buscou-se nesse estudo uma melhor compreensão sobre a mesma, patenteando-se suas particularidades, diagnóstico e tratamento. No momento em que esse estudo foi realizado, decidiu-se pela pesquisa exploratória e descritiva de literaturas. Assim sendo, têm por objetivo descrever a doença de Alzheimer (DA) e seu tratamento farmacológico a partir de investigação bibliográfica.

METODOLOGIA

PROCEDIMENTOS ÉTICOS

De acordo com as resoluções 466/12 e 510/16 do CNS que discorre sobre pesquisas com seres humanos que determina a apreciação das mesmas por Comitês de Ética em Pesquisa este trabalho não necessita dessa apreciação.

MÉTODOS DE PESQUISA

Este estudo é do tipo de revisão de literatura com característica descritiva e exploratória e foi desenvolvido através da leitura e interpretação de conteúdos encontrados em materiais construídos por outros autores.

CENÁRIO, PARTICIPANTES DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

O estudo foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, considerando a identificação dos principais fármacos utilizados para o tratamento paliativo do Alzheimer, como também os problemas relacionados a menor e maior relação com a hepatotoxicidade deles. Nessa pesquisa buscou-se colocar à amostra a importância desse assunto, através de vários autores, desde o ano de 2015 a 2020.

A coleta de informações acerca da efetividade, reações adversas e toxicidade dos principais fármacos utilizados para o tratamento paliativo do Alzheimer foi realizada a partir de artigos científicos nas principais bases de dados científicos, tais como Scielo, Lilacs, Pubmed, Cochrane, e outras fontes de dados, entre os anos de 2015 a 2020 através dos Descritores: Doença de Alzheimer, inibidores da acetilcolinesterase (AChE), acetilcolina (ACh), Tratamento.

METODOLOGIA

CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: serem artigos nacionais e internacionais, estar completo, ter sido publicado no período de 2015 a 2020 e estar disponível on-line, ser gratuito para futuras consultas e abordar o tema em estudo. Excluídos artigos com a temática repetida, os não disponíveis on-line gratuitamente e aqueles artigos sem relevância.

ANÁLISE E ORGANIZAÇÃO DE DADOS

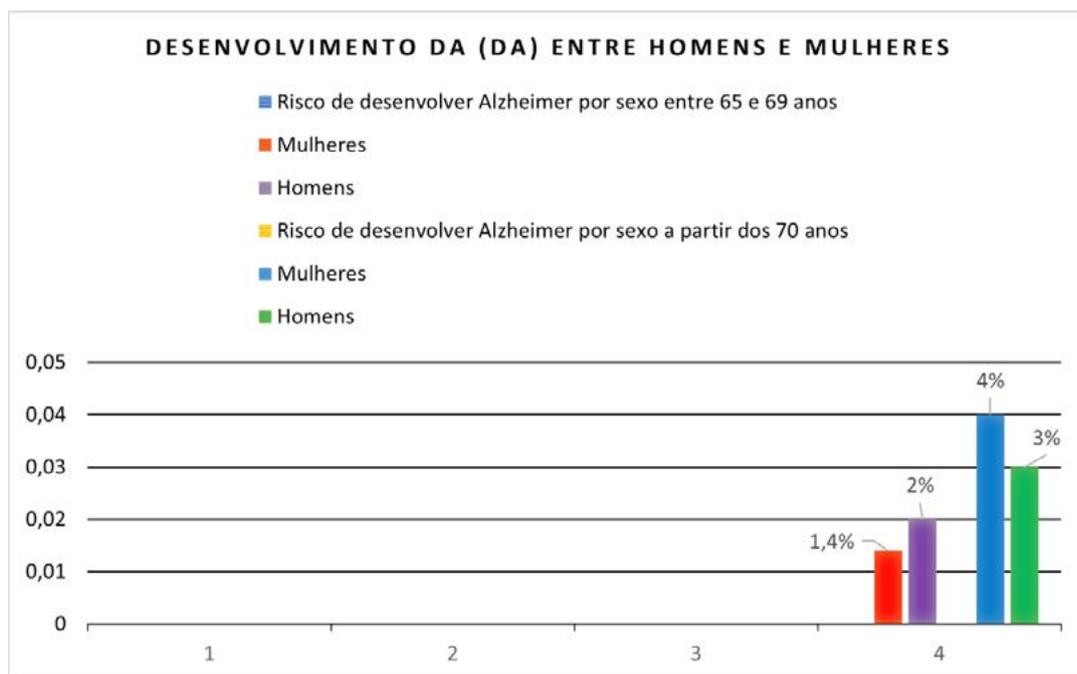
Todos os conteúdos que emergiram da fase anterior foram devidamente analisados a partir do referencial teórico relativo ao tema de interesse. Foi construído um banco de dados mantido por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual serão ordenados em um programa Microsoft Word 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os avanços tecnológicos adquiridos nos últimos anos especialmente na área de genética, têm trazido aos pesquisadores oportunidades que antes não existiam para o estudo dos genes que estão envolvidos em diferentes tipos de doenças, entre elas o Alzheimer. Cada indivíduo possui informações únicas em seus genes, o que permite aos pesquisadores prever muitas de nossas características. Essas diferenças permitem aos pesquisadores em alguns casos saber se uma pessoa irá desenvolver uma determinada doença (GUERREIRO, 2020).

De acordo com Rang & Dale, a doença de Alzheimer está associada a encolhimento do cérebro e perda localizada de neurônios, principalmente no hipocampo e na parte basal do prosencéfalo:

A doença de Alzheimer foi originalmente definida como demência pré-senil, porém hoje parece que a mesma patologia está subjacente à demência independentemente da idade do início do quadro (RANG, DALE, 2016, p.487).

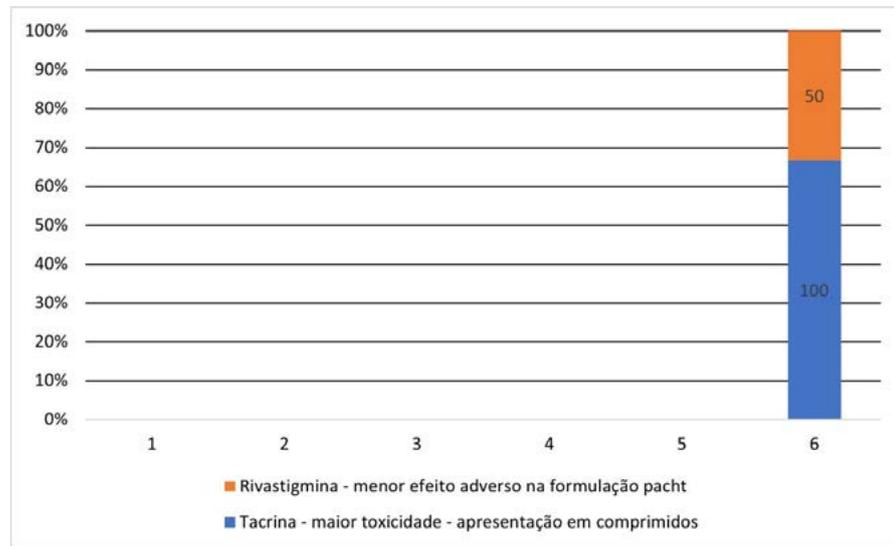
Gráfico 1: Desenvolvimento da doença de Alzheimer por sexo.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020

A Tacrina foi aprovada para uso nos Estados Unidos no ano de 1993, embora se apresentasse como uma alternativa inovadora para o manejo da doença de Alzheimer tanto na forma leve como moderada, vinte anos depois ela foi retirada do mercado devido aos seus efeitos tóxicos dramáticos. Embora nem sempre fossem associados a sintomas como icterícia ou alguma lesão hepática aparente. A terapia com tacrina foi associada a uma taxa crítica de elevações de enzimas do soro (catalisadores proteicos responsáveis pela maioria das reações químicas do organismo). Sendo assim, a tacrina se mostra um fármaco bem distante do ideal.

A donepezila aprovada em 1996, galantamina aprovada em 2001, memantina aprovada em 2003, esses fármacos apesar de seus altos efeitos adversos têm se mostrado de grande valor no tratamento do Alzheimer. Embora de forma leve o que ainda não garante uma melhora significativa na vida diária do paciente. A rivastigmina aprovada em 2007, que tem como marca comercial o Exelon®, mostrou-se bem atraente para o tratamento do Alzheimer. Mesmo com muitos efeitos colaterais na apresentação em cápsulas, a versão de um patch transdérmico apresentou muitos efeitos relacionados à concentração em menor frequência por essa via, como os efeitos GI. Tornando-se assim, como o fármaco mais seletivo e com menos toxicidade para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer. O Exelon® patch que tem como princípio ativo a rivastigmina, está registrado no Brasil e pode ser adquirido no SUS.

Gráfico 2: Fármaco com maior toxicidade e Fármaco com menor efeito adverso.



Fonte: Dados da pesquisa, 2020

Tabela 1. Características gerais dos inibidores da colinesterase.

	Tacrina	Donepezil	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Ano de aprovação	1993	1996	2007	2001	2003
Enzimas inibidas ¹	Inibidor da AchE Inibidor da BuChE	Inibidor da AchE	Inibidor da AchE Inibidor da BuChE	Inibidor da AchE	Antagonista do N-metil-D-aspartato NMDA
Seletividade cerebral	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Associado a lesão hepática grave	Alto	Boa tolerabilidade	Boa tolerabilidade	Boa tolerabilidade	Boa tolerabilidade

1. AchE: acetil-colinesterase; BuChE: butiril-colinesterase

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Tabela 2. Fármacos inibidores das colinesterases: doses iniciais e de manutenção.

Fármaco	Dose inicial	Dose de manutenção
Donepezil	5 mg – 1 vez ao dia	5 a 10 mg – 1 vez ao dia
Rivastigmina	1,5 mg – 2 vezes ao dia	3 a 6 mg – 2 vezes ao dia
Galantamina	4 mg – 2 vezes ao dia	8 a 12 mg – 2 vezes ao dia

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Tabela 3: Antagonista não competitivo de moderada afinidade dos receptores NMDA.

	Dose inicial	Escalonamento para
Memantina	5 mg – 1 vez ao dia	10 mg – 2 vezes ao dia

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Tabela 4. Publicações selecionadas sobre os fármacos utilizados no tratamento paliativo da doença de Alzheimer, seus efeitos hepatotóxico e efetividade.

AUTOR - ANO	TÍTULO	OBJETIVO
ALZHEIMER DISEASEAGENTS. LIVERTOX. 2020.	Clinical and research information on drug induced liver injury.	Analisar a progressão da doença de Alzheimer e suas características em pacientes idosos e o uso da farmacoterapia na mesma.
ASSOCIAÇÃO ALZHEIMER PORTUGAL. 2019	Fases da doença de Alzheimer.	Analisar os principais sintomas da doença de Alzheimer.
BÁRBARA, O.N. 2015.	Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico.	Estudo sobre os novos critérios de procedimentos para o diagnóstico da doença de Alzheimer.
CONITEC - SUS, 2020.	Rivastigmina via Transdérmica: adesivo para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo de Alzheimer.	Descrever o uso de rivastigmina adesivo transdérmico em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderadamente grave.
CRIVELLI, L. et al., 2019.	Driving and Alzheimer's disease: Aneuropsychological screening batter for the elderly.	Identificar os testes cognitivos que melhor predizem a capacidade de dirigir em indivíduos com demência leve.
DALE & RANG. et al., 2016.	Farmacologia.	Estudos sobre a doença de Alzheimer, os fármacos utilizados, sua farmacocinética e farmacodinâmica.
ELIAS E. et al., 2020.	Tratamento da doença de Alzheimer.	O estudo compreende tópicos sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico do comprometimento cognitivo e declínio funcional, assim como dos sintomas de comportamento e psicológicos dessa doença demenciante.
FAGUNDES, A. et al., 2019.	Políticas públicas para idosos portadores do mal de Alzheimer.	Conhecer e analisar a produção científica no período de 2011 a 2016 sobre as políticas públicas para os idosos portadores do mal de Alzheimer.
FALCO, A. De. et al., 2016.	Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectiva de tratamento.	Fazer uma abordagem abrangente das principais hipóteses etiológicas da DA, bem como das perspectivas de tratamento associadas a cada uma delas.
FERNANDES, J.S.G. 2017.	Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados	Estudo do diagnóstico da D.A, sua evolução e os cuidados com o paciente portador da doença.
GLISOI, S.F.N. 2018.	Efeito do exercício físico nas funções cognitivas e motoras de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão.	Analisar o efeito do exercício físico nos aspectos cognitivos e motores de idosos com doença de Alzheimer.
GUERREIRO, R. 2019.	Os genes, a investigação e a Doença de Alzheimer.	O objetivo da investigação genética na doença de Alzheimer e outras demências é identificar o maior número possível destes genes e fatores de risco genéticos.
JACQUELINE, S.B. et al., 2015.	Rivastigmine for Alzheimer's disease.	Determinar a eficácia clínica e segurança da rivastigmina para pacientes com demência do tipo Alzheimer.

JUANEMA, C. et al., 2019.	Toxicidade cardiovascular por adesivos transdérmicos de rivastigmina. Relato de casos.	Fazer a análise de dois casos clínicos recebidos no CIAT e atendidos na Associação Médica de San José (Uruguai) no período descrito.
LANCY, C.F. et al., 2015.	Medicamentos Lexi-Comp Manole. 1 ed. São Paulo: Manole.	Detalhamento dos fármacos, farmacocinética, farmacodinâmica, reações adversas, posologia, interações.
LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020.	Donepezil.	Estudo sobre a donepezila, sua indicação, efeitos adversos e toxicidade.
LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020.	Galantamina.	Estudo sobre a galantamina, sua indicação, efeitos adversos e toxicidade.
LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020.	Alzheimer Disease Agents.	Estudo sobre os agentes causadores da doença de Alzheimer.
LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020.	Rivastigmina.	Estudo sobre a rivastigmina, sua indicação, efeitos adversos e toxicidade.
MARK. W.B. et al., 2017.	Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future.	O trabalho indica direções futuras e previsões para pesquisas relacionadas à demência e potenciais intervenções terapêuticas.
MS BRASIL. 2017.	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.	Aprovação do Protocolo que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença de Alzheimer, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação.
MS BRASIL. 2020.	Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.	Estudo das causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção da doença de Alzheimer.
OTOLORA, E. et al., 2016.	Rivastigmina parches sola o combinada com memantina, comparada com memantina sola em pacientes com enfermedad de Alzheimer moderada y severa: revisión sistemática de la literatura.	Uma busca sistemática da literatura foi realizada. Ensaios clínicos randomizados foram incluídos de pacientes com diagnóstico de DA moderada a grave avaliando a eficácia e os resultados.
PINHEIRO, A.P. 2019.	Instrumentos de avaliação de qualidade de vida na demência.	Esse estudo teve como objetivo conhecer os instrumentos específicos para avaliação da qualidade de vida (QoL) dos doentes com demência.
SANT'ANNA, P. et al., 2019.	Posturographic analysis of older adults without dementia and patients with Alzheimer's disease: A cross-sectional study.	Comparar o equilíbrio de idosos sem demência em grupo controle (GC), observar a possível associação com as variáveis independentes (diagnóstico, idade, sexo e cognição global) e verificar a melhor postura posturográfica. Análise para determinar a diferenças entre grupos.
SANTOS, A.A. et al., 2020.	Salivary Biomarkers in Alzheimer's Disease.	Estudo sobre os biomarcadores na doença de Alzheimer.
WELLS, B.G. et al., 2016.	Manual de Farmacoterapia.	Estudos sobre a doença de Alzheimer, os fármacos utilizados, sua farmacoterapia, farmacocinética e farmacodinâmica.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.



CONCLUSÃO

Conhecer os principais fármacos para o tratamento paliativo do Alzheimer, seus efeitos adversos e aqueles com menor e maior toxicidade é de suma importância para que se possa escolher a melhor forma de administração e para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida. O principal objetivo dos medicamentos para a doença de Alzheimer, é reduzir a progressão da doença e moderar os sintomas. Os medicamentos existentes hoje no mercado, podem ajudar a prevenir ou fazer com que haja um retardo no aparecimento de complicações comportamentais. Fármacos como a rivastigmina, galantamina e donepezila agem inibindo a acetilcolinesterase e são usados na doença de Alzheimer de leve a moderada. A memantina é um antagonista com pouca afinidade com o receptor NMDA, mas produz uma melhora na condução de sinais nervosos e na memória, e é utilizado na doença de Alzheimer de moderada a grave. Com exceção da Memantina, todos os outros medicamentos podem ser usados na fase inicial da doença. Somente a tacrina dentre os inibidores da acetilcolinesterase foi associado a casos de lesão hepática. A rivastigmina (Exelon Patch®) na formulação adesivos transdérmicos é atualmente uma excelente escolha para o tratamento paliativo do Alzheimer, uma vez que o adesivo é colocado na pele, ele passa a ser absorvido ao longo do dia resultando assim na diminuição dos efeitos colaterais o que já é uma grande vantagem em relação a outros fármacos como também para o paciente que pode ter uma melhor qualidade de vida durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER DISEASE AGENTS. LIVERTOX: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda: 2020. pp. 1-5, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31643956>. Acesso em: 04/04/2020.
- ALZHEIMER: O que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. MINISTÉRIO DA SAÚDE: pp. 1-7, 2020. – Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>. Acesso em: 03/02/20.
- ASSOCIAÇÃO ALZHEIMER PORTUGAL. Fases da doença de Alzheimer. Lisboa Portugal: vol, 71, pp. 1-2, 2019. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-19-progressao-da-demencia>. Acesso em: 28/04/2020.
- BÁRBARA, O.N. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. Revista Médica de Minas Gerais. vol. 25.2, pp. 237-243, 2015. Disponível em: <https://docplayer.com.br/4407071-Doenca-de-alzheimer-novas-diretrizes-para-o-diagnostico.html>. Acesso em: 15/05/2020.
- CRIVELLI, L. et al., Driving and Alzheimer’s disease: A neuropsychological screening battery for the elderly. Dementia & Neuropsychologia. vol. 13, n. 3, pp. 312-320. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642019000300312&tlng=en. Acesso em: 12/04/2020.
- DALE, RANG & et al., FARMACOLOGIA. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- ELIASZ E; SONIA M.T. B. et al. Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Tratamento da Doença de Alzheimer. pp. 1-7, 2020. Disponível em: http://www.cadastro.abneuro.org/site/conteudo.asp?id_secao=15&id_conteudo=39&ds_secao=%DAltimos%20Resumos&ds_grupo=Neurologia%20Cognitiva%20e%20do%20Envelhecimento. Acesso em: 01/05/2020.
- FAGUNDES A; LIMA J.L. et al. Políticas públicas para idosos portadores do mal de Alzheimer. Revista de Pesquisa e Cuidados Fundamentais. LILACS, BDEFN. vol, jan/mar 11(1), pp. 237-240, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i1.237-240>. Acesso em: 21/05/2020.
- FALCO, A. De; CUKIERMAN, D.S; HAUSER-DAVIS, R.A. and REY, N.A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Química Nova. 2016, vol.39, n.1, pp.63-80. ISSN 0100-4042. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>. Acesso em: 26/04/2020.
- FERNANDES, J.S.G; ANDRADE, M.S. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. Psicologia Saúde & Doenças. vol.18, n.1, pp.131-140. ISSN 1645-0086. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>. Acesso em: 05/04/2020.
- GLISOI, S.F.N; SILVA, T.M.V; SANTOS, G; RUTH, F. Efeito do exercício físico nas funções cognitivas e motoras de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica; vol. 16(3), pp. 184-189, 2018. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1047955/184-189.pdf>. Artigo em português- LILACS-Express- ID: biblio-1047955- Biblioteca responsável: BR1610.9. Acesso em 02/05/2020.
- GUERREIRO, R. Os genes, a investigação e a Doença de Alzheimer. Department of Molecular Neuroscience Institute of Neurology - University College London Englan - pp.1-2, 2019. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-307-os-genes-a-investigacao-e-a-doenca-de-alzheimer>. Acesso em: 28/03/2020.
- JACQUELINE, S.B.; LEE-YEE C.; JOHN, G.E. - Rivastigmine for Alzheimer’s disease. Cochrane Databa-

- se of Systematic Reviews – pp. 8-10, 2015. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001191.pub4/full>. Acesso em: 11/03/2020.
- JUANENA, C. et al., Toxicidade cardiovascular por adesivos transdérmicos de rivastigmina. Relato de dois casos. *Revista Uruguaya de Cardiología*. vol.34, n.3, pp.173-183, Epub 01-Dic. 2019. ISSN 0797-0048. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.3.15>. Acesso em: 18.05.2020.
- LACY, CHARLES F. et al. *MEDICAMENTOS LEXI-COMP MANOLE*. 1 ed. São Paulo: Manole, 2015.
- LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; vol. 42, pp. 1-3, 2012-. Donepezil. [Updated 2020 Jan 15]. Disponível em: Bookshelf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. Acesso em: 15/05/2020.
- LIVERTO: Galantamine. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; pp.1-3, 2012 [Updated 2020 Jan 15]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548544/>. Acessado em: 13/04/2020.
- LIVERTO: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; vol. 42, pp. 1-12, 2012-. Alzheimer Disease Agents. [Updated 2020 Feb 3]. Disponível em: Bookshelf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>. Acesso em: 28/04/2020.
- LIVERTO: Rivastigmina. Clinical and Research Information on Drug-induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; pp. 1-3, 2012-. [Updated 2020 Jan 15]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548942/>. Acessado em: 12/04/2020.
- MARK W.B. et al. *Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future*. Published online by Cambridge University Press DOI: <https://doi.org/10.1017/>; vol. 23, pp. 9-10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198280>. Acesso em: 03/05/2020.
- OTALORA, E; MARGARITA. et al. Rivastigmina parches sola o combinada con memantina, comparada con memantina sola en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa: revisión sistemática de la literatura. *Acta Neurológica Colombiana*. vol.32, n.4, pp. 337-346, 2016. ISSN 0120-8748. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022118>. Acesso em: 11/04/2020.
- PINHEIRO, A.P. Instrumentos de avaliação da qualidade de vida na demência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*. vol.35, n.6, pp.481-488. ISSN 2182-5173. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v35i6.12391>. Acesso em: 19/04/2020..
- RIVASTIGMINA VIA TRANSDÉRMICA: Adesivo para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/relatorioRivastigminafinal>.
- SANT'ANNA, P. et al. Posturographic analysis of older adults without dementia and patients with Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *Dement. neuropsychol*. vol.13, n.2, pp.196-202. Epub June 18, 2019. ISSN 1980-5764. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020008>. Acesso em: 05/05/2020.
- SANTOS, G.A.A. et al. Salivary Biomarkers in Alzheimer's Disease. *International Journal of Morphology*. vol.38, n.1, pp.230-234. ISSN 0717-9502. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000100230>. Acesso em: 18.04.2020.
- WELLS, B.G. et al. *MANUAL DE FARMACOTERAPIA*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.