

USO DE ANTICOLINESTERÁSICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

CHOLINESTERASE INHIBITORS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, caracterizada por início insidioso e curso progressivo, com declínio cognitivo, comprometimento da autonomia e da capacidade de realização de atividades de vida diária, alterações de humor e de comportamento. Ao longo do curso da doença, podem ser observadas manifestações clínicas de diversas naturezas: cognitivas, com declínio na capacidade mnêmica, de linguagem, visuoespacial, habilidades construcionais, função executiva, entre outras; comportamentais, como depressão, ansiedade, comportamento violento/agitado; insônia; comprometimento da capacidade de realização de atividades de vida diária; impacto sobre independência e qualidade de vida do paciente e seu cuidador. Atualmente, o tratamento da DA se baseia no uso de inibidores da colinesterase, com a proposta de estabilizar ou alentecer o curso da doença. As evidências disponíveis sugerem uma melhora média de -2,7 pontos (intervalo de confiança de 95%: -3,0 a -2,3) na faixa de 70 pontos na Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) por um período de 6 meses a 1 ano em pacientes com demência leve, moderada e grave, além de melhor controle dos sintomas comportamentais associados. Este artigo revisa dados recentes sobre o uso de anticolinesterásicos na DA, o momento de sua introdução, duração do tratamento e principais marcadores de eficácia.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; tratamento, anticolinesterásicos.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, characterized by an insidious onset and a progressive course, with cognitive decline, impairment of autonomy and of the ability to perform activities of daily living, mood swings and changes in behavior. Throughout the course of the disease, clinical manifestations of various kinds

can be observed: cognitive manifestations, e.g., memory loss, impaired language, visual-spatial, and constructional skills, and executive function, among others; behavioral problems, e.g., depression, anxiety, violent/agitated behavior; insomnia; impaired ability to perform activities of daily living; impact on independence and quality of life of patients and their caregivers. At present, AD treatment is based on the use of cholinesterase inhibitors, with the aim to stabilize or slow the course of the disease. The available evidence suggests an average improvement of -2.7 points (95% confidence interval: -3.0 to -2.3) in the range of 70 points on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) for 6 months to 1 year in patients with mild, moderate, and severe dementia, as well as a better control of associated behavioral symptoms. This article reviews recent data on the use of cholinesterase inhibitors in AD, the moment of their introduction, treatment duration, and primary effectiveness markers.

Keywords: Alzheimer's disease, treatment, cholinesterase inhibitors.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência degenerativa primária, sendo importante causa de incapacidade em pessoas acima de 65 anos. Atualmente, 35,6 milhões de pessoas vivem com demência no mundo, número que deverá aumentar para 65,7 milhões em 2030¹.

Os dados em nosso meio apontam para uma taxa de incidência de 7,7 por 1.000 pessoas-ano em São Paulo e de 14,8 por 1.000 pessoas-ano no Rio Grande do Sul^{2,3}. Com o aumento da expectativa de vida e do número de idosos em nosso meio, aliado ao aumento progressivo da prevalência da doença, os custos relacionados à doença também tendem a aumentar progressivamente⁴.

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva cujas principais manifestações clínicas são a deterioração

¹ Médica residente em Psiquiatria, Escola de Saúde Mental do Rio de Janeiro, Instituto Municipal Philippe Pinel, Rio de Janeiro, RJ. ² Centro para Doença de Alzheimer, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

cognitiva, especialmente da memória, o comprometimento das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais⁵. O curso clínico da DA caracteristicamente tem início insidioso e piora progressiva. A doença é compreendida como o desfecho de um processo neuropatológico que teve início décadas antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos^{6,7}.

A patologia da DA decorre da presença de placas senis produzidas a partir do depósito de proteína beta-amiloide produzida anormalmente e de emaranhados neurofibrilares, fruto da hiperfosforilação da proteína tau⁸. Estudos envolvendo famílias afetadas demonstram que a patologia amiloide se inicia décadas antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos, provavelmente 15 a 20 anos antes das primeiras queixas de esquecimento^{6,7}.

Tipicamente, a DA se inicia de modo insidioso e tem curso progressivo. Há redução da capacidade de registrar novas informações, esquecimento de fatos e situações no curto prazo, que progride para perda de memória de médio e longo prazo; comprometimento de outras habilidades cognitivas, tais como linguagem, funções executivas, habilidades visuoespaciais, entre outras. Ocorre também progressivo comprometimento da autonomia e da capacidade de executar atividades de vida diária, tanto as instrumentais como as básicas, que seguem uma hierarquia temporal e de complexidade^{5,8}.

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença, havendo aumento do risco com um número crescente de familiares de primeiro grau afetados⁹. Recentemente, estudos epidemiológicos têm se esforçado na identificação de outros fatores potencialmente modificáveis associados ao aumento do risco de desenvolvimento da DA. Entre eles podemos destacar a importância do controle adequado de doenças concomitantes, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, obesidade e inatividade física – situações associadas ao aumento da incidência de demência em estudos longitudinais. Os fatores vasculares e os associados à nutrição, tais como deficiência de vitamina B6 e B12, vitamina D, ácido fólico e alto consumo de gordura saturada, também têm sido associados com maior risco de desenvolvimento de DA e são potencialmente modificáveis. Mudança de hábitos de vida e controle adequado de fatores de risco cardiovascular são estratégias de baixo custo e que podem ser implementadas em nível populacional. O benefício sobre a redução na taxa de conversão para demência e/ou na lentificação do curso ainda

não está completamente elucidado, embora muitos países já adotem essa estratégia no controle da DA¹⁰.

A DA é certamente a forma mais comum de demência degenerativa primária, sendo a demência frontotemporal (DFT) e a demência por corpos de Lewy (DCL) as outras formas mais comuns em prevalência. A característica clínica principal da DFT consiste em alterações de comportamento e personalidade. Estas se desenvolvem precocemente, mantendo preservados aspectos cognitivos, como memória, orientação e funções visuoespaciais. Em exames de neuroimagem, é observada atrofia focal nas regiões frontal e/ou temporal¹¹. Já na DCL, as características clínicas principais são as de uma síndrome clínica rapidamente progressiva, com quadro de flutuação cognitiva, alucinações visuais bem formadas e persistentes e parkinsonismo espontâneo. Os sintomas parkinsonianos devem se iniciar junto ou praticamente junto com a síndrome demencial. A principal característica histopatológica é a presença de corpos de Lewy no córtex e tronco cerebral¹².

Outra forma comum de demência é aquela associada à doença de Parkinson, caracterizada pelo comprometimento da memória, atenção, funções executivas, função visuoespacial, mudanças de personalidade e múltiplos sintomas comportamentais. A principal diferenciação em relação à DCL é o desenvolvimento da demência após os primeiros 12 meses de início dos sintomas motores^{12,13}.

Finalmente, o conceito de demência vascular engloba uma série de alterações cognitivas decorrentes do acometimento de território vascular único ou múltiplo e dependentes da região afetada. As principais causas da demência vascular incluem infartos cerebrais múltiplos, infarto único em localização estratégica, múltiplos infartos lacunares, doença de Binswanger, acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia subaracnoidea e vasculites do sistema nervoso central¹⁴. O curso clínico característico da demência vascular difere da DA em relação ao início e evolução dos sintomas cognitivos. Na demência vascular, o início é caracteristicamente abrupto, com evolução escalonada dos sintomas e relativa estabilização após controle dos fatores de risco vasculares¹⁴.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DA é eminentemente clínico, baseado no curso clínico e na exclusão de causas potencialmente tratáveis de demência. No Brasil, é recomendada a realização de

exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma, função hepática, renal e tireoidiana, dosagem de vitamina B12, teste laboratorial de pesquisa de doença venérea (VDRL) para as formas de início pré-senil e exames de imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética) – todos com o intuito de excluir outras causas potencialmente tratáveis de demência¹⁵.

ANTICOLINESTERÁSICOS

O diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado são a principal arma no controle da DA. Infelizmente, ainda não dispomos de estratégias que sejam capazes de reverter o declínio cognitivo ou impedir o progresso da doença; os recursos disponíveis atualmente são medicamentos sintomáticos que visam alentecer o seu progresso. Os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) são a principal linha de tratamento da DA. Atuam na disfunção neuronal secundária à patologia e estabilizam ou alentecem o declínio cognitivo, funcional e comportamental¹⁶.

A donepezila, a rivastigmina e a galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas bloqueiam a enzima acetilcolinesterase, inibindo a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória. Algumas pequenas diferenças entre os compostos são a propriedade da rivastigmina de inibir também a butirilcolinesterase, e a da galantamina, que também possui atividade agonista nicotínica. A significância clínica dessas diferenças ainda não foi estabelecida, e não existem evidências de diferenças de eficácia entre as moléculas¹⁷.

Na DA leve a moderada, onde o comprometimento de memória e de funções cognitivas é evidente mas ainda há relativa preservação de autonomia e independência, o tratamento de curto prazo com esses agentes tem mostrado melhora da cognição, comportamento e funcionalidade¹⁷. O principal objetivo nessa fase 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 adversos⁴.

Em importante estudo de revisão sistemática conduzido pela Cochrane, foram selecionados 13 estudos multicêntricos duplo-cegos envolvendo pacientes com DA leve a moderada tratados com anticolinesterásicos por ≥ 6 meses. O uso de

anticolinesterásicos foi benéfico, associado com melhora da função cognitiva, medida através da pontuação do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e da Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog), do comportamento, medida a partir de melhora no Inventário Neuropsiquiátrico (INP), e da funcionalidade, medida através do Clinician Interview-Based Impression of Change, plus Carer Interview (CIBIC-Plus)¹⁷.

Estudos longitudinais sugerem que o início precoce do tratamento, ou seja, o mais próximo possível do início dos sintomas, e sua persistência são um forte preditor de menor declínio cognitivo, funcional e global¹⁸. O período mínimo de tratamento recomendado é de 6 meses para avaliar resposta, e o tratamento deve ser continuado, dependendo da resposta e da tolerabilidade dos pacientes. Na avaliação de resposta, é importante ter em mente que o principal objetivo é lentificar o progresso da doença. Tal objetivo deve ser claramente informado aos pacientes e aos familiares, a fim de ajustar as expectativas de resposta ao tratamento medicamentoso. A manutenção do tratamento com anticolinesterásicos em fase avançada ainda é ponto de debates e controvérsias. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas na Doença de Alzheimer, atualizado em 2013, considera que não existem benefícios evidentes para dispensação do medicamento em fases moderadas a avançadas. De acordo com esse protocolo, são elegíveis para tratamento medicamentoso sujeitos com diagnóstico de DA em estágio leve a moderado, com pontuação entre 1 e 2 no Clinical Dementia Rating (CRD), entre 12 e 24 no MEEM para sujeitos com > 4 anos de escolaridade e entre 8 e 21 para aqueles com < 4 anos de escolaridade⁴. Esse protocolo rege a dispensação e gratuidade de acesso aos anticolinesterásicos no Brasil; entretanto, a decisão clínica de manter ou não o tratamento a longo prazo deve ser feita com base na resposta individual do paciente.

Os dados sobre a eficácia dos anticolinesterásicos a longo prazo são escassos, e os resultados ainda não são suficientes para esclarecer em definitivo sobre o uso ou não desses medicamentos em fase avançada¹⁹. No entanto, a literatura atual tem trazido algumas contribuições a esse cenário. Em recente estudo patrocinado pelo U.K. Medical Research Council e pela Alzheimer's Society e supervisionado pelo King's College London, foram selecionados 295 participantes com DA moderada a grave, em dose estável de donepezila por pelo menos 3 meses para ensaio clínico randomizado

¹ Médica residente em Psiquiatria, Escola de Saúde Mental do Rio de Janeiro, Instituto Municipal Philippe Pinel, Rio de Janeiro, RJ. ² Centro para Doença de Alzheimer, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

multicêntrico. O ensaio teve duração de 52 semanas, e os pacientes foram randomizados em quatro grupos de tratamento: donepezila + placebo, donepezila + memantina, placebo + memantina, placebo + placebo. Os principais desfechos observados foram cognição (medida pelo MEEM) e funcionalidade (medida pelo Bristol Activities of Daily Living Scale [BADLS]). Os resultados encontrados apontaram para a superioridade da donepezila sobre o placebo na cognição e funcionalidade, sendo a retirada da donepezila significativamente associada a declínio cognitivo e funcional²⁰.

Em estudo naturalístico, Olazarán et al. acompanharam 240 pacientes com DA ou DCL em uso de anticolinesterásicos por 5 anos. Os sujeitos foram avaliados anualmente, sendo observada melhora do comportamento e cognição em 3 e 4 anos no grupo em tratamento com anticolinesterásicos quando comparado ao grupo que não fazia uso continuado dos mesmos¹⁹.

Evidências iniciais têm indicado que os anticolinesterásicos podem também ser úteis para tratar pacientes com outras demências hipocolinérgicas, especialmente demência vascular e demência na doença de Parkinson, em que o benefício é evidente, reforçando a recomendação de utilização dessas substâncias^{21,22}. A DFT não cursa com disfunção colinérgica; portanto, os anticolinesterásicos não devem ser indicados nesses pacientes²³. No declínio cognitivo leve, uma importante revisão sistemática não demonstrou benefício na progressão para a demência²⁴.

No Brasil, os anticolinesterásicos estão aprovados para uso e comercialização na DA leve e moderada, demência na doença de Parkinson (rivastigmina em cápsulas e adesivo), DA leve, moderada e grave (donepezila), DA leve e moderada e demência mista (galantamina)²⁵⁻²⁷. A Tabela 1 resume as informações de indicações dos anticolinesterásicos nos diferentes tipos de demência não Alzheimer.

Tabela 1 - Uso de anticolinesterásicos em demências não Alzheimer

Demência com corpos de Lewy	Anticolinesterásicos podem ser utilizados, benefício questionável ¹
Demência na doença de Parkinson	Anticolinesterásicos podem ser utilizados, benefício claro ¹
Demência frontotemporal	Anticolinesterásicos sem eficácia ²
Demência vascular	Anticolinesterásicos podem ser utilizados, benefício questionável ³
Declínio cognitivo leve	Sem evidência de benefício na progressão para demência ⁴

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS ANTICOLINESTERÁSICOS

A rivastigmina é indicada no tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave do tipo Alzheimer e no tratamento de pacientes com demência leve a moderadamente grave associada à doença de Parkinson. Há diferentes apresentações disponíveis²⁵, em comprimidos de 1,5, 3,0, 4,5 e 6,0 mg, na forma de solução oral 2 mg/mL e como adesivo transdérmico nas dosagens de 9 mg/5 cm², 18 mg/10 cm² e 27 mg/15 cm².

Os comprimidos seguem a posologia de início, com 1,5 mg duas vezes ao dia (uso com as refeições da manhã e da noite). Se essa dose for bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, ela pode ser aumentada para 3 mg, duas vezes ao dia, com aumentos subsequentes para 4,5 mg e, então, 6 mg, duas vezes ao dia. A solução oral contém

uma pipeta que permite a titulação conforme recomendado em comprimidos. O adesivo transdérmico apresenta a possibilidade de melhora na adesão e tolerabilidade, embora recente revisão sistemática comparativa entre as apresentações de rivastigmina aponte que apenas a dose menor da rivastigmina transdérmica (9 mg/dia) esteja associada a menos eventos adversos do que as cápsulas ou a dose mais elevada do adesivo^{25,28}.

A donepezila é indicada na DA leve, moderada e grave e está disponível em apresentações de 5 e 10 mg. A dose inicial é de 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4 a 6 semanas. A dose diária máxima recomendada é de 10 mg, e o tratamento de manutenção pode ser mantido enquanto houver benefício²⁶.

A galantamina está indicada para tratar a demência de Alzheimer de intensidade leve a moderada com ou

sem doença vascular cerebral relevante. Está disponível em apresentações 8, 16 e 24 mg para a formulação de liberação prolongada. Deve ser administrada em dose única, pela manhã, de preferência com alimentos. A dose inicial recomendada é de 8 mg/dia. A dose de manutenção inicial é de 16 mg/dia, e os pacientes devem ser mantidos com 16 mg/dia durante pelo menos 4 semanas. O aumento para a dose máxima de manutenção recomendada de 24 mg/dia deve ser considerado após avaliação apropriada, incluindo avaliação do benefício clínico e da tolerabilidade²⁷.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns aos anticolinesterásicos incluem náusea, vômito, tontura, diarreia, anorexia e perda de peso, que tendem a ser mais frequentes quando o paciente inicia a medicação ou passa para uma dosagem maior e desaparecem gradualmente com a manutenção do tratamento. Outros efeitos colaterais possíveis são bradicardia, síncope, insônia, pesadelos, agitação, fadiga e vertigem²⁵⁻²⁷.

Deve-se ter cuidado no uso de anticolinesterásicos em pacientes com doença do nó sinusal ou defeitos de condução cardíaca (bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular)²⁵⁻²⁷.

CONCLUSÃO

Os anticolinesterásicos constituem a primeira linha de tratamento na DA. Apresentam benefício claro e comprovado em todas as fases da doença, devendo ser iniciados tão logo seja feito o diagnóstico. O debate acerca da manutenção do tratamento com esses agentes em fase avançada continua, mas o benefício clínico e a avaliação médica cuidadosa devem ser os principais determinantes nessa difícil decisão.

O tratamento da DA engloba outras estratégias não farmacológicas que fogem do escopo deste artigo, mas que certamente contribuem para o tratamento de uma doença tão devastadora para pacientes e familiares.

Conflitos de interesse: Valeska Marinho recebe apoio para pesquisa, participação em congressos e palestras e é membro do conselho consultivo dos seguintes laboratórios: Apsen, Danone, GSK, Eli Lilly, Libbs e Servier. Kellen Klein Pereira informa não ter conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Valeska Marinho, Rua Dois de Dezembro, 38/802, Flamengo, CEP 22220-040, Rio de Janeiro, RJ. E-mail: vm@valeskamarinho.med.br

Referências

1. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther.* 2009;1:7.
2. Nitirini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18:241-6.
3. 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;22:181-7.
4. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas na doença de Alzheimer. Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013 [Internet]. 2010 Sep 23. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1298_21_11_2013.html
5. 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;34:939-44.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118-27.
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
8. Laks J, Marinho V, Engelhardt E. Diagnóstico clínico da doença de Alzheimer. In: Blay SL, Laks J, Bottino CMC, editores. *Demência e transtornos cognitivos em idosos.* Rio de Janeiro: Guanabara; 2006. p. 173-6.

¹ Médica residente em Psiquiatria, Escola de Saúde Mental do Rio de Janeiro, Instituto Municipal Philippe Pinel, Rio de Janeiro, RJ. ² Centro para Doença de Alzheimer, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

9. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4:6.
10. Vellas B. Update on prevention trials in Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014;1:168-75.
11. Marinho V. Demência frontotemporal. In: Blay SL, Laks J, Bottino CMC, editores. Demência e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro: Guanabara; 2006. p. 196-10.
12. Hototian SR, Bottino CMC, Azevedo D. Critérios e instrumentos para o diagnóstico da síndrome demencial. In: Blay SL, Laks J, Bottino CMC, editores. Demência e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro: Guanabara; 2006. p. 51-66.
13. Ferraz HB. Demência na doença de Parkinson. In: Blay SL, Laks J, Bottino CMC, editores. Demência e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro: Guanabara; 2006. p. 222-6.
14. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Demência vascular. Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:49-77.
15. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:11-20.
16. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:615-31.
17. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD005593.
18. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013;9:338-45.
19. Olazarán J, Navarro E, Rojo JM. Persistence of cholinesterase inhibitor treatment in dementia: insights from a naturalistic study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3:48-59.
20. 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;366:893-903.
21. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007;6:782-92.
22. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD006504.
23. Portugal Mda G, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33:81-90.
24. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009132.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Hemitartarato de rivastigmina [Internet]. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5227332014&pIdAnexo=2105007
26. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lábrea (cloridrato de donepezila) [Internet]. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10048142013&pIdAnexo=1883346
27. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Reminyl® ER (bromidrato de galantamina) [Internet]. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10740862013&pIdAnexo=1910796
28. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD001191.