

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

TÂNIA REGINA FERREIRA

**SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS POR PACIENTES COM DOENÇA
DE ALZHEIMER: USUÁRIOS DA FARMÁCIA DE MEDICAMENTOS
ESPECIALIZADOS DO MUNICÍPIO DE SOROCABA**

**Sorocaba/SP
2019**

TÂNIA REGINA FERREIRA

**SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS POR PACIENTES COM DOENÇA
DE ALZHEIMER: USUÁRIOS DA FARMÁCIA DE MEDICAMENTOS
ESPECIALIZADOS DO MUNICÍPIO DE SOROCABA**

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi

Co-orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

**Sorocaba/SP
2019**

Ficha Catalográfica

F444s Ferreira, Tânia Regina
Segurança no uso de medicamentos por pacientes com doença de Alzheimer: usuários da farmácia de medicamentos especializados do Município de Sorocaba / Tânia Regina Ferreira. – Sorocaba, SP, 2019.
128f.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi.
Co-orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2019.

1. Alzheimer, Doença de. 2. Medicamentos – Efeitos colaterais. 3. Medicamentos – Prescrição. I. Bergamaschi, Cristiane de Cássia, orient. II. Lopes, Luciane Cruz, co-orient. III. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Tânia Regina Ferreira

**SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS POR PACIENTES COM DOENÇA
DE ALZHEIMER: USUÁRIOS DA FARMÁCIA DE MEDICAMENTOS
ESPECIALIZADOS DO MUNICÍPIO DE SOROCABA**

Tese apresentada à Banca Examinadora
do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de Sorocaba, como exigência parcial para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Farmacêuticas.
Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi
Universidade de Sorocaba

Profa. Dra. Aline Teotonio Rodrigues
Universidade Estadual de Campinas

Profa. Dra. Fabiane Raquel Motter
Universidade de Sorocaba

Maria Beatriz Marcondes Macedo Montañó
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde

Profa. Dra. Raquel Aparecida de Oliveira
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo - Faculdade de Ciências Médicas e da
Saúde

Dedico este trabalho a todos os idosos com os quais tive a oportunidade de conviver durante todos esses anos de profissão. Com eles aprendi o sentido do amor, da paciência e da amizade sincera.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me conduzido por este caminho.

À todos os pacientes e seus cuidadores que gentilmente concordaram em ceder as informações necessárias para a construção deste trabalho.

Aos meus pais por todo ensinamento, carinho e compreensão.

Aos meus irmãos e irmãs por todo apoio e confiança.

Aos meus amigos pelo ombro e empurrões.

Aos meus sobrinhos por me fazerem sentir uma pessoa melhor.

Aos meus alunos por todo apoio e carinho, em especial àquelas que me auxiliaram na pesquisa de campo.

À Universidade de Sorocaba por tornar este sonho viável.

À Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes, coorientadora deste trabalho pelas preciosas contribuições.

À minha amiga e orientadora Profa. Dra. Cristiane de Cassia Bergamaschi Motta pela amizade e paciência com a qual me conduziu durante este processo.

“Tudo posso Naquele que me fortalece”

RESUMO

A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comum e apesar de poder atingir pessoas adultas em qualquer idade, a maioria são idosos. Devido ao crescente aumento do número desta população, esta doença é considerada problema de saúde pública mundial. Os idosos são o grupo que mais consome medicamentos o que pode ocasionar aumento do número de reação adversa aos medicamentos (RAM) e de prescrições inapropriadas, com consequente prejuízo para a sua saúde. Dados nacionais relacionados à segurança do tratamento medicamentoso da doença de Alzheimer não foram encontrados na literatura pesquisada. Esta tese teve por objetivo analisar a segurança no uso de medicamentos prescritos para pessoas com doença de Alzheimer, usuários da Farmácia de Medicamentos Especializados (FME) do município de Sorocaba, estado de São Paulo, a fim de: i) determinar a prevalência e a gravidade de reações adversas autorreferidas aos medicamentos prescritos para o tratamento da doença de Alzheimer, em específico aos anticolinesterásicos (donepezila, galantamina, rivastigmina) e o antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (memantina) (artigo 1); e ii) determinar a prevalência de medicamentos e de prescrições potencialmente inapropriados nos idosos com doença de Alzheimer, bem como descrevê-los (artigo 2). Neste estudo de desenho transversal, as informações a respeito do número de pacientes com cadastro ativo para a retirada dos medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer foram coletadas do sistema informatizado MEDEX, no período entre dezembro e abril de 2017. No período entre junho e setembro de 2017 ocorreram as entrevistas com os pacientes e/ou os seus responsáveis, a fim de coletar os desfechos: prevalência de reações adversas autorreferidas aos medicamentos donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina; caracterização das RAM em relação à frequência de acometimento e gravidade (artigo 1); prevalência de prescrições potencialmente inapropriadas (PPI) de acordo com os critérios de Beers 2019; prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) segundo as classes terapêuticas; e prevalência de MPI que devem ser evitados em idosos (artigo 2). Encontrou-se uma população de 285 pessoas com doença de Alzheimer cadastradas no sistema MEDEX. No artigo 1 *“Frequência e gravidade das reações adversas medicamentosas prescritas para a doença de Alzheimer no Brasil: estudo transversal”*, 250 (88,4%) pessoas foram entrevistadas e participaram do estudo. Desta amostra, houve predomínio de mulheres (63,1%), faixa etária de 75 anos ou mais (70,3%), com comorbidades (70,3%) e que não faziam uso de polifarmácia (63,0%). A presença de pelo menos uma RAM foi observada em 209 (83,6%) pacientes (933 relatos de RAM), sendo 41,6% para donepezila, 21,5% para galantamina, 13,8% para rivastigmina e 4,3% para memantina. Os efeitos adversos mais prevalentes estiveram associados ao sistema nervoso central e foram caracterizados de comum frequência (57,1%) e gravidade leve (89,0%). Seis pacientes foram hospitalizados, em maioria, devido ao uso da galantamina. No artigo 2 *“Prescrições potencialmente inapropriadas para idosos com doença de Alzheimer: estudo transversal”*, de um total de 237 idosos, 234 atenderam aos critérios de

elegibilidade e participaram do estudo que verificou a prevalência de PPI. Das 234 prescrições avaliadas (uma prescrição/idoso), 66,7% (n=156) era inapropriada. Esta população caracterizou-se também por mulheres (62,2%), com 75 anos ou mais (76,8%) e que não faziam uso de polifarmácia (38,5%). Dos 1.073 medicamentos prescritos, 30,5% (n=327) era MPI, sendo pertencentes principalmente ao sistema nervoso central e ao aparelho cardiovascular; com destaque para quetiapina (12,8%) e ácido acetilsalicílico (11,6%), respectivamente. Em torno de 45,2% dos MPI deveriam ser evitados em idosos, com destaque para a sertralina (14,2%). Observou-se número elevado de relatos de RAM relacionados aos medicamentos prescritos para o tratamento da doença de Alzheimer bem como de PPI, demonstrando a necessidade de intervenções que melhorem aspectos relacionados à segurança do uso de medicamentos por esta população. Os achados deste estudo podem contribuir para o profissional de saúde na melhoria dos cuidados relacionados à segurança do uso de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer. Reação Adversa aos Medicamentos. Idoso. Prescrição de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Inapropriados.

ABSTRAT

Alzheimer's disease is the most common type of dementia and although it can affect adults at any age, the majority are elderly. Due to the increasing number of this population, this disease is considered a worldwide public health problem. The elderly are the most drug-consuming group which can lead to an increase in the number of adverse drug reactions (ADRs) and inappropriate prescriptions, with consequent damage to their health. National data related to the safety of drug treatment of Alzheimer's disease have not been found in the literature researched. This study analyzed the safety in the use of medications prescribed for patients with Alzheimer's disease users of the Pharmacy of Specialized Medicines (PSM), Sorocaba city, State of São Paulo, in order to: i) determine the prevalence and severity of self-reported ADRs to medications prescribed for Alzheimer's disease, especially cholinesterase inhibitors (donepezil, gabapentin and rivastigmine) and the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (memantine) (article 1); and ii) determine the prevalence of medications and potentially inappropriate prescription (PIP) in elderly with Alzheimer's disease (article 2). In this cross-sectional study, information about the number of patients with active register for collecting drugs for the treatment of Alzheimer's disease, were gathered from MEDEX computerized system, in the period from December to April 2017. During the months between June and September 2017 there were interviews with patients and/or their caregivers in order to collect the outcomes: prevalence of self-reported ADRs to donepezil, gabapentin, rivastigmine and memantine; characterization of ADRs in relation to the frequency of accompaniment and severity; prevalence of potentially inappropriate prescribing (PIP) according to the Beers criteria 2019; prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) according to therapeutic classes, and the prevalence of PIM that should be avoided in the elderly. A population of 285 people with Alzheimer's disease registered in the MEDEX system was found. In the article 1 *"Frequency and severity of adverse drug reactions to medications prescribed for Alzheimer's disease in a Brazilian city: cross-sectional study"*, 250 (88.4%) people were interviewed and participated in the study. Among the participants, there was a predominance of women (63.1%), with age higher or equal to 75 years (70.3%), comorbidities (70.3%) and no polypharmacy (63.0%). The presence of at least one ADR was observed in 209 (83.6%) patients (933 reports of ADR), 41.6% for donepezil, 21.5% for galantamine, 13.8% for rivastigmine and 4.3% for memantine. The most prevalent ADR were associated with the central nervous system and were characterized by common frequency (57.1%) and mild severity (89.0%). Six patients were hospitalized, mainly due to the use of galantamine. In the article 2 *"Potentially inappropriate prescribing for elderly with Alzheimer's disease: cross-sectional study"*, of the total 237 elderly, 234 met the eligibility criteria and participated in the study that verified the prevalence of PIP. Of the 234 prescriptions evaluated (one prescription/elderly), 66.7% (n=156) was inappropriate. This population was also characterized by women (62.2%), with age higher or equal to 75 years (76.8%) and that did not use polypharmacy (38.5%). Of the 1,073 drugs prescribed, 30.5%

(n=327) were PIM, mainly belonging to the central nervous system and cardiovascular system, with emphasis on quetiapine (12.8%) and acetylsalicylic acid (11.6%). About 45.2% of PIM should be avoided in the elderly, mainly sertraline (14.2%). It was observed a high number of reports of ADR associated with the medication prescribed for the treatment of Alzheimer's disease as well as PIP, demonstrating the need for interventions that improve aspects related to the safety of medication use by this population. The findings of this study may contribute to the health professional in improving care related to the safety of medication use for the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Adverse Drug Reaction; Elderly; Prescription of Medications; Potentially Inappropriate Medications.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Testes para o diagnóstico da doença de Alzheimer **Erro! Indicador não definido.**

Quadro 2: Medicamentos de primeira linha para o tratamento da doença de Alzheimer, formas farmacêuticas, via de administração, doses recomendadas, disponíveis no Brasil27

Quadro 3: Descrição dos principais achados das revisões sistemáticas publicadas a respeito dos principais medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer29

Quadro 4: Sintomas neuropsiquiátricos presentes na doença de Alzheimer e sua prevalência32

Quadro 5: Vantagens e desvantagens dos neurolépticos mais utilizados para o tratamento da agitação e psicose em pacientes com doença de Alzheimer33

Quadro 6: Intervenções farmacológicas e não farmacológicas adjuvantes para o tratamento das situações clínicas mais frequentes no paciente com a doença de Alzheimer34

Quadro 7: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme o tipo39

Quadro 8: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a frequência.....40

Quadro 9 - Quadro 9: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a gravidade.....40

Quadro 10: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a causalidade40

Quadro 11: Ferramentas disponíveis para otimizar a prescrição de medicamentos em idosos.....42

Quadro 12: Listas e descrição dos critérios que constam documento Beers Criteria referente ao ano de 2012, 2015 e 201943

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Registro de notificações de casos individuais relacionados à segurança no uso dos medicamentos donepezila, galantamina, memantina e rivastigmina na base VigiAccess.....	37
Tabela 2: Notificações de suspeita de reações adversas com maior prevalência comuns aos medicamentos donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina, descritas na VigiAccess	38
Tabela 3: Fármacos principais para o tratamento da doença de Alzheimer.....	105
Tabela 4: Medicamentos e intervenções adjuvantes para o tratamento da doença de Alzheimer	105
Tabela 5: Registro de notificações de casos individuais relacionados à segurança no uso dos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina na Base VigiAccess	108
Tabela 6: Notificações de suspeita de reações adversas, com maior prevalência, comuns aos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina, utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer, descritas na base VigiAccess.	108

Artigo 1

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of Alzheimer's disease patients reporting ADRs due to drug therapy (n=209).....	60
Table 2: Prevalence of self-reported ADRs to medications used for treatment of Alzheimer's disease according to physiological system and frequency (n=1,149)	61
Table 3: Prevalence of self-reported adverse effects to medications commonly used for treating Alzheimer disease according to frequency (n=1,149)	63
Table 4: Clinical aspects of Alzheimer's disease patients and self-reported ADRs (n=209).....	64

Artigo 2

Table 1: Profile of elderly patients with Alzheimer's disease according to presence of potentially inappropriate prescription (n= 234)	80
Table 2: Frequency of prescriptions of potentially inappropriate medications, 2019 Beer criteria, according to ATC classification (n= 327).....	81
Table 3: Frequency of prescriptions containing medications that should be avoided in older adults, according to 2019 Beers criteria (n= 148)	83

Table 4. Prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) and crude and adjusted analyses of this outcome according to demographic and health variables, type of healthcare system and polypharmacy in elderly patients with Alzheimer’s disease (n= 234).....85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APAC	Autorização de Procedimento Ambulatorial
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>
CCTIES	Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Código Internacional de Doenças
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DRS-XVI	Departamento Regional de Saúde - XVI
FME	Farmácia de Medicamentos Especializados
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MPI	Medicamentos Potencialmente Inapropriados
NICE	<i>National Institute for Health Care and Excellence</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NOACs	<i>Novel Oral Anticoagulants</i> (Novos Anticoagulantes Orais)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PPI	Prescrição Potencialmente Inapropriada
RAM	Reação Adversa aos Medicamentos
RNM	Resultado Negativo ao Medicamento
RP	Razão de Prevalência
RPR/VDRL	<i>Rápid Plasma Reagin/Venereal Disease Research Laboratory</i>
SFT	Seguimento Farmacoterapêutico
SNC	Sistema Nervoso Central
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC	Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1	Epidemiologia e características da doença de Alzheimer	18
2.2	Evidências a respeito do tratamento da doença de Alzheimer	24
2.3	Efetividade do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer.....	25
2.4	Segurança do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer em idosos.....	34
2.4.1	Reação adversa aos medicamentos: conceitos e métodos de avaliação ...	36
2.5	Medicamentos potencialmente inapropriados: conceitos e métodos de avaliação	41
3	OBJETIVOS	45
3.1	Objetivo Geral	45
3.2	Objetivos Específicos	45
4	MÉTODO	46
4.1	Desenho do estudo	46
4.2	Local de coleta de dados e fontes de informação	46
4.3	População e amostra do estudo	46
4.4	Critérios de elegibilidade	47
4.4.1	Critérios de inclusão.....	47
4.4.2	Critérios de exclusão.....	47
4.5	Coleta de dados.....	47
4.5.1	Sistema MEDEX	47
4.5.2	Entrevistas	48
4.6	Desfechos avaliados	49
4.7	Análise estatísticas	50
4.8	Aspectos éticos	50
5	RESULTADOS.....	51
5.1	Artigo 1	52
5.2	Artigo 2	72
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
	REFERÊNCIAS.....	96
	APÊNDICE A - ARTIGO DE REVISÃO	103
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	114
	APÊNDICE C - INSTRUMENTO PARA COLETA DE INFORMAÇÕES NA ENTREVISTA.....	116
	ANEXO A - AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE - CCTIES PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO	121
	ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP	122

1 APRESENTAÇÃO

A motivação deste estudo foi devido ao fato de não haver dados nacionais relacionados à segurança do tratamento medicamentoso de pessoas com doença de Alzheimer. Desta forma, esta tese analisou aspectos envolvidos na segurança do tratamento medicamentoso destes pacientes, usuários da Farmácia de Medicamentos Especializados, pertencente ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, do município de Sorocaba, estado de São Paulo.

A Secretaria de Estado da Saúde por meio da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde mantém um sistema informatizado denominado MEDEX, de uso restrito a gestores, onde estão arquivadas informações do processo de cada paciente, usadas para controle de dispensação e faturamento dos medicamentos. Apenas parte da informação deste sistema foi disponibilizada para o presente estudo, dentre elas, a identificação do número de usuários da farmácia com cadastro para a retirada de medicamentos.

Até a data de abril de 2017, o sistema MEDEX contava com 12.870 registros de pacientes com doença de Alzheimer, referentes ao período entre janeiro/2009 a abril/2017. Tais pacientes eram provenientes dos municípios pertencentes ao Departamento Regional de Saúde - XVI (DRS - XVI) que inclui 48 municípios da região metropolitana de Sorocaba (GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2019). Destes, 2.620 registros continham pacientes do município de Sorocaba com cadastro ativo (faziam retiradas mensais dos medicamentos) ou inativo (não estavam realizando a retirada dos medicamentos).

Para a seleção da amostra deste estudo, buscou-se o cadastro ativo dos pacientes com doença de Alzheimer entre o período de dezembro/2016 à abril/2017, sendo encontrados 285 pacientes nesta condição.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevistas com a pessoa que comparecia na data agendada para a retirada do medicamento, sendo que esta poderia ser o paciente e/ou o seu responsável, este último com papel ativo no cuidado diário. Os dados coletados tiveram ênfase em dois principais aspectos: i) determinar a prevalência e a gravidade de reações adversas autorreferidas aos medicamentos prescritos para o tratamento da doença de Alzheimer, em específico aos anticolinesterásicos (donepezila, galantamina, rivastigmina) e com o antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (memantina); e ii) determinar a prevalência de

prescrições e de medicamentos potencialmente inapropriados nos idosos com doença de Alzheimer, bem como descrever tais medicamentos. Neste caso foram coletadas informações sobre a utilização de outros medicamentos em uso concomitante para o tratamento de outras comorbidades ou sintomas específicos.

O item “Referencial teórico” foi elaborado a partir do artigo de revisão publicado no periódico “Boletim Farmacoterapêutica”, do Conselho Federal de Farmácia, em junho de 2017, com o seguinte tema “O que dizem as evidências sobre a efetividade e a segurança do tratamento medicamentoso em pacientes idosos com doença de Alzheimer?” (Apêndice A). O referencial teórico aborda os seguintes temas: i) Epidemiologia e características da doença de Alzheimer; ii) Evidências a respeito do tratamento da doença de Alzheimer; iii) Efetividade do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer; iv) Segurança do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer em idosos.

Optou-se por escrever a tese em um dos formatos adotado pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, o qual consiste em descrever os seus produtos no item “Resultados”. Desta forma, este item foi estruturado com as produções científicas desenvolvidas de acordo com os objetivos do estudo, sendo apresentados dois artigos científicos, com os temas: *“Frequência e gravidade de reações adversas autorreferidas aos medicamentos prescritos para a doença de Alzheimer no Brasil: estudo transversal”* e *“Prescrições potencialmente inapropriadas para idosos com doença de Alzheimer: estudo transversal”*.

A sequência numérica das tabelas, figuras e referências, foi reiniciada em cada um dos artigos. Por fim, o item “Considerações finais” discorre sobre as principais conclusões dos achados desta tese.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia e características da doença de Alzheimer

Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crônica e que pode estar associada a outras formas de demência, como por exemplo, depressão, demência vascular, demência de corpos de Lewy, demência da doença de Parkinson, demência frontotemporal, passando a ser classificada como de tipo mista. Há uma grande dificuldade em se fazer o diagnóstico inicial, com a identificação da fase leve que é sempre descrito como provável. Alguns instrumentos são utilizados para o diagnóstico diferencial que pode ser feito por meio de avaliação neuro-psicológica, neuroimagem e investigações laboratoriais (IHL et al., 2011).

No Quadro 1, estão relacionados alguns testes considerados para o diagnóstico e classificação da doença.

Quadro 1: Testes para o diagnóstico da doença de Alzheimer

TESTES	RESULTADOS
Teste cognitivo As ferramentas incluem: - Mini Exame do Estado Mental - MEEM (MiniMental State Examination - MMSE) - utilizado na prática clínica na avaliação da mudança do estado cognitivo de pacientes geriátricos. - Escala Global de Deteriorização (Global Deterioration Scale - GDS) - utilizada para calcular a progressão da doença de Alzheimer - Escala clínica de demência (Clinical dementia rating – CDR) - usada para classificação do estágio demencial	Mini Exame do Estado Mental - MEEM Examina a orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) e evocação, cálculo, coordenação dos movimentos, habilidades de linguagem e viso-espaciais. Pode ser usado como teste de rastreio para perda cognitiva. Não pode ser usado para diagnosticar demência (CHAVES, 2009). Escala Global de Deteriorização (Global Deterioration Scale - GDS) utilizada para calcular a progressão da doença de Alzheimer. Esta escala classifica a doença em sete estágios, conforme o declínio cognitivo (APÓSTOLO et al., 2012). Escala clínica de demência (Clinical dementia rating – CDR) -A CDR contém cinco graus de comprometimento do desempenho do indivíduo, em cada uma das seguintes categorias: memória, orientação, juízo e solução de problemas, assuntos comunitários, casa e hobbies, e cuidado pessoal (APÓSTOLO et al., 2012).
Hemograma completo	Para exclusão de anemia
Hipo ou hipernatremia, hipo ou hipercalcemia, hipo ou hiperglicemia Para descartar causas metabólicas da demência	Para excluir níveis anormais de sódio, cálcio e glicose
Hormônio estimulante da tireoide sérico Descartar demência associada a hipertireoidismo ou hipotireoidismo	Pode ser baixo ou alto
Vitamina sérica B12 Descartar a demência induzida por deficiência de vitamina B12	Pode ser baixo

Rastreamento de drogas na urina • Excluir o uso de drogas recreativas	Pode ser positivo
Tomografia computadorizada - TC Para exclusão de tumores, hidrocefalia de pressão normal, hematoma subdural ou doença vascular. No início da doença de Alzheimer, poucas alterações são evidentes, embora mudanças pronunciadas de sulcal/giral e atrofia global possam ser evidentes mais tarde na doença	Pode excluir espaço ocupando lesões ou outra patologia
Ressonância magnética Maior sensibilidade na identificação de lesões quando comparada aos achados da tomografia computadorizada (TC). A imagem estrutural é recomendada uma vez durante o processamento	Atrofia generalizada com lobo temporal medial e posterior predomínio parietal
OUTROS TESTES A CONSIDERAR	
Análise do líquido cefalorraquidiano	Pode mostrar evidências de etiologia infecciosa para demência; testes de biomarcadores podem mostrar padrões de Abeta e TAU que podem ser sugestivos da doença
Soro RPR/VDRL • Descartar a sífilis como causa de demência em pessoas em risco	Pode ser positivo
HIV sérico • Para exclusão da infecção por HIV como causa de demência em pessoas em risco	Pode ser positivo
Teste neuropsicológico formal Usado para diferenciar o envelhecimento normal, o comprometimento cognitivo leve e a doença de Alzheimer precoce, bem como de outras demências neurodegenerativas, como a demência por corpos de Lewy ou a demência frontotemporal. Incluem uma bateria de testes a avaliação do funcionamento intelectual, para processamento de linguagem, para processamento visuoespacial; para atenção e memória, para o funcionamento executivo	Lembrança verbal atrasada; memória prejudicada; anormalidades visuoespaciais; dificuldades em nomear objetos
Teste genético Oferecido em demência de início precoce ou quando há forte histórico familiar	Mutações cromossômicas 1, 14, 2
Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose • Localiza áreas de maior envolvimento cerebral para diferenciar outras causas de demência	Diminuição da captação de glicose no padrão específico para doença de Alzheimer
Tomografia computadorizada de emissão de fóton único Na doença de Alzheimer, observa-se redução do fluxo sanguíneo cerebral regional, principalmente nos lobos temporais. Essas alterações podem ocorrer no início do processo da doença e podem ajudar a distinguir esta de outras formas de demência	Perfusão diminuída de lobos temporais
Eletoencefalograma Não recomendado como uma ferramenta de diagnóstico de primeira linha. Retardamento mais acentuado na demência do corpo de	Desaceleração transitória generalizada do ritmo

Lewy do que na doença de Alzheimer	
TESTE RECENTE	
Tomografia por emissão de pósitrons amiloides Pode identificar regiões de deposição de beta-amilóide usando um rádio-ligante sobreposto a imagens cerebrais estruturais. Também podem ser úteis em casos complexos para diferenciar as etiologias de demência. No entanto, seu uso é principalmente para casos incomuns ou para fins de pesquisa	Evidência de deposição presumivelmente patológica de beta-amiloide

Fonte: BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group Limited; [acesso em 05 abril 2019]. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/info/>. Requer registro e senha de acesso.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, estratégias efetivas de redução de risco precisam ser implementadas a fim de se evitar que o número de pessoas vivendo com demência triplique nos próximos anos, atingindo a projeção de 152 milhões até o ano de 2050. Atualmente cerca de 10 milhões de indivíduos desenvolvem demência a cada ano, destes, seis milhões são provenientes de países de média e baixa renda (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDILA DA SAÚDE, 2017).

Nitrini *et al.* (2009) em uma revisão sobre a prevalência da demência na América Latina, refere-se a falta de estudos maiores com dados sobre a incidência e prevalência de casos nesses países. No Brasil especificamente, são citados por ele, três estudos mais relevantes (HERRERA *et al.*, 2002; RAMOS-CERQUEIRA *et al.*, 2005; BOTTINO *et al.*, 2008), porém, limitados à populações regionais e que podem não representar a realidade brasileira, principalmente quando se refere pontualmente à demência de Alzheimer.

Estima-se que existam no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com a doença de Alzheimer. No Brasil, há cerca de 1,2 milhão, com a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Isto se justifica pelo fato do Alzheimer apresentar uma fase preleminar caracterizada apenas pela presença de lesões em áreas do cérebro, onde os sintomas são imperceptíveis. Com a evolução, surgem as manifestações clínicas, dando início a fase demencial (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019).

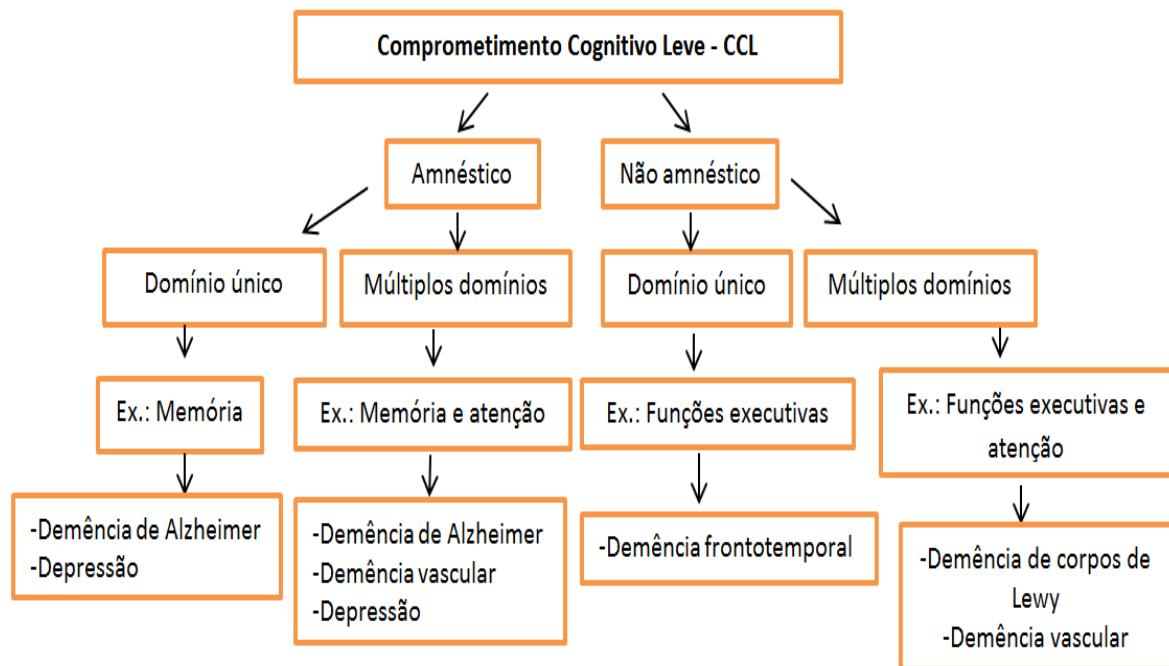
O Alzheimer apresenta uma fase pré-clínica, com início provável há dez ou mais anos antes da manifestação dos sintomas clínicos, quando se iniciam as alterações tóxicas na região do hipocampo que resultam na formação de placas amiloides e os emaranhados de proteínas TAU, que estão relacionadas aos

primeiros danos na memória, e que à medida que evoluem, serão responsáveis pelo comprometimento cognitivo da doença. Comprometimento cognitivo leve (CCL) é como são chamadas as alterações de memórias apresentadas por algumas pessoas, cujos sintomas não prejudicam suas atividades diárias (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2019).

Existem diferentes classificações de CCL. Quando associada à perda de memória é chama de MCL amnésico e se caracteriza pela perda frequente de objetos, dificuldades olfativas, em lembrar-se de compromissos, encontrar as palavras, de movimentar-se, entre outros (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2019).

O CCL é considerado um estágio de transição entre o envelhecimento normal e uma síndrome demencial. Porém, o fato de uma pessoa ter c comprometimento não significa que obrigatoriamente irá evoluir para um quadro de demência, sendo que o comprometimento pode ser revertido com recuperação da capacidade cognitiva anterior. Entretanto, evidências importantes, apontam que existe um alto risco destas pessoas apresentarem posteriormente demências (ROBERTS; KNOPMAN, 2013). No fluxograma a seguir estão descritas as prováveis evoluções dos CCL.

Fluxograma 1: Possível trajetória evolutiva para cada tipo de comprometimento cognitivo leve



Fonte: Adaptado de Câmara, L. C. P. Comprometimento Cognitivo Leve (CCL): uma breve introdução. Psychiatry on line Brasil. 2018. Disponível em: <https://www.polbr.med.br/2018/01/01/comprometimento-cognitivo-leve-ccl-uma-breve-introducao-leonardo-cardoso-portela-camara/>

CCL de domínio único: quando paciente possui somente uma função cognitiva prejudicada (ex.: a memória); CCL de múltiplos domínios: quando o paciente possui mais de uma função cognitiva comprometida (ex.: como a atenção, a função executiva, a linguagem, e outras).

De acordo com National Institute on Aging (2019), os primeiros sintomas da doença variam de pessoa para pessoa, pode ocorrer dificuldade na busca de palavras, problemas visuais, espaciais e de raciocínio ou julgamento prejudicados. A gravidade varia da fase mais leve, até o mais grave e estão assim descritas:

Fase leve: onde geralmente ocorre o diagnóstico da doença, caracteriza-se pelo aumento da perda de memória, perambulação, avanço no comprometimento cognitivo, problemas para lidar com dinheiro e pagar contas, repetição de perguntas, lentidão para concluir tarefas diárias normais e alterações de personalidade e de comportamento.

Fase moderada: caracteriza-se por danos em áreas cerebrais responsáveis pela linguagem, o raciocínio, o processamento sensorial e o pensamento consciente. Ocorre piora na perda de memória e confusão mental. Pode haver dificuldade em reconhecer familiares, vestir-se, aprender coisas, enfrentar situações novas e realizar atividades da vida diária. Além disso, as pessoas nesta fase podem ter alucinações, delírios e paranoia e podem se comportar impulsivamente.

Fase grave: Por fim, placas e emaranhados se espalham pelo cérebro, e o tecido cerebral diminui significativamente. As alterações implicam em limitações das funções corporais básicas, como caminhar, deglutir, já nos estágios mais avançados e finais é totalmente incapacitante, perda da capacidade de realização de atividades da vida diária, exigindo cuidados em tempo integral. A doença não tem cura e até o momento é fatal.

O avanço na degeneração do cérebro é a causa das demências e entre estas, a mais comum é a causada pela doença de Alzheimer, que corresponde entre 50 e 70% do total de casos (WINBLAD *et al.*, 2016).

As pesquisas científicas concordam que as proteínas TAU e a beta-amiloide, presentes no cérebro, estão diretamente ligadas a esses processos. Em indivíduos com esta enfermidade, a proteína TAU forma emaranhados neurofibrilares anormais, e a proteína beta-amiloide ou simplesmente amiloide, forma placas proteicas e em ambos os casos ocorrem acúmulos que impedem a transmissão neuronal. Fatores metabólicos, como por exemplo, incapacidade de metabolizar a glicose e o colesterol, processos inflamatórios, estresse oxidativo, excesso de toxinas no cérebro e desequilíbrio na permeabilidade intestinal podem estar relacionados com o acúmulo destas proteínas (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2015).

Não há ainda um tratamento medicamentoso totalmente efetivo e seguro para a doença, porém, citam que alguns dos fatores de risco são modificáveis e, quando controlados adequadamente, podem retardar o curso da doença e até mesmo, a internação em instituições de saúde especializadas (LINCOLN *et al.*, 2014).

Os fatores considerados como potencialmente modificáveis são sedentarismo, obesidade, dietas desequilibradas, tabagismo, alcoolismo, diabetes *mellitus*, hipertensão e depressão na meia-idade, baixo nível educacional, isolamento social e inatividade cognitiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Além destes, há outros fatores de risco não modificáveis, como por exemplo, a idade avançada (EVANS *et al.*, 1989; LAUTENSCHLAGER *et al.*, 1996), o histórico familiar (SILVERMAN *et al.*, 1994), a genética (HUANG, 2006; MYERS *et al.*, 1996), a síndrome de Down (YATHAM; MCHALE; KINSELLA, 1988), pessoas negras, as doenças cerebrovasculares (BMJ *BEST PRACTICE*, 2018).

Alguns fatores relacionados à avaliação comportamental podem ser considerados para o diagnóstico da doença de Alzheimer, sendo i) comum: perda de memória, disfasia nominal, apatia, perda de itens, desorientação, declínio nas

atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida, mudança de personalidade, exame físico inicial normal, alterações de humor, dispraxia de construção, pensamento abstrato pobre; e ii) incomuns: autoprosoagnosia (falha em reconhecer-se no espelho) e prosopagnosia (não reconhecer rostos familiares), os quais ocorrem mais na fase final da doença (BMJ BEST PRACTICE, 2018).

A definição da gravidade/comprometimento cognitivo da doença varia de acordo com o país, sendo a categorização mais comumente utilizada em graus leve, moderado e grave. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) pode ser usado como um guia para o comprometimento cognitivo, mas a educação e a linguagem devem ser levadas em consideração ao interpretar os resultados, sendo a ferramenta mais utilizada no mundo para a classificação do comprometimento cognitivo da doença. (MELO *et al.*, 2015; BMJ BEST PRACTICE, 2018).

Conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), a doença de Alzheimer recebe os seguintes códigos (BRASIL, 2017): G30.0 - Doença de Alzheimer de início precoce; G30.1 - Doença de Alzheimer de início tardio; G30.8 - Outras formas de doença de Alzheimer; F00.0 - Demência na doença de Alzheimer de início precoce; F00.1 - Demência na doença de Alzheimer de início tardio; F00.2 - Demência na doença de Alzheimer, forma atípica ou mista.

2.2 Evidências a respeito do tratamento não medicamentoso da doença de Alzheimer

A confirmação do diagnóstico da doença de Alzheimer causa impacto negativo forte no paciente e em sua família, portanto é fundamental que todos sejam esclarecidos sobre a doença, sua evolução e tratamentos recomendados, e que recebam o suporte necessário da equipe de saúde (BRASIL, 2017). O tratamento deve ser individualizado e requer, além do uso de medicamentos, uma abordagem multiprofissional com ênfase em alterações comportamentais e psicológicas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2018; BMJ BEST PRACTICE 2018).

Como parte do tratamento não medicamentoso, a *National Institute for Health Care and Excellence - NICE* recomenda algumas intervenções que devem ser usadas para promover a cognição, independência e bem estar daqueles que têm o

Alzheimer, como: i) realizar atividades que propiciem bem estar e em conformidade com a preferência do paciente; ii) e terapia de estimulação cognitiva em grupo, terapia de reminiscência de grupo, terapia de reabilitação cognitiva ou terapia ocupacional (restritos àqueles com níveis leve e moderado da doença) (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE AND EXCELLENCE, 2018).

As diretrizes brasileiras com relação ao tratamento não medicamentoso da doença de Alzheimer citam algumas revisões sistemáticas que demonstraram haver evidências benéficas em minimizar o declínio funcional, com intervenções terapêuticas psicossociais e exercícios físicos que envolvam o indivíduo com demência e seu cuidador. Porém, de acordo com os critérios de qualidade da evidência adotados pelas diretrizes brasileiras, estes estudos apresentam limitações relevantes devido à heterogeneidade das intervenções e a descrição genérica destas. Por fim, recomendam que estas práticas sejam melhores definidas e operacionalizadas, para que possam ser reproduzidas e incorporadas às tecnologias em saúde usadas no tratamento das demências (BRASIL, 2017).

2.3 Efetividade do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer

As intervenções farmacológicas na doença de Alzheimer objetivam três pontos: a prevenção do início da demência, o tratamento dos sinais e sintomas, e o atraso na progressão da doença. Os medicamentos utilizados têm efetividade limitada e não prolongam a vida ou curam a doença. Na maioria dos casos, promovem melhora nos sinais e sintomas, sobretudo durante o primeiro e segundo anos do diagnóstico (IHL et al., 2011).

Em 2002, a fim de atender as necessidades, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Atenção à Saúde, publica [DOU de 04/11/2002 (nº 213, Seção 1, pág. 74).], a PORTARIA Nº 843, DE 31 DE OUTUBRO DE 2002, que instaurou critérios de diagnóstico e tratamento, observando a ética, a prescrição médica, a dispensação racional dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, a regulamentação de suas indicações e esquemas terapêuticos, bem como o estabelecimento de mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, a fim de garantir a prescrição segura e eficaz (BRASIL, 2002). Ao longo dos anos o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de

Alzheimer, passou por três atualizações, sendo a que vigora no momento é a versão 2017 (BRASIL, 2017).

A avaliação da farmacoterapia está prevista no PCDT e deveria ser realizada periodicamente, a fim de contribuir para a avaliação da efetividade e segurança na utilização dos medicamentos (BRASIL, 2017); entretanto, por inúmeras razões, este procedimento nem sempre é exequível.

As diretrizes brasileiras estão bem alinhadas com as internacionais (IHL et al., 2011; WINSLOW et al., 2011; IRISH DEPARTMENT OF HEALTH, 2014; BMJ BEST PRACTICE, 2018) e recomendam, como tratamento de primeira linha, o uso de inibidores da colinesterase ou anticolinesterásicos (donepezila, galantamina e rivastigmina) e a memantina, um antagonista não competitivo, de baixa a moderada afinidade pelos dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta última pode ser usada em monoterapia ou em combinação com um dos anticolinesterásicos (BRASIL, 2017).

O mecanismo de ação dos anticolinesterásicos consiste em inibir a ação da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina, neurotransmissor relacionado à função de memória. Os três medicamentos citados apresentam efetividade similar para o tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada em relação à melhora dos resultados cognitivos, atividades de vida diária e comportamentais; mas variam consideravelmente em termos de perfis de efeitos adversos (BIRKS, 2006; BMJ BEST PRACTICE, 2018).

Já a memantina, ao ligar-se aos canais de cálcio operados pelo receptor NMDA, bloqueia as ações do glutamato, considerado o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC). A ativação persistente do receptor NMDA pelo glutamato está relacionada à neurodegeneração em vários tipos de demência e pode contribuir para a sintomatologia da doença de Alzheimer (BMJ BEST PRACTICE, 2018).

A memantina foi incluída no Sistema Único de Saúde apenas em 2017. Seus efeitos clínicos são considerados pequenos, mas tem resultado significativo na melhora da qualidade de vida dos usuários (CONITEC, 2017). Seu uso é recomendado quando a doença está no nível moderado ou grave, nos casos em que ocorre inefetividade terapêutica ou intolerância aos anticolinesterásicos (KISHI *et al.*, 2017).

No Quadro 2 estão relacionados os medicamentos de primeira linha para o tratamento da doença de Alzheimer, formas farmacêuticas, via de administração e doses recomendadas. No geral, o benefício clínico destes medicamentos é modesto e sua efetividade dura aproximadamente até o segundo ano de uso (DYNAMED PLUS, 2019).

Quadro 1: Medicamentos de primeira linha para o tratamento da doença de Alzheimer, formas farmacêuticas, via de administração e doses recomendadas, disponíveis no Brasil

Medicamentos	Formas farmacêuticas e concentrações	Via de administração	Doses recomendadas
Donepezila	Comprimido revestido e de desintegração oral: 5 e 10 mg	Via oral	5 mg, uma vez ao dia, por quatro semanas; após passar para 5 mg a 10 mg, uma vez ao dia
Rivastigmina	Adesivo transdérmico: Cada adesivo transdérmico: -de 5 cm ² (contém 9 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 4,6 mg/24 h) -de 10 cm ² (contém 18 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 9,5 mg/24 h) -de 15 cm ² (contém 27 mg de rivastigmina, cujo percentual de liberação é de 13,3mg/24h) Cápsulas: 1,5; 3,0; 4,5 e 6,0mg Solução: 2 mg/mL	Via oral e transdérmica	<u>Via oral:</u> iniciar com 1,5 mg, duas vezes ao dia, durante duas semanas. Se bem tolerado, a dose pode ser aumentada para 3,0, 4,5 mg ou 6,0 mg, duas vezes ao dia <u>Via transdérmica:</u> O tratamento geralmente inicia-se com (4,6 mg/24 h). E a dose diária habitual é a de Patch 10 (9,5 mg/24 h). Se bem tolerado a dose pode ser aumentada para Patch 15 (13,3 mg/24 h)
Galantamina	Cápsula de liberação prolongada: 8, 16 e 24 mg Solução: 4 mg/ml Comprimidos revestidos: 4, 8 e 12 mg	Via oral	Iniciar com 4 mg, duas vezes ao dia ou 8 mg, uma vez ao dia. Depois de quatro semanas de uso a dose poderá ser aumentada para 8 mg, duas vezes ao dia (para comprimidos e solução oral) ou 16 mg, uma vez ao dia (para cápsulas de liberação prolongada)
Memantina	Comprimidos revestidos de 10 e 20 mg	Via oral	Dose inicial de 5 mg, uma vez por dia, durante uma semana. Depois passar para 10 mg por dia (5 mg duas vezes ao dia, por ≥ uma semana); depois para 15 mg por dia (administrados em doses separadas de 5 e 10 mg) por ≥ uma semana e finalmente alcançar a dosagem terapêutica recomendada de 20 mg por dia (10 mg, duas vezes por dia)

Fonte: Alzheimer dementia. Dynamed. Portal Saúde Baseada em Evidências. Disponível em: <<http://www.psbe.ufrn.br/>>22.

Além dos medicamentos apontados pelas diretrizes como de primeira linha de tratamento, outros podem ser utilizados como adjuvantes para o tratamento da doença de Alzheimer com a finalidade de melhorar o quadro de demência, tais como: *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, ácido fólico, selegilina, estatinas (lovastatina, pravastatina, sinvastatina e outros), vitaminas B1, B12 e E, estrogênios (simples ou combinados com prostágenos), indometacina, Huperzine A (derivado do musgo

chinês *Huperzia serrata*), D-cicloserina, nicotina e vimpocetina (alcaloide da vinca, obtido das folhas da *Pervinca menor*) (BMJ, 2018).

No Quadro 3 estão descritas algumas revisões sistemáticas publicadas a respeito de alguns medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer, bem como a descrição das principais conclusões levando em consideração a qualidade da evidência dos achados dos estudos. Para a elaboração deste quadro, considerou-se as publicações disponíveis no periódico *Cochrane Database of Systematic Reviews*. No geral, as revisões sistemáticas analisadas indicam que os estudos sobre os benefícios da utilização destas substâncias para o tratamento do Alzheimer não são conclusivos. Desta forma, para a obtenção de resultados que possam respaldar a clínica são necessários estudos clínicos mais rigorosos e com número maior de pessoas.

Quadro 2: Descrição dos principais achados das revisões sistemáticas publicadas a respeito dos principais medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer

Medicamento	Revisão Cochrane	Objetivos	Conclusão dos autores
Donepezila (Anticolinesterásico)	(BIRKS; HARVEY, 2018)	Avaliar a eficácia e segurança do donepezila em pessoas com demência leve, moderada ou grave devido à doença de Alzheimer	Há evidências de qualidade moderada de que pessoas com demência leve, moderada ou grave devido à doença de Alzheimer tratada por períodos de 12 ou 24 semanas com donepezila apresentam pequenos benefícios em função cognitiva, atividades da vida diária e estado clínico geral. O uso de donepezila não é nem mais nem menos dispendioso em comparação com o placebo ao avaliar os custos totais dos recursos de saúde. Os benefícios em 23 mg/dia não foram maiores do que em 10 mg/dia, e os benefícios na dose de 10 mg/dia foram marginalmente maiores do que na dose de 5 mg/dia, mas as taxas de abstinência e eventos adversos antes do final do tratamento foram maiores quanto maior a dose
Galantamina (Anticolinesterásico)	(LOY; SCHNEIDER, 2006)	Avaliar os efeitos clínicos da galantamina em pacientes com comprometimento cognitivo leve, provável ou possível doença de Alzheimer e possíveis moderadores de efeito	Os resultados demonstraram efeitos positivos consistentes para galantamina em tratamentos com duração de três a seis meses. O perfil de segurança da galantamina na doença de Alzheimer é semelhante a de outros inibidores da colinesterase em relação aos sintomas gastrointestinais. O uso em longo prazo da galantamina não foi avaliado de forma controlada. O uso de galantamina em comprometimento cognitivo leve não é recomendado devido à sua associação com taxa de mortalidade excessiva
Rivastigmina (Anticolinesterásico)	(BIRKS; CHONG; GRIMLEY EVANS, 2015)	Determinar a eficácia clínica e a segurança da rivastigmina em doentes com demência do tipo Alzheimer	A rivastigmina (6 a 12 mg/dia por via oral ou 9,5 mg por via transdérmica/dia) parece ser benéfica para pessoas com doença de Alzheimer leve a moderada. Melhores resultados foram observados, comparados ao placebo para a taxa de declínio da função cognitiva e atividades da vida diária, embora os efeitos fossem pequenos e de importância clínica incerta. Houve também benefício da rivastigmina no resultado da avaliação global do clínico, mas nenhuma diferença na mudança de comportamento ou impacto nos cuidadores. O adesivo transdérmico pode ter menos efeitos adversos que as cápsulas e eficácia comparável. A qualidade da evidência é moderada para todos os desfechos avaliados
Memantina (Antagonista dos receptores NMDA)	(MCSHANE et al., 2019)	Determinar a eficácia e segurança da memantina em pessoas com demência	Encontramos diferenças importantes na eficácia da memantina na doença de Alzheimer leve em comparação com a moderada a grave, demonstrando ser mais efetiva em pacientes com doença moderada a grave. A heterogeneidade clínica na doença de Alzheimer torna improvável que qualquer medicamento tenha um tamanho de efeito grande. Um ensaio clínico de longa duração em pacientes com doença de Alzheimer leve é necessário para estabelecer se iniciar a memantina mais cedo seria benéfico e seguro em longo prazo. Um ensaio clínico de longa duração doença de Alzheimer moderada a grave também é necessário para estabelecer se o benefício persiste além dos seis meses
Ginkgo biloba (Fitoterápico)	(BIRKS; GRIMLEY EVANS, 2007)	Avaliar a eficácia e segurança do <i>Ginkgo biloba</i> para demência ou declínio cognitivo	<i>G. biloba</i> parece ser seguro em comparação com placebo. Muitos dos ensaios iniciais usaram métodos insatisfatórios, eram pequenos e o viés de publicação não pode ser excluído. A evidência de que o fitoterápico tenha benefícios previsíveis e clinicamente significativos para pessoas com demência ou comprometimento cognitivo é inconsistente e não confiável

Panax ginseng (Fitoterápico)	(GENG et al., 2010)	Avaliar a eficácia e os efeitos adversos do <i>ginseng</i> para melhorar o desempenho cognitivo em participantes saudáveis, e com comprometimento cognitivo ou demência.	Faltam evidências convincentes para mostrar um efeito de melhora cognitiva do <i>P. ginseng</i> em participantes saudáveis e nenhuma evidência de alta qualidade sobre sua eficácia em pacientes com demência. Ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em grupos paralelos com grandes tamanhos de amostra são necessários para investigar melhor o efeito do ginseng na cognição em diferentes populações, incluindo pacientes com demência
Ácido fólico (Antianêmico)	(MALOUF; GRIMLEY EVANS, 2008)	Avaliar os efeitos da suplementação com ácido fólico, com ou sem vitamina B12, em pessoas idosas saudáveis ou dementes, na prevenção e retardamento do comprometimento cognitivo	O pequeno número de estudos não forneceu evidências consistentes de que o ácido fólico, com ou sem vitamina B12, tenha um efeito benéfico na função cognitiva de pessoas idosas saudáveis ou cognitivamente não selecionadas. Em um estudo preliminar, o ácido fólico foi associado à melhora na resposta de pessoas com doença de Alzheimer aos inibidores da colinesterase. Em outro, o uso a longo prazo pareceu melhorar a função cognitiva de idosos saudáveis com altos níveis de homocisteína. Mais estudos são necessários sobre esta questão
Selegilina (Antiparkinsoniano)	(BIRKS; FLICKER, 2003)	Avaliar se a selegilina melhora ou não o bem-estar de pacientes com doença de Alzheimer	Embora não haja evidência de um perfil significativo de eventos adversos, também não há evidência de um benefício clinicamente significativo para os portadores da doença de Alzheimer. Isto é verdade independentemente do desfecho avaliado, ou seja, cognição, estado emocional, atividades da vida diária e avaliação global, seja a curto ou a longo prazo (até 69 semanas)
Estatinas (Lovastatina, pravastatina, sinvastatina e outros)	(MCGUINNESS et al., 2014)	Avaliar a eficácia clínica e segurança das estatinas no tratamento da doença de Alzheimer e do distúrbio vascular	Análises dos estudos disponíveis, incluindo dois grandes ensaios clínicos randomizados controlados, indicam que as estatinas não têm nenhum benefício nas medidas de desfecho primário segundo a Escala de Avaliação de Doença de Alzheimer - subescala cognitiva ou Mini Exame do Estado Mental (MEEM)
Vitamina B1 (Tiamina)	(RODRÍGUEZ; QIZILBASH; LÓPEZ-ARRIETA, 2001)	Avaliar a eficácia da tiamina para pessoas com doença de Alzheimer	Não é possível tirar conclusões desta revisão. O número de pessoas incluídas nos estudos é inferior a 50 e os resultados relatados são inadequados
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	(MALOUF; AREOSA SASTRE, 2003)	Avaliar o efeito da suplementação de B12 na função cognitiva de pessoas idosas e dementes saudáveis em prevenir o aparecimento ou progressão de déficit cognitivo ou demência	Evidência de qualquer eficácia da vitamina B12 em melhorar a função cognitiva de pessoas com demência e baixos níveis séricos de B12 é insuficiente. Os estudos incluídos foram restritos a um pequeno número de pacientes com doença de Alzheimer e outros tipos de comprometimento cognitivo. Não foram encontrados ensaios envolvendo pessoas sem demência ou usando outras definições de deficiência de vitamina B12
Vitamina E (Alfa-tocoferol)	(FARINA et al., 2017)	Avaliar a eficácia da vitamina E no tratamento do comprometimento cognitivo leve e demência devido à doença de Alzheimer	Não foram encontradas evidências de que o alfa-tocoferol da vitamina E, administrada a pessoas com comprometimento cognitivo leve, previna a progressão para demência, ou que melhore a função cognitiva em pessoas com comprometimento cognitivo leve ou demência devida doença de Alzheimer. No entanto, há evidências de qualidade moderada de um único estudo que pode retardar o declínio funcional na doença de Alzheimer. A vitamina E não foi associada a um aumento do risco de eventos adversos graves ou mortalidade nos ensaios nesta revisão. Estas conclusões entanto ainda são baseadas em um pequeno número de ensaios e participantes, é provável que mais pesquisas afetem os resultados

Estrogênios (simples ou combinados com prostágenos)	(HOGERVORST et al., 2009)	Investigar os efeitos de (estrogênios ou estrogênios combinados com um progestágeno em comparação com placebo sobre a função cognitiva de mulheres na pós-menopausa com demência	Atualmente, a estrogênios combinados com um progestágeno ou terapia de reposição de estrógenos, apenas, para melhora ou manutenção cognitiva não é indicada para mulheres com doença de Alzheimer
Indometacina (Anti-inflamatório não esteroide)	(TABET; FELDMAN, 2002)	Examinar a eficácia da indometacina no tratamento de pacientes que sofrem da doença de Alzheimer	Com base neste ensaio e na análise subsequente dos dados, a indometacina não pode ser recomendada para o tratamento da doença de Alzheimer de gravidade leve a moderada. Em doses de 100-150 mg/dia, efeitos colaterais graves limitarão seu uso
Huperzine (Derivado do musgo chinês <i>Huperzia serrata</i>)	(LI et al., 2008)	Avaliar a eficácia e segurança de Huperzine A para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer	A partir das evidências disponíveis, a Huperzine A parece ter alguns efeitos benéficos na melhora da função cognitiva geral, estado clínico global, distúrbio comportamental e desempenho funcional, sem eventos adversos sérios óbvios para pacientes com doença de Alzheimer. No entanto, apenas um estudo foi de qualidade e tamanho adequados, sendo a evidência inadequada para fazer qualquer recomendação sobre seu uso. Estudos mais rigorosos randomizados, multicêntricos, com amostras maiores são necessários para avaliar tais efeitos
D-cicloserina (Antibiótico de amplo espectro)	(JONES; LAAKE; ØKSENGÅRD, 2002)	Avaliar a eficácia e segurança da D-cicloserina em pacientes com doença de Alzheimer	Não há benefício da D-cicloserina em pacientes com doença de Alzheimer considerando que os resultados cognitivos foram observados em ensaios clínicos controlados com poder estatístico alto o suficiente para detectar um efeito clinicamente significativo
Nicotina (Agonista colinérgico)	(LÓPEZ-ARRIETA; SANZ, 2001)	Avaliar a eficácia e segurança da nicotina, administrada para pessoas com doença de Alzheimer	Não há nenhuma evidência da eficácia da nicotina para a doença de Alzheimer
Vinpocetina (Alcaloide da vinca, obtido das folhas da <i>Pervinca menor</i>)	(SZATMÁRI; WHITEHOUSE, 2003)	Avaliar a eficácia e segurança da vinpocetina no tratamento de pacientes com comprometimento cognitivo devido à doença vascular, doença de Alzheimer, mista e outras demências	A evidência do efeito benéfico da vinpocetina em pacientes com demência é inconclusiva e não suporta o uso clínico. A vinpocetina parece ter poucos efeitos adversos nas doses utilizadas nos estudos. Estudos maiores envolvendo pessoas com comprometimento cognitivo são necessários para explorar a possível eficácia

Fonte: Elaboração própria

Com relação aos sintomas neuropsiquiátricos que comumente ocorrem conjuntamente com a doença de Alzheimer, verifica-se que a apatia, depressão e agitação como os mais comuns (40 à 49%), como demonstrado no Quadro 4.

Quadro 3: Sintomas neuropsiquiátricos presentes na doença de Alzheimer e sua prevalência

Sintomas	Descrição dos sintomas	Prevalência %
Apatia	Perda de interesse	49,0
Depressão	Tristeza e relato de humor deprimido	42,0
Agressividade/agitação	Resistência à ajuda	40,0
Ansiedade	Sinais de nervosismo, incluindo falta de ar e sentimentos de tensão	39,0
Alterações no sono	Despertar noturno e sonolência diurna	39,0
Irritabilidade	Dificuldade em lidar com atrasos	36,0
Alterações no apetite	Alterações de peso e de apetite	34,0
Alterações motoras	Atividades repetitivas	32,0
Desilusão	Crenças falsas	31,0
Desinibição	Impulsividade e comentários ofensivos	17,0
Alucinação	Ouvindo ou vendo coisas não presentes	16,0
Euforia	Felicidade excessiva	7,0

Fonte: WOLINSKY, David; DRAKE, Karina; BOSTWICK, Jolene. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. **Current Psychiatry Reports**, n. 20, p.117, 2018.

Os anticolinesterásicos e os antipsicóticos atípicos podem melhorar estes sintomas neuropsiquiátricos, mas com resultados negativos em relação à segurança (WANG et al., 2015), principalmente devido ao significativo número de reações adversas importantes relacionadas ao uso dos antipsicóticos (WOLINSKY; DRAKE; BOSTWICK, 2018).

O Quadro 5 demonstra as vantagens e desvantagens do uso dos principais neurolépticos considerados os fármacos mais utilizados para o tratamento da agitação e psicose em idosos, incluindo aqueles com doença de Alzheimer.

Quadro 4: Vantagens e desvantagens dos neurolépticos mais utilizados para o tratamento da agitação e psicose em pacientes com doença de Alzheimer

Antipsicóticos	Vantagens	Desvantagens
Aripiprazol	Eficaz para gerenciar sintomas comportamentais em pacientes com demência com poucos efeitos colaterais	Pouca evidência de uso em comparação com outros antipsicóticos listados; associado a eventos cerebrovasculares em altas doses
Haloperidol	Múltiplas vias de administração e forte efeito no gerenciamento da agressão	Risco maior de mortalidade para este agente e alto risco de sintomas extrapiramidais
Olanzapina	Evidência consistente para a gestão de psicose ou agitação em pacientes com demência. Pode ser administrado por via intramuscular e evidências indicam menos eventos adversos do que risperidona (mas isso não é consistente)	Aumento do risco de mortalidade em comparação à quetiapina; sedação e ganho de peso são efeitos muito comuns. Poucas evidências para o manejo da agitação em comparação com a risperidona
Quetiapina	Apresenta menor risco de mortalidade em comparação a outros antipsicóticos e menos sintomas extrapiramidais. Sedativo útil para o sono	Benefício pouco claro para psicose e agitação e não se apresenta na forma intramuscular
Risperidona	Evidência substancial para o manejo da agitação em pacientes com demência com menos efeitos colaterais comparados ao haloperidol	Maior risco de mortalidade e sintomas extrapiramidais (doses >1 mg) em comparação com outros antipsicóticos com exceção do haloperidol; aumento do risco de acidente vascular cerebral

Fonte: BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. Londres: BMJ Publishing Group Limited; [acesso em 05 abril 2019]. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/info/>. Requer registro e senha de acesso.

Além do quadro de agitação e/ou de psicose, há outras situações clínicas que merecem atenção que podem ser tratadas com intervenções farmacológicas e não farmacológicas e estão descritas, no Quadro 6, conforme a linha de tratamento.

Quadro 5: Intervenções farmacológicas e não farmacológicas adjuvantes para o tratamento das situações clínicas mais frequentes no paciente com a doença de Alzheimer

Situações clínicas	Intervenções
Depressão	Primeira linha: Sertralina: 50-100 mg por via oral, uma vez ao dia OU Citalopram: 10-40 mg por via oral, uma vez ao dia OU Escitalopram: 10-20 mg por via oral, uma vez ao dia Segunda linha: Mirtazapina: 15-45 mg por via oral, uma vez ao dia OU Trazodona: 50-200 mg por via oral, uma vez ao dia
Psicoses	Primeira linha: Risperidona: 0,25 mg por via oral, duas vezes ao dia OU Olanzapina: 2,5 mg por via oral, uma vez ao dia OU Quetiapina: 12,5 mg por via oral (liberação imediata), duas vezes ao dia OU Aripiprazol: 10 mg por via oral, uma vez ao dia Segunda linha: Haloperidol: 0,5 mg por via oral, duas vezes ao dia OU Ziprasidona: 20 mg por via oral, duas vezes ao dia
Insônia	Primeira linha: Higiene do sono Segunda linha: Trazodona: 25-50 mg por via oral, uma vez ao dia ao deitar, máximo de 200 mg/ dia
Manejo de sintomas comportamentais e psicológicos	Primeira linha: Psicoterapia comportamental Segunda linha: Citalopram: 10 mg por via oral uma vez ao dia, máximo de 30 mg/dia OU Carbamazepina: 100 mg por via oral (comprimidos de liberação regular) duas vezes ao dia, máximo de 300 mg/dia OU Lorazepam: 0,5 mg por via oral / intramuscular OU Trazodona: 50 mg por via oral três vezes ao dia, máximo de 600 mg/dia

Fonte: BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. Londres: BMJ Publishing Group Limited; [acesso em 05 abril 2019]. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/info/>. Requer registro e senha de acesso.

2.4 Segurança do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer em idosos

O envelhecimento também é acompanhado pelo aparecimento de múltiplas doenças e normalmente para cada uma delas são utilizados um ou mais medicamentos. A utilização de medicamentos deve ocorrer na dose certa, com intervalos e duração do tratamento corretos, sendo estes os fatores considerados fundamentais para a obtenção e manutenção da qualidade de vida em idosos (KIM *et al.*, 2014).

A polifarmácia é definida como o uso de vários medicamentos por uma única pessoa. Estes medicamentos podem estar em uso para tratar apenas uma situação clínica ou casos que envolvem multimorbidades (MASNOON *et al.*, 2017). A polifarmácia é comum em idosos e pode elevar os riscos de problemas relacionados

ao uso de medicamentos, tais como interações medicamentosas, reações adversas e intoxicações. À medida que envelhece, o ser humano passa por diversas modificações na sua fisiologia, que irão provocar alterações nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de diversos fármacos (STEINMAN, 2016).

Não há consenso internacional em torno da definição de polifarmácia, sendo a mais utilizada a que se refere à definição numérica. A definição adotada na presente tese foi àquela relacionada com o uso de 5 ou mais medicamentos, sendo escolhida em função de ser a mais utilizada (LAROCHE *et al.*, 2013). Entretanto, esta definição não possibilita a adequação aos critérios de segurança e efetividade dos medicamentos, pois leva em conta apenas o número e não considera a necessidade do uso em função das comorbidades específicas apresentadas pelo paciente, bem como não leva em conta o tempo de uso do medicamento (MASNOON *et al.*, 2017).

Alguns estudos propõem a utilização do termo “polifarmácia adequada”, na qual os medicamentos utilizados para pacientes com condições complexas e/ou múltiplas estão em conformidade com as melhores evidências (CADOGAN *et al.*, 2015) e os benefícios potenciais superam os danos (MASNOON *et al.*, 2017). O termo “polifarmácia inadequada” relaciona o número de medicamentos sem evidência em relação às comorbidades existentes (MASNOON *et al.*, 2017).

Embora o uso de múltiplos medicamentos ou polifarmácia possa ser clinicamente apropriado, é importante identificar pacientes com polifarmácia inapropriada, a fim de evitar aumento de eventos adversos e resultados negativos à terapia medicamentosa (VIKTIL *et al.*, 2007; ZAROWITZ *et al.*, 2005).

Recorda-se que os resultados negativos aos medicamentos (RNM) são definidos como problemas de saúde, isto é, alterações não desejadas no estado de saúde do doente, que podem ser relacionadas com o uso ou não uso dos medicamentos. Os RNM podem ter como causa vários aspectos que estão diretamente atrelados ao medicamento, como por exemplo: administração errada do medicamento, características pessoais, conservação inadequada, contraindicação, dose, esquema terapêutico e/ou duração não adequada, duplicação, erros na dispensação, erros na prescrição, incumprimento, interações, entre outros (FAUS DÁDER; HERNÁNDEZ; CASTRO, 2014).

A avaliação do RNM ocorre por meio da observação de parâmetros clínicos que não atingem os objetivos terapêuticos estabelecidos para o paciente. Estes desfechos podem ser: sintoma, sinal, evento clínico, medição metabólica ou

fisiológica e morte. Entre estas intervenções utilizadas na tentativa de diminuir a morbimortalidade causada pelo uso de medicamentos, o seguimento farmacoterapêutico (SF) destaca-se como uma ferramenta efetiva para na obtenção de melhores resultados em saúde. Trata-se de uma prática clínica realizada pelo farmacêutico que em contato direto com a equipe de saúde, pretende monitorar e avaliar, continuamente, a farmacoterapia do paciente (FAUS DÁDER; HERNÁNDEZ; CASTRO, 2014).

Atualmente é crescente a busca por intervenções que possam melhorar a polifarmácia adequada nos idosos, porém, até o presente momento não há evidência conclusiva que apontem intervenções efetivas. O que se sabe é que as intervenções podem levar a pouca ou nenhuma diferença em relação às internações hospitalares ou qualidade de vida, no entanto, podem diminuir ligeiramente o número de possível falta de prescrições (doenças não tratadas) (RANKIN *et al.*, 2018).

A seguir, decorremos a respeito de parâmetros relacionados à segurança do tratamento medicamentoso da doença de Alzheimer que envolvem os temas: reação adversa aos medicamentos e prescrição potencialmente inapropriada para idosos.

2.4.1 Reação adversa aos medicamentos: conceitos e métodos de avaliação

Reação adversa é definida como “reação nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002).

Desde 1978 o *Monitoring Uppsala Center*, centro colaborador da OMS para monitoramento internacional de medicamentos, com sede em Uppsala, na Suécia, fornece liderança científica e apoio operacional para o monitoramento internacional de medicamentos, o *VigiBase*. Para tanto, mantém um banco de dados mundial que monitora o perfil de segurança de medicamentos. O banco conta com mais de 10 milhões de registros provenientes dos 110 países membros, referentes à segurança de mais de 100 mil medicamentos diferentes, predominantemente da fase pós-comercialização (WHO, 2019a).

O *VigiAccess* é uma interface do *VigiBase* onde podem ser encontrados dados estatísticos sobre notificações de suspeitas de reações adversas ou notificações de segurança de caso individual (WHO, 2019a).

A Tabela 1 contém dados sobre notificações de possíveis reações adversas para os anticolinesterásicos relatados na *VigiAccess*. Observa-se maior prevalência de notificações de suspeitas de reação adversa aos medicamentos no sexo feminino, distribuídos principalmente entre os países das Américas e Europa.

Tabela 1: Registro de notificações de casos individuais relacionados à segurança no uso dos medicamentos donepezila, galantamina, memantina e rivastigmina na base *VigiAccess*

Medicamento	Período de coleta das notificações	Número de registros	Período com mais notificações (n)	Prevalência entre os sexos (%)	Prevalência entre idades (%)	Prevalência geográfica (%)
Donepezila	1997 à 2019	14141	2014 a 2018 (5.746)	Feminino (59)	≥ 75 anos (56)	Europa (36) Américas (31) Ásia (29)
Galantamina	1976 à 2019	4514	2003 a 2018 (4.370)	Feminino (57)	≥ 75 anos (56)	Europa (38) Américas (31) Ásia (28)
Rivastigmina	1998 à 2019	14390	2010 a 2018 (10.589)	Feminino (57)	≥ 75 anos (49)	Américas (43) Europa (36) Ásia (16)
Memantina	1984 à 2019	8613	2005 a 2019 (8.400)	Feminino (57)	≥ 75 anos (57)	Américas (63) Europa (28) Ásia (778)

Fonte: WHO. Uppsala Monitoring Center. [acesso em 08 jul. 2017]. Disponível em: <[http:// umc.org/](http://umc.org/)>.

Na Tabela 2 foram selecionados dados da *VigiAccess* relacionados às notificações de suspeitas de reações adversas com maior prevalência nos períodos de 1997 a 2019 para a donepezila, de 1976 a 2019 para a galantamina, de 1998 a 2019 para a rivastigmina e de 1984 a 2019 para a memantina.

Tabela 2: Notificações de suspeita de reações adversas com maior prevalência comuns aos medicamentos donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina, descritas na VigiAccess

Sistemas/ Manifestações Clínicas	Donepezila n (%)	Galantamina n (%)	Rivastigmina n (%)	Memantina n (%)	Total n (%)
Doenças do sistema nervoso	4779 (20,0)	1454 (19,0)	4058 (15,5)	3484 (21,8)	13775 (18,7)
Desordens gastrointestinais	4026 (16,9)	1094 (14,3)	3025 (11,5)	1196 (7,5)	9341 (12,7)
Transtornos psiquiátricos	3094 (13,0)	699 (9,2)	2582 (9,8)	2572 (16,1)	8947 (12,1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	2345 (9,9)	827 (10,8)	0	0	3172 (4,3)
Cardiopatias	1697 (7,1)	639 (8,4)	1360 (5,2)	478 (3,0)	4174 (5,7)
Investigações	1039 (4,3)	404 (5,3)	1092 (4,2)	830 (5,2)	3365 (4,6)
Metabolismo e distúrbios nutricionais	998 (4,2)	319 (4,2)	859 (3,3)	554 (3,5)	2730 (3,7)
Lesão, envenenamento e complicações processuais.	907 (3,8)	505 (6,6)	0	1082 (6,8)	2494 (3,4)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	907 (3,8)	298 (3,9)	2369 (9,0)	546 (3,4)	4120 (5,6)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	716 (3,0)	133 (1,7)	489 (1,9)	413 (2,6)	1751 (9,7)
Vasculopatias	605 (2,5)	213 (2,8)	755 (2,9)	437 (2,7)	2010 (2,7)
Afecções respiratórias, torácicas e do mediastino	580 (2,4)	220 (2,9)	575 (2,2)	524 (3,3)	1899 (2,6)
Desordens renais e urinárias	466 (1,9)	167 (2,2)	376 (1,4)	388 (2,4)	1397 (1,9)
Infecções e infestações	406 (1,7)	188 (2,5)	752 (2,9)	401 (2,5)	1747 (2,4)
Doenças do sangue e do sistema linfático	240 (1,0)	74 (1,0)	142 (0,5)	153 (0,9)	609 (0,8)
Afecções hepatobiliares	231 (1,0)	89 (1,2)	172 (0,6)	130 (0,8)	622 (0,8)
Afecções oculares	224 (0,9)	65 (0,8)	186 (0,7)	206 (1,3)	681 (0,9)
Afecções do ouvido e do labirinto	125 (0,5)	46 (0,6)	133 (0,5)	118 (0,7)	422 (0,6)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	97 (0,4)	25 (0,3)	203 (0,8)	122 (0,8)	447 (0,6)
Problemas do produto	82 (0,3)	42 (0,5)	508 (1,9)	51 (0,3)	683 (0,9)
Doença do sistema imunitário	81 (0,3)	23 (0,3)	187 (0,7)	36 (0,2)	327 (0,4)
Circunstâncias sociais	75 (0,3)	28 (0,4)	57 (0,2)	96 (0,6)	256 (0,3)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	49 (0,2)	59 (0,8)	112 (0,4)	50 (0,3)	270 (0,4)
Sistema reprodutivo e desordens mamárias	45 (0,2)	11 (0,1)	50 (0,2)	0	106 (0,1)
Afecções endócrinas	37 (0,1)	6 (0,1)	133 (0,5)	45 (0,3)	221 (0,3)
Desordens congênitas, familiares e genéticas	0	1 (0,01)	6 (0,02)	6 (0,03)	13 (0,01)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	0	0	4460 (17,0)	2080 (13,0)	6540 (8,9)
Injúria, envenenamento e complicações processuais.	0	0	1577 (3,0)	0	1577 (2,1)
TOTAL	23.851 (100)	7.629 (100)	26.218 (100)	15998 (100)	73696 (100)

Fonte: WHO. Uppsala Monitoring Center. [acesso em 08 jul. 2017]. Disponível em: <[http:// umc.org/](http://umc.org/)>

De acordo com a literatura, as reações adversas aos medicamentos podem ser classificadas conforme o tipo, a frequência com que acontecem, a gravidade e a causalidade conforme demonstrado nos Quadros 7, 8, 9 e 10.

Quadro 6: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme o tipo

Classificação	Mnemônico	Características	Exemplos
A- Relacionado à dose	Aumento	- comum; - relacionada a um efeito farmacológico da droga; - Esperada - baixa mortalidade;	-efeitos tóxicos: intoxicação digitalica; síndrome serotoninérgica com inibidores seletivos da recaptação da serotonina; -efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos;
B- Não relacionado à dose	Bizarro	- incomum; - não relacionada a um efeito farmacológico da droga; - inesperada - alta mortalidade;	-reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina -reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (<i>rash</i> em uso de ampicilina)
C- Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	- incomum - relacionada ao efeito acumulativo do fármaco	-supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário adrenal por corticosteroides
D- Relacionado ao tempo de uso	Atraso	- incomum -normalmente relacionada a dose - ocorre ou aparece algum tempo após o uso do fármaco	-teratogênese (adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol) -carcinogênese -discinesia tardia
E- Abstinência	Fim do uso	- incomum - ocorre logo após a suspensão do fármaco	-síndrome de abstinência aos opiáceos -isquemia miocárdica (suspensão de α -bloqueadores)
F- Falha inesperada da terapia	Falha	- comum - relacionada a dose - frequentemente causado por interação de medicamento	-dose inadequada de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados com indutores enzimáticos

Fonte: EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, p. 1255 –1259, 2000.

Quadro 7: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a frequência

Classificação	Frequência	Porcentagem (%)
Muito comum	Em mais de 1 em 10 pacientes	Em mais de 10
Comum	Entre 1 e 10 a cada 100 pacientes	Entre 1 e 10
Sérias Incomuns	Entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes	Entre 0,1 e 1
Rara	Entre 1 e 10 a cada 10.000 pacientes	Entre 0,01 e 0,1
Muito rara	Menos de 1 a cada 10.000 pacientes	Menos de 0,01
Desconhecida	A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis	

Fonte: MEYBOOM, R. H. B; EGBERTS, A. C. G. Comparing therapeutic benefit and risk. **Thérapie**, v. 54, n. 1, p. 29-34, 1999.

Quadro 9: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a gravidade

Classificação	Descrição
Leve	Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento
Moderada	Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico
Grave	Potencialmente letal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados
Letal	Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente

Fonte: PEARSON TF, PITTMAN DG, LONGLEY JM, GRAPES ZT, VIGLIOTTI DJ, MULLIS SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**. 1994;51(Suppl18):2268-2272.

Quadro 8: Classificação da reação adversa aos medicamentos conforme a causalidade

Classificação	Descrição
Definida	Reação que segue razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.
Provável	Reação que segue razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.
Possível	Reação que segue razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.
Condicional	Reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.
Duvidosa	Qualquer reação que não segue os critérios anteriores.

Fonte: GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. Ciências Farmacêuticas – Uma abordagem em farmácia hospitalar. 1º ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

2.5 Medicamentos potencialmente inapropriados: conceitos e métodos de avaliação

O uso inadequado de medicamentos predispõe o idoso a reações adversas, elevando a morbimortalidade, acarretando em maior número de internações hospitalares, gastos com os serviços de saúde e impactando nos orçamentos familiares e públicos. O idoso é usualmente polimedicado devido aos inúmeros problemas de saúde e em parte também, como consequência da falta de gerenciamento da terapia medicamentosa (SCOTT *et al.*, 2015; WHO, 2019b). Isso, na prática, leva ao uso de novos medicamentos adicionados a uma lista pré-existente e, em alguns casos, sem que haja avaliação ampla e cuidadosa da farmacoterapia em uso pelo paciente.

Com vistas a minimizar esta situação, ao longo dos anos, diferentes ferramentas têm sido desenvolvidas (GALLO; VILOSIO; SAIMOVICI, 2015). Essas ferramentas podem ser divididas em implícitas e explícitas e estão descritas no Quadro 11.

Os métodos implícitos baseiam-se no julgamento clínico, avaliando cada medicamento, considerando as características do paciente e a indicação da prescrição. São confiáveis, embora trabalhosos, e seus resultados dependem em grande parte do profissional que os aplica (GALLO; VILOSIO; SAIMOVICI, 2015).

Métodos explícitos utilizam critérios pré-definidos baseados em dados científicos e consenso de especialistas para definir medicamentos potencialmente inapropriados. É uma ferramenta mais simples de usar e reproduzível, permitindo a sistematização de prescrições inadequadas, embora tenham a desvantagem de exigir constantes atualizações (GALLO; VILOSIO; SAIMOVICI, 2015).

Quadro 9: Ferramentas disponíveis para otimizar a prescrição de medicamentos em idosos

Ferramentas implícitas	Ferramentas explícitas
<i>Medication Appropriateness Index</i> - MAI (Índice de Adequação de Medicamentos): descreve dez critérios relacionados a custos, dose incorreta e duração do tratamento. Foi elaborada no Canadá, em 1992 (HANLON; SCHMADER, 2013)	<i>Beers Criteria</i> (Critérios de Beers): descreve uma lista de medicamentos apropriados para serem usados com segurança em idosos. A primeira versão foi elaborada nos Estados Unidos, em 1991 (FICK <i>et al.</i> , 2003)
Improve Prescribing in the Elderly Tool - IPET (Ferramenta para Melhorar a Prescrição no Idoso): descreve os 14 erros mais frequentes, identificados por um painel de especialistas, acometidos em pacientes hospitalizados com mais de 70 anos. Foi elaborada no Canadá, em 1997 (NAUGLER <i>et al.</i> , 2000)	<i>Screening Tool of Older Persons Prescriptions</i> - <i>Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate indicated Treatment</i> - <i>Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées</i> <i>Intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française</i> . Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: interesse de uma lista adaptada à prática médica francesa. Elaborado na França, 2007 (LAROCHÉ <i>et al.</i> , 2013)
<i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i> - ACOVE (Avaliando o Cuidado de Idosos Vulneráveis). Foi elaborada no EUA, em 2001 (WENGER; SHEKELLE, 2001)	<i>Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. Drugs Aging</i> . Uso inadequado de medicamentos e indicadores de prescrição em idosos australianos: desenvolvimento de uma ferramenta de indicadores de prescrição. Elaborado na Austrália, em 2008 (BASGER; CHEN; MOLES, 2008)
<i>Medication Screening Questionnaire</i> - MSQ (Questionário de Rastreio de Medicamentos). Foi elaborada no EUA, em 2011 (GEORGE; JACOBS, 2011)	STOPP- START (Ferramenta de Rastreio de Prescrições de Pessoas Idosas - Ferramenta de Rastreio para Alertar os Médicos para o certo, ou seja, o tratamento apropriado): Foi elaborada na Irlanda, em 2008 (GALLAGHER <i>et al.</i> , 2008)
	<i>Norwegian General Practice – NORGEP</i> (Prática geral norueguesa). Elaborado na Noruega, em 2009 (ROGNSTAD <i>et al.</i> , 2009)

Fonte: Adaptada de GALLO, C.; VILOSIO, J. Actualización de los criterios STOPP-START, una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. **Evidencia, Actualización en La Práctica Ambulatoria** v.18, n. 124-129, 2015.

Beers *et al.* (1991) publicaram um estudo de medicamentos que se tornou uma importante ferramenta para a análise de medicamentos inapropriados para idosos. A *American Geriatrics Society* assumiu em 2011, a responsabilidade de atualização e manutenção dos critérios de Beers, que desde então passaram a receber revisões mais frequentes e com base nas melhores evidências científicas. Segundo este critério, os medicamentos potencialmente inapropriados foram identificados e agrupados em categorias a fim de facilitar aos pacientes, cuidadores e profissionais de saúde na identificação de resultados negativos aos tratamentos medicamentosos.

O instrumento adotado nesta tese foi a versão “2019 *American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults*”. Sua escolha foi embasada no fato de ser um instrumento com atualizações periódicas, a cada três anos, e também de fácil utilização. Consiste em uma série de

seis critérios para a avaliação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos com idades ≥ 65 anos (Quadro 12).

Quadro 10: Listas e descrição dos critérios que constam documento Beers Criteria referente ao ano de 2012, 2015 e 2019

Tabela	Ano	Descrição dos critérios
1	2012	Table 1. Designations of Quality and Strength of Evidence
	2015	Table 1. Designations of Quality of Evidence and Strength of Recommendations
	2019	Table 1. Designations of Quality of Evidence and Strength of Recommendations
2	2012	Table 2. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults
	2015	Table 2. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults
	2019	Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults
3	2012	Table 3. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug–Disease or Drug–Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome
	2015	Table 3. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug –Disease or Drug –Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome
	2019	Table 3. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Due to Drug-Disease or Drug-Syndrome Interactions That May Exacerbate the Disease or Syndrome
4	2012	Table 4. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults
	2015	Table 4. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults
	2019	Table 4. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults
5	2012	Table 5. Medications Moved to Another Category or Modified Since 2003 Beers Criteria
	2015	Table 5. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Potentially Clinically Important Non-Anti-infective Drug–Drug Interactions That Should Be Avoided in Older Adults
	2019	Table 5. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Clinically Important Drug-Drug Interactions That Should Be Avoided in Older Adults
6	2012	Table 6. Medications Removed Since 2003 Beers Criteria
	2015	Table 6. 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria for Non-Anti-Infective Medications That Should Be Avoided or Have Their Dosage Reduced with Varying Levels of Kidney Function in Older Adults
	2019	Table 6. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Medications That Should Be Avoided or Have Their Dosage Reduced With Varying Levels of Kidney Function in Older Adults
7	2012	Table 7. Medications Added Since 2003 Beers Criteria
	2015	Table 7. Drugs with Strong Anticholinergic Properties
	2019	Table 7. Drugs With Strong Anticholinergic Properties
8	2012	Table 8. First- and Second-Generation Antipsychotics
	2015	Table 8. Medications Moved to Another Category or Modified Since 2012 Beers Criteria
	2019	Table 8. Medications/Criteria Removed Since 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria®
9	2012	Table 9. Drugs with Strong Anticholinergic Properties
	2015	Table 9. Medications Removed Since 2012 Beers Criteria
	2019	Table 9. Medications/Criteria Added Since 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria®
10	2012	Não tem
	2015	Table 10. Medications Added Since 2012 Beers Criteria
	2019	Table 10. Medications/Criterion Modified Since 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria®

Fonte: Elaboração própria.

Os objetivos desta ferramenta são: melhorar a seleção de medicamentos; educar os profissionais da saúde e os pacientes; reduzir eventos adversos a medicamentos; e servir como uma ferramenta para avaliar a qualidade do atendimento, custo e padrões de uso de medicamentos em idosos.

De acordo com a literatura levantada, observaram-se poucos dados primários a respeito da segurança do tratamento medicamentoso da doença de Alzheimer na população brasileira, demonstrando a necessidade de mais estudos a respeito do tema.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a segurança no uso de medicamentos prescritos para pacientes com doença de Alzheimer, usuários da Farmácia de Medicamentos Especializados (FME), pertencente ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), município de Sorocaba, estado de São Paulo.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a prevalência e a gravidade das reações adversas autorreferidas aos medicamentos prescritos para os pacientes com doença de Alzheimer;
- Caracterizar tais reações adversas por sistema fisiológico acometido e de acordo com a frequência de acometimento;
- Investigar aspectos clínicos relacionados à prevalência da reação adversa aos medicamentos;
- Determinar a prevalência de prescrição potencialmente inapropriada em idosos;
- Determinar a prevalência de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos e descrever os medicamentos de acordo com as classes terapêuticas;
- Determinar a prevalência de prescrição dos medicamentos que devem ser evitados em idosos.
- Determinar os fatores associados a presença de prescrição potencialmente inapropriada.

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Estudo transversal de coleta de dados no Sistema MEDEX e de entrevistas realizadas com pacientes com doença de Alzheimer e/ou seu cuidador, na Farmácia de Medicamentos Especializados (FME) do município de Sorocaba, Estado de São Paulo, Brasil.

4.2 Local de coleta de dados e fontes de informação

A FME está situada no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, no município de Sorocaba, Estado de São Paulo, Brasil. Esta unidade é uma das 30 existentes no Estado de São Paulo e oferece cobertura aos 48 municípios que compõem a Departamento Regional da Saúde XVI (DRS-XVI).

A Secretária de Estado da Saúde, por meio da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES), mantém um sistema informatizado denominado MEDEX, de uso restrito por gestores, contendo informações do processo de cada paciente usadas para controle de dispensação das FMEs. A autorização para uso das informações deste sistema encontra-se no Anexo A.

Por meio deste sistema foi permitido o acesso do cadastro dos pacientes, sendo considerados participantes deste estudo, pacientes com cadastros ativos à época da coleta de dados, ou seja, as retiradas estavam ocorrendo mensalmente, de modo ininterrupto.

Além do sistema informatizado MEDEX ocorreram entrevistas com o paciente e/ou cuidador (considerado como aquele com participação efetiva no seu cuidado diário). Quando o paciente e o cuidador estavam presentes, ambos foram entrevistados.

4.3 População e amostra do estudo

No período entre dezembro de 2016 a abril de 2017, 285 pacientes adultos e idosos com diagnóstico da doença de Alzheimer mantinham cadastro ativo no

sistema MEDEX para a retirada de medicamentos. Os participantes do estudo foram selecionados nos dias em que as entrevistas aconteciam, uma vez que as pesquisadoras não tinham acesso prévio as informações de quem era o paciente com a doença de Alzheimer, bem como, a data que o mesmo estaria na farmácia para retirada de seus medicamentos.

4.4 Critérios de elegibilidade

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos adultos (com idade maior ou igual a 18 anos) e idosos (com idade igual ou maior de 65 anos) com diagnóstico da doença de Alzheimer (doença de Alzheimer de início precoce, doença de Alzheimer de início tardio, formas de doença de Alzheimer, demência de doença de Alzheimer de início precoce, demência de doença de Alzheimer de início tardio e demência atípica de doença de Alzheimer). Os participante deveriam usar pelo menos um dos medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer: donepezila, galantamina, rivastigmina e/ou memantina.

4.4.2 Critérios de exclusão

Em ambos os artigos foram excluídos paciente e/ou cuidador que apresentassem dificuldade em informar os dados solicitados pela entrevistadora. Em específico para o artigo 2, excluíram-se pacientes que não utilizavam outros medicamentos além daquele para o Alzheimer.

4.5 Coleta de dados

4.5.1 Sistema MEDEX

O recorte cedido CCTIES continha as seguintes informações: código do paciente, município de residência, sexo, idade, data do cadastro na FME, descrição do CID-10, Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) da unidade solicitante, nome do medicamento prescrito, data de abertura da primeira Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), data final de validade da última

APAC registrada, quantidade total de medicamentos dispensada ao paciente no período. Estes dados foram utilizados para que se fizesse uma projeção do número e do perfil de usuários que deveriam ser abordados durante as entrevistas.

4.5.2 Instrumento para coleta de informações e entrevistas

Para esta etapa foi desenvolvido um instrumento próprio, desenvolvido pelas pesquisadoras, a ser aplicado aos pacientes ou/ seu cuidador, na data da retirada do medicamento (Apêndice C). O questionário continha questões abertas que pudessem facilitar a obtenção de informações sobre tratamentos e comorbidades. Este foi composto por duas partes. A parte 1 denominada de “Medicamentos usados para a doença de Alzheimer e outros”, composta pelos campos para a coleta de dados do entrevistado, local de moradia, tipo de assistência à saúde utilizada, grau de autonomia, bem como informações a respeito dos medicamentos utilizados.

Para a avaliação do grau de autonomia foi desenvolvido um critério subjetivo próprio, composto por uma escala de notas que variavam de 0 (zero= totalmente dependente) a 10 (dez= totalmente independente), cujas informações eram referidas de forma livre pelo paciente ou cuidador, isto é, a despeito dos modelos existentes utilizados para avaliar as atividades de vida diária, não seguia uma lista pré-definidas de intervenções em idosos. Além do relato, os entrevistados deveriam justificar a nota atribuída.

Seguiam-se então, as perguntas relacionadas ao medicamento para a doença de Alzheimer (nome, concentração, posologia prescrita, posologia utilizada, nome e especialidade do prescritor, tempo de uso, forma de administração. Em caso de substituição do medicamento foi registrado do motivo.

As reações adversas constantes nas bulas dos medicamentos de referência [Eranz[®] (donepezila), Reminyl ER[®] (galantamina), Exelon[®] (rivastigmina), Exelon patch[®] (rivastigmina), Ebix[®] (memantina)] foram incluídas no questionário para que pudessem ser confrontadas com estes relatos e após isso, classificadas conforme a prevalência e a gravidade. Para a obtenção destes dados, foi utilizada a seguinte proposição: *“Agora vou perguntar sobre o aparecimento de sintomas observados durante o tratamento e que você relaciona com o uso deste medicamento”*.

A segunda parte do questionário, denominada de “Outros problemas de saúde e medicamentos utilizados para o tratamento”, constam os registros de outras

comorbidades e dados dos tratamentos recebidos. Esta etapa foi construída com base na metodologia Dàder (FAUS DÁDER; HERNÁNDEZ; CASTRO, 2014) para seguimento farmacoterapêutico.

Alunas do curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba foram selecionadas para treinamento prévio, com o objetivo de obter técnicas para aplicar o questionário, postura no momento da abordagem, conhecimento sobre a doença e sobre os medicamentos. O grupo final foi composto por seis alunas coordenadas pela pesquisadora principal. As entrevistadoras foram divididas em duplas que se revezaram durante o período de funcionamento da farmácia do CEAF, nos meses de junho/2017 à setembro/2017. Os pacientes ou cuidadores eram encaminhados às entrevistas por um funcionário da recepção do local.

As entrevistas cessaram quando todos que retiravam medicamentos para o Alzheimer já haviam sido abordados uma vez. Nos primeiros dias o número de entrevistados foi grande, nas semanas que se sucederam foi diminuindo até atingir zero entrevista por dia no último mês.

Para que alguns dados pudessem ser complementados, quando necessário, houve o agendamento de outra entrevista ou a informação foi coletada por meio do contato telefônico.

Na entrevista foram coletadas as variáveis: gênero, idade, comorbidades, medicamentos utilizados, grau de autonomia referido e tipo de assistência à saúde. Os medicamentos foram classificados segundo o código ATCC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), critério adotado pela Organização Mundial da Saúde, em diferentes grupos e subgrupos, em conformidade com o sistema fisiológico que atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2019). Polifarmácia foi definida pelo uso de cinco ou mais medicamentos (MASNOON *et al.*, 2017).

4.6 Desfechos avaliados

Os desfechos aferidos no Artigo 1 foram: prevalência de reações adversas autorreferidas aos medicamentos donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina; caracterização das reações adversas em relação à frequência de acometimento e gravidade. Neste estudo optou-se pela descrição de reação adversa ao medicamento pelo autorrelato, isto é, as pessoas eram questionadas sobre o

surgimento de sintomas ou sinais que poderiam estar potencialmente relacionados com o uso dos medicamentos.

Os desfechos aferidos no Artigo 2 foram: prevalência de Prescrições Potencialmente Inapropriadas (PPI); prevalência de Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) segundo as classes terapêuticas; prevalência de MPI que devem ser evitados em idosos e fatores associados à presença de PPI. Os critérios de Beers 2019 foram utilizados para caracterizar a prevalência de prescrição potencialmente inadequada e de medicamentos potencialmente inadequados (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

4.7 Análise estatísticas

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta e relativa. As proporções foram comparadas usando o teste qui-quadrado para heterogeneidade de proporções ou pelo teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e pelo teste do qui-quadrado de tendência linear para as variáveis ordinais.

Para avaliar a associação entre PPI e as variáveis de exposição foram realizadas análises bruta e ajustada para fatores de confusão, por meio da regressão de Poisson. Utilizou-se um modelo conceitual de análise por níveis, sendo que no 1º nível foram incluídas as variáveis demográficas, no 2º nível as variáveis de saúde, no 3º nível o tipo de sistema de saúde e a polifarmácia. Mantivemos nas análises ajustadas apenas as variáveis com $p < 0,20$, garantindo o controle de possíveis fatores de confusão. A associação estatística foi avaliada pelos testes de Wald quanto à heterogeneidade e tendência linear. Diferenças foram consideradas significantes para o nível de significância de 5%.

4.8 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (número do protocolo: 1860724) (Anexo B). Todos os sujeitos foram esclarecidos quanto aos objetivos dos estudos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (Apêndice B).

5 RESULTADOS

Esta tese é apresentada no formato de artigo científico, elaborado conforme as recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Anexo C).

Desta maneira, os resultados foram descritos em dois artigos, sendo o artigo 1 submetido ao periódico *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* e o artigo 2 submetido ao periódico *International Journal of Geriatric Psychiatry*. Ambos os artigos estão no formato adotado pelos periódicos e os comprovante de submissão inseridos a seguir.

BCPT-2019-505 - (9049) Manuscript submission confirmation

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology <bcpt@manuscriptmanager.net>

Sáb, 31/08/2019 18:01

Para: Cristiane De Cassia Bergamaschi Motta <cristiane.motta@prof.uniso.br>

Submission: BCPT-2019-505 - (9049) - Frequency and severity of adverse drug reactions to medications prescribed for Alzheimer's disease in a Brazilian city: cross-sectional study

Submitting author: Dr Cristiane Bergamaschi

Attention: Dr Bergamaschi

Automatic notification:

Thank you very much for submitting the above manuscript.

The manuscript is being evaluated and we will contact you as soon as a decision has been made.

The progress of your manuscript can be followed from the progress report accessed from your account overview.

Yours sincerely,

The Editorial Office

YOUR SIGN IN INFORMATION

Website: <https://www.manuscriptmanager.net/bcpt>

Email: cristiane.motta@prof.uniso.br

International Journal of Geriatric Psychiatry - Account Created in Manuscript Central

Intl. Journal of Geriatric Psychiatry Editorial Office <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Qui, 16/01/2020 22:07

Para: Cristiane De Cassia Bergamaschi Motta <cristiane.motta@prof.uniso.br>

16-Jan-2020

Dear Professor Bergamaschi,

Welcome to International Journal of Geriatric Psychiatry - Manuscript Central site for online submission and review. An account has been created for you as Co-Author on a manuscript.

Your case-sensitive USER ID and PASSWORD for your account at <https://mc.manuscriptcentral.com/gps> is as follows:

USER ID: cristiane.motta@prof.uniso.br

PASSWORD: https://mc.manuscriptcentral.com/gps?URL_MASK=82479a32513341c6858693b8da3e82af

Use the above USER ID and PASSWORD to login and check the status of papers you have authored/co-authored. Once logged in, you may also update your account information and change your password.

Thank you for your participation.

Best wishes,

Kendric Jinahon

International Journal of Geriatric Psychiatry Editorial Office

GPSeditorialoffice@wiley.com

5.1 Artigo 1

Title: Frequency and severity of adverse drug reactions to medications prescribed for Alzheimer's disease in a Brazilian city: cross-sectional study

Running Head: Adverse drug reactions to medications prescribed for Alzheimer's disease

Authors: Tânia R. Ferrreira¹, Luciane C. Lopes¹, Cristiane de C. Bergamaschi^{1*}

Author affiliations

¹Graduate Program of Pharmaceutical Sciences, University of Sorocaba, Sorocaba, State of São Paulo, Brazil

Word count: 3,365

Disclosure statement: the authors has no conflict of interest

*Correspondence:

Cristiane de Cássia Bergamaschi

email: cristiane.motta@prof.uniso.br

Universidade de Sorocaba – UNISO

Rodovia Raposo Tavares, Km 92.5, 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil.

Phone/Fax: 55 15 2101 7104

Abstract: There is lack of national studies that assessed the risks associated with the drugs provided under the Brazilian public health system for treating Alzheimer's disease. Then, this study determined the prevalence and severity of self-reported adverse drug reactions (ADRs) to medications prescribed for Alzheimer's disease patients in the Brazilian public health system. A cross-sectional study was carried out based on public data from the MEDEX system (information on dispensing data) and interviews with patients and/or caregivers who take Alzheimer's at a public pharmacy in Sorocaba city, São Paulo State, Brazil. The subjects were asked about ADRs and serious adverse events (SAEs) related to the use of donepezil, galantamine,

rivastigmine and memantine. Of 285 patients enrolled on the database, 250 participated in the study (87.7%). Among the participants, approximately 63.0% were female, 70.3% aged ≥ 75 years, 70.3% had comorbidities and 32.5% used polypharmacy. Overall, 209 patients (83.6%) reported at least one ADR (total 1,149 ADRs) and rivastigmine was associated with the highest number of ADRs per patient (7.9 ADRs/patient). The most prevalent adverse effects were psychiatry disorders and had common occurrence (57.1%) and mild severity (89.0%). Six patients (2.4%) had SAEs that required hospitalization. The number of ADRs reported was high and most were of common occurrence and mild severity. These findings can help guide prescribers and health service managers to hone safety-related care in the use of drugs for treating Alzheimer's disease.

Key-words: elderly, Alzheimer's disease, adverse reaction to drugs, pharmacoepidemiology.

1. Introduction

Dementia is characterized by cognitive decline that significantly impacts a person's ability to perform activities of daily living. Alzheimer's disease, the most common form of dementia, has become a major health problem worldwide, as the number of elderly continues to rise ^[1]. The number of older adults suffering from Alzheimer's disease totals 35.6 million globally and, by 2050, this figure is set to increase to 115.4 million ^[2].

Brazil's population is around 210,158,000 of which approximately 20 million (9.5%) are older adults aged 65 years or over. In the next few decades, the proportion of elderly will double and account for 21.9% of the total population ^[3]. However, determining dementia prevalence in the Brazilian population is difficult owing to the regional nature of the studies available, which may not be representative of the country as a whole. A systematic review of studies published up until 2010, found a prevalence of Alzheimer's disease among Brazilian elderly of 11.1%. According to the authors, this figure is above the average found for other countries, but similar to rates reported in Latin America and the Caribbean ^[4].

The Specialized Component of Pharmaceutical Services is a Brazilian important strategy aimed at ensuring access to drugs provided by the Unified Health System (Sistema Único de Saúde). This strategy is characterized by providing better

care to patients at ambulatory levels and its guidelines are defined by the Brazilian Ministry of Health [5].

Since 2002, drug therapies for the treatment of Alzheimer's disease have been funded by the national public health system. These medicines include the cholinesterase inhibitors donepezil, galantamin and rivastigmine as first drugs of choice for treatment, while the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist memantine was included in the list of medicines provided in 2017 [6]. It is important to note that Brazilian guidelines are devised according the international recommendation [7, 8].

Cognitive deficit, low adherence to drug therapy and increased sensitivity to anticholinergic drugs are risk factors for adverse reactions. Managing this scenario has proven challenging for health care systems and health policymakers [9].

The fact that drug safety is gaining increasing attention and the lack of national studies assessing the risks associated with the drugs provided under the public health system for treating Alzheimer's disease, prompted this study. This study determined the prevalence and severity of self-reported adverse drug reactions (ADRs) caused by the use of these medications.

2. Methods

The study was conducted in accordance with the Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology policy for experimental and clinical studies [10].

Study design. This cross-sectional study investigating ADRs to medications prescribed for treating Alzheimer's disease, self-reported by patients enrolled in the Brazilian public health system, the Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS), was conducted in Sorocaba city, São Paulo state, Brazil. Data were obtained from the MEDEX system and from interviews carried out with patients and/or caregivers.

List of definitions of terms

ADRs (adverse drug reactions): any response to a medicine or medicinal product that is 'noxious and unintended, and which occurs in doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for the modification of physiological function [11].

DRS–XVI (Regional Health Department – XVI): is one of 17 departments comprising the administrative division of the Health Secretaria for São Paulo State. It is part of Sorocaba city and has the remit of coordinating the activities of the Secretary at regional level and promoting intersectoral articulation with the municipalities and non-governmental organizations ^[12].

Polypharmacy: No international consensus on the definition of polypharmacy exists, although the most used stipulates the number of concurrent drugs. The definition adopted was that involving the use of 5 or more medications ^[9].

SAEs (serious adverse events): any untoward medical occurrence that at any dose results in death; is life-threatening; requires patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; creates persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defect ^[11].

Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS): is the name of the Brazilian public health system. This encompasses a group of health actions and services delivered by public federal, state and municipal organizations and institutions and provided for under the 1988 Federal Constitution ^[13].

Eligibility criteria of study population. Patients (age 18 and over) were considered eligible if diagnosed with Alzheimer’s disease (early-onset Alzheimer’s disease, late-onset Alzheimer’s disease, forms of Alzheimer’s disease, Alzheimer’s disease dementia of early onset, Alzheimer’s disease dementia of late onset, or atypical Alzheimer’s disease dementia), previously registered on the MEDEX system for medicine dispensing; and in use of at least one drug for treatment of Alzheimer’s disease (donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine).

The subjects interviewed were the patients and/or their caregiver (considered to be involved with daily care of the patient, regardless of being a relative or not). When the patient and caregiver were present, both were interviewed. Patients with insufficient registered data were excluded from the study.

Study site. Sorocaba is a major city within a metropolitan area located 92 km southeast of São Paulo city, capital of the São Paulo state, Brazil. Sorocaba has a land area of 450,382 km² and a population of 671,186 (2018 estimate) ^[14]. The interviews were performed at the specialty drugs pharmacy. There are 40 such

pharmacies in the state of São Paulo. The unit located in Sorocaba serves the patients of Sorocaba and also 48 other municipalities under the DRS-XVI.

In order to identify eligible patients, the researchers obtained data from the MEDEX system. The information gathered included date of inclusion in the database, health unit of origin, International Classification of Diseases code (ICD-10) and the drug dispensed. The enrollment status of patients on the MEDEX system is considered active while there is monthly dispensing of drugs.

Data collection. Data were obtained for the period between December 2016 and April 2017, during which there were 285 active patients enrolled on the MEDEX system undergoing treatment for Alzheimer's disease.

The interviews were carried out at the time of patient visits to the pharmacy to collect their medications. A pharmacy employee would notify the research team that a patient was waiting to collect their medications and one of the researchers (TRF) would then introduce themselves. Patients that met the inclusion criteria were then invited to participate in the study. All interviews took place between July and September 2017. The researcher was trained on proper use of scientific terminology and use of time spent interviewing.

The questionnaire used for gathering data contained open questions on sociodemographic (gender, age, and assisted by caregiver or not) and clinical (previously diagnosed, comorbidities, type of medical care provided and polypharmacy) variables. There were also questions to identify how medicines were being used and possible ADRs and SAEs to drugs, as well as the measures taken when ADRs were identified.

ADRs reporting. The information collected on self-reported ADRs were used to understand their onsets, nature of the reactions (if systems or organs were affected), frequency and severity. For registering ADRs, the same interviewers read out the symptoms of possible ADRs related to the drug being used, and then noted down those identified by the patient at any point during drug treatment, unspecified over a given timeframe.

The frequency of ADRs was categorized as: very common $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), common $\geq 1/100$ and $<1/10$ ($\geq 1\%$ and $<10\%$), uncommon $\geq 1/1000$ and $<1/100$ ($\geq 0.1\%$ and $<1\%$), rare $\geq 1/10.000$ and $<1/1.000$ ($\geq 0.01\%$ and $<0.1\%$), very rare

<1/10.000 (<0.01%) and unknown (described in package insert as ADR observed at post-commercialization stage but not during drug trials; these ADRs were not classified for frequency) ^[15].

Reports of possible ADRs not described in package insert were defined as *“ADR reported by patient and/or caregiver, but not described in medication package insert”*.

Alzheimer’s disease treatment can entail use of one medication alone, or in association with memantine, where the only association commercially available in Brazil is donepezil with memantine. Therefore, possible ADRs associated with drug combinations were also defined as *“ADR reported by patient and/or caregiver, but not described in medication package insert”*.

ADR severity was categorized as: mild (not requiring specific treatments or antidotes or discontinuation of treatment); moderate (requiring change in drug therapy, and although discontinuation of treatment is unnecessary, hospitalization might be prolonged, requiring specific treatment); severe (potentially lethal, requiring suspension of the drug and specific treatment of the ADR and certainly prolonging hospitalization); and lethal (contributing directly or indirectly to patient death) ^[16].

Information was collected on the individual reporting the ADR as follows: *Did someone tell you about the ADR or did you identify it yourself?* Possible answers were: I identified the ADR or a health professional (pharmacist, physician, nurse, or other) identified it. The action taken in response to the ADR (e.g. withdrawal of medication, switch of medication, dose reduction, hospitalization, among others).

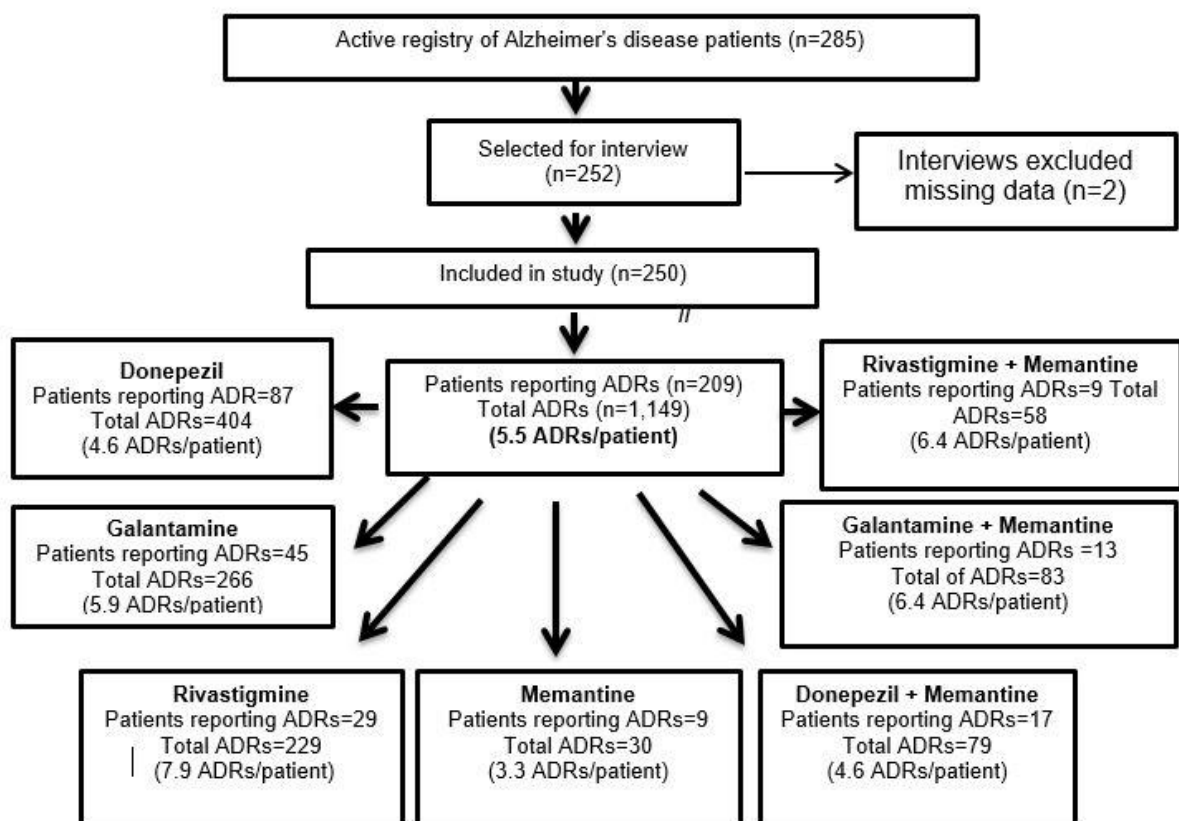
Statistical analyses. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Proportions were compared using the Chi-square test or Fisher’s exact test. Differences were considered significant when $p < 0.05$. The software Bioestat[®] (version 5.3 Mamiraua Institute) was used for analyses.

Ethical issues. This study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Sorocaba (protocol number: 1860724). All subjects enrolled in the study were informed about the aims of the studies and signed a free and informed consent form.

3. Results

Of the 285 patients enrolled at the public pharmacy for treatment of Alzheimer's disease, 252 were interviewed. Two interviews were subsequently excluded for not containing the necessary information for the study, giving a final sample of 250 patients (87.7%). Of the total sample, 209 (83.6%) reported at least one possible ADR, where rivastigmine was associated with the highest number of ADRs per patient (7.9 ADRs/patient) followed by galantamine (5.9 ADRs/patient). Most patients (81.3%) used only a single medicine for treatment of Alzheimer's disease and, on average, had more than one adverse effect related to the drugs (Figure 1).

Figure 1: Flowchart depicting study process



ADR: Adverse Drug Reactions

In the sample assessed, the majority of patients were female (63.1%), aged ≥ 75 years (70.3%) and had been diagnosed with a disease for 2-10 years (57.4%). Approximately 55.0% of the patients were assisted by a caregiver, usually a relative. A total of 70.3% of the patients suffered from comorbidities, the most cited being

systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypothyroidism (data not shown). Polypharmacy was reported in 32.5% of the assessed cases and most participants (65.5%) used the private health sector for medical visits. The 209 patients used a total of 906 drugs (average of 4.5 drug/person), with most ADRs were to donepezil and galantamine (Table 1).

Table 2 describes possible ADRs according to physiological systems and frequency. Effects were reported predominantly for donepezil and galantamine and mainly related to psychiatry disorders, being donepezil 25.5% for donepezil and 25.5% for galantamine. The most commonly reported effects for donepezil were agitation, vertigo, insomnia and headaches (considered common or very common). The effects most commonly reported for galantamine were somnolence, depression, malaise (considered common) and hallucinations (rare). Confusion, anxiety, agitation and headaches were the effects most commonly reported for rivastigmine and also considered of common.

Of the 1,149 ADRs reported, most were classified as “common” (46.3%), 5.3% were of unknown frequency and approximately 24% of ADRs were not described in the medication package insert (there were patient/caregiver reports of the effect, but this was not described in the medication package insert). There were no uncommon ADRs reported for donepezil, but for galantamine, rivastigmine and memantine 7.1% of ADRs were classified as “uncommon”. Galantamine presented the most “very rare” ADRs, although the total number of these reactions was very low (Table 3).

Table 4 describes the reported ADRs, adequate measures to resolve them and their classification according to severity. The caregiver is the individual that most frequently recognized certain symptoms as possible ADRs (56.0%). Most ADRs were considered of mild severity (89.0%). Six patients (2.4%) reported SAEs leading to hospitalization (galantamine n=5 and donepezil n=1), which involved nausea, vomiting, abdominal discomfort, diarrhea, dehydration and syncope.

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of Alzheimer's disease patients reporting ADRs due to drug therapy (n=209)

Variables	Donepezil 87 (41.6%)	Galantamine 45 (21.5%)	Rivastigmine 29 (13.8%)	Memantine 9 (4.3%)	Donepezil and memantine 17 (8.1%)	Galantamine and memantine 13 (6.2%)	Rivastigmine and memantine 9 (4.3%)	Total 209 (100%)	p-value
Sex (n)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Female	60 (69.0)	21 (47.0)	18 (62.0)	6 (67.0)	11 (65.0)	7 (54.0)	9 (100)	132 (63.1)	*0.0002
Male	27 (31.0)	24 (53.3)	11 (38.0)	3 (34.0)	6 (35.3)	6 (46.1)	0	77 (36.8)	
Age (years)									
≤ 59	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0	1 (5.9)	0	0	5 (2.4)	*0.0002
60-74	23 (26.4)	11 (24.4)	11 (38.0)	2 (22.2)	5 (29.4)	3 (23.0)	1 (11.1)	56 (26.8)	
≥ 75	60 (69.0)	34 (75.5)	17 (58.6)	7 (78.0)	11 (65.0)	10 (77.0)	8 (89.0)	147 (70.3)	
Not stated	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.47)	
Diagnosis (years)									
> 1	8 (9.2)	2 (4.4)	4 (14.0)	1 (11.1)	1 (5.9)	0	0	16 (7.6)	*<0.0001
2-5	55 (63.2)	27 (60.0)	10 (34.6)	3 (33.3)	9 (52.9)	10 (77.0)	4 (44.4)	118 (56.4)	
≥5-10	20 (23.0)	13 (29.0)	10 (34.4)	3 (34.0)	6 (35.3)	3 (23.0)	5 (55.5)	60 (28.7)	
> 10	3 (3.4)	1 (2.2)	3 (10.3)	0	1 (5.9)	0	0	8 (3.8)	
Not stated	1 (1.1)	2 (4.4)	2 (6.9)	2 (22.2)	0	0	0	7 (3.3)	
Caregiver (n)									
None	14 (16.1)	3 (6.6)	5 (17.2)	0	0	0	0	22 (10.5)	*<0.0001
1	55 (63.2)	22 (49.0)	15 (52.0)	1 (11.1)	11 (65.0)	9 (69.2)	3 (33.3)	116 (55.5)	
2-4	13 (16.0)	16 (35.6)	6 (20.8)	2 (22.2)	4 (23.5)	2 (15.4)	5 (55.5)	49 (23.4)	
>4	3 (3.4)	1 (2.2)	0	4 (44.4)	1 (5.9)	2 (15.4)	0	11 (5.3)	
Not stated	2 (2.2)	3 (6.6)	3 (10.3)	2 (22.2)	1 (5.9)	0	1 (11.1)	11 (5.3)	
Medical care									
Public	28 (32.2)	14 (31.1)	8 (27.6)	1 (11.1)	3 (17.6)	2 (15.4)	1 (11.1)	57 (27.3)	*<0.0001
Private	55 (63.2)	28 (62.2)	18 (62.0)	6 (66.7)	13 (76.5)	11 (84.6)	6 (66.7)	137 (65.5)	
Not stated	4 (4.6)	3 (6.7)	3 (10.3)	2 (22.2)	1 (5.9)	0	2 (22.2)	15 (7.2)	
Comorbidities									
Yes	68 (78.2)	31 (69.0)	21 (72.4)	5 (55.5)	9 (53.0)	8 (61.5)	5 (55.5)	147 (70.3)	*<0.0001
No	8 (9.2)	3 (6.6)	2 (6.9)	0	3 (17.6)	1 (7.7)	0	17 (8.1)	
Not stated	11 (12.6)	11 (24.4)	6 (20.6)	4 (44.4)	5 (29.4)	4 (30.7)	4 (44.4)	45 (21.5)	
Comorbidities (n)	138	66	52	18	21	14	12	321	
Polypharmacy#									
Yes	15 (17.2)	13 (29.0)	11 (38.0)	8 (89.0)	9 (53.0)	6 (46.1)	6 (67.0)	68 (32.5)	*<0.0001
No	54 (62.0)	27 (60.0)	17 (58.6)	1 (11.1)	8 (47.0)	7 (54.0)	3 (33.3)	117 (56.0)	
Not stated	18 (20.7)	5 (11.1)	1 (3.4)	0	0	0	0	24 (11.5)	
Medications (n)	238	204	146	70	106	72	70	906	

n= number. # Polypharmacy= use of five or more drugs *statistically significant difference on Chi-square test, p<0.05.

Table 2: Prevalence of self-reported ADRs to medications used for treatment of Alzheimer's disease according to physiological system and frequency (n=1,149)

Physiological systems	Donepezil	Galantamine	Rivastigmine	Memantine	Donepezil + memantine	Galantamine + memantine	Rivastigmine + memantine	Total
Central nervous system disorders	103 (25.5)	68 (25.5)	58 (25.3)	6 (20.7)	19 (24.0)	27 (32.5)	13 (22.4)	294
Dizziness	40 (10.0) ^B	0	14 (6.1) ^A	0	4 (5.0) ^A	2 (2.4) ^G	2 (3.4) ^G	62
Syncope	10 (2.5) ^B	3 (1.1) ^B	2 (0.9) ^C	0	1 (1.3) ^G	0	0	16
Convulsion	3 (0.7) ^F	2 (0.7) ^E	2 (0.9) ^D	1 (3.4) ^E	3 (3.8) ^G	0	0	11
Headache	31 (7.7) ^A	10 (3.7) ^B	16 (7.0) ^B	1 (3.4) ^B	4 (5.0) ^G	1 (1.2) ^G	4 (6.9) ^G	67
Tremor	0	9 (3.4) ^B	12 (5.2) ^B	0	0	2 (2.4) ^G	3 (5.2) ^G	26
Somnolence	2 (0.5) ^G	36 (13.5) ^B	9 (0.9) ^B	0	2 (2.5) ^G	13 (15.7) ^G	3 (5.2) ^G	65
Lethargy	0	4 (1.5) ^B	0	0	0	3 (3.6) ^G	0	7
Balance disorders	17 (4.2) ^B	4 (1.5) ^B	3 (1.3) ^C	4 (13.8) ^G	5 (6.3) ^G	6 (7.2) ^G	1 (1.7) ^G	40
Gastrointestinal disorders	52 (12.9)	49 (18.4)	24 (10.5)	2 (6.9)	10 (12.6)	8 (9.6)	6 (10.3)	151
Nausea	12 (2.9) ^A	13 (4.9) ^A	9 (0.9) ^A	0	3 (3.8) ^G	2 (2.4) ^G	3 (5.2) ^G	42
Vomiting	8 (2.0) ^B	12 (4.5) ^A	4 (1.7) ^A	0	1 (1.3) ^G	0	0	25
Abdominal discomfort	3 (0.7) ^B	11 (4.1) ^B	5 (2.2) ^B	2 (6.9) ^G	3 (3.8) ^G	3 (3.6) ^G	1 (1.7) ^G	28
Diarrhea	28 (7.0) ^A	8 (3.0) ^B	6 (2.6) ^A	0	3 (3.8) ^A	2 (2.4) ^G	2 (3.4) ^G	49
Dysgeusia	1 (0.2) ^G	5 (1.9) ^C	0	0	0	1 (1.2) ^G	0	7
General disorders	19 (4.7)	27 (10.1)	24 (10.5)	6 (20.7)	4 (5.0)	11 (13.2)	3 (5.2)	94
Asthenia	0	1 (0.4) ^B	0 (0)	0	0	1 (1.2) ^G	0	2
Fatigue (tiredness)	19 (4.7) ^B	9 (3.4) ^B	20 (8.7) ^B	2 (6.9) ^C	3 (3.8) ^G	5 (6.0) ^G	2 (3.4) ^G	60
Malaise	0	16 (6.0) ^B	2 (0.9) ^B	0	0	4 (4.8) ^G	0	22
Ataxia	0	1 (0.4) ^G	2 (0.9) ^B	4 (13.8) ^C	1 (1.3) ^G	1 (1.2) ^G	1 (1.7) ^G	10
Psychiatric disorders	152 (37.6)	37 (14.0)	93 (40.6)	14 (48.3)	34 (43.0)	19 (22.9)	30 (51.7)	379
Hallucinations	22 (5.4) ^F	19 (7.1) ^E	6 (2.6) ^F	6 (20.7) ^C	5 (6.3) ^G	11 (13.2) ^G	4 (6.9) ^G	73
Agitation	34 (8.4) ^F	1 (0.4) ^G	18 (7.8) ^B	0	10 (12.6) ^A	0	6 (10.3) ^G	69
Aggression	20 (5.0) ^G	0	1 (0.4) ^F	0	8 (10.1) ^G	0	0	29
Anxiety	0	0	20 (8.7) ^B	0	0	0	5 (8.6) ^G	25
Depression	1 (0.2) ^G	17 (6.4) ^B	8 (3.5) ^C	0	0	6 (7.2) ^G	3 (5.2) ^G	35
Insomnia	39 (9.6) ^B	0	10 (4.4) ^C	0	4 (5.0) ^G	1 (1.2) ^G	2 (3.4) ^G	56
Mental confusion	10 (2.5) ^G	0	21 (9.2) ^B	8 (27.6) ^C	2 (2.5) ^A	1 (1.2) ^G	8 (13.8) ^G	50
Sleep Disorders	26 (6.4) ^B	0	9 (4.0) ^G	0	5 (6.3) ^G	0	2 (3.4) ^G	42
Heart diseases	2 (0.5)	4 (1.5)	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)	0	6
Bradycardia	2 (0.5) ^G	1 (0.4) ^B	0	0	1 (1.3) ^G	1 (1.2) ^G	0	5
Palpitation	0	3 (1.1) ^C	0	0	0	0	0	3
Metabolism and nutrition Disorders	4 (1.0)	37 (14.0)	10 (4.3)	0	1 (1.3)	11 (13.2)	1 (1.7)	64
Decreased appetite	0	16 (6.0) ^B	6 (2.6) ^A	0	0	2 (2.4) ^G	0	24
Dehydration	0	7 (2.6) ^C	1 (0.4) ^F	0	0	3 (3.6) ^G	1 (1.7) ^G	12
Weight loss	1 (0.2) ^G	14 (5.2) ^B	3 (1.3) ^B	0	0	4 (4.8) ^G	0	22
Anorexia	3 (0.7) ^B	0	0	0	1 (1.3) ^G	2 (2.4) ^G	0	6

Skin and subcutaneous Tissue Disorders	1 (0.2)	1	3 (1.3)	0	0	0	2 (3.4)	7
Hyperhidrosis	1 (0.2) ^G	1 (0.4) ^C	0	0	0	0	1 (1.7) ^G	3
Pruritus (itching)	0	0	3 (1.3) ^D	0	0	0	1 (1.7) ^G	4
Vascular disorders	0	1 (0.4)	0	1 (3.4)^B	1 (1.3)^G	0	1 (1.7)^G	4
Hypertension	0	0	0	1 (3.4) ^B	1 (1.3) ^G	0	1 (1.7) ^G	3
Hypotension	0	1 (0.4) ^C	0	0	0	0	0	1
Musculoskeletal disorders	44 (10.9)	22 (8.3)	16 (7.0)	0	4 (5.0)	4 (4.8)	0	90
Muscle spasms	24 (6.0) ^B	5 (1.9) ^B	0	0	3 (3.8) ^G	0	0	32
Myalgia	18 (4.5) ^B	4 (1.5) ^G	7 (3.0) ^B	0	0	0	0	29
Muscle weakness	1 (0.2) ^G	13 (4.9) ^C	9 (4.0) ^B	0	0	4 (4.8) ^G	0	27
Rhabdomyolysis	1 (0.2) ^G	0	0	0	1 (1.3) ^G	0	0	2
Respiratory diseases	10 (2.5%)	2 (0.7)^G	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.7)^G	14
Dyspnea	0	1 (0.4) ^G	0	0	0	0	1 (1.7) ^G	2
Hiccups	0	1 (0.4) ^G	0	0	0	0	0	1
Common cold	10 (2.5) ^B	0	0	0	1 (1.3) ^A	0	0	11
Infections and Infestations	15 (3.7)	0	0	1 (3.4)	4 (5.0)^A	0	0	20
Urinary tract infection	14 (3.5) ^G	0	0	1 (3.4) ^G	4 (5.0) ^A	0	0	19
Nasopharyngitis	1 (0.2) ^G	0	0	0	0	0	0	1
Hepatobiliary disorders	0	11 (4.1)	1 (0.4)^G	0	0	2 (2.4)	1 (1.7)^G	15
Hepatitis	0	2 (0.7) ^E	1 (0.4) ^G	0	0	0	1 (1.7) ^G	4
Blurred vision	0	9 (3.4) ^C	0	0	0	2 (2.4) ^G	0	11
Ear and Inner ear disorders	2 (0.5)	7 (2.6)	0	0	0	0	0	9
Vertigo	2 (0.5) ^G	6 (2.2) ^B	0	0	0	0	0	8
Dizziness	0	1 (0.4) ^E	0	0	0	0	0	1
Total ADRs	404 (100.0%)	266 (100.0%)	229 (100.0%)	30 (100.0%)	79 (100.0%)	83 (100.0%)	58 (100.0%)	1,149

ADR= Adverse Drug Reaction; very common (10% frequency)^A; common (1-10% frequency)^B; uncommon (0.1-1% frequency)^C; rare (0.01-0.1% frequency)^D; very rare (frequency < 0.01%)^E; unknown (described on medication package insert as adverse effect seen only at post-commercialization stages, not classified for frequency)^F. ADR reported by patient and/or caregiver, but not described in medication package insert^G.

Table 3: Prevalence of self-reported adverse effects to medications commonly used for treating Alzheimer disease according to frequency (n=1,149)

ADR frequency	Donepezil n (%)	Galantamine n (%)	Rivastigmine n (%)	Memantine n (%)	Donepezil and memantine n (%)	Galantamine and memantine n (%)	Rivastigmine and memantine n (%)	Total n (%)
Very common ^A	71 (17.6)	25 (9.4)	39 (17.0)	0	24 (30.4)	0	0	159 (13.8)
Common ^B	217 (54.0)	170 (64.0)	144 (62.9)	2 (6.7)	0	0	0	533 (46.3)
Uncommon ^C	0	39 (14.7)	23 (10.0)	20 (66.7)	0	0	0	82 (7.1)
Rare ^D	0	0	5 (2.2)	0	0	0	0	5 (0.4)
Very rare ^E	0	24 (9.0)	6 (2.6)	1 (3.3)	0	0	0	31 (2.7)
Unknown ^F	59 (14.6)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	61 (5.3)
Not described in medication package insert ^G	57 (14.1)	8 (3.0)	10 (4.4)	7 (23.3)	55 (69.6)	83 (100.0)	58 (100.0)	278 (24.2)
Total	404 (100.0)	266 (100.0)	229 (100.0)	30 (100.0)	79 (100.0)	83 (100.0)	58 (100.0)	1149 (100.0)

ADR= Adverse Drug Reaction: very common (10% frequency)^A; common (1-10% frequency)^B; uncommon (0.1-1% frequency)^C; rare (0.01-0.1% frequency)^D; very rare (< 0.01%)^E; unknown (described in medication package insert as adverse effect seen only at post-commercialization stages, not classified for frequency)^F. ADR reported by patient or caregiver, but not described in medication package insert^G.

Table 4: Clinical aspects of Alzheimer's disease patients and self-reported ADRs (n=209)

Variables	Donepezil (n= 87) n (%)	Galantamine (n=45) n (%)	Rivastigmine (n=29) n (%)	Memantine (n=9) n (%)	Donepezil and memantine (n=17) n (%)	Galantamine and memantine (n=13) n (%)	Rivastigmine and memantine (n=9) n (%)	Total n (%)	p-value
Individual identifying adverse effect									
Patient	7 (8.0)	2 (4.4)	4 (13.7)	0	0	0	1 (11.1)	14 (6.7)	*<0.0001
Caregiver	74 (85.0)	40 (88.9)	24 (82.7)	4 (44.4)	16 (94.1)	12 (92.3)	7 (77.7)	177 (56.0)	
Health Professional	6 (6.8)	3 (6.6)	1(3.4)	5 (55.5)	1 (5.9)	1 (7.7)	1(11.1)	18 (8.8)	
Adverse effect severity									
Mild	79 (91.0)	36 (80.0)	25 (86.2)	9 (100.0)	16 (94.1)	12 (92.3)	9 (100.0)	186 (89.0)	*<0.0001
Moderate	7 (8.0)	4 (8.9)	4 (13.7)	0	1 (5.9)	1 (7.7)	0	17 (8.1)	
Severe	1 (1.1)	5 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (2.9)	
Adverse effect									
Discontinuation or switch of medication	9 (10.3)	4 (8.9)	4 (13.7)	0	1 (5.9)	1 (7.7)	0	19 (9.1)	*<0.0001
Hospitalization	1 (1.1)	5 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (2.9)	
No change	77 (88.5)	36 (80.0)	25 (86.2)	9 (100.0)	16 (94.1)	12 (92.3)	9 (100.0)	184 (88.0)	

*Statistically significant difference on Chi-square test, p<0.05

4. Discussion

The study comprises a sample of patients with Alzheimer's disease who were users of the public Brazilian health system in the city of Sorocaba, State of São Paulo. The assessed population was predominantly female, aged 75 or older, suffered from other comorbidities, required at least one caregiver (usually family members), was unable to take medications without assistance and used the private health sector for most visits.

The most used medications were donepezil and galantamine. The most of patients (83.5%) reported at least one ADR which involved mainly donepezil and galantamine, although the highest number of ADR per patient were to rivastigmine (7.9 ADRs per patient) and galantamine (5.9 ADRs per patient).

In general, the adverse effects were of mild severity and of common occurrence and thus, predictable. The reported effects were mostly associated with psychiatric disorders, with insomnia, agitation and sleep disorders being the most commonly reported. Although hallucination was considered a rare effect, it was reported by patients that used galantamine. The use of galantamine, rivastigmine and memantine was associated with rare or very rare ADRs, accounting for 3.8% of all samples and mainly due to galantamine. Approximately 2.5% of SAEs resulted in hospitalization due to the use of galantamine (n=5 patients) and donepezil (n=1 patient), leading to gastrointestinal complications which involved nausea, vomiting, abdominal discomfort, diarrhea, dehydration and syncope.

In the present study, patient and caregiver had difficulties remembering the name of patients' diseases, medications currently being used and other information,. Thus, some relevant data might have been missed, as they had not been registered in the MEDEX system. In order to minimize the effects of this limitation, missing information was substituted with data found in medical prescriptions and from phone calls and, in some cases, further meetings with patients and their caregivers were scheduled. It is important to emphasize that the findings of this study are limited to individuals with Alzheimer's disease whose medications were dispensed by the public health system, and did not encompass patients who paid for their treatment. Although the data cannot be generalized due to they are restricted to the population of a city and of a health public sector, the lack of information about this population reinforces the need of this study.

The fact that the subjects self-reported the ADRs might represent a limitation, as other diseases that afflict the elderly can often cause similar symptoms to those self-reported, which could have led to overestimation of ADR prevalence. However, there is scant data available in the scientific literature regarding the prevalence of ADR in patients undergoing treatment for Alzheimer's disease, which makes the preliminary data described in this study, useful in helping the public health service to better manage this problem.

In the period assessed, the sample comprised 88% of the whole population suffering from Alzheimer's disease with an active registry, which allows the patients to obtain medicines from the Specialty Drug Pharmacy of the city of Sorocaba. Also, the instrument used for data gathering was carefully developed, and a pilot study testing it was also carried out. The researchers involved in the study had been previously trained to better use terminology and conduct interviews.

National scientific literature has also shown that females are more likely to develop Alzheimer's disease than males, where the disease is more prevalent among females. With regard to other types of dementia, further research must be carried out [4,17,18].

A study of postmenopausal females aged 40-60 years showed that this group, when compared to premenopausal individuals, had lower levels of glucose in the brain and also exhibited higher levels of mitochondrial dysfunction. This phenomena might cause diminished energy processing and reduced memory, which can in turn be linked to dementia [4].

Two comorbidities were reported per patient in the present study, and almost 70% of patients suffered from at least one other disease; this might be due to the advanced age of the subjects assessed. Of the comorbidities reported, systemic arterial hypertension, diabetes, hypothyroidism and hypercholesterolemia were the most frequent. According to the scientific literature, vascular factors, such as hypertension, dyslipidemias, hyperinsulinemias and type 2 diabetes, obesity, atherosclerosis and arrhythmias, are all associated with increased risk for cognitive deficits, dementia and Alzheimer's disease [19]. A national study involving a population of 130 elderly with Alzheimer's disease found that 75% of these individuals also suffered from another disease, the highest prevalence being for hypertension (53.3%) and diabetes mellitus (21.7%) [17].

Although patients collected their medications from the public health system, most used the private sector for medical appointments and exams. This may be due to the high cost of these medications ^[20] and to the fact that the private health sector be a faster option for medical treatment, more readily providing the exams required to meet criteria determined by the national health services.

The findings of this study corroborate data from the VigiAccess database (World Health Organization International Drug Monitoring Program database), showing a higher number of suspected ADRs caused by Donepezil. In this database, Rivastigmine is the second medicine most commonly associated with ADR reports ^[11], similar to results of the present study which found a higher number of ADR reports per patient caused by rivastigmine.

The main ADR reports described for donepezil (agitation, vertigo, insomnia and headache), galantamine (somnolence, depression and malaise), rivastigmine (mental confusion, hallucination, ataxia and impaired balance) are also among the most commonly reported reactions in the VigiAccess database ^[11].

A review study on the safety of anticholinesterase drugs for treatment of dementias reported similar data to that observed in the present study, reporting that SAEs associated with this type of drug are uncommon; these drugs are indeed generally considered safe. The same study reported that the most common ADRs associated with anticholinesterase drugs usually related to gastrointestinal complications. The present study found that these drugs were more often associated with psychiatric disturbances, as can be observed in other databases ^[19, 21].

Although the cholinergic effects of these drugs may contribute to the incidence of neuropsychiatric events, it is important to note that patients suffering from Alzheimer's disease are likely to experience neuropsychiatric symptoms as part of the disease process and concomitant psychotropic use may further increase this likelihood ^[22].

It is noteworthy that results from clinical exams for identifying ADRs are usually unspecific, and often more than one organ is involved, which makes it difficult to precisely identify ADRs. There is also a chance that a possible iatrogenic cascade ensues, which can increase treatment costs, when signs and symptoms caused by ADRs are treated as a new disease ^[23]. In elderly patients, this situation is even more critical due to other comorbidities associated with aging ^[24].

The ease of obtaining specialty drugs through specialty pharmaceutical care improves patient adherence to drug treatment for Alzheimer's disease. Despite the high number of ADRs reported, the majority of them were classified as mild severity and resolved without the need for intervention of health professionals or hospitalization, or constituting an emergency. There were a total of six reported ADRs considered severe requiring hospitalization, largely due to the use of galantamine.

Given that projections indicate an increase in Alzheimer's disease cases, the demand for these medications by patients is set to rise in the coming years. Clinical protocols could better address the follow-up of patients undergoing drug therapy for Alzheimer's disease. Such procedures could allow early identification of therapeutic failure and facilitate handling of ADRs. The findings of this study can help guide public health administrators, drug prescribers, caregivers and patients regarding safety aspects and improve care regarding the drug treatment of patients with Alzheimer's disease.

In view of the lack of data on this issue in the scientific literature, more primary data on drug treatment of Alzheimer's disease in the Brazilian population should be encouraged.

5. Conclusions

The results revealed a high number of adverse reactions to drugs used for treating Alzheimer's disease, which were generally classified as being of common occurrence and mild severity, where donepezil had the highest number of reported ADRs. These findings can help guide prescribers and health service managers to hone safety-related care in the use of drugs for treating Alzheimer's disease.

Financial support

None.

References

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;**15**(Suppl 5):455-532.

2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.* 2013;**9**(Suppl 1):63-75.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação 2019. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> (last accessed on 09 July 2019).
4. Fagundes SD, Silva MT, Thees MFRS, Pereira MG. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2011;**129**(Suppl1):46-50.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, nº 146 31 julho 2013, Seção I, página 69. Alterada pela Portaria GM/MS no 1996 11 setembro 2013, publicada no *Diário Oficial da União* nº 177 12 setembro 2013, Seção I, página 37. 2013. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pt-gm-ms-1554-2013-alterada-1996-2013.pdf> (last accessed on 16 July de 2019).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. 2017. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria_Conjunta_13_PCDT_Alzheimer_28_11_2017.pdf (last accessed on 16 July 2019).
7. BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/317> (last accessed on 16 July 2019).
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. 03 June 2018. <https://www.guidelines.co.uk/mental-health/nice-dementia-guideline/454244.article> (last accessed on 16 July 2019).
9. Laroche ML, Perault-Pochat MC, Ingrand I, Merle L, Kreft-Jais C, Castot-Villepelet A, et al. Adverse drug reactions in patients with Alzheimer's disease and related dementia in France: a national multicentre cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;**22**(Suppl 9):952-960. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pds.3471> (last accessed on 16 July).
10. Tveden-Nyborg P, Bergmann TK, Lykkesfeldt J. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology Policy for Experimental and Clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;**123**(3):233-235.
11. VigiAccess®, the World Health Organization's (the "WHO") global database for ADRs, maintained by the Uppsala Monitoring Centre (the "UMC") <http://www.vigiaccess.org/> (last accessed on 3 September 2018).

12. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Regionais de Saúde. <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude> (last accessed on 11 July 2019).
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Sistema Único de Saúde (SUS): princípios e conquistas/Ministério da Saúde, Secretaria Executiva. - Brasília: Ministério da Saúde, 2000. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sus_principios.pdf (last accessed on August 2019)
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Cidades, Brasil, São Paulo, Sorocaba 2018. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sorocaba/panorama> (last accessed on 16 July 2019).
15. Meyboom RH, Egberts AC. Comparing therapeutic benefit and risk. *Therapie*. **54**(Suppl 1):29-34.2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10216419> (last accessed on 3 September 2018).
16. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1994;**51**(Suppl18):2268-2272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7801987> (last accessed on 3 September 2018).
17. Barros De Matos PC, Decesaro MC das Neves. Características de idosos acometidos pela doença de Alzheimer e seus familiares cuidadores principais. *Rev. Eletr. Enf. [Internet]*. 2012 oct/dec;**14**(Suppl 4):857-65. <http://www.fen.ufg.br/revista/v14/n4/v14n4a14.htm> (last accessed on 3 September 2018).
18. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. Demografia Gênero - Primeiras Análises 07 de outubro de 2008. 2008;**11**:1-28. https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/comunicado/081007_comunicadoipea11.pdf (last accessed on 3 September 2018).
19. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;**7**(Suppl 9):812-826.
20. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde Relatório do Seminário Internacional de Assistência Farmacêutica do CONASS, realizado em 15 e 16 de junho de 2009, em Brasília/DF. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: CONASS, 2010.108:64. (CONASS Documenta; 20). http://www.fiocruz.br/bibsmc/media/comoreferenciarecitarsegundooEstiloVancouver_2008.pdf (last accessed on 17 July 2019).
21. Lopes MA, Hototian SR, Reis GC, Elkis H, Bottino CM de C. Systematic review of dementia prevalence 1994 to 2000. *Dement Neuropsychol*. 2007;**1**(Suppl 3):230-240.

22. Gustafsson M, Sandman PO, Karlsson S, Gustafson Y, Lövheim H. Association between behavioral and psychological symptoms and psychotropic drug use among old people with cognitive impairment living in geriatric care settings. *Int Psychogeriatrics*. 2013;**25**(Suppl 9):1415-1423.
23. Fonteles MM de F, Francelino EV, Santos LKX dos, et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Arch Clin Psychiatry*. 2009;**36**(Suppl 4):137-144.
24. Varallo FR, Mastroianni P de C, Planeta C da S. Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino. 2010. http://www2.fcfar.unesp.br/Home/Posgraduacao/CienciasFarmaceuticas/fabiana_rossi_varallo_ME.pdf (last accessed on 3 September 2018)

5.2 Artigo 2

Title: Potentially inappropriate prescriptions in elderly with Alzheimer's disease: a cross-sectional study

Authors: Tânia Regina Ferreira¹, Fabiane Raquel Motter¹, Luciane Cruz Lopes¹, Cristiane de Cássia Bergamaschi^{1*}

Author affiliations

¹Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, University of Sorocaba, Sorocaba, State of São Paulo, Brazil

Word count: 3,488

*Correspondence:

Cristiane de Cássia Bergamaschi

email: cristiane.motta@prof.uniso.br

Universidade de Sorocaba – UNISO

Rodovia Raposo Tavares, Km 92.5, 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil.

Phone/Fax: 55 15 2101 7104

Potential conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest in relation to the subject of the study.

Abstract

Background: Older adults are the leading users of medications, where this can be associated with a high number of potentially inappropriate medications (PIMs) and consequent harm to health. No Brazilian studies evaluating potentially inappropriate prescribing in elderly patients with Alzheimer's disease (AD) were found. This study determined and analyzed the prevalence of PIMs prescribed in older adults with AD. **Methods:** A cross-sectional study was carried out at the Specialty Drugs Pharmacy in the city of Sorocaba, São Paulo State, Brazil. The MEDEX system provided the register of elderly with AD and data were collected during interviews with patients and/or caregivers between June and September 2017. The PIMs were identified according to the 2019 Beers Criteria. The association between PIMs and independent variables was analyzed by Poisson regression. **Results:** This study included 234 elderly patients with AD. The prevalence of PIMs prescribed was 66.7% (n=156). After adjusted analysis, the PIMs were associated with the diagnosis of depression (p=0.010) and the number of comorbidities (p=0.005). Of the 1,073 medications prescribed, 30.5% (n=327) were inappropriate with most affecting the central nervous system or cardiovascular, particularly quetiapine (12.8%) and acetylsalicylic acid (11.6%), respectively. Around 45.2% of the PIMs should be avoided in the elderly, especially sertraline (14.2%) and clonazepam (7.4%). **Conclusion:** There was a high number of PIMs among the elderly, a substantial number of which should have been avoided in older adults. Healthcare professionals can apply these findings to improve safety in the use of medications for treating patients with AD.

Keywords: Drug prescriptions. Potentially inappropriate medication list. Aged. Aged, 80 and over. Alzheimer disease.

Key points:

- There is a lack of data in the national and international literature on the Potential inappropriate medication prescriptions in elderly patients with Alzheimer's disease
- We found a remarkably high prevalence of PIM prescriptions among elderly patients with Alzheimer's disease who obtain their treatment from Public Health System.

- The diagnosis of depression and number of comorbidities were predictors of PIM prescription in elderly patients with Alzheimer's disease.
- Healthcare professionals can apply these findings to improve safety in the use of medications for treating patients with Alzheimer's disease.

1. Introduction

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disorder characterized by the gradual impairment of cognitive functions, psychiatric and behavioral symptoms and difficulty performing activities of daily living. It is classified as early-onset when it affects persons aged less than 65 years and as late-onset when onset occurs after 65 years of age.¹

Alzheimer's disease (AD) is associated with the deposition of amyloid plaques in the brain, in addition to neurofibrillary tangles, which cause a reduction in the size of synapses. However, other causative agents seem to be associated with protective reactions of the organism against infectious, inflammatory or toxic challenge.²

Neurocognitive disorders, heart disease and cancer have been implicated as the main factors predisposing individuals to the morbidity and mortality of AD in America, with AD representing the most common type of dementia.³ In the United States, an estimated 5.4 million Americans had the disease in 2016, a figure set to rise to 13.8 million by the middle of the 21st century.⁴ In Brazil, the estimated incidence of AD is approximately 1.2 million people.⁵

Old age significantly increases the probability of developing dementia.^{6,7} World Health Organization data⁸ show that, by 2050, because of population ageing, the number of persons with dementia will triple from 50 to 152 million, equivalent to approximately 10 million new cases of dementia each year; of which, 6 million will be in low- and middle-income countries.⁹

People with AD have higher levels of comorbidities and take more medications to treat these conditions than people without AD¹⁰. Furthermore, achieving optimal medication use for this population is a challenge for clinicians, because older adults with dementia experience a greater sensitivity to the adverse effects of medications and are often excluded from drug trials, limiting the available evidence to guide prescribing practices¹¹.

The potentially inappropriate medications (PIMs) is a term used to describe the use of a medicine for which the associated risks outweigh the potential benefits, especially when

more effective alternatives are available¹². Studies show that PIM use can lead to avoidable adverse drug events¹³, including falls, fractures, and delirium and is associated with hospitalization¹⁴⁻¹⁵ and mortality¹⁶⁻¹⁷. Therefore, the identification of PIMs can help health professionals to elaborate strategies to minimize risks in this vulnerable population.

Beers et al. (1991)⁹ published an important tool for the analysis of PIMs for the elderly, known as the Beers Criteria. The American Geriatrics Society updated these criteria in 2012¹⁸, 2015¹⁹, and 2019²⁰, the version used in this article. A prospective cohort study carried out in France analyzed the prescriptions of 684 elderly with AD using the Beers Criteria, and identified that 25.3% of patients with mild-to-moderate dementia used PIMs.²¹

In Brazil, the medications used for the treatment of AD have been funded by the public health system since 2002, where the prescribing and dispensing of these medications is carried out according to the National Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for AD.²²

Considering that no studies exist describing prescription profile in Brazilian elderly with AD, prompted this study evaluating aspects related to the safety of drug treatment in this population. Thus, the present study aimed to determine the prevalence of potentially inappropriate medications prescribed (PIP) and analyzed these in elderly patients who obtained their medications for the treatment of Alzheimer's disease under the Brazilian public health system.

2. Methods

2.1. Study design

This cross-sectional study was based on data from the MEDEX system and from interviews carried out in elderly patients with AD and/or caregivers, at the Specialty Drugs Pharmacy in the city of Sorocaba, São Paulo State, Brazil.

2.2. Background

The Specialty Drug Pharmacy is located in the Conjunto Hospitalar de Sorocaba, in Sorocaba city, State of São Paulo, Brazil. This unit is one of 30 in São Paulo State and caters to 48 municipalities under the XVI Regional Health Department (DRS-XVI).

The Health Secretariat of the State, through the Coordination of Science, Technology and Strategic Health Inputs, maintains a computerized system called MEDEX for use by managers, containing information from each patient's medical file used to control dispensing

from Specialty Drug Pharmacies. This system provided access to patient registration details and all patients with an active registration at the time of data collection (i.e. with monthly dispensing) were eligible for participation in the study.

2.3. Study population and sample

Initially, we analyzed 12,869 registered individuals in MEDEX system who received treatment for AD from 48 municipalities between December 2004 and February 2017. After the selection of Sorocaba municipality, we identified 2,619 registered individuals. Due to the researchers did not have access to information about who were patients or the date they would visit the pharmacy, the participants were selected on the interview days.

In the period between December 2016 and April 2017, 285 patients diagnosed with AD had an active registration on the MEDEX system for collecting their medications. Of this group, 237 were elderly and constituted the population of this study.

2.4. Eligibility criteria

2.4.1. Inclusion criteria

The study included elderly patients (aged ≥ 65 years), diagnosed with AD and taking at least one of the following drugs: donepezil, galantamine, rivastigmine and/or memantine, in addition to other concomitant drugs. The interviewee was the patient and/or their caregiver (defined as the person responsible for daily care).

2.4.2. Exclusion criteria

Patients and/or caregivers who had difficulty reporting the data requested by the interviewer.

2.5. Data collection

The interviews were carried out at the time of patient visits to the pharmacy to collect their medications. Patients that met the inclusion criteria were then invited to participate in the study. All interviews took place between July and September 2017. At interview, the following variables were collected: gender, age, comorbidities, medications used, level of reported autonomy and type of medical care. When further data were needed, another interview was scheduled or the additional information was collected by telephone.

The information collected from the MEDEX system was: date of patient inclusion in the program, patient health unit of origin, disease diagnosis according to the International Classification of Diseases code 10 (ICD-10), medication used and dispensing date.

The medications were classified according to the ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical Code), a criteria adopted by the World Health Organization, into different groups and subgroups, according to the physiological system they act upon and to their chemical, pharmacological and therapeutic properties. Polypharmacy was defined as the use of five or more drugs²⁴. Level of autonomy was determined by the following question: "In your opinion, from zero (totally dependent) to ten (totally independent), how would you rate your level of autonomy that you have (or rating by informant)?".

2.6. Potentially Inappropriate Prescribing

The 2019 Beers Criteria were used to characterize the prevalence of PIP.¹⁹ Based on these criteria, medications are divided into lists with the following descriptions: 1) medications that should be avoided in the elderly; 2) medications that should be avoided in the elderly with specific diseases or syndromes; 3) medications that should be used with caution; 4) drug-drug interactions that should be avoided in older adults; 5) medications that should be avoided or have their dosage reduced with varying levels of kidney function in older adults; 6) medications with strong anticholinergic properties.

2.7. Outcomes

The outcomes evaluated were the prevalence of elderly people with at least one PIP, the prevalence of PIM according to drugs group, the prevalence of PIM that should be avoided in the elderly and the association between PIP and the exposure variables.

2.8. Data Analysis

The outcomes were expressed as absolute and relative frequency. The frequency of PIP of medications was described by therapeutic group. The frequency of PIP that should be avoided in the elderly was described according to pharmacological characteristics, rationale for non-use, quality of evidence and strength of recommendation, according to the 2019 Beers Criteria. The profile of elderly patients with AD according to presence of PIP was analyzed by the chi-square test for heterogeneity of proportions or Fisher's exact test for the categorical variables and the chi-square test of linear trend for the ordinal variables.

In order to assess the association between PIP and the exposure variables, crude and adjusted analysis for confounding factors, by means of Poisson regression were performed. It was used a conceptual model of analysis by levels, being that on the 1st level were included the demographic variables, on the 2nd level the health variables, at 3rd level the type of healthcare system and polypharmacy. We have kept in the adjusted analyses, only the variables with $p < 0.20$, ensuring the control for possible confounding factors. The statistical association was assessed by Wald tests for heterogeneity and linear trend. A significance level of 5% was adopted.

2.9. Ethical Issues

This study was approved by the Ethics Committee on Research of the University of Sorocaba (protocol number: 1860724). All subjects enrolled in the study received explanations regarding the aims of the studies and signed a form attesting that their participation was voluntary.

3. Results

Of the 237 elderly with AD, 234 met the inclusion criteria and participated in the study (evaluation of 234 prescriptions, 1 prescription per patient). Overall, the sample comprised predominantly subjects that were women (65.0%), aged between 75 and 84 (41.1%), in use of a single medication for the treatment of AD (81.6%), and users of both public and private healthcare systems (65.2%). The most reported diseases were hypertension (46.6%) and depression (32.1%). The most common treatment for AD was donepezil (41.6%) followed by galantamine (21.5%). Patients using PIMs have higher prevalence of diagnosis of depression (48.7% versus 1.3%; $p < 0.001$), psychosis (17.3% versus 0.0%; $p < 0.001$), and hypertension (53.8% versus 32.0%; $p = 0.002$), four or more comorbidities (32.7% versus 6.4%; $p < 0.001$) and, polypharmacy (62.0% versus 24.0%; $p < 0.001$) (Table 1).

Of the 1,073 medications prescribed (4.6 medications/patient), 30.5% ($n = 327$) were PIMs. The prevalence of PIP was 66.7% ($n = 156$) (CI 95%: 60.6; 72.8%) (Figure 1).

Table 2 lists medications classified as PIMs according to Beers criteria. Nine therapeutic classes were identified, totaling 64 PIMs, prescribed 327 times, with medications acting mainly on the central nervous system and cardiovascular system.

The most frequently prescribed PIMs were quetiapine (12.8%), acetylsalicylic acid (11.6%), escitalopram (6.1%), sertraline (6.1%) and hydrochlorothiazide (5.8%). Among benzodiazepines, the most prescribed was clonazepam (3.4%) and alprazolam (2.4%).

Table 3 lists PIMs that should be avoided in most elderly people. Of the 60 medications inappropriately prescribed, 32 (56.7%) belonged to this category. In other words, of the 327 instances in which medications were inappropriately prescribed, 148 (45.2%) should be avoided in the elderly. Medications included those that act on the central nervous system, antidepressants (22.3%), contraindicated for inducing orthostatic hypotension; insulin (8.1%), for risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management; and benzodiazepines (18.2%) that should be avoided for causing loss of balance.

Table 4 shows the prevalence of PIP and crude and adjusted analyses of this outcome according to demographic and health variables, type of healthcare system and polypharmacy. After the adjusted analysis diagnosis of depression ($p=0.010$) and the number of comorbidities ($p=0.005$) were associated with PIP.

Figure 1: Study Flow diagram

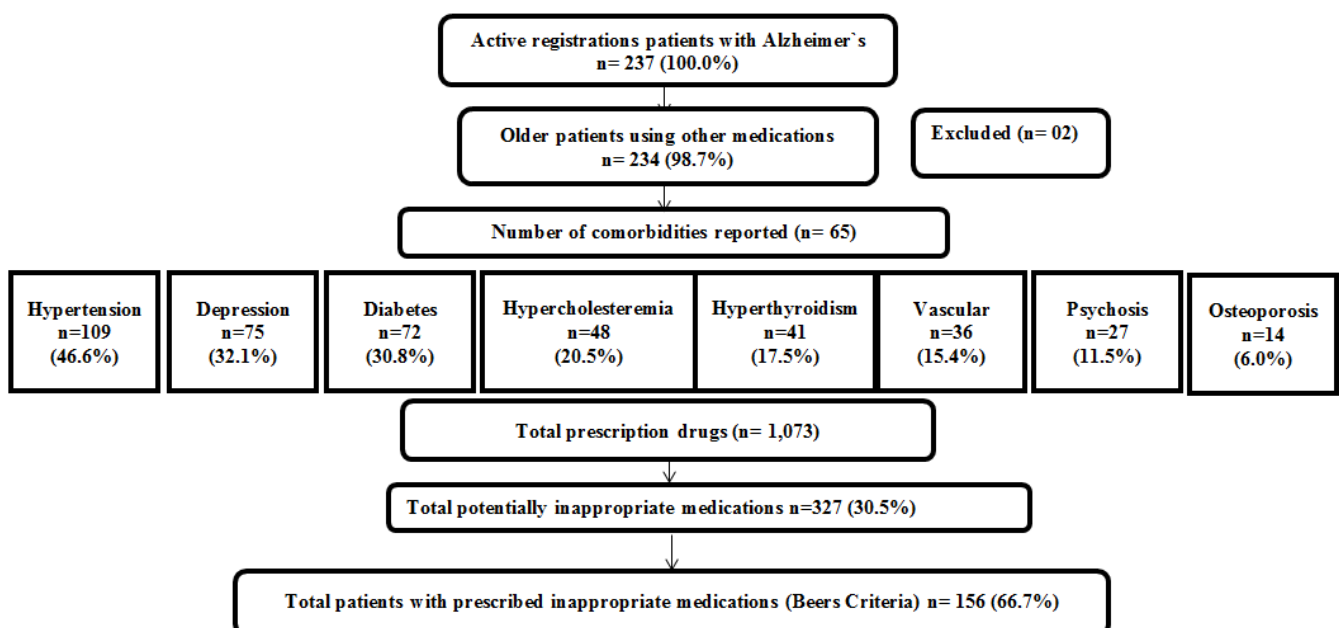


Table 1: Profile of elderly patients with Alzheimer's disease according to presence of potentially inappropriate prescription (n= 234)

Variables	Total patients N (%)	Patients with PIM [†] N (%)	Patients without PIM [†] N (%)	p value
Total	201 (100.0)	155 (100.0)	45 (100.0)	
Sex				0.208*
Female	152 (65.0)	97 (62.2)	55 (70.5)	
Male	82 (35.0)	59 (37.8)	23 (29.5)	
Age (years)				0.295**
65 – 74	55 (23.8)	36 (23.2)	19 (25.0)	
75 - 84	95 (41.1)	69 (44.5)	26 (34.2)	
≥ 85	81 (35.1)	50 (32.3)	31 (40.8)	
Comorbidities (n)				<0.001**
0-1	70 (29.9)	22 (14.1)	48 (61.5)	
2	62 (26.5)	45 (28.9)	17 (21.8)	
3	46 (19.7)	38 (24.4)	8 (10.3)	
4 +	56 (23.9)	51 (32.7)	5 (6.4)	
Hypertension				0.002*
No	125 (53.4)	72 (46.2)	53 (68.0)	
Yes	109 (46.6)	84 (53.8)	25 (32.0)	
Depression				<0.001***
No	159 (68.9)	82 (51.3)	77 (98.7)	
Yes	75 (32.1)	74 (48.7)	1 (1.3)	
Diabetes				0.229*
No	162 (69.2)	104 (66.7)	58 (74.4)	
Yes	72 (30.8)	52 (33.3)	20 (25.6)	
Psychosis				<0.001***
No	207 (88.5)	129 (82.7)	78 (100.0)	
Yes	27 (11.5)	27 (17.3)	0 (0.0)	
Polypharmacy				<0.001*
No (≤ 4 medications)	128 (54.7)	60 (38.5)	68 (87.2)	
Yes (≥ 5 medications)	106 (45.3)	96 (61.5)	10 (12.8)	
Medications for AD				0.029*
Donepezil	97 (41.6)	54 (34.6)	43 (55.8)	
Galantamine	50 (21.5)	32 (20.5)	18 (23.4)	
Rivastigmine	33 (14.2)	27 (17.4)	6 (7.8)	
Memantine	10 (4.3)	8 (5.2)	2 (2.6)	
Donepezil + memantine	20 (8.6)	16 (10.3)	4 (5.2)	
Galantamine + memantine	15 (6.4)	12 (7.7)	3 (3.9)	
Rivastigmine + memantine	8 (3.4)	7 (4.5)	1 (1.3)	
Time since diagnosis (years)				0.876**
< 1	18 (8.0)	9 (5.8)	7 (15.2)	
1 – 2	60 (26.8)	39 (25.2)	11 (23.9)	
> 2 – 5	71 (31.7)	50 (32.2)	12 (26.1)	
> 5 - 10	54 (24.1)	43 (27.7)	15 (32.6)	
> 10	21 (9.4)	6 (3.9)	1 (2.2)	
Not stated	10 (4.0)	8 (5.2)	0 (0)	
Level of autonomy (0- 10)				0.982**
None (0)	20 (9.2)	13 (8.4)	6 (8.1)	
1 – 5	63 (28.9)	39 (25.2)	22 (29.7)	
6 – 9	114 (52.3)	77 (49.7)	39 (52.7)	
10	21 (9.6)	14 (9.0)	7 (9.5)	
Not stated	14 (6.9)	12 (7.7)	2 (4.3)	
Type of healthcare				0.967*
Public	65 (27.9)	43 (27.6)	22 (28.6)	
Private and public	152 (65.2)	101 (64.7)	51 (66.2)	
Not stated	16 (6.9)	12 (7.7)	4 (5.2)	

[†]PIM: potentially inappropriate medication; AD: Alzheimer's disease; *test for heterogeneity of proportions; **test of linear trend; ***Fisher's exact test.

Table 2: Frequency of prescriptions of potentially inappropriate medications, 2019 Beer criteria, according to ATC classification (n=327)

ATC Classification (n=9 classes, 60 medications)	Number of distinct PIM** (n=64) 65	Frequency of PIM n (%)	Description according to ATC classification*** n (%)
A- Alimentary tract metabolism (n=6 medications)	Scopolamine ^{2,7*}	1 (0.3)	Gastrointestinal disturbances 1 (0.3)
	Insulin ^{2*}	12 (3.7)	Insulin and analogs 12 (3.7)
	Glibenclamide ^{2*}	2 (0.6)	Antidiabetic 7 (2.1)
	Chlorpropamide ^{2*}	2 (0.6)	
	Pioglitazone ^{3*}	2 (0.6)	
	Ranitidine ^{6*}	1 (0.3)	Gastric acid 1 (0.3)
B- Blood and blood forming organs (n=4 medications)	AAs ^{4*}	38 (11.6)	Antithrombotic agent 53 (16.2)
	Apixaban ^{6*}	1 (0.3)	
	Cilostazol ^{3*}	12 (3.7)	
	Dabigatran ^{4,6*}	2 (0.6)	
C- Cardiovascular system (n=11 medications)	Amiodarone ^{2,5*}	5 (1.5)	Antiarrhythmic 5 (1.5)
	Digoxin ^{2*}	1 (0.3)	Arrhythmia and atrial fibrillation 1 (0.3)
	Diltiazem ^{3*}	2 (0.6)	Calcium channel blocker 2 (0.6)
	Propatylnitrate ^{4*}	6 (1.8)	Cardiac vasodilator 6 (1.8)
	Captopril ^{5*}	5 (1.5)	Anti-hypertensive 49 (15.0)
	Spirolactone ^{4*}	4 (1.2)	
	Furosemide ^{5*}	5 (1.5)	
	Hydrochlorothiazide ^{4*}	19 (5.8)	
	Hydrochlorothiazide+combinations ^{4*}	5 (1.5)	
	Nifedipine ^{2*}	4 (1.2)	
	Propranolol ^{4*}	7 (2.1)	
G- Genito-urinary system and sex hormones (n=2 medications)	Doxazosin ^{2,3*}	5 (1.5)	Benign prostatic hypertrophy 6 (1.8)
	Doxazosin + combinations ^{2,3*}	1 (0.3)	
J- General anti-infectives for systemic use (n=2 medications)	Nitrofurantoin ^{2,3,5*}	1 (0.3)	Anti-infective with systemic action 2 (0.6)
	Ciprofloxacin ^{2,6*}	1 (0.3)	
L- Antineoplastic and immunomodulating agents (n=1 medication)	Infliximab ^{3,4,5*}	1 (0.3)	Antineoplastic and immunomodulation agent 1 (0.3)
M- Musculoskeletal system (n=3 medications)	Etodolac ^{2*}	1 (0.3)	Anti-inflammatory and anti-rheumatic 4 (1.2)
	Ibuprofen ^{2*}	1 (0.3)	
	Nimesulide ^{2,3*}	2 (0.6)	

N- Central nervous system (n=27 medications)	Alprazolam ^{2,3,5*}	8 (2.4)	Anxiolytic 16 (4.9)
	Lorazepam ^{2,3,5*}	2 (0.6)	
	Bromazepam ^{4*}	2 (0.6)	
	Diazepam ^{2,3,5,7*}	4 (1.2)	
	Amitriptyline ^{2, 3,4,5*}	1 (0.3)	Antidepressant 75 (22.9)
	Citalopram ^{4,5,6*}	1 (0.3)	
	Duloxetine ^{4,5,6*}	5 (1.5)	
	Escitalopram ^{3,4,5*}	20 (6.1)	
	Fluoxetine ^{2,4,5*}	2 (0.6)	
	Sertraline ^{2,3,4,5*}	20 (6.1)	
	Sertraline + sodium valproate ^{3*}	1 (0.3)	
	Trazodone ^{4,5*}	10 (3.0)	
	Venlafaxine ^{2,5*}	2 (0.6)	
	Paroxetine ^{2,3,4,5*}	5 (1.5)	
	Imipramine ^{2,5*}	2 (0.6)	
	Mirtazapine ^{3,4*}	6 (1.8)	
	Dipyrone ^{4*}	0	Analgesic and antipyretic 7 (2.1)
	Dipyrone + combinations ^{4*}	5 (1.5)	
	Paracetamol ^{5*}	2 (0.6)	
	Clonazepam ^{2,3,5*}	11 (3.4)	Anti-epileptic 23 (7.0)
	Phenytoin ^{3,5*}	4 (1.2)	
	Phenobarbital + sertraline ^{3*}	1 (0.3)	
	Phenobarbital ^{2*}	1 (0.3)	
	Lamotrigine ^{3*}	3 (0.9)	
	Oxcarbazepine ^{4*}	3 (0.9)	
	Levodopa + benserazide ^{3*}	2 (0.6)	Anti-parkinsonian 2 (0.6)
	Levomepromazine ^{2*}	5 (1.5)	Antipsychotic 59 (18.0)
	Periciazine ^{2,4,5*}	1 (0.3)	
	Quetiapine ^{4,5*}	42 (12.8)	
	Risperidone ^{3,4,5*}	9 (2.7)	
	Haloperidol ^{2,4,5*}	2 (0.6)	
R- Respiratory system (n=5 medications)	Diphenhydramine ^{2,7*}	1 (0.3)	Systemic antihistamine 4 (1.2)
	Dimenhydrinate ^{2,7*}	1 (0.3)	
	Meclizine ^{2,7*}	1 (0.3)	
	Promethazine ^{2,7*}	1 (0.3)	
	Tiotropium ^{3,5*}	2 (0.6)	Airway obstructions 2 (0.6)

Exponent numerals indicate different Beers criteria lists as follows: 2) medications that should be avoided in older adults; 3) medications that should be avoided in older adults with specific diseases or syndromes; 4) medications that should be used with caution in older adults; 5) potentially clinically important drug-drug Interactions that should be avoided in older adults; 6) medications that should be avoided or have their dosage reduced with varying levels of kidney function in older adults; 7) updated list of medications with strong anticholinergic properties; **Potentially Inappropriate Medications (PIM). ***ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification)

Table 3: Frequency of prescriptions containing medications that should be avoided in older adults, according to 2019 Beers criteria (n= 148)

Classification of PIM by pharmacological group (n= 32 medications)	No. of prescriptions 148 (100.0%)	Rationale	Evidence/strength of recommendation
FIRST-GENERATION ANTI-HISTAMINES	4 (2.7)	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity. Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.	Moderate/Strong
Dimenhydrinate	1 (0.7)		
<i>Diphenhydramine</i>	1 (0.7)		
Meclizine	1 (0.7)		
Promethazine	1 (0.7)		
ANTISPASMODICS	1 (0.7)	Highly anticholinergic; uncertain effectiveness	Strong/Moderate
Scopolamine	1 (0.7)		
Anti-infectives	2 (1.3)	Long-term use of nitrofurantoin can cause hepatotoxicity, pulmonary toxicity and peripheral neuropathy. Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression. Ciprofloxacin worsens renal function and increases risk of CNS effects.	Low/Strong
Nitrofurantoin	1 (0.7)		
Ciprofloxacin	1 (0.7)		
CARDIOVASCULAR	16 (10.9)	Risk of orthostatic hypertension; not recommended as first choice for treating hypertension. Avoid use as anti-hypertensive Use in atrial fibrillation: should not be used as first-line agent. May be associated with increased mortality. Use in heart failure: conflicting effects on risk of hospitalization. May be associated with increased mortality in elderly patients with heart failure; high dosages may increase risk of toxicity and death Avoid as first-line therapy Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia Should be avoided as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left-ventricular hypertrophy	Moderate/Strong
Doxazosin	6 (4.0)		
Digoxin	1 (0.7)		Moderate/Strong Low/Strong
Nifedipine	4 (2.7)		High/Strong
Amiodarone	5 (3.4)		High/Strong
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	69 (46.6)		Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension
Antidepressants	33 (22.3)		
Amitriptyline	1 (0.7)		
Fluoxetine	2 (1.3)		
Imipramine	2 (1.3)		
Sertraline	21 (14.2)		
Paroxetine	5 (3.4)		
Venlafaxine	2 (1.3)		

Antipsychotics (conventional and atypical)	8 (5.4)	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia. Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or <i>delirium</i> , unless nonpharmacological options (e.g. behavioral interventions) have failed or are not possible and older adult is threatening substantial harm to self or others. Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate/Strong
Haloperidol	2 (1.3)		
Levomepromazine	5 (3.4)		
Periciazine	1 (0.7)		
Barbiturates	1 (0.7)	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	High/Strong
Phenobarbital	1 (0.7)		
Benzodiazepines	27 (18.2)	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, this class increases risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures and motor-vehicle crashes in older adults	Moderate/Strong
Alprazolam	8 (5.4)		
Bromazepam	2 (1.3)		
Clonazepam	11 (7.4)		
Diazepam	4 (2.7)		
Lorazepam	2 (1.3)		
ENDOCRINE SYSTEM	16 (10.8)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management with regimens of only short or rapid-acting insulin to control or prevent hyperglycemia, without concurrent use of basal or long-acting insulin. Oral medications can potentially cause risk of prolonged hypoglycemia in older adults	Moderate/Strong
Insulin	12 (8.1)		
Glibenclamide	2 (1.3)		
Chlorpropamide	2 (1.3)		
PAIN MEDICATIONS (NSAIDs)	4 (2.7)	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants or antiplatelet agent. Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective	Moderate/Strong
Etodolac	1 (0.7)		
Ibuprofen	1 (0.7)		
Nimesulide	2 (1.3)		

Potentially inappropriate medications (PIM). Central Nervous System (CNS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Table 4. Prevalence of potentially inappropriate medications (PIM) and crude and adjusted analyses of this outcome according to demographic and health variables, type of healthcare system and polypharmacy in elderly patients with Alzheimer's disease (n = 234)

	Variables	% PIM	Crude analyses PR (95%CI)	p valor	Adjusted analyses P (95%CI)	p value
1st level	Sex			0.467*		0.559*
	Male	72.0	1.00		1.00	
	Female	63.8	0.89 (0.64; 1.23)		0.90 (0.65; 1.25)	
	Age (years)			0.715**		0.754**
	65-74	65.5	1.00		1.00	
	75- 84	72.6	1.11 (0.74; 1.66)		1.12 (0.75; 1.67)	
	> 85	61.7	0.94 (0.61; 1.45)		0.95 (0.62; 1.47)	
2nd level	Time since diagnosis (years)			0.805**		0.761**
	< 1	55.6	1.00		1.00	
	1 – 2	66.7	1.20 (0.60; 2.40)		1.16 (0.56; 2.41)	
	> 2 – 5	69.0	1.24 (0.63; 2.45)		1.20 (0.59; 2.47)	
	> 5	65.3	1.18 (0.60; 2.32)		1.17 (0.57; 2.48)	
	Hypertension			0.070*		0.338*
	No	57.6	1.00		1.00	
	Yes	77.1	1.34 (0.98; 1.83)		1.18 (0.84; 1.64)	
	Depression			<0.001*		0.010*
	No	51.6	1.00		1.00	
	Yes	98.7	1.91 (1.40; 2.62)		1.57 (1.11; 2.20)	
	Psychosis			0.025**		0.288*
	No	62.3	1.00		1.00	
	Yes	100.0	1.05 (1.01; 1.10)		1.03 (0.98 -1.08)	
	Comorbidities (n)			<0.001**		0.005**
	0-1	31.4	1.00		1.00	
	2	72.6	2.31 (1.39; 3.85)		2.03 (1.20; 3.43)	
	3	82.6	2.62 (1.55; 4.44)		2.20 (1.27; 3.82)	
	4 or +	91.1	2.90 (1.76; 4.78)		2.35 (1.39; 4.02)	
	Level of autonomy (0 - 10)			0.929**		0.545**
	None (0)	70.0	1.00		1.00	
	1 – 5	65.1	0.93 (0.51; 1.71)		0.74 (0.40; 1.40)	
	6 – 9	65.8	0.94 (0.53; 1.66)		0.76 (0.42; 1.38)	
	10	66.7	0.95 (0.45; 1.99)		0.72 (0.33; 1.57)	
3rd level	Type of healthcare			0.981*		0.531*
	Public	66.2	1.00		1.00	
	Private and public	66.5	1.00 (0.70; 1.44)		0.89 (0.62; 1.28)	
	Polypharmacy			<0.001*		0.158*
	No (≤ 4 medications)	46.9	1.00		1.00	
	Yes (≥ 5 medications)	90.6	1.93 (1.40; 2.67)		1.38 (0.88; 2.17)	

* Wald test for heterogeneity; ** Wald test for linear trend.

4. Discussion

Principal findings comparing with the literature

This study revealed a high prevalence of PIM prescriptions among elderly patients with AD who obtain their treatment from Public Health System. Two systematic reviews also have demonstrated that the prevalence of PIP amongst older people with dementia is high²⁵⁻²⁶.

We found independent association between PIP and depression. Our findings are consistent with previous studies²⁷⁻²⁸. Most PIMs can cause adverse effects including confusion, agitation and depression. On the other hand, neuropsychiatric symptoms such as depression often accompany the progressive neurodegeneration among dementia patients. Thus, PIMs may be prescribed to treat these conditions, leading to a cycle of increasing PIM use.

In this study, the number of comorbidities was a predictor of PIM prescription. Although this association is not a novel finding²⁷⁻²⁸, older people suffering dementia have a range of needs and pharmacological treatments to manage the array of comorbidities associated with ageing. Thus, this result could be an indicator of inappropriate medication management for conditions in such vulnerable population.

There were 327 instances of inappropriately prescribed medications, totaling 60 PIMs, mainly prescribed for diseases associated with the central nervous system and cardiovascular. The most frequently prescribed PIM were the antipsychotic quetiapine. Although non-pharmacologic options are consistently recommended as first line for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia, several limitations exist with non-pharmacologic therapies, which hinder their utility in everyday clinical practice. Furthermore, antipsychotics are recommended within this approach as appropriate for the management of severe agitation and other behavioral and psychological symptoms of dementia with low initial dose and regular review every 1 to 3 months for deprescribing.²⁹ Therefore, the decision to use an antipsychotic drug in elderly with AD should be considered with caution.

Other important prescribed PIMs identified were: acetylsalicylic acid, which may increase the risk of bleeding in older adults higher and equal to 70 years old; antidepressants, escitalopram and sertraline, which may cause orthostatic hypotension, risk of ataxia, impairment in psychomotor function, syncope and falls; and hydrochlorothiazide, that can

exacerbate or cause the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone or hyponatremia.

Two patients aged higher than 80 years were found to be at risk of severe drug interaction, due to concomitant use of acetylsalicylic acid with ramipril or enalapril. The mechanism of interaction is pharmacodynamic antagonism, which may attenuate antihypertensive effects and cause significant decline in renal function.¹⁹

Around 45% of instances of improperly prescribed medications involved medications that should be avoided in the elderly, most notably antidepressants for causing orthostatic hypotension; insulin because it leads to hypoglycemia without improvement of glycemic control; and benzodiazepines (especially clonazepam) due to loss of balance.

The population studied was similar to that investigated by Montastruc et al. (2013)²¹ in a prospective multicenter cohort study conducted in France involving 684 patients with mild-to-moderate AD. Participants had an average age of 78 years, lived with the family, were also predominantly women, and used mainly donepezil. The authors noted that 46.7% of patients had at least one PIM (according to the list of Laroche et al. (2007)²³), a lower rate compared to the present study.

In this study, although benzodiazepines were not the main PIMs, they were widely used, reinforcing the findings in Montastruc et al. (2013)²¹, showing that the majority of elderly with AD were in intermediate to long-term use of benzodiazepines.

A cross-sectional study carried out in Argentina³¹, interviewed 215 non-institutionalized elderly. The study identified PIPs according to 2002 Beers criteria³², the Priscus list (2008)³³ and the STOPP criteria (2010)³⁴. It was observed that 25.5%, 31.9% and 30.0% of patients, respectively; had prescriptions containing PIM. The main PIMs were also benzodiazepines, especially clonazepam.³¹

The identification and management of neuropsychiatric symptoms in patients with AD poses a major challenge for clinicians due to the ambiguity between symptoms of psychiatric disorders and those of dementia, and the lack of effective treatments that can be safely used in the elderly.³ This might explain the high number of prescriptions for psychiatric symptoms such as quetiapine, escitalopram, sertraline, alprazolam, diazepam and clonazepam.

The Beers criteria¹⁹ considers all benzodiazepines inappropriate for the elderly aged $\geq$ 65 years and recommends their use be avoided due to increased risk of cognitive impairment, delirium, falls and fractures. A systematic review carried out in France²¹ showed that the risk of an elderly patient developing dementia doubled when using benzodiazepines for more than

30 days. This link is also associated with the presence of comorbidities such as diabetes, dyslipidemia, arterial fibrillation, hypertension, stroke, heart disease, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, epilepsy, insomnia and anxiety; use of medications (statins, platelet antiaggregants, anticoagulants and antihypertensives); habits such as smoking, alcoholism and drugs; and with age and gender.³⁵

With regard to the results obtained in this study, it is important to point out some of the most relevant differences in the current version of the Beers criteria compared with its previous version (Beers 2015). One such change involves the prescription of H₂ receptor antagonists (omeprazole and pantoprazole was used chronically by 11 and 8 patients, respectively, in the present study) which were removed from the "avoid criteria" in patients with cognitive impairment. The rationale given was that the quality of evidence is weak to adverse cognitive effects.

There was a reduction in age, from higher or equal to 80 to higher and equal to 70 years, for the use of acetylsalicylic acid among older adults in the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer, with moderate quality of evidence. In this study, 26 elderly patients used acetylsalicylic acid for the prevention of primary thromboembolic events.

Another relevant change was the use of anticonvulsants in association with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, which should be avoided in elderly with a history of falls and/or fragility fractures. Seven antidepressants of this class were prescribed to 55 patients, but the association (citalopram with phenobarbital and sertraline with sodium valproate) was used by only two patients. However, it was not possible to determine whether these individuals had a history falls and/or fragility fractures.

Dabigatran and rivaroxaban were included for use with caution in the elderly due to the increased risk of gastrointestinal bleeding when compared to warfarin and others novel anticoagulants. The guidelines recommend use with caution in patients aged higher or equal to 75 years for long-term treatment, such as prevention of venous thromboembolism and arterial fibrillation. Too glimepiride was included as a PIM for the elderly due to its potential to pose long-term risk of hypoglycemia, joining glibenclamide and chlorpropamide in this listing.

Study limitations and strengths

To our knowledge, this is the first study to examine the prevalence of PIP in elderly with AD in Brazil. The study sample included 80% of elderly with an active registration for

medication collection at the Specialty Medications Pharmacy in the city of Sorocaba. Strengths include the devising of a tailored data collection instrument which may, after adaptation, be employed in other studies. In addition, a pilot study performed to refine the instrument.

This study drew on information obtained directly from patients and/or caregivers, where some had difficulties remembering the name of the diseases, medications used and other information. Although MEDEX system data was used, much of the information could not be collected because access was not authorized. To minimize this bias, the information was complemented with data from medical prescriptions, telephone calls or by scheduling another meeting with patient and/or their caregiver.

We used a Beers Criteria to evaluate the prescription of PIMs. This tool cannot replace clinical judgement and, a medication identified as PIM using such tool may subsequently be found to be appropriate following a full clinical assessment. Furthermore, the Beers Criteria is not specific criteria for dementia, this could be affecting the results of this study. Although there has been a considerable research effort to develop criteria to assess PIMs in this population, most focus on the advanced stages of dementia¹⁰. Thus, the use of Beers Criteria should be a starting point for a comprehensive process of identifying and improving medication appropriateness and safety in older people with dementia.

Because of the cross-sectional design, the association between PIM and diagnosis of depression may have been affected by reverse causality, since exposure and outcome were measured at the same time. Thus, longitudinal studies are important to elucidate the associations described herein.

Implications for clinical practice and research

The projected rise in dementia cases, predominantly AD, together with the high prevalence of PIMs found in the elderly assessed, highlight the need for strategies to ensure safe use of medications by the elderly population.

Possible strategies include a multidisciplinary care team, pharmaceutical care interventions, access to reliable information so that the "risk/benefit paradox of treatment" can be better evaluated by health professionals, establishing of clinical protocols that include the monitoring of medication use in the elderly¹⁸, and that these recommendations can be applied in clinical practice.

The pharmacotherapy used by this population treats signs and symptoms associated with comorbidities related to the aging process, but may cause or increase cognitive decline.

The effectiveness and safety of this pharmacotherapy should be regularly monitored and strict prescription and withdrawal protocols followed.

Researchers, managers, prescribers, caregivers and patients can use the findings of this study to minimize risks associated with the use of medications in the elderly with AD. There is a lack of data in the national and international literature on the subject, suggesting the need for studies. Further primary studies on the safety of drug treatment in elderly persons with AD may complement these findings.

5. Conclusion

This study evaluates the PIP among older patients with AD in Brazil and identified a high prevalence of PIP in this population. There are few prescribing guidelines addressing the specific needs of patients living with dementia and multimorbidity. Although the PIM lists are not designed to replace clinical judgment, healthcare professionals may benefit from these findings by improving safety in the use of medications for treating AD and comorbidities. Further studies should investigate whether the PIP is associated with adverse outcomes beyond depression and whether the application of the specific PIM list can help improving prescription appropriateness for elderly with AD.

Financial support: none

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

References

1. Alzheimer dementia [Internet]. 2018. Available from: <http://www.psbe.ufrn.br> Accessed September10, 2019
2. Bredesen DE. O Fim do Alzheimer: o primeiro programa para prevenir e reverter o declínio cognitivo? Dale E. Bredesen: tradução 1ª ed., 2018.
3. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:117.
4. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement* 2019;15(1):321-87.

5. Brazilian Alzheimer's Association. Every three seconds, an elderly person develops some kind of dementia in the world 2019. <http://abraz.org.br/web/2018/08/31/a-cada-tres-segundos-um-idoso-desenvolve-algum-tipo-de-demencia-no-mundo/>. Accessed September 15, 2019
6. Bengt WAP, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455-532. Accessed September 15, 2019
7. 7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Órgão: Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde, (2017). <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-doen--a-de-alzheimer-2013.pdf> Accessed September 15, 2019
8. World Health Organization:. Dementia: Number of people affected will triple in next 30 years 2019. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:dementia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839. Accessed September 12, 2019
9. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of internal medicine*. 1991;151:1825-32.
10. Parsons C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: an underresearched problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8:31–46.
11. Marengoni A., Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug–drug interactions in patients with multimorbidity. *BMJ*. 2015; 350: h1059.
12. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:861–875.
13. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jonsson AK, Petzold M, Hagg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:1525–1533.
14. Cabre M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin*. 2018; 150:209-21.
15. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. *Ann Pharmacother* 2014; 48:6–16.
16. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165:68–74.

17. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, Brenner H, Schottker B. The association of potentially inappropriate medication at older age with cardiovascular events and overall mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18:211–220.
18. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:616-631.
19. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63:2227-46.
20. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67:674-694.
21. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:1589-1597.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (CONITEC). Publicada no Diário Oficial da União nº 146 de 31 de julho de 2013, Seção I, página 69. Alterada pela Portaria GM/MS nº 1.996 de 11 de setembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 177 de 12 de setembro de 2013, Seção I, página 37.
23. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:177–186.
24. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:230.
25. Hukins D., Macleod U., Boland J.W. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2019;75:467–481.
26. Redston MR, Hilmer SN, McLachlan AJ, Clough AJ, Gnjdic D. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older inpatients with and without cognitive impairment: a systematic review. *J Alzheimer's Dis*. 2018;61:1639–1652.
27. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, et al. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:258-63.
28. Lau DT, Mercaldo ND, Harris AT, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use among community-dwelling elders with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:56-63.

29. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The american psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173:543–546.
30. Alzheimer's Association. Behavioral symptoms <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-dementia-related-behaviors-ts.pdf>. Accessed 11 December 2019.
31. Regueiro M, Mendy N, Cañas M, Farina HO, Nagel P. Uso de medications en adultos mayores no institucionalizados. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2014;28: 643-647.
32. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Atualização dos critérios de Beers para uso potencialmente inapropriado de medications em adultos mais velhos: resultados de um painel de especialistas nos EUA. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
33. Holt H, Schmiedl S, Thürmann P. Medications potencialmente inapropriados para idosos: a lista PRISCUS. *Dtsch Arztebl Int*. 2010; 107: 31-32.
34. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Ferramenta de triagem das prescrições dos idosos) e START (Ferramenta de triagem para alertar os médicos sobre o tratamento correto). Validação de consenso *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46: 72-83.
35. Islam MM, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen PA, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;47:181-91

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento está relacionado a uma série de processos degenerativos, que por sua vez, acarretam no uso de inúmeros medicamentos. A maioria dos participantes deste estudo foi composta por idosos com polifarmácia, o que pode diminuir a segurança no uso de medicamentos.

Apesar do alto número de reação adversa aos medicamentos, a maioria foi classificada como de gravidade leve e resolvida apenas com ajustes de dose ou substituição dos medicamentos, sem a necessidade de intervenção dos profissionais de saúde. Donepezila foi o medicamento com maior número de reações adversas relatadas.

A prescrição de medicamentos inapropriados esteve vinculada aos tratamentos de sinais e sintomas de comorbidades relacionadas não só à doença de Alzheimer, mas também ao envelhecimento.

Em torno de 67% das prescrições e cerca de 30% dos medicamentos prescritos eram inapropriados, com destaque para medicamentos pertencentes principalmente ao sistema nervoso central e ao aparelho cardiovascular. Em torno de 45% dos medicamentos potencialmente inapropriados deveriam ser evitados em idosos.

Prescrição potencialmente inapropriada foi associada com variáveis demográficas e de saúde na qual observou-se que o diagnóstico de depressão e o número de comorbidades foram fatores associados à sua presença.

Desde que as projeções indicam aumento nos casos de doença de Alzheimer, com consequente maior demanda desses medicamentos pelos pacientes nos próximos anos; protocolos clínicos poderiam abordar o acompanhamento de pacientes em terapia medicamentosa, a fim de permitir a identificação de inefetividade e/ou falta de segurança da terapêutica e facilitar o manuseio das reações adversas aos medicamentos. A identificação precoce de possíveis reações adversas reduz a sua frequência e gravidade, as complicações e proporciona melhores resultados clínicos.

Há escassez de dados na literatura nacional relacionado ao tema o que sugere a necessidade de estudos primários adicionais a respeito da segurança do tratamento medicamentoso de idosos com doença de Alzheimer.

Pesquisadores, gestores, prescritores, cuidadores e pacientes podem usufruir das informações geradas pelo presente estudo, a fim de minimizar riscos associados ao uso de medicamentos em idosos com doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

APÓSTOLO, J. L. A. Instrumentos para avaliação em geriatria. Documento de Apoio, v. 1, p. 1-13, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/1218447-Instrumentos-para-avaliacao-em-geriatria.html>. Acesso em: 15 nov 2019.

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. **A cada três segundos, um idoso desenvolve algum tipo de demência no mundo**. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/2018/08/31/a-cada-tres-segundos-um-idoso-desenvolve-algum-tipo-de-demencia-no-mundo/>. Acesso em: 14 maio 2019.

AGS. American Geriatrics Society 2015. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 11, p. 2227-46, Nov 2015. ISSN 0002-8614.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.67, n. 4, p. 674-694, Apr 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30693946>

ALZHEIMER ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures 2015. **Alzheimer's & Dementia**, 2015.

BASGER, B. J.; CHEN, T. F.; MOLES, R. J. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians. **Drugs & aging**, v. 25, n. 9, p. 777-793, 2008. ISSN 1170-229X.

BEERS, M. H. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. **Archives of internal medicine**, v. 151, n. 9, p. 1825-1832 %@ 0003-9926, 1991.

BIRKS, J.; FLICKER, L. Selegiline for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 20 jan. 2003.

BIRKS, J.; GRIMLEY EVANS, J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. In: BIRKS, J. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. p. CD003120.

BIRKS, J. S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: BIRKS, J. S. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006. p. CD005593.

BIRKS, J. S.; CHONG, L. Y.; GRIMLEY EVANS, J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, p. CD001191, 22 set. 2015.

BIRKS, J. S.; HARVEY, R. J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 18 jun. 2018.

BMJ. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. **BMJ Best Practice**, 2017 2018.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE **PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.**, 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas. Acesso em: 14 maio. 2019

CADOGAN, C. A. et al. Improving appropriate polypharmacy for older people in primary care: selecting components of an evidence-based intervention to target prescribing and dispensing. **Implementation Science**, v. 10, n. 1, p. 161, 16 dez. 2015.

CHAVES, L. et al. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 22, n. 3, p. 181–187, 23 set. 2009.

CÂMARA, L. C. P. Comprometimento Cognitivo Leve (CCL): uma breve introdução. **Psychiatry on line Brasil**, jan/2018. Disponível em: <https://www.polbr.med.br/2018/01/01/comprometimento-cognitivo-leve-ccl-uma-breve-introducao-leonardo-cardoso-portela-camara/>

CONITEC, C. N. DE I. DE T. **Memantina para doença de Alzheimer**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://conitec.gov.br>>. Acesso em: 14 maio. 2019.

FAUS DÁDER, M. J.; HERNÁNDEZ, D. S.; CASTRO, M. M. S. Método Dáder. Manual de seguimento farmacoterapêutico. Alfenas: Editora Universidade Federal de Alfenas, 2014. Disponível em: <https://www.docsity.com/pt/metodo-dader-manual-de-seguimento-terapeutico-3-ed-2014/4893595/>. Acesso em 07 nov. 2019.

EVANS, D. A. et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. **JAMA**, v. 262, n. 18, p. 2551–6, 10 nov. 1989.

FARINA, N. et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. In: FARINA, N. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2017. v. 1p. CD002854.

FICK, D. M. et al. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a us consensus panel of experts. **JAMA Internal Medicine**, v. 163, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2716> .

GALLAGHER, P. et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 2, p. 72-83, 2008. ISSN 0946-1965.

GALLO, C.; VILOSIO, J.; SAIMOVICI, J. **Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos New version of STOPP-START criteria: Tools for the detection of potentially inappropriate medications in the elderly**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.evidencia.org.ar>. Acesso em: 14 maio. 2019.

GENG, J. et al. Ginseng for cognition. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. CD007769, 8 dez. 2010.

GEORGE, C. J.; JACOBS, L. G. Geriatrics medication management rounds: a novel approach to teaching rational prescribing with the use of the medication screening questionnaire. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 59, n. 1, p. 138-142, 2011. ISSN 0002-8614.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Secretaria do Estado da Saúde. **DRS XVI - Sorocaba**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/drs-xvi-sorocaba>. Acesso em: 10 outubro. 2019.

HANLON, J. T.; SCHMADER, K. E. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. **Drugs Aging**, v. 30, n. 11, p. 893-900, Nov 2013. ISSN 1170-229x.

HEALTH, I. D. O. The Irish National Dementia Strategy. Dublin: Irish Department of Health., 2014. Disponível em <https://www.dementiaresearch.ie/content/irish-national-dementia-strategy>.

HOGERVORST, E. et al. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 21 jan. 2009.

HUANG, Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. **Neurology**, v. 66, n. Issue 1, Supplement 1, p. S79–S85, 24 jan. 2006.

IHL, R. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 2–32, 2 fev. 2011.

JONES, R.; LAAKE, K.; ØKSENGÅRD, A. R. D-cycloserine for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 22 abr. 2002.

KIM, HONG-AH, et al. Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e98043, 10 jun. 2014.

KISHI, T. et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 60, n. 2, p. 401–425, 18 set. 2017.

LAROCHE, M.L. et al. Adverse drug reactions in patients with Alzheimer's disease and related dementia in France: a national multicentre cross-sectional study. **Annie-Pierre Jonville-Béra**, v. 4, 2013.

LAUTENSCHLAGER, N. T. et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? **Neurology**, v. 46, n. 3, p. 641–50, mar. 1996.

LI, J. et al. Huperzine A for Alzheimer's disease. In: WU, H. M. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

LINCOLN, P. et al. The Blackfriars Consensus on brain health and dementia. **The Lancet**, v. 383, n. 9931, p. 1805–1806, 24 maio 2014.

LÓPEZ-ARRIETA, J.; SANZ, F. J. F. Nicotine for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 23 abr. 2001.

LOY, C.; SCHNEIDER, L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 25 jan. 2006.

MALOUF, R.; AREOSA SASTRE, A. Vitamin B12 for cognition. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 21 jul. 2003.

MALOUF, R.; GRIMLEY EVANS, J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 8 out. 2008.

MASNOON, N. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. **BMC geriatrics**, v. 17, n. 1, p. 230, 10 out. 2017.

MCGUINNESS, B. et al. Statins for the treatment of dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. CD007514, 8 jul. 2014.

MCSHANE, R. et al. Memantine for dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. CD003154, 20 mar. 2019.

MELO, D. M. DE et al. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865–3876, dez. 2015.

MYERS, R. H. et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. **Neurology**, v. 46, n. 3, p. 673–7, mar. 1996.

NAUGLER, C. T. et al. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. **The Canadian journal of clinical pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 103-107, 2000. ISSN 1198-581X.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING - NHI. Doença de Alzheimer e demências relacionadas. Princípios básicos da doença de Alzheimer e demência. Ficha informativa sobre a doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>). Acesso em: 15 nov 2019

NICE. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. Published date: June 2018. Guideline NICE. **NICE guideline [NG97]**, 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97> . Acesso em: 21abr 2019.

NITRINI, R. et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer disease and associated disorders**, v. 18, n. 4, p. 241–6, 2004.

OPAS/OMS/BRASIL. **Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:demencia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839>. Acesso em: 14 maio. 2019.

RANKIN, A. et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 3 set. 2018.

ROBERTS, Rosebud; KNOPMAN, David S. Classification and epidemiology of MCI. **Clinics in geriatric medicine**, v. 29, n. 4, p. 753-772, 2013.

RODRÍGUEZ, J.-L.; QIZILBASH, N.; LÓPEZ-ARRIETA, J. Thiamine for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. CD001498, 23 abr. 2001.

ROGNSTAD, S. et al. The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients: a modified Delphi study. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 27, n. 3, p. 153-159, 2009. ISSN 0281-3432.

SCOTT, I. A. et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 5, p. 827, 1 maio 2015.

SILVERMAN, J. M. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and nondemented spouse controls. **Neurology**, v. 44, n. 7, p. 1253–9, jul. 1994.

STEINMAN, M. A. Polypharmacy—Time to Get Beyond Numbers. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 4, p. 482, 1 abr. 2016.

SZATMÁRI, S.; WHITEHOUSE, P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 20 jan. 2003.

TABET, N.; FELDMAN, H. Indomethacin for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 22 abr. 2002.

VIKTIL, K. K. et al. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. **British journal of clinical pharmacology**, v. 63, n. 2, p. 187–95, fev. 2007.

WANG, J. et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 86, n. 1, p. 101–109, jan. 2015.

WENGER, N. S.; SHEKELLE, P. G. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. **Annals of Internal Medicine**, v. 135, n. 8_Part_2, p. 642-646, 2001. ISSN 0003-4819.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. ATC/DDD Index 2019. Disponível em https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

WHO. **The importance of pharmacovigilance**. World Health Organization 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

WHO. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. World Health Organization. 2017. ISSN 9241513489. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1>.

WHO. **Uppsala Monitoring Center** 2019a. Disponível em: <https://www.who-umc.org/>.

WHO. **World Health Organization's. VigiAccess™** 2019b. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>.

WINBLAD, B. et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 5, p. 455–532, abr. 2016.

WINSLOW, B. T. et al. Treatment of Alzheimer disease. **American family physician**, v. 83, n. 12, p. 1403–12, 15 jun. 2011.

WOLINSKY, D.; DRAKE, K.; BOSTWICK, J. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. **Current Psychiatry Reports**, v. 20, n. 12, p. 117, 27 dez. 2018.

YATHAM, L. N.; MCHALE, P. A.; KINSELLA, A. Down's syndrome and its association with Alzheimer's disease. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 77, n. 1, p. 38–41, jan. 1988.

ZAROWITZ, B. J. et al. Reduction of High-Risk Polypharmacy Drug Combinations in Patients in a Managed Care Setting. **Pharmacotherapy**, v. 25, n. 11, p. 1636–1645, nov. 2005.

O que dizem as evidências sobre a efetividade e a segurança do tratamento medicamentoso em pacientes idosos com doença de Alzheimer?

BOLETIM

| ABR-MAI-JUN/2017

Artigos 3

APÊNDICE A - ARTIGO DE REVISÃO

Introdução

As demências envolvem diversas alterações neurológicas relacionadas principalmente com o processo de envelhecimento, caracterizadas pela perda de memória e comprometimento cognitivo, sendo que a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum e corresponde a 50%-70% do total de casos¹. Além da idade avançada,^{2,3} existem outros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença, entre eles o histórico familiar⁴, a genética^{5,6}, a síndrome de Down⁷, as doenças cerebrovasculares⁸ e as hiperlipidemias⁸.

Bengt *et al.* (2016)¹ observaram que a idade avançada aumenta consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento de demências. Não existe, até o momento, um tratamento medicamentoso totalmente efetivo e seguro, mas sabe-se que alguns dos fatores de risco são modificáveis e, quando tratados adequadamente, podem retardar o curso da doença e, até mesmo, a internação em instituições de saúde especializadas⁹. Estas observações têm levado países

desenvolvidos, como a Irlanda, onde se tem a proje-

Tânia Regina Ferreira^a

Luciane Cruz Lopes^b

Cristiane de Cássia Bergamaschi^b

ção do envelhecimento da população, a criar programas de saúde cuja ação prioritária é a “melhor sensibilização e compreensão” da demência, com o objetivo de melhorar o conhecimento e desenvolver ações que promovam a saúde do cérebro^{10,11}. A DA é diagnosticada por meio de avaliação comportamental, neuroimagem e investigações laboratoriais¹². Trata-se de uma doença neurodegenerativa crônica que pode estar associada a outras formas, tais como a vascular (demência de tipo mista). Os sinais e sintomas são perda de memória, comprometimento das atividades diárias e comprometimento neurológico. A definição de gravidade varia de acordo com o país, mas a categorização comumente utilizada é a classificação em graus leve, moderado ou grave, de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM)^{8,13,14}.

^a. Professora do Curso de Graduação da Universidade de Sorocaba e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

^b. Professora do Curso de Graduação da Universidade de Sorocaba e do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Em torno de 7,2 milhões de pessoas na Europa e 3,1 milhões na América do Norte padecem de DA de grau leve a grave e, até 2050, considerando-se o envelhecimento populacional, projeta-se que serão 16,5 milhões na Europa e 8,9 milhões na América do Norte¹⁵.

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz), estima-se que há cerca de 1,2 milhão de possíveis casos no Brasil, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Mundialmente, infere-se que existam cerca de 35,6 milhões de pessoas com a doença¹⁶. Dois estudos brasileiros mostraram que a prevalência da DA varia de uma região para outra, sendo que, na cidade de São Paulo, foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano e, no Rio Grande do Sul, 14,8 por 1.000 pessoas/ano^{17, 18}.

Desde 2002, o tratamento para a DA tem sido financiado pelo sistema público de saúde brasileiro e, atualmente, está contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)¹⁹. Para tanto, o Ministério da Saúde desenvolveu Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a DA, sendo a última versão datada de 2013, os quais sugerem os tratamentos medicamentosos e não medicamentosos com o maior grau de evidência de benefício para esta doença¹⁹.

A confirmação do diagnóstico da DA causa um impacto negativo muito forte no paciente e em sua família, sendo necessário que os mesmos estejam esclarecidos sobre a doença, sua evolução e tratamentos recomendados, e recebam o suporte necessário da equipe de saúde^{18, 19}. O tratamento deve ser individualizado e requer, além do

uso de medicamentos, uma abordagem multiprofissional com ênfase em alterações comportamentais e psicológicas^{8, 16}.

Neste artigo, faremos uma breve abordagem sobre as evidências disponíveis a respeito da efetividade e, principalmente, de aspectos relacionados à segurança do tratamento medicamentoso da DA em idosos.

Efetividade do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer. As intervenções farmacológicas na doença objetivam três pontos: a prevenção do início da demência, o tratamento dos sinais e sintomas, e o atraso na progressão da doença¹². Os medicamentos utilizados não prolongam a vida ou curam a doença, mas, na maioria dos casos, promovem melhora nos sinais e sintomas, sobretudo durante o primeiro e segundo anos da doença. As diretrizes nacionais¹⁹, assim como as internacionais^{8, 10-12, 20}, recomendam, como tratamento de primeira linha, o uso dos inibidores da colinesterase: donepezila, galantamina e rivastigmina (tabela 3). O mecanismo de ação destes medicamentos consiste em inibir a ação da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina, neurotransmissor relacionado à função de memória. Segundo estas diretrizes, os três medicamentos citados apresentam efetividade similar para o tratamento da DA leve a moderada, em relação à melhora dos resultados cognitivos, atividades de vida diária e comportamentais, mas variam consideravelmente em termos de seu perfil de eventos adversos^{8, 21}.

Tabela 3: Fármacos principais para o tratamento da doença de Alzheimer.

Medicamentos	Formas farmacêuticas e concentrações	Via de administração	Doses recomendadas
Donepezila	Comprimidos revestidos e de desintegração oral: 5 mg e 10 mg.	Via oral	5mg/1 vez ao dia (por 4 semanas); em seguida, 5 mg a 10 mg, 1 vez ao dia.
Rivastigmina	Adesivo transdérmico: 4,5 mg/dia (9 mg/5 cm ²) e 9,5 mg/dia (18 mg/10 cm ²). Cápsulas: 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg e 6 mg. Solução: 2 mg/mL.	Via oral e transdérmica	Via oral: iniciar com 1,5 mg, 2 vezes ao dia (durante 2 semanas); se bem tolerado, pode ser aumentado para 3 mg, 2 vezes ao dia; 4,5 mg, 2 vezes ao dia e 6 mg, 2 vezes ao dia. Via transdérmica: iniciar com 4,5 mg, 1 vez ao dia (por 4 semanas), e, após, passar para 9,5 mg, 1 vez ao dia.
Galantamina	Cápsula de liberação prolongada 8 mg, 16 mg e 24 mg. Solução: 4 mg/mL. Comprimidos revestidos 4, 8 e 12mg.	Via oral	Iniciar com 4 mg, 2 vezes ao dia ou 8 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada, após o mínimo de 4 semanas, para 8 mg, 2 vezes ao dia (comprimidos e solução oral) ou 16 mg, 1 vez ao dia (para cápsulas de liberação prolongada).

Fonte: *Alzheimer dementia*. Dynamed. Portal Saúde Baseada em Evidências. Disponível em: <<http://www.psbe.ufrn.br/>>²²

A memantina também pode ser usada, em monoterapia ou em combinação com os inibidores da colinesterase, para a DA de moderada a grave, porém as evidências são insuficientes para apoiar sua efetividade na DA de graus leve a moderado^{20,22}. O uso do *Ginkgo biloba*, selegelina, testosterona, vitamina E, estrogênios e anti-inflamatórios não esteroides ainda é bastante questionado quanto às evidências de benefício²⁰. Outros estudos demonstraram que o Huperzine A (alcaloide da *Huperzia serrata*), também inibidor da colinesterase, parece melhorar a função cognitiva e as atividades diárias dos

pacientes, sem aumentar as reações adversas;²² porém, é importante destacar que estas evidências foram apoiadas em trabalhos com alto risco de viés 23, 24, 25.

O tratamento com inibidores da acetilcolinesterase é tido como de primeira linha, porém, o aparecimento de outras situações clínicas juntamente com a DA pode criar a necessidade de combinação com outros medicamentos, que atuarão como adjuvantes do tratamento. Estas situações estão representadas na Tabela 4⁸.

Tabela 4: Medicamentos e intervenções adjuvantes para o tratamento da doença de Alzheimer

Situações clínicas	Intervenções
Depressão	Primeira linha: sertralina, citalopram e escitalopram Segunda linha: mirtazapina e trazodona
Psicoses	Primeira linha: risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazol Segunda linha: haloperidol e ziprazidona
Insônia	Primeira linha: higiene do sono Segunda linha: trazodona
Manejo de sintomas comportamentais e psicológicos	Primeira linha: psicoterapia comportamental Segunda linha: carbamazepina, lorazepam, trazodona e memantina

Fonte: BMJ Best Practice. *Alzheimer's dementia*. The right clinical information, right where it's needed⁸.

A diretriz americana *Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's* com ênfase no tratamento medicamentoso

*disease and other dementias*²⁶, de 2014, fornece alguns sinais e sintomas cognitivos e comportamentais, destacando algumas considerações sobre a efetividade dos tratamentos utilizados para a doença de Alzheimer, segundo *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*.

Quadro 11: Considerações sobre a efetividade dos tratamentos utilizados para a doença de Alzheimer, segundo *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DOS SINAIS E SINTOMAS COGNITIVOS
Há evidências quanto à efetividade moderada dos anticolinesterásicos para a DA leve a moderada.
Há modestos benefícios clínicos no uso da memantina na DA moderada a grave.
Há evidências quanto à modesta efetividade no uso de memantina para o tratamento dos sinais e sintomas de graus moderado a grave da doença, mas nenhuma evidência disponível da sua associação com os inibidores da acetilcolinesterase.
As evidências disponíveis não demonstraram benefícios clínicos significantes com o uso de donepezila em doses altas. Doses altas de rivastigmina sob a forma farmacêutica de <i>patch</i> transdérmico podem estar associadas a um benefício maior, levando-se em consideração a redução das reações adversas gastrointestinais e a maior adesão ao tratamento pelo paciente.
As evidências demonstram que ocorrem inúmeros eventos adversos com a utilização dos anticolinesterásicos por longos períodos de tempo, entre eles: anorexia, perda de peso, quedas, fraturas de quadril, síncope, bradicardia, aumento do uso de marca-passo cardíaco.
Não há evidências de benefício no uso de outros medicamentos para a prevenção e o tratamento dos sintomas cognitivos da DA.
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DOS SINAIS E SINTOMAS COMPORTAMENTAIS
As evidências indicam pouco benefício no uso de antipsicótico para o tratamento de psicoses e agitações em pacientes com demência.
Evidências sugerem benefício do uso <i>off label</i> do citalopram para o tratamento da agitação, porém, este deve ser restrito devido às suas reações adversas, a exemplo das cognitivas e cardíacas.
Evidências indicam que, em muitos pacientes com DA, os antipsicóticos podem ser reduzidos gradativamente, sem que ocorram sinais de abstinência ou retorno das alterações comportamentais.
Não há benefício significativo na melhora dos distúrbios comportamentais quando são associados anticolinesterásicos e memantina.
Não há evidência conclusiva sobre o benefício do uso de antidepressivos em pacientes com DA e depressão.
Não há evidências conclusivas sobre os benefícios no uso de psicoestimulantes no caso de apatia grave em pacientes com demência.

Fonte: *Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*. American Medical Directors. 2014²⁶

Segurança do tratamento medicamentoso para a DA em idosos

A polimedicação é comum em idosos, elevando os riscos de problemas relacionados ao uso de medicamentos, tais como interações medicamentosas, reações adversas e intoxicações. Os inibidores da acetilcolinesterase, apesar de apresentarem resultados clínicos modestos, ainda são a melhor opção de tratamento¹⁹. Desta forma, conhecer dados a respeito da segurança associada ao uso de tais medicamentos pode contribuir na tomada de decisão pelo clínico^{27, 28, 29}.

O estudo francês PIEMA (2011) avaliou a prevalência da iatrogenia medicamentosa em pacientes com DA ou com algum tipo de síndrome demencial. Foram avaliados dados procedentes de 1.332 idosos, que utilizavam 7.239 medicamentos, com uma média de uso de 5,5 medicamentos/paciente com DA, sendo que 61,3% destes pacientes usavam mais do que cinco medicamentos e 66,4% dos pacientes com demência eram tratados com os inibidores da colinesterase e memantina³⁰.

A prevalência de ocorrência de pelo menos um evento adverso nesta população, independentemente da sua gravidade, foi de 5,03% (IC 95%: 3,86%-6,20%). Três classes farmacoterapêuticas representaram 77,7% dos medicamentos consumidos pelos idosos e foram responsáveis por inúmeros eventos adversos classificáveis como evitáveis ou potencialmente evitáveis, sendo elas: 33,8% eram do sistema nervoso central (psicolépticos, psicoanalépticos, analgésicos opioides, não opioides e antipiréticos); 23,3% do sistema cardiovascular, e 20,6% das vias digestivas e metabólicas (laxantes, antiácidos, antidiabéticos e anticoagulantes)³⁰.

Confrontando os medicamentos encontrados no estudo PIEMA com aqueles considerados inadequados para o idoso segundo o critério BEERS³¹, muitos deles já deveriam ser evitados para uso

nesta população, pois podem desencadear graves reações adversas, que vão desde o agravamento do quadro clínico da DA (a exemplo dos medicamentos prometazina, imipramina, amitriptilina, haloperidol, diazepam, metoclopramida, dexclorfeniramina, escopolamina, carisoprodo, ciclobenzaprina, fenobarbital, olanzapina, risperidona e outros) a quadros hemorrágicos, intoxicações, arritmias, hipotensão ortostática, isquemia do miocárdio, sedação, acidente vascular cerebral e óbito³¹.

Desde 1978, o *Monitoring Uppsala Center*³² mantém o *VigiBase*³³, um programa internacional de monitoramento do perfil de segurança de medicamentos. O banco de dados conta com mais de 10 milhões de registros provenientes dos 110 países membros, referentes à segurança, predominantemente da fase pós-comercialização dos medicamentos.

O *VigiAccess* é uma interface do *VigiBase*, onde podem ser encontrados dados estatísticos sobre notificações de suspeitas de reações adversas ou notificações de segurança de caso individual, procedentes dos 110 países membros do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, e que envolvem mais de 100 mil medicamentos diferentes³³.

A Tabela 5 contém dados dos últimos 40 anos sobre notificações de possíveis reações adversas para os anticolinesterásicos, resgatados da base *VigiAccess*³³. Nesta tabela, observa-se maior prevalência de suspeitas de reação adversa aos medicamentos no sexo feminino, distribuídos principalmente entre os países das Américas e Europa.

Tabela 5: Registro de notificações de casos individuais relacionados à segurança no uso dos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina na Base VigiAccess

MEDICAMENTO	PERÍODO DE COLETA DAS NOTIFICAÇÕES	PERÍODO COM MAIS NOTIFICAÇÕES (N)	PREVALÊNCIA ENTRE OS SEXOS (%)	PREVALÊNCIA ENTRE IDADES (%)	PREVALÊNCIA GEOGRÁFICA (%)
Donepezila	1997 a 2016	2014 e 2015 (21)	Feminino (59)	≥ 75 anos (56)	Américas (36) Ásia (22) Europa (38)
Galantamina	1976 a 2016	2002 a 2016 (98)	Feminino (57)	≥ 75 anos (56)	Europa (40) Américas (34) Ásia (22)
Rivastigmina	1998 a 2016	2014 a 2015 (25)	Feminino (57)	≥ 75 anos (51)	Américas (47) Europa (35) Ásia (17)

Fonte: VigiAccess³³. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>

Na tabela4, foram selecionados dados do VigiAccess³³ relacionados aos tipos de notificações de suspeitas de reações adversas com maior prevalência, nos períodos de 1997 a 2016 para a donepezila, de 1976 a 2016 para a galantamina e de 1998 a 2016 para a rivastigmina.

Pode-se observar que muitas das notificações referem-se a sinais e sintomas presentes em múltiplas condições clínicas consideradas comuns no idoso, o que pode dificultar o reconhecimento de manifestações iatrogênicas reais e potenciais.

Tabela 6: Notificações de suspeita de reações adversas, com maior prevalência, comuns aos medicamentos donepezila, galantamina e rivastigmina, utilizados para o tratamento da doença de Alzheimer, descritas na base VigiAccess.

SISTEMAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas, síncope, convulsão, dor de cabeça, tremor, sonolência, demência semelhante ao Alzheimer, perda de consciência, convulsão tônico-clônica generalizada, demência, acidente vascular cerebral, letargia, transtornos cognitivos, transtornos de equilíbrio, transtornos de fala, entre outros.
Distúrbios Gastrointestinais	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, desconforto abdominal, hipersecreção salivar, disfagia, constipação, pancreatite, úlcera gástrica, incontinência anal, entre outros.
Distúrbios gerais	Astenia, fadiga, morte, mal-estar, ataxia, condição clínica agravada, dor torácica, pirexia, inefetividade do medicamento, eritema e exantema no local de aplicação, prurido no local de aplicação, entre outros.
Distúrbios psiquiátricos	Confusão mental, alucinação, agitação, agressão, ansiedade, depressão, insônia, desorientação, comportamento anormal, delírio, inquietação, alucinação visual, psicose, paranoia, pesadelo, distúrbios do sono, nervosismo, irritabilidade, transtorno mental, entre outros.
Doenças cardíacas	Bradicardia, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, arritmia, parada cardíaca, bloqueio atrioventricular, angina, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, palpitações, disfunção do nódulo sinusal, entre outros.

CONTINUA>>>

CONTINUAÇÃO DA TABELA 6

SISTEMAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite, desidratação, hiponatremia, hipopotassemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia, hipofagia, diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, acidose metabólica, hipernatremia, hipertrigliceridemia, perda de peso, entre outros.
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Rash</i> , hiperidrose, prurido, exantema máculo-papular, urticária, alopecia, eczema, lesão penfigoide, erupção eritematosa, eritema, púrpura, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea tóxica, suor frio, entre outros.
Distúrbios vasculares	Hipertensão ortostática, hipotensão, colapso circulatório, hemorragia, trombose, flutuação da pressão arterial, arteriosclerose, hematoma, infarto, rompimento de aneurisma da aorta, choque, entre outros.
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, mialgia, fraqueza muscular, rabdomiólise, dor nas costas, dor nas extremidades, artralgia, espasmos musculares, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, mobilidade diminuída, artrite, entre outros.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.	Dispneia, rinorreia, pneumonia, tosse, embolia pulmonar, asma, soluços, insuficiência respiratória, hipóxia, broncoespasmo, epistaxe, entre outros”.
Infecções e infestações	Pneumonia, infecção do trato urinário, sepse, rinite, nasofaringite, infecção, bronquite, celulite, gastroenterite, diverticulite, cistite, pielonefrite, herpes zoster, entre outros.
Doenças renais e urinárias	Incontinência urinária, lesão renal aguda, retenção urinária, insuficiência renal, urgência miccional, disúria, hematúria, azotemia, anúria, entre outros.
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, eosinofilia, púrpura trombocitopênica imune, leucocitose, coagulação intravascular disseminada, anemia ferropriva, insuficiência da medula óssea, entre outros.
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Câncer de próstata, câncer de mama, câncer gástrico, neoplasias pulmonares malignas, neoplasias mamárias, câncer de cólon, neoplasias malignas, síndrome mielodisplásica, câncer de bexiga, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, entre outros.
Afecções hepatobiliares	Função hepática anormal, hepatite, icterícia, colelitíase, hiperbilirrubinemia, hepatite colestática, lesão hepatocelular, insuficiência hepática, lesão hepática induzida por drogas, necrose hepática, entre outros.
Afecções oculares	Comprometimento visual, miose, visão desfocada, transtorno do movimento ocular, dor nos olhos, catarata, glaucoma, diplopia, acuidade visual reduzida, transtorno de lacrimação, entre outros.
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem, tinite, hipoacusia, surdez, desconforto no ouvido, dor de ouvido, hemorragia no ouvido, disfunção do tubo de Eustáquio, enxaqueca, entre outros.
Distúrbios do sistema imunitário	Reação alérgica aos medicamentos, incluindo a anafilaxia, síndrome autoimune à insulina, entre outros.
Distúrbios endócrinos	Secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hipotireoidismo, hipertireoidismo, pseudoaldosteronismo, doença de Addison, hiperparatireoidismo, hipoparatiroidismo, entre outros.

Fonte: *VigiAccess*³³. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>

Considerações finais

O paciente idoso é usualmente polimedicado devido aos inúmeros problemas de saúde e em parte, também, como consequência da falta de gerenciamento da terapia medicamentosa que colabora para o acúmulo de medicamentos^{34, 35}. Isso, na prática, leva ao uso de novos medicamentos adicionados a uma lista pré-existente e, em alguns casos, sem que haja uma avaliação ampla e cuidadosa da farmacoterapia em uso pelo paciente.

A avaliação da farmacoterapia do paciente com DA está prevista no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas¹⁹ e deveria ser realizada periodicamente, a fim de contribuir para a segurança na utilização dos medicamentos dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica²⁰. Porém, por inúmeras razões, este procedimento nem sempre é aplicável. Esta revisão forneceu informações a respeito da efetividade e segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento de idosos com doença de Alzheimer, considerando também aspectos da segurança do uso de outros medicamentos pelo idoso, de forma complementar ou não, para o tratamento dessa doença.

Embora diretrizes nacionais e internacionais recomendem donepezila, galantamina e rivastigmina como primeira opção de tratamento, advertem que os resultados clínicos são modestos e efetivos apenas nos primeiros anos da doença. Além disso, recomendam que o tratamento medicamentoso seja associado com outras medidas não farmacológicas, pois a combinação destas intervenções propicia melhores resultados terapêuticos.

Cabe destacar que as modificações ocorridas no organismo durante o envelhecimento devem ser levadas em conta quanto à prescrição dos medicamentos, uma vez que podem acarretar declínio funcional, incapacidades, necessidade de internação e até o óbito do paciente³⁶. Além disso, os efeitos adversos causados pelos medicamentos podem ser geralmente confundidos com novas doenças ou atribuídos ao próprio envelhecimento, dificultando ainda mais o diagnóstico da doença de Alzheimer^{30,31}. Desta forma, identificar e comunicar prováveis manifestações iatrogênicas e demais riscos que podem ocorrer com o idoso, devido ao tratamento medicamentoso, contribui para a adesão e propicia segurança no tratamento destes pacientes³⁷.

Referências bibliográficas

1. Bengt W, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.
2. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population. Higher than previously reported. *JAMA* 1989;262:2551-6.
3. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldes told? *Neurology* 1996;46:641-650.
4. Silverman JM, Raiford K, Edland S, Fillenbaum G, Morris JC, Clark CM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and non dementeds poue controls. *Neurology* 1994;44:1253-9.
5. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:S79-S85.
6. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E épsilon 4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996;46(3):673-7.
7. Yatham LN, McHale PA, Kinsella A. Down's syndrome and its association with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:38-41.
8. BMJ Best Practice. Alzheimer's dementia. The right clinical information, right where it's needed. [Internet]. Londres: BMJ Publishing Group Limited; [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/info/>. Requer registro e senha de acesso.
9. Public Health England, UK Health Prevention First Forum. Blackfriars Consensus on promoting brain health. Reducing risks for dementia in the population 2014.[Internet]. [acesso em 09 mar 2017]. Disponível em: <http://nhfshare.heartforum.org.uk/RMAssets/Reports/Blackfriars%20consensus%20%20_V18.pdf>.
10. Irish Department of Health. The Irish National Dementia Strategy. Dublin: Irish Department of Health 2014. [acesso em 25 ago 2017]. Disponível em: <<http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2014/12/30115-National-Dementia-Strategy-Eng.pdf>>.
11. Irish Department of Health. Healthy Ireland—a framework for improved health and wellbeing, 2013–2025. Dublin: Irish Department of Health, 2013. [acesso em 28 ago 2017] Disponível em: <<http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2014/03/HealthyIrelandBrochureWA2.pdf>>.
12. Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The World J Biol Psychiatry* 2011;12:2–32.
13. Grossman H, Bergmann C, Parker S. Dementia: a brief review. *Mt Sinai J Med* 2006;73:985-992.
14. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000

- census. Arch Neurol 2003;60:1119-1122.
15. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:186-91.
 16. ABRAz (Associação Brasileira de Alzheimer). Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>>. [acesso em 08 de jul 2017].
 17. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):181-7.
 18. Nitrini 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(4):241-6.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. [acesso em 08 de jul 2017]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>>.
 20. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 15;83(12):1403-12.
 21. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
 22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 262 p.(Série B. Textos Básicos de Saúde). [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf>.
 23. Alzheimer dementia. Dynamed. Portal Saúde Baseada em Evidências. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://www.psbe.ufrn.br/>>.
 24. Laver K, Dyer S, Whitehead C, Clemson L, Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open* 2016;6(4):e010767.
 25. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP, Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 2013;8(9): e74916.
 26. Li J, Wu HM, Zhou RL, Liu GJ, Dong BR. Huperzine A for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005592.
 27. Ministério da Saúde, Conitec. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Doença de Alzheimer [Internet]. 2017. [acesso em 04 set 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_DoencaAlzheimer_CP17_2017.pdf.
 28. Guideline Watch (October 2014): practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. American Medical Directors 2014. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em:

- <http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimerwatch.pdf>.
29. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2001;18:853-862.
 30. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:358-369.
 31. Etude PEIMA Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Rapport Final. Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV). France. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em:<http://www.old.chumontpellier.fr/publication/inter_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf>.
 32. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.
 33. Uppsala Monitoring Center. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://who-umc.org/>>.
 34. VigiAccess. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em: <<http://www.vigiaccess.org/>>.
 35. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-34.
 36. Reeve E, Thompson W, Farrell Barbara. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European Journal of Internal Medicine* 2017;38: 3-11.
 37. Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Erros de medicação. Farmacovigilância hospitalar: Como implantar. *Pharmacia Brasileira*, 2010. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf>.
 - 38 Institute for Healthcare Improvement's. 100,000 Lives Campaign Cambridge: Nursing Management; 2005. The case for medication reconciliation. [acesso em 08 jul 2017]. Disponível em <<http://www.ihl.org/resources/Pages/Changes/ReconcileMedicationsatAllTransitionPoints.aspx>>

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), desta pesquisa sobre a segurança no uso de medicamentos utilizados para o tratamento da Doença de Alzheimer, dispensados na unidade de farmácia do componente especializado da assistência farmacêutica estado de São Paulo, em Sorocaba. Sua participação é voluntária, e, a qualquer momento, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

NOME DA PESQUISA: SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER FORNECIDOS PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, SUS – SOROCABA.

OBJETIVO: Analisar aspectos relacionados à segurança no uso de medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer (DA) e sua associação com a interrupção do tratamento.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: se concordar em participar da pesquisa, você terá que responder algumas perguntas a respeito do tratamento do Alzheimer realizados por você. Nós teremos acesso às informações dos dias em que fará a retirada de medicamentos na farmácia do componente especializado de Sorocaba e vamos registrar informações das receitas médicas e caso haja necessidade da coleta de algum dado faltante, poderemos entrar em contato com você por via telefônica, e-mail ou pessoalmente, como estiver mais adequado.

PATROCINADOR: Universidade de Sorocaba

RISCOS E DESCONFORTOS: considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, seja ele físico, psíquico, moral ou intelectual, os pesquisadores arcarão com a responsabilidade. Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

BENEFÍCIOS: Os problemas relacionados ao tratamento ou dúvidas serão apontados imediatamente e esclarecidos ao voluntário. Além disso, conhecer os motivos de interrupções nos tratamentos levando em conta aspectos da segurança do tratamento da DA podem contribuir na melhora do tratamento destes pacientes.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Os voluntários (cuidadores) participarão do projeto sem remuneração, apenas colaborando para o desenvolvimento da pesquisa científica. Neste projeto apenas serão utilizados os dados constantes: na base do Prodesp/Medex, nas receitas e de entrevistas com o paciente e/ou cuidador, quando necessário. Portanto, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo relacionado ao projeto que possa implicar em ônus ao sujeito da pesquisa, essa será arcado pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa científica, podendo ser apresentados em reuniões ou publicações científicas, no entanto, o paciente não será identificado, preservando assim sua privacidade.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:

ENDEREÇO:

PESQUISADORES PARTICIPANTES:

**TERMO DE CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO**

Eu, _____, RG/CPF: _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado (a) pelo pesquisador (a) _____ - dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

Sorocaba, ____ de _____ 2016.

Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

(Nome por extenso)

(Assinatura)

APÊNDICE C - INSTRUMENTO PARA COLETA DE INFORMAÇÕES NA ENTREVISTA

Parte 1: Medicamentos usados para doença de Alzheimer (DA) e outros			
Pesquisador:	Data:	Local:	
Hora:			
Nome do responsável:		Grau de parentesco:	
Nome paciente:			
Sexo:	idade:	Tempo de diagnóstico:	Tel:
Tipo de Residência: 1() com a família, nº de pessoas que moram com ele na casa: 2() clínica especializada () pública () privada Local: 3() Outros:			
Qual é o número de cuidadores do paciente?			
Quantos cuidadores são responsáveis diretos pela administração dos medicamentos?			
Que tipo de assistência médica o paciente recebe? () setor público () setor privado			
Grau de autonomia deste paciente, de 0 (zero) a 10 (dez) , sendo, 0= totalmente dependente e 10= totalmente independente. Se possível justifique:			
Medicamento utilizado atualmente para a DA: 1. Donepezila. 2. Galantamina. 3. Rivastigmina. 4. Memantina 5. Outro: Posologia prescrita: Posologia utilizada: Como é administrado: Há quanto tempo usa:			
Medicamento utilizado anteriormente para a DA (se houver): 1. Donepezila. 2. Galantamina. 3. Rivastigmina. 4. Memantina 5. Outro: Posologia prescrita: Por quanto tempo usou: Porque houve a substituição do medicamento?			
Agora vou perguntar sobre o aparecimento de sintomas (efeitos adversos) observados durante o tratamento com..... e que você relaciona o aparecimento com o uso deste medicamento: 1. DONEPEZILA (cloridrato de donepezila, Eranz-ref, Epez, Senes, Donila, Labrea, Ziledon, Nepezil, Dampetil, Donera, Arozep, Ometinor) Eventos adversos menos comuns (frequência $\geq$ 2%, pacientes com DA leve a moderadamente grave): Corpo como um todo: cefaleia, dor vários locais, acidentes, fadiga. Sistema cardiovascular: síncope. Sistema digestivo: náusea, diarreia, vômitos, anorexia. Sistema musculoesquelético: câibras. Sistema nervoso: insônia, tontura. Sintomas psiquiátricos: sonhos anormais. Eventos adversos mais comuns (frequência $\geq$ 5%, pacientes com DA grave): das concentrações séricas de creatinofosfoquinase muscular. diarreia, queda, infecção do trato urinário, nasofaringite, vômito, agitação, náusea, cefaleia, agressão, dor, resfriado comum, distúrbio abdominal e vertigem. Casos de síncope, bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e hipocalcemia foram observados pequenos aumentos Existem relatos pós-comercialização: alucinações, agitação, comportamento agressivo, convulsão, hepatite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, rabdomiólise e síndrome neuroléptica maligna. Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa? () eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro) Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente. () interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose () hospitalização () outros 2. GALANTAMINA (bromidrato de galantamina, Coglive) Reações adversas relatadas por >1 % dos pacientes: Distúrbios do metabolismo e da nutrição:			

diminuição do apetite. Distúrbios psiquiátricos: depressão. Distúrbios do sistema nervoso: vertigem, cefaleia, tremor, síncope, letargia, sonolência. Distúrbios cardíacos: bradicardia. Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dor no abdômen superior, dispepsia, desconforto abdominal. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: espasmos musculares. Distúrbios gerais e condições no local da aplicação: fadiga, astenia, indisposição. Investigações: perda de peso; Lesões, intoxicações e complicações de procedimento: queda, laceração.

Reações Adversas relatadas com frequência < 1%: Distúrbios do metabolismo e da nutrição: desidratação. Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), hipersonia (distúrbio do sono caracterizado por sonolência excessiva durante o dia e/ou sono prolongado a noite, parestesia). Distúrbios oftalmológicos: visão embaçada. Distúrbios cardíacos: bloqueio atrioventricular de primeiro grau, palpitação, bradicardia sinusal, extra-sístoles supraventriculares. Distúrbios vasculares: rubor, hipotensão. Distúrbios gastrointestinais: ânsia de vômito. Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: hiperidrose. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados): Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade. Distúrbios psiquiátricos: alucinação, alucinação visual, alucinação auditiva. Distúrbios do sistema nervoso: convulsão. Distúrbios auditivos e do labirinto: tinido. Distúrbios vasculares: hipertensão. Distúrbios hepatobiliares: hepatite. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, eritema multiforme. Investigações: aumento das enzimas hepáticas.

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose

() hospitalização () outros

2.1 Caso o paciente utilize o REMINYL ER (bromidrato de galantamina cápsulas de ação prolongada)

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios gastrintestinais: náusea e vômito (estas reações adversas são mais prováveis de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento ou quando a dose é aumentada).

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição: diminuição do apetite. Distúrbios Psiquiátricos: depressão (sentimento de tristeza). Distúrbios do Sistema Nervoso: vertigem, cefaleia (dor de cabeça), tremor, síncope (desmaio), letargia (cansaço anormal), sonolência. Distúrbios Cardíacos: bradicardia (batimentos cardíacos lentos). Distúrbios Gastrintestinais: diarreia, dor abdominal, dor no abdômen superior, dispepsia (indigestão), desconforto abdominal. Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo: espasmos musculares. Distúrbios Gerais e Condições no local da aplicação: fadiga (cansaço), astenia (fraqueza), indisposição. Investigações: perda de peso. Lesões, intoxicações e complicações de procedimento: queda e laceração.

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição: desidratação. Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (alteração do paladar), hipersonia (sonolência excessiva), parestesia (sensação de formigamento, dormência). Distúrbios Oftalmológicos: visão embaçada. Distúrbios Cardíacos: bloqueio atrioventricular de primeiro grau, palpitação (sensação anormal dos batimentos do coração), bradicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares. Distúrbios Vasculares: rubor (vermelhidão da face), hipotensão (diminuição da pressão sanguínea). Distúrbios Gastrintestinais: ânsia de vômito. Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: hiperidrose (transpiração/suor excessivo). Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo: fraqueza muscular.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade. Distúrbios psiquiátricos: alucinação, alucinação visual, alucinação auditiva. Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsão. Distúrbios auditivos e do labirinto: tinido (zumbido no ouvido). Distúrbios vasculares: hipertensão. Distúrbios hepatobiliares: hepatite. Investigações: aumento das enzimas hepáticas.

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou

outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose
() hospitalização () outros

3. RIVASTIGMINA (hemitartrato de rivastigmina, Exelon—ref, Exelon Patch*, Tigma, Vastigmina, Vivencia, Astig.)

Mais comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, perda de apetite, cansaço, insônia, confusão mental e dor abdominal.

Comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): agitação, confusão, pesadelos, ansiedade, dor de cabeça, sonolência, dores de estômago, desconforto no estômago após as refeições, fraqueza, sensação de mal-estar, fadiga, transpiração excessiva, perda de peso, tremor.

Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): depressão, desmaio, dificuldade para dormir, alterações nos resultados dos testes de função hepática, quedas acidentais.

Raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): ataques ou crise epiléptica (convulsões), dor no peito, forte dor no peito (ataque cardíaco), úlceras gástrica ou duodenal, erupções da pele, prurido (coceira).

Muito raras (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): alucinações, problemas com o ritmo cardíaco (batimento acelerado ou retardado), sangue na evacuação ou ao vomitar (hemorragia gastrointestinal), dor intensa na parte superior do estômago, frequentemente com náusea e vômito (inflamação do pâncreas), vômito grave que pode levar à ruptura do esôfago, pressão alta, infecção do trato urinário (dor para urinar), rigidez muscular, dificuldade em administrar movimentos (agravamento dos sintomas da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sintomas similares).

Frequência desconhecida: perda de muito líquido (desidratação), pele amarela, amarelamento do branco dos olhos, escurecimento anormal da urina, náuseas inexplicadas, vômitos, cansaço e perda de apetite (distúrbios hepáticos), inflamação da pele, bolhas ou inchaço da pele que estão aumentando e se espalhando, membros rígidos, mãos trêmulas (sintomas extrapiramidais), agressividade, síndrome de Stevens-Johnson, agitação.

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose
() hospitalização () outros

3.1 RIVASTIGMINA Patch (Exelon patch*)

Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Incapacidade de reter adequadamente a urina (incontinência urinária).

Incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): perda da coordenação, dificuldade em falar e distúrbios nos sinais do cérebro (acidente vascular cerebral), confusão grave e agitação incomum, inquietação (hiperatividade). Descreva:

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose
() hospitalização () outros

3.2 ATENÇÃO: Essa pergunta é PARA QUEM TAMBÉM TEM DOENÇA DE PARKINSON e toma amantadina

Mais frequentes: tremores, quedas acidentais (muito comum), perda de muito líquido (desidratação), dificuldade em dormir, agitação; agravamento dos sintomas da doença de Parkinson ou desenvolvimento de sintomas similares (movimentos lentos anormais, movimentos incontroláveis da boca, língua e membros, rigidez muscular, diminuição anormal dos movimentos musculares); batimento cardíaco lento, pressão arterial alta (comum), postura anormal com controle pobre de movimentos, problemas com ritmo cardíaco (rápidos e lentos) (incomum).

Menos frequentes: perda de apetite, tontura, diarreia (comum).

Adicionais: salivação excessiva, modo de caminhar anormal, tontura, dor de cabeça leve devido à pressão arterial baixa (comum).

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose

() hospitalização () outros

4. MEMANTINA (cloridrato de memantina, Ebix –ref, Alois, Zider, Heimer, Clomenac, Memorall)

Reação comum - ocorre entre 1% e 10% ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) dos pacientes que utilizam este medicamento: dor de cabeça, sonolência, prisão de ventre, tonturas, distúrbios de equilíbrio, falta de ar (dispneia), pressão arterial elevada, hipersensibilidade ao medicamento e testes de função do fígado elevados.

Reação incomum - ocorre entre 0,1% e 1% ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) dos pacientes que utilizam este medicamento: falência cardíaca, cansaço, infecções fúngicas, confusão, alucinações, vômitos, alterações na forma de andar e coagulação sanguínea venosa (trombose, tromboembolia).

Muito raro - ocorre em menos de 0,01% ($< 1/10.000$) dos pacientes que utilizam este medicamento: convulsões.

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): inflamação do pâncreas, inflamação do fígado (hepatite) e reações psicóticas.

Alguém disse a você ou foi você que identificou a provável reação adversa?

() eu identifiquei () um profissional da saúde identificou (farmacêutico, médico, enfermeiro, ou outro)

Este evento adverso levou: () hospitalização () descontinuação do tratamento () incapacidade funcional permanente.

() interrupção do uso do medicamento () troca de medicamento () diminuição da dose

() hospitalização () outros

Realiza algum exame para acompanhamento da doença? () Não. () Sim. Qual?

Com que frequência?:

Parte 2: Outros problemas de saúde (PS) o paciente apresenta? () Não. () Sim. Qual?

Outros medicamentos utilizados além daqueles para a doença de Alzheimer?

() Não () Sim. Anotar todos abaixo

MEDICAMENTO 1:

Quem prescreveu:

Para que é utilizado:

Posologia prescrita:

Posologia usada:

Data do início: Data final:

Como é administrado:

O PS está resolvido/controlado? () Sim () Não

O PS preocupa? () muito () pouco () nada

Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)*

Percebe alguma reação que associa a este medicamento:

MEDICAMENTO 2:

Quem prescreveu:

Para que é utilizado:

Posologia prescrita:

Posologia usada:

Data do início: Data final:

Como é administrado:

O PS está resolvido/controlado? () Sim () Não

O PS preocupa? () muito () pouco () nada

Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)*

Percebe alguma reação que associa a este medicamento:

MEDICAMENTO 3: Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:	MEDICAMENTO 4: Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:
MEDICAMENTO 5: Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:	MEDICAMENTO 6: Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:
MEDICAMENTO 7 Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:	MEDICAMENTO 8 Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:
MEDICAMENTO 9 Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:	MEDICAMENTO 10 Quem prescreveu: Para que é utilizado: Posologia prescrita: Posologia usada: Data do início: Data final: Como é administrado: O PS esta resolvido/controlado? () Sim () Não O PS preocupa? () muito () pouco () nada Parâmetros atuais relacionados (PA; GJ; HbA1C; Outros?)* Percebe alguma reação que associa a este medicamento:
*Obs.: PA= pressão arterial; GJ= glicemia de jejum; HbA1C= hemoglobina glicada.	
O paciente realiza algum outro tipo de terapia além da medicamentosa? (homeopatia, acupuntura, massagem, etc) () Não. () Sim. Qual:	

**ANEXO A - AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE,
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DE SAÚDE - CCTIES PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO**



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E
INSUMOS ESTRATÉGICOS DE SAÚDE
Gabinete do Coordenador

Despacho CCTIES nº 9.139/2016

Interessado: Farmacêutica Tânia Regina Ferreira e a Professora Doutora Cristiane de Cássia Bergamaschi Motta

Referência: SISRAD nº 181.849/2016

Assunto: Projeto de pesquisa "Segurança no uso de medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer fornecidos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, SUS – Sorocaba"

Ciente e de acordo com a manifestação do Grupo de Assistência Farmacêutica/CCTIES, por meio da Informação CCTIES nº 10.817/2016, encaminhe-se ao interessado, conforme proposto.

São Paulo, 21 de outubro de 2016.

Assinatura manuscrita de Sérgio Swain Müller.

Sérgio Swain Müller
Coordenador de Saúde
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e
Insumos Estratégicos de Saúde – SES/SP

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SEGURANÇA NO USO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER FORNECIDOS PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, SUS-SOROCABA

Pesquisador: Tânia Regina

Ferreira Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61383516.8.0000.5500

Instituição Proponente: Universidade de Sorocaba - UNISO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

1.860.724

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado do programa de pós em Ciências Farmacêuticas da Uniso. Propõe-s um estudo transversal realizado a partir de análise de prontuários clínicos, registros do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, SUS SOROCABA e entrevistas com os pacientes e/ou responsável.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar aspectos relacionados à segurança no uso de medicamentos para tratamento da Doença de Alzheimer (DA) e sua associação com a interrupção do tratamento.

Objetivo Secundário:

Identificar os motivos de interrupção no uso dos medicamentos para tratamento da DA; Determinar a prevalência de suspeita de reações adversas aos medicamentos utilizados para tratamento da DA e sua relação com a interrupção do tratamento; Identificar os fatores preditivos das suspeitas de reações adversas aos medicamentos utilizados para tratamento da DA; Determinar a prevalência das prescrições potencialmente inapropriadas em idosos em tratamento da DA e sua relação com a interrupção do tratamento; Comparar a frequência das prescrições potencialmente inapropriadas para pacientes com DA, conforme os critérios Beers e STOPP.

Continuação do Parecer: 1.860.724

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Considerando-se a possibilidade remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, seja ele físico, psíquico, moral ou intelectual, os pesquisadores arcarão com a responsabilidade. Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

Benefícios:

Os problemas relacionados ao tratamento ou dúvidas do paciente serão esclarecidos, o que já poderá gerar benefícios ao tratamento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante devido a falta de informação ou mal uso de medicamentos que podem prejudicar o tratamento desta doença degenerativa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados - Folha de Rosto, Projeto Detalhado, TCLE, Currículo Lattes dos pesquisadores e Declaração de Instituição e Infraestrutura Despacho - CCTIES.

Recomendações:

Foi solicitado ao pesquisador a adequação do TCLE, colocando a identificação do pesquisador e seu contato em todas as laudas do documento. Solicitou-se também um esclarecimento quanto ao riscos da pesquisa, pois ficou muito genérico. Revisão do Cronograma - Pois a Análise de dados está sendo programada em novembro de 2016, antes da coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador cumpriu as exigências solicitados pelo parecerista.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado na Reunião do Colegiado no dia 08 de dezembro de 2016.

O pesquisador, seguindo o cronograma proposto por ele, deve submeter ao CEP relatório parcial e no término do projeto relatório final, de acordo com as normas obrigatórias da CONEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_795320.pdf	22/11/2016 11:18:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DACEF_projeto_doutorado_refeito.docx	22/11/2016 11:17:02	Tânia Regina Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_refeito.docx	22/11/2016 11:16:18	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Despacho_CCTIES_9139_2016.pdf	26/10/2016 10:37:09	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_de_apresentacao_do_projeto_de_pesquisa.pdf	25/10/2016 22:38:46	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CurriculoLattesCristiane_de_Cassia_Bergamaschi.pdf	25/10/2016 20:43:13	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CurriuloLattesTRFerreira.pdf	25/10/2016 20:41:30	Tânia Regina Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/10/2016 20:16:26	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DACEF_projeto_doutorado.docx	21/10/2016 22:03:38	Tânia Regina Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21/10/2016 21:51:22	Tânia Regina Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SOROCABA, 12 de dezembro de 2016

Assinado por:
Raquel de Mendonça Rosa Castro
(Coordenador)

ANEXO A: Orientações para apresentação de teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba

As dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) poderão ser apresentadas em dois formatos: o tradicional ou em formato de artigo(s) científico(s).

Os trabalhos de investigação que possam resultar em patentes poderão ser apresentados na forma convencional, a critério do grupo de pesquisadores envolvidos, reservadas as particularidades exigidas em relação ao sigilo.

O formato tradicional segue o padrão descrito nas normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba.

As dissertações entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos um artigo em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

As teses entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos dois artigos em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

Para aclarar membros da banca que desconhecem esta versão alternativa da dissertação/tese recomenda-se anexar este documento no final das versões encaminhadas aos membros da banca.

A dissertação/tese no formato de artigo(s) científico(s) deverá possuir os elementos apresentados no Quadro 1.

<i>Elementos textuais</i>	<i>1. Introdução ou apresentação:</i> trata-se da parte inicial do texto com formulação clara e simples do tema investigado, constando a delimitação do assunto tratado, sua relevância e justificativa.
	<i>2. Revisão de literatura:</i> quando a revisão de literatura for concebida como artigo de revisão, este item deverá ser incluído no item resultado(s).

	3. <i>Objetivos: geral e específico</i>
	4. <i>Material e Métodos (opcional). Quando parte dos resultados não for apresentada no formato de artigo, este item deverá ser incluído após os objetivos específicos. Quando o autor quiser apresentar o(s) método(s) de forma mais detalhada do que no artigo, este item pode também ser apresentado em separado.</i>
	5. <i>Resultados (pode ser apresentado no formato de artigos):</i> deve(m) ser inserida(s) a(s) cópia(s) de artigo(s) derivado(s) da dissertação, previamente publicados, submetidos ou não para publicação em revistas científicas. Sugere-se que cada artigo seja antecedido de uma breve apresentação seguida dos elementos de identificação do artigo (autores, título, revista de publicação, volume, páginas). Os artigos anexados poderão ser apresentados nos formatos exigidos pelas revistas, as quais os artigos foram publicados e/ou submetidos. Parte dos resultados pode ser apresentada em separado dos artigos, quando conveniente.
	6. <i>Discussão (opcional):</i> O autor pode ampliar a discussão dos resultados, quando conveniente.
	7. <i>Conclusão ou Considerações finais:</i> esta parte deverá conter a conclusão do trabalho ou as considerações do autor sobre os resultados alcançados frente aos objetivos propostos.
<i>Elementos pós-textuais</i>	8. <i>Referências:</i> Devem seguir as normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba. Não devem ser inseridas as referências apresentadas nos artigos.
	9. <i>Apêndices (Opcional)</i>
	10. <i>Anexos (Opcional)</i>