

Efeitos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase para o tratamento de pacientes idosos com demência

Cardiovascular effects of cholinesterase inhibitors for the treatment of elderly patients with dementia

DOI:10.34117/bjdv9n5-135

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 15/05/2023

Anna Beatriz Oliveira Teixeira

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: anna_beatriz.t@hotmail.com

Bruna Souza Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: brunascarvalho1999@gmail.com

Bruna Natyele Marcon de Farias

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: bruna.nmarcon@live.com

Fernanda Marins Assis Palma

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: fernandamarins22@yahoo.com

Lívia Mazzi Jorge Racy

Graduanda em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: limjracy@gmail.com

Luiz Carlos Gomes da Rocha Junior

Graduando em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: lc.juninho@live.com

Claudio Humberto Diogo Jorge

Especialista em Cardiologia

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Endereço: Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5544, São José do Rio Preto,

CEP: 15090-000

E-mail: dr.claudiojorge@hotmail.com

Marina Mamede Pozo

Especialista em Doenças Neuromusculares e Eletroneuromiografia

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960 Jd. N. Aeroporto, São José do Rio Preto,

CEP: 15030-070

E-mail: 30697@unilago.edu.br

RESUMO

Os inibidores da colinesterase são medicamentos utilizados frente a doença de alzheimer, proporcionando altas concentrações do neurotransmissor acetilcolina, que irá atuar através do estímulo comunicação entre as células e auxiliando no processo da memória, mas que requer avaliação dos riscos para a sua utilização, principalmente os riscos cardiovasculares. Objetivou-se evidenciar os efeitos cardiovasculares decorrentes da utilização dos inibidores da colinesterase como tratamento para pacientes idosos com demência. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura, realizada através de pesquisa nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Inibidores da Colinesterase”; “ Demência”; “Idoso”; “Sistema Cardiovascular”, associados ao operador booleano AND. Chegou-se a totalidade de 6 documentos para compor a revisão. Dentre esses riscos cardiovasculares, cita-se: sinais e sintomas de bradicardia, efeitos de decaimento da pressão arterial, hipotensão postural e síncope, além do desenvolvimento de outras patologias, como: Acidente Vascular Cerebral, Hipertensão Arterial Sistêmica e Arritmias. Ou seja, são diversas as complicações relacionadas ao Sistema Cardiovascular, carecendo avaliação constante do paciente e do seu quadro de saúde, adaptando à terapêutica com base do seu histórico prévio de patologias, queixas e na evolução do estado de saúde.

Palavras-chave: Demência, idoso, inibidores da colinesterase, sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Cholinesterase inhibitors are drugs used against hallucinations, providing high concentrations of the neurotransmitter acetylcholine, which will act by stimulating communication between cells and helping in the memory process, but which requires risk assessment for their use, especially cardiovascular risks . The objective was to highlight the cardiovascular effects resulting from the use of cholinesterase inhibitors as a treatment

for elderly patients with dementia. This is a bibliographical research, of the integrative literature review type, carried out through research in the databases: Scientific Electronic Library Online, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, through of Health Sciences Descriptors (DeCS): “Cholinesterase inhibitors”; “Dementia”; "Elderly"; “Cardiovascular System”, associated with the Boolean AND operator. A total of 6 documents were reached to compose the review. Among these cardiovascular risks, we mention: signs and symptoms of bradycardia, effects of blood pressure decay, postural hypotension and syncope, in addition to the development of other pathologies, such as: Stroke, Systemic Arterial Hypertension and Arrhythmias. That is, there are several complications related to the Cardiovascular System, requiring constant evaluation of the patient and his health condition, adapting the therapy based on his previous history of pathologies, complaints and the evolution of his health status.

Keywords: Dementia, elderly, cholinesterase inhibitors, cardiovascular system.

1 INTRODUÇÃO

Considerando a teoria da transição demográfica, verifica-se uma diminuição das taxas de fecundidade e de mortalidade e aumento da expectativa de vida. Esse aumento da expectativa, gerou um envelhecimento populacional e conseqüentemente, um aumento nos índices de Doenças Crônicas não transmissíveis (DCNT), visto que, em torno de de 80% do público idoso possui ao menos uma doença crônica (SANTOS; BESSA. XAVIER, 2020).

Dentre essas DCNT, destaca-se a demência por ser a patologia do sistema nervoso do tipo neurodegenerativa, com maior mortalidade entre os idosos, descrita por como uma síndrome mental que afeta o pleno funcionamento cognitivo e da memória, provocando esquecimentos, declínio mental, afasia, mudanças de humor, agnosia, incontínências e diversos outros sinais e sintomas, que juntos desencadeiam em problemáticas nas relações sociais (SANTOS *et al.*, 2020).

Sendo assim, esses idosos requerem um tratamento adequado, que inclui medicamentos que possuem como função o aumento da transmissão cerebral, citando como exemplo os inibidores da colinesterase: Donepezila, Galantamina, Rivastigmina Quinazolina e Tacrina, com foco nos três primeiros, sendo descritos pelo Ministério da Saúde (MS) como os de primeira linha para o tratamento de demência e Alzheimer (BRASIL, 2010).

Esses inibidores da colinesterase são medicamentos utilizados frente a doença de alzheimer, proporcionando altas concentrações do neurotransmissor acetilcolina, que irá

atuar através do estímulo comunicação entre as células e auxiliando no processo da memória (HAINES, 2020).

Apesar dos diversos benefícios, é válido considerar as complicações e os efeitos colaterais da sua utilização, estando primariamente relacionados ao sistema colinérgico e a efeitos cardiovasculares, devido à destruição de acetilcolina no coração, incluindo: bradicardia, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Arritmias, hipotensão postural e síncope, carecendo assim, de monitoramento eletrocardiográfico, acompanhamento da pressão arterial, percepção e escuta dos sinais e sintomas descritos pelo idoso e análise constante do quadro de saúde geral, para evitar o aparecimento de complicações posteriores (SRIVASTAVA; AHMAD; KHARE, 2021).

Com isso, objetivou-se evidenciar os efeitos cardiovasculares decorrentes da utilização dos inibidores da colinesterase como tratamento para pacientes idosos com demência.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, do tipo revisão integrativa da literatura. Esse tipo de revisão é feita por intermédio da realização de seis etapas, conforme descrito por Ercole, Melo e Alcoforado (2014), iniciando com a definição do tema e da pergunta problema, seguido da escolha dos critérios de elegibilidade, seleção dos documentos, avaliação dos materiais, interpretação e discussão dos resultados e apresentação da revisão.

Conforme estipulado acima, juntamente com o tema, é realizado a definição da pergunta problema, sendo essa: “ Quais são os efeitos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase em idosos com demência?”, considerando a estratégia PICo, onde (P): população; (I): intervenção e (Co): contexto, sendo abordada e associada a questão no quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia PICo para definição da pergunta norteadora, 2022.

População (P)	Idosos com demência
Intervenção (I)	Efeitos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase
Contexto (Co)	Refere-se as evidências científicas identificadas sobre os efeitos cardiovasculares dos inibidores da colinesterase no público idoso com demência.

Fonte: Autoria própria, baseado na PICo, 2022.

Para obtenção dos materiais a serem utilizados, realizou-se buscas nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and*

Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo as duas últimas via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Inibidores da Colinesterase”; “Demência”; “Idoso”; “Sistema Cardiovascular”.

A pesquisa nas bases de dados com os descritores, ocorreu de maneira associada ao operador booleano *AND*, apresentando-se com o seguinte cruzamento e estratégia para busca: (Inibidores da colinesterase) *AND* (Demência) *AND* (Idoso) *AND* (Sistema cardiovascular).

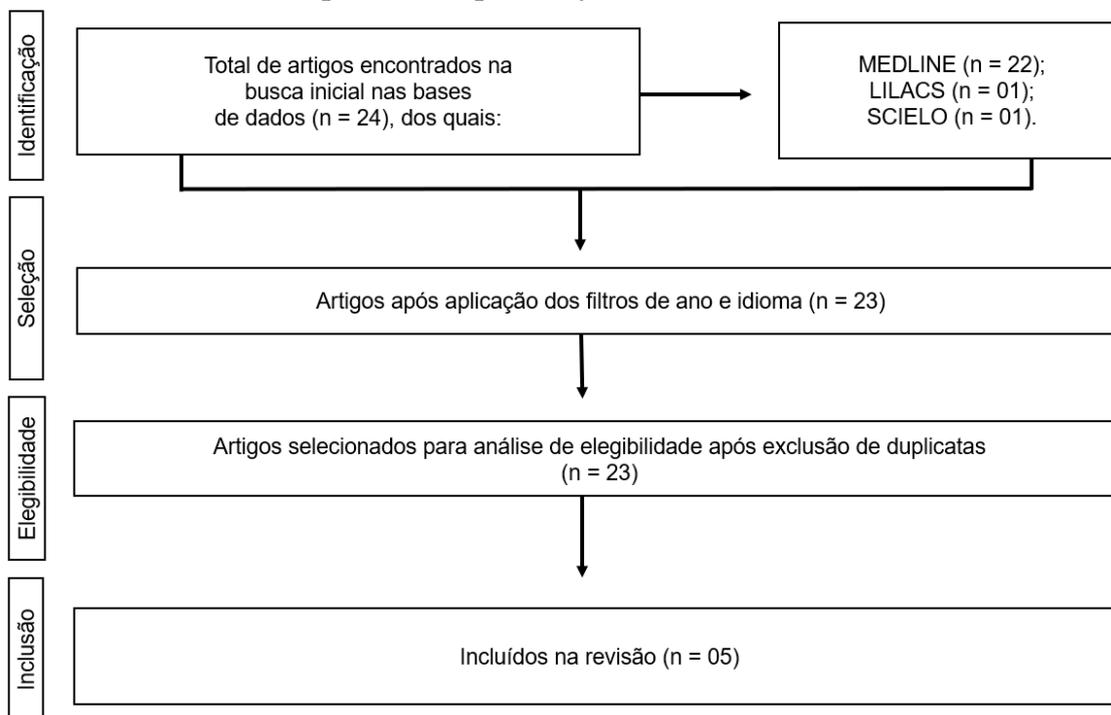
Seguindo a ordem estabelecida para criação de uma revisão integrativa, deve ser selecionado critérios de elegibilidade, incluindo os critérios de inclusão e os critérios de exclusão. Tratando-se dos critérios de inclusão, cita-se: Trabalhos publicados no idioma português, inglês ou espanhol, dos últimos 10 anos e que respondessem a pergunta problema.

Já em relação aos critérios de exclusão, serão desconsiderados os materiais que não estão disponíveis integralmente, pagos, anteriores ao período de busca e revisões publicadas em anais de eventos.

3 RESULTADOS

Após busca nas bases de dados, com os descritores previamente selecionados, foi realizada a leitura criteriosa dos títulos inicialmente, seguido da leitura dos resumos e por fim, leitura dos materiais completos, para seleção adequada dos que iriam compor a presente revisão, todo esse processo foi exemplificado em um fluxograma, para melhor compreensão (FIGURA 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca, 2023.



Fonte: Próprios autores, 2023.

Esses cinco documentos foram organizados em um quadro (QUADRO 2), para categorização dos achados, apresentando o(s) autor(es), ano de publicação, idioma de publicação, base de dados, periódico e objetivo do trabalho.

Quadro 2 – Categorização dos achados, 2023.

AUTOR(ES)	ANO	IDIOMA	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	OBJETIVO
Dias <i>et al.</i>	2013	Inglês	Medline	Current Alzheimer Research	Avaliar as ações sistêmicas que podem afetar o sistema nervoso autônomo cardiovascular do tratamento para demência com os inibidores da colinesterase.
Kroger <i>et al.</i>	2015	Inglês	Medline	Annals of Pharmacotherapy	Descrever as reações adversas a medicamentos (RAMs) induzidas por inibidores da colinesterase (ChEI) na doença de Alzheimer e caracterizar sua gravidade conforme relatado pelos sistemas nacionais de farmacovigilância ao VigiBase.
Pinheiro, Carvalho e Luppi	2013	Português	Lilacs e Scielo	Revista Brasileira de	Investigar as possíveis interações medicamentosas, a fim de

				Geriatria e Gerontologia	identificar os prováveis eventos adversos relacionados à farmacoterapia das síndromes demenciais.
Secnik <i>et al.</i>	2017	Inglês	Medline	Diabetes Care	Investigar as diferenças nas características clínicas e no tratamento farmacológico associadas à presença de diabetes em uma grande coorte de pacientes com demência.
Tan <i>et al.</i>	2018	Inglês	Medline	Alzheimers Dement	Investigar a associação entre o uso de inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) e o risco de acidente vascular cerebral isquêmico e morte em pessoas com demência.

Fonte: Próprios autores, 2023.

Em relação ao ano de publicação, a ideia inicial seria pesquisar nos últimos cinco anos, para a obtenção de resultados mais atuais, entretanto, foi necessário aumentar o período de busca, visto que, encontrou-se poucos estudos que abordassem a temática. Ao aumentar o período, essa problemática manteve-se, com poucos estudos sobre o tema em questão, isso significa que é cientificamente relevante o desenvolvimento de novos estudos atuais sobre o assunto.

4 DISCUSSÃO

Os inibidores da Colinesterase são os medicamentos de destaque frente ao tratamento da Doença de Alzheimer e da Demência, entretanto, apesar dos seus diversos benefícios, é necessário avaliar os possíveis efeitos colaterais provenientes da utilização dessas drogas, destacando-se os efeitos adversos gastrintestinais, cardiovasculares, neurológicos e outras sintomatologias gerais (PINTO *et al.*, 2015)., conforme visualiza-se na figura 1.

Figura 1 – Principais efeitos colaterais dos inibidores da colinesterase sobre os diversos órgãos e sistemas.

Sistema cardiovascular: bradicardia, síncope, hipotensão postural, hipertensão arterial sistêmica e arritmia cardíaca

Sistema respiratório: broncoconstrição e aumento de secreção pulmonar

Trato gastrointestinal: náusea, vômitos, hiporexia, emagrecimento, diarreia, dor abdominal, dispepsia e aumento do risco de sangramento digestivo

Bexiga: incontinência urinária

Sistema nervoso central: tontura, tremor, cefaleia, insônia, sintomas extrapiramidais e convulsões

Fonte: Cunha *et al.* (2008)

O conhecimento dessas complicações decorrentes dos inibidores da colinesterase permite a avaliação constante do quadro de saúde e o manejo racional para a decisão de interrupção das terapêuticas, baseado na necessidade e situação de cada paciente (PINTO *et al.*, 2015).

Confirmando essa afirmativa acima, Tan *et al.* (2018) refere que os inibidores da colinesterase são extremamente eficazes nas pessoas com demência, mas que ela pode vir a apresentar aumento do risco de eventos cerebrais e cardiovasculares, carecendo de avaliação e atenção especial a pacientes que já possuem algum tipo de história de problema cardiovascular, ou seja, fatores de risco cardiovascular.

Segundo Bargagli *et al.* (2019, p. 2076), em relação aos idosos com demência submetidos a polifarmácia devido o tratamento da patologia:

Foram considerados os seguintes fatores de risco cardiovascular, identificados por meio de internações hospitalares nos 2 anos anteriores à data de inscrição: distúrbios do metabolismo lipídico, hipertensão, doença isquêmica do coração (incluindo revascularização cardíaca prévia), insuficiência cardíaca, doenças cerebrovasculares (incluindo revascularização cerebrovascular).

Além da relevância de analisar os fatores cardiovascular, Bargagli *et al.* (2019) também aponta os fatores socioeconômicos como algo de destaque. Essa associação dos fatores preditivos de resposta aos inibidores da colinesterase é exemplificada na pesquisa de Miranda (2015), ao apontar que pacientes com problemas socioeconômicos tendem a descontinuar o tratamento, afetando a evolução do estado de saúde. Com isso, é um fator

considerado pelos profissionais, onde geralmente é evitado a prescrição frente a esses casos (CALDAS *et al.*, 2021).

Dentro as medicações mais comumente utilizadas, evidencia-se a Rivastigmina e a Donepezila (Kroger *et al.*, 2015). O relatório de recomendação do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aponta que a Rivastigmina pode desencadear bloqueio sinoatrial ou atrioventricular, em pessoas com defeitos na sua condução, além de outros efeitos gerais como desidratação resultante de vômitos e diarreia, além da perda de peso (BRASIL, 2016).

Já o medicamento Donepezila, ele é descrito como uma das principais droga para a Doença de Alzheimer, juntamente com a Galantamina, sendo o mais eficaz sem causar hepatotoxicidade, diferente da Tacrina, primeiro composto utilizado nos casos de Demência e Alzheimer, mas que logo foi retirado de circulação devido aos seus efeitos colaterais tóxicos (SOUZA; SILVA; SILVA, 2014). Na figura 2 observa-se a diferenciação entre as características dos inibidores da colinesterase disponíveis no mercado.

Figura 2 – Caraterísticas gerais dos inibidores das colinesterases.

	Tacrina	Donepezil	Rivastigmina	Galantamina
Disponível no ano	1993	1997	1998	2000
Classe química	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcalóide fenantreno
Seletividade cerebral	Não	Sim	Sim	Sim
Tipo de inibição da colinesterase	Reversível	Reversível	Pseudo-irreversível	Reversível
Modulação alostérica de receptor nicotínico	Não	Não	Não	Sim
Enzimas inibidas ¹	AchE BuChE	AChE	AchE BuChE	AChE

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

Fonte: Forlenza (2005)

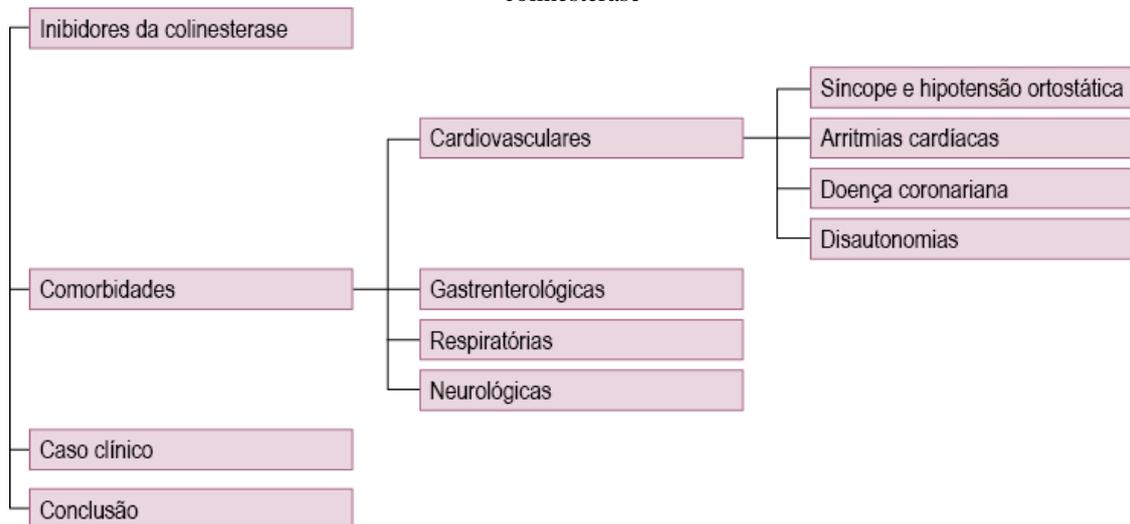
Ou seja, no momento de escolha do fármaco, o profissional precisa possuir o conhecimento adequado sobre os inibidores, diminuindo assim, a possibilidade do desencadeamento de efeitos adversos durante a sua utilização (MOHSIN; AHMAD, 2020).

De maneira geral, considerando as reações adversas ao uso de medicamentos, os distúrbios neuropsiquiátricos foram os que relataram maiores efeitos adversos e em relação a gravidade, as complicações cardiovasculares foram consideradas como as mais graves. Considerando então que o paciente idoso com demência é um paciente que possui alta fragilidade por diversos fatores, como idade, patologia e uso frequente de

medicações, confirma-se a importância de avaliar os riscos cardiovasculares associados ao uso dos medicamentos (KROGER *et al.*, 2015).

Os principais efeitos colaterais relacionados ao sistema cardiovascular, foram: bradicardia, hipotensão postural, síncope (SRIVASTAVA; AHMAD; KHARE, 2021), redução da pressão arterial (DIAS *et al.*, 2013) e o desenvolvimento de outras patologias como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) por mecanismo cerebral, Arritmias (SRIVASTAVA; AHMAD; KHARE, 2021) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Acidente Vascular Encefálico (AVE) (BARGAGLI *et al.*, 2019), visualizando-se alguns desses fatores na figura 3.

Figura 3 – Esquema conceitual das comorbidades e complexidades atreladas aos inibidores da colinesterase



Fonte: Barbosa *et al.* (2013)

Em contraposição a esses achados, alguns autores referem resultados diferentes, como a redução do risco para o desenvolvimento de Acidente Vascular Cerebral (AVC), porém, o autor afirma que para ocorrer essa redução, é necessário mais de 1 dose diária, cerca de 1,33, fator que pode exacerbar o risco para outras problemáticas (TAN *et al.*, 2018)

Outro fator apresentado de maneira diferente é a pressão arterial, o autor acima descreveu a Hipertensão, ou seja, aumento da pressão. Já para Dias *et al.* (2013), o uso dos inibidores proporciona uma redução considerável da pressão arterial, principalmente na ortostática.

Compreendendo tamanha complexidade, Dias *et al.* (2013) realizou um estudo com 39 pacientes com Alzheimer e Demência, onde os mesmos passaram por avaliação

com Eletrocardiograma (ECG) e Análise Espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) por meio de registro de Holter, antes e após a introdução dos inibidores da colinesterase.

Sendo assim, percebe-se que existem diversas complicações cardiovasculares e que elas divergem entre os autores, carecendo de mais estudos sobre a determinada temática, considerando ainda, os custos onerosos de incluir essa terapêutica no dia a dia dos pacientes, visto que, eles carecerão de acompanhamento constante do seu quadro de saúde e da atuação desse medicamento (PINHEIRO; CARVALHO; LUPPI, 2013; SENIK *et al.*, 2017).

5 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que os inibidores da colinesterase são classificados como drogas eficientes frente a situações de pacientes com diagnóstico de Demência ou Doença de Alzheimer, entretanto, a sua utilização requer avaliação de riscos, principalmente dos riscos cardiovasculares, devido a sua tamanha complexidade.

Dentre esses riscos cardiovasculares, cita-se: sinais e sintomas de bradicardia, efeitos de decaimento da pressão arterial, hipotensão postural e síncope, além do desenvolvimento de outras patologias, como: Acidente Vascular Cerebral, Hipertensão Arterial Sistêmica e Arritmias. Ou seja, são diversas as complicações relacionadas ao Sistema Cardiovascular, carecendo avaliação constante do paciente e do seu quadro de saúde, adaptando a terapêutica com base do seu histórico prévio de patologias, queixas e na evolução do estado de saúde.

Dentre as limitações vivenciadas ao escrever o trabalho, destaca-se a ausência de estudos que abordassem a temática selecionada, onde, foi necessário ampliar a busca pra os últimos 10 anos e ainda assim, obteve-se poucos materiais, principalmente na língua portuguesa. Isso evidencia a necessidade do desenvolvimento de novas pesquisas, confirmando a sua justificativa no aspecto científico.

REFERÊNCIAS

BARGAGLI, Anna Maria *et al.* Determinants of antipsychotic drugs prescription among community-living older adults with dementia: a population-based study using health information systems in the Lazio Region, Italy. **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 2071-2083, 2019.

BARBOSA, Maira Tonidandel *et al.* Uso de inibidores da colinesterase para o tratamento de demência em idosos com comorbidades clínicas. **Secad Artmed**, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 491, de 23 de setembro de 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer** - Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CALDAS, Geovanna Renaisa Ferreira Caldas *et al.* Determinantes e condicionantes da saúde x patologias. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 11, p. 1-8, 2021.

CUNHA, Ulisses Gabriel de Vasconcelos *et al.* Uso de inibidores da colinesterase em idosos com comorbidade clínicas. **Geriatrics & Gerontologia**, v. 2, n. 4, p. 162-166, 2008.

DIAS, Filipi Leles da Costa *et al.* Cholinesterase inhibitors modulate autonomic function in patients with Alzheimer's disease and mixed dementia. **Current Alzheimer Research**, v. 10, n. 5, p. 476-481, 2013.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n.3, p. 137-148, 2005.

HAINES, Paul. **Estudo abrangente avalia o uso de inibidores da colinesterase**. Neurodiem, 30 jul. 2020.

KROGER, Edeltraut *et al.* Adverse drug reactions reported with cholinesterase inhibitors: an analysis of 16 years of individual case safety reports from Vigibase. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, n. 11, p. 1197-1206, 2015.

MIRANDA, Luís Felipe José Ravic de. **Fatores preditivos de resposta aos inibidores da colinesterase, dosagem da concentração plasmática de Donepezilaa e avaliação farmacogenética em pacientes com Doença de Alzheimer e Demência mista: estudo naturalístico**. 2015. 212 f. Tese (Doutorado em Ciências Clínicas) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

MONSIN, Noor ul Amin; AHMAD, Matloob. Donepezila: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, n. 18325, p. 1-16, 2020.

PINHEIRO, Juliana Souza; CARVALHO, Maristela Ferreira Catão; LUPPI, Graziela. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 2, p. 303-314, 2013.

PINTO, Renato Sousa *et al.* Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. **Boletim Informativo Geum**, Piauí, v. 6, n. 1, p. 16-25, jan./mar., 2015.

SANTOS, Camila de Souza dos; BESSA, Thaíssa Araujo de; XAVIER, André Junqueira. Fatores associados à demência em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 603-611, 2020.

SANTOS, Adriene Roberta Costa dos *et al.* Produção científica sobre o idoso com demência na atenção primária à saúde. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. 1-16, 2020.

SECNIK, Juraj *et al.* Diabetes in a large dementia cohort: clinical characteristics and treatment from the Swedish dementia registry. **Diabetes care**, v. 40, n. 9, p. 1159-1166, 2017.

SOUZA, Neliane Duarte de; SILVA, Cristiane Rodrigues da; SILVA, Vinicius Barreto da. Donepezila no tratamento da doença de Alzheimer. **Estudos**, Goiânia, v. 41, n. 4, p. 755-766, out./dez. 2014.

SRIVASTAVA, Sukriti; AHMAD, Razi; KHARE, Sunil Kumar. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 216, p. 113-120, 2021.

TAN, Edwin CK *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors and risk of stroke and death in people with dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 7, p. 944-951, 2018.