

Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)



Atena
Editora
Ano 2020


FAPEPI
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DO PIAUÍ

Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)



Atena
Editora
Ano 2020


FAPEPI
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DO PIAUÍ

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Karine de Lima

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloí Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano

Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
 Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
 Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
 Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
 Prof^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
 Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
 Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^a Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Prof^a Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Prof^a Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

A185 Acompanhamento farmacoterapêutico e suas implicações na terapia da doença de Alzheimer [recurso eletrônico] / Organizadoras Chistiane Mendes Feitosa, Karícia Lima de Freitas Bonfim. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-81740-36-8

DOI 10.22533/at.ed.368200602

1. Alzheimer, Doença de – Pacientes – Cuidado e tratamento.
2. Farmácia – Pesquisa – Brasil. I. Feitosa, Chistiane Mendes. II. Bonfim, Karícia Lima de Freitas.

CDD 616.831

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

AGRADECIMENTOS

Gratidão eterna ao meu Deus que me guiou desde os primeiros passos e por ter me mostrado a cada dia qual a minha verdadeira missão nesse mundo. Aos meus pais, Nerivan e Nildemar pelo apoio e amor incondicional conduzidos desde a minha geração até os dias de hoje. À minha insubstituível madrinha Luiza, à qual eu tenho imenso apreço, carinho e admiração, obrigada por todo suporte emocional que sempre me deu e por tudo que já fez por mim desde a minha chegada a Teresina.

Aos meus companheiros de trabalho, que tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional: Jean, Wisllan, Wanda e Maurício e a todos os meus adoráveis estagiários que me ajudaram e foram parceiros durante a realização desse trabalho.

Me. Karícia Lima de Freitas Bonfim

Agradeço á Deus e a minha família, Meus pais, Alice e Barbosa, minhas irmãs Diane e Liane, Meus filhos Marion Alice e Italo Benjamim, por ter realizado este trabalho. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e a Fundação de Apoio a pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo fundamental apoio.

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa

APRESENTAÇÃO

Nos últimos anos vem sendo concedida importante atenção ao envelhecimento e ao aumento da expectativa de vida da população, no âmbito das políticas públicas de saúde. O envelhecimento constitui-se de um processo biológico e progressivo que se caracteriza por modificações morfológicas, funcionais e bioquímicas e que causam alteração no processamento de fármacos, como as transformações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Dentre as várias comorbidades que afetam a população idosa encontra-se a Doença de Alzheimer (DA), que constitui em uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento, clinicamente caracterizada por meio do estabelecimento de déficits cognitivos e o comprometimento da memória recente.

Define-se adesão ao tratamento (ADT) como o grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa em relação às orientações do médico ou de outro profissional de saúde, requerendo uma relação colaborativa entre as partes. A ADT prescrito é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde, visto que a não adesão aos medicamentos prescritos aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de complicações desnecessárias, isto conduz a um maior gasto pelo sistema de saúde devido ao número de consultas e de internações hospitalares, como também eleva a prevalência de incapacidade e morte prematura. O baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se um problema de saúde pública relevante e que merece ser estudado com maior profundidade. Em pacientes geriátricos, o uso de medicamentos leva com frequência ao surgimento de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), dentre eles citam-se as interações medicamentosas, que exigem estratégias de prevenção da morbi-mortalidade relacionada a esses produtos). Diante do exposto, entende-se que pacientes com DA possuem vários fatores de risco, dentre eles a alteração da memória, da funcionalidade, dentre outros, que influenciam e comprometem, conseqüentemente, a adesão medicamentosa.

As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos, implica no aumento do consumo de medicamentos, conseqüentemente associado à polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência, todavia, estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade. O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às interações medicamentosas, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa e o risco de reações adversas. Portanto, é de grande importância avaliar e divulgar a adesão e as interações medicamentosas com as medicações utilizadas na terapia de pacientes

com DA.

Esta obra aborda a fisiopatologia da doença de Alzheimer, seus avanços e a importância da adesão e as interações medicamentosas durante seu tratamento, bem como a Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de saúde. Esta obra é direcionada a profissionais da saúde, leigos e estudantes de graduação e pós graduação.

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006021	
CAPÍTULO 2	15
FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Denise Barbosa Santos	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.3682006022	
CAPÍTULO 3	27
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Valéria Lima Silva	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006023	
CAPÍTULO 4	46
ADESÃO MEDICAMENTOSA DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ana Clara Duarte dos Santos	
Dandara Lima Fernandes	
Raimunda Aline Maciel Feitosa da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.3682006024	
CAPÍTULO 5	60
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karícia Lima de Freitas Bonfim	
Pablo Ricardo Barbosa Ferreira	
Antônia Laís Vieira Moura	
Kellyane Soares Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.3682006025	
CAPÍTULO 6	89
PLANTAS MEDICINAIS PERSPECTIVAS DE USOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Layana Karine Farias Lima	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006026	

CAPÍTULO 7 97

ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Karícia Lima de Freitas Bonfim
Chistiane Mendes Feitosa
Mayara Ladeira Coêlho
Ronaldo dos Santos Sousa Junior
Amanda Lorena Alencar de Castro
Mayra Najara Alves Veloso
Renato Santana Vieira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.3682006027

SOBRE AS ORGANIZADORAS..... 110

ÍNDICE REMISSIVO 111

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Chistiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, piaui

Ronaldo dos Santos Sousa Junior

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Química

Valéria Lima Silva

Universidade Federal do Piauí, Programa de pós-graduação em Biotecnologia –RENORBIO, Teresina, Piauí

Mahendra Kumar Rai

Universidade de Amravati, India

RESUMO: Atualmente são inexistentes os tratamentos que curem a Doença de Alzheimer (DA), assim a terapia dessa doença consiste em reduzir a progressão dos sintomas. Os fármacos aprovados pela ANVISA para o tratamento da DA são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina, pertencentes à classe de medicamentos anticolinesterásicos. Outra substância aprovada, mais recentemente para o tratamento da DA é a memantina, um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Um bom esquema farmacológico, que está sendo desenvolvido, inclui a rivastigmina na forma transdérmica, a qual já foi incorporada ao SUS, mas ainda não está sendo fornecida pelo Ministério da Saúde, com proposta de fornecimento que seria para o início do ano

de 2018. Outros avanços no tratamento da DA incluem a substância aducanumab, ainda em estudo, e o suplemento alimentar souvenaid. O aducanumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo formas agregadas de proteína β -amiloide, encontradas no cérebro de pessoas com doença de Alzheimer. Os estudos com essa substância têm mostrado que o aducanumab penetra no cérebro e diminui a quantidade de proteína β -amiloide em pessoas com DA de maneira dependente do tempo e da dose. Já a suplementação com o iogurte souvenaid foi avaliada por três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, conduzidos pela empresa fabricante. Esses estudos mostraram que pessoas com DA na fase mais leve apresentaram melhora na recordação verbal imediata.

PALAVRAS-CHAVE: anticolinesterásicos, souvenaid, avanços em Alzheimer.

TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND NEW THERAPEUTIC ADVANCES

ABSTRACT: There are currently no treatments that cure Alzheimer's Disease (AD), so therapy of this disease is to reduce the progression of symptoms. The ANVISA approved drugs for the treatment of AD are donepezil, rivastigmine and galantamine, which belong to the

anticholinesterase drug class. Another recently approved substance for the treatment of AD is memantine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. A good pharmacological scheme, which is being developed, includes transdermal rivastigmine, which has already been incorporated into the SUS, but is not yet being provided by the Ministry of Health, with proposed supply that would be in early 2018. Other advances in the treatment of AD include the aducanumab substance, still under study, and the Souvenaid dietary supplement. Aducanumab is a monoclonal antibody that targets aggregated forms of β -amyloid protein found in the brains of people with Alzheimer's disease. Studies with this substance have shown that aducanumab penetrates the brain and decreases the amount of β -amyloid protein in people with AD in a time and dose dependent manner. Souvenaid yogurt supplementation was evaluated by three randomized, placebo-controlled clinical trials conducted by the manufacturer. These studies showed that people with milder AD had an improvement in immediate verbal recall.

KEYWORDS: anticholinesterases, souvenaid, advances in Alzheimer.

1 | INTRODUÇÃO

A base histopatológica da doença de Alzheimer (DA) foi apresentada pela primeira vez em 1906, na Alemanha, em uma paciente de 51 anos, pelo professor e neuropatologista, Alóis Alzheimer. Ele observou que nas placas senis (agregados de proteína beta-amilóide), da paciente em estudo, havia um amaranhado neurofibrilares, hoje associados à mutação da proteína tau, no interior dos neurotúbulos. Estas duas evidências patológicas permitiram o professor caracterizar este quadro clínico como distinto de outras patologias do cérebro, vindo a dar o nome de Alzheimer, a doença por ele estudada pela primeira vez. Atualmente, se sabe, que as primeiras alterações microscópicas associadas a esta doença são os depósitos chamados amilóides ao lado de anormalidades denominadas, emaranhados neurofibrilares, os quais se desenvolvem dentro dos neurônios (MACHADO, 2006).

A DA é a forma neurodegenerativa mais comum de demência e caracterizada fisicamente pela atrofia da massa encefálica, sobretudo, no hipocampo, além de apresentar características psico-sociais, como, dificuldades em memorizar situações cotidianas, lentidão de pensamentos, gradual perda das habilidades de raciocinar, dificuldades de linguagens e conseqüentemente exclusão social (MACHADO, 2006). Outros sinais da DA são, perda da memória de fatos recentes, dificuldade na execução das atividades domésticas e manuais, problemas em encontrar a palavra certa, desorientação, alteração da capacidade de apreciação e raciocínio, dificuldade em fazer contas, colocar as coisas nos lugares errados, alterações do comportamento e perda de iniciativa.

De outra maneira, a DA é uma forma de demência que é caracterizada por um declínio geral em todas as áreas da atividade mental, não sendo uma característica

apenas da velhice nem sequer um destino inelutável. Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, porém, é mais comum em idosos com mais de 65 anos (BIRD, 1998). No último século, com o aumento considerado de idosos, também houve um aumento no número de doenças caracterizadas pela demência, preocupando cada vez mais os profissionais envolvidos na área da saúde, pois se vê a necessidade urgente do controle dos sintomas e otimização diagnóstica, na tentativa de garantir uma boa qualidade de vida a estes idosos. Nesse sentido este capítulo discute as principais estratégias no tratamento da DA enfocando os novos avanços terapêuticos como os recentes usos de nanotecnologias na busca do tratamento dessa doença neurodegenerativa.

2 | ESTRATÉGIAS DE TERAPIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As estratégias terapêuticas da DA são baseadas na patogênese e desenvolvimento da doença, que por sua vez estão relacionados à uma diminuição de neurotransmissores (principalmente a acetilcolina), atuação de fenômenos oxidativos, inflamatórios, dentre outros. Além disso, aplicam-se ao tratamento medicamentos utilizados para tratar determinados sintomas que podem ocorrer durante o curso da patologia como depressão, ansiedade e insônia. Dessa forma, a terapia consiste no uso principalmente de inibidores da acetilcolinesterase (AChE), mas também inibidores glutamatérgicos, compostos antioxidantes, assim como fármacos antidepressivos e/ou ansiolíticos (CURRAIS et al., 2014; YAHIAOUI et al., 2016; TEIPEL et al., 2016, FEITOSA et al., 2017).

Os agregados de proteínas beta-amilóides estão envolvidos no desenvolvimento da DA. A quebra dessas moléculas das placas senis é uma fonte muito importante de produção de radical livre, ou seja, o acúmulo de β -amilóide pode gerar espécies reativas de oxigênio (ERO's), que têm efeitos citotóxicos e deletérios. O processo de oxidação que será observado posteriormente à produção desses radicais desencadeia um processo inflamatório – o qual também será responsável pela produção de radicais - ou seja, alguns fatores imunes serão produzidos para ativar, por exemplo, as micróglia. Entretanto, quando elas são ativadas por oxidação beta-amilóide, eles liberam moléculas tóxicas chamadas de citocinas, que são conhecidos por causar danos. Logo, serão as células nervosas quem sofrerão as consequências desse processo inflamatório, fato que causará a possível morte celular de muitas delas. Portanto, o uso de antiinflamatórios e antioxidantes também vem sendo uma alternativa viável no tratamento da DA.

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares no cuidado. Em relação ao tratamento farmacológico, várias substâncias psicoativas têm sido utilizadas para preservar a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente, que é chamado tratamento sintomático. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o

tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas estabilização ou melhora temporária do paciente e não uma cura definitiva (LIMA, 2008).

Na Figura 1, consta um esquema que representa a interação da família e o paciente acometido com a DA e as variáveis que afetam o tratamento da doença. Nos últimos anos vem sendo concedida importante atenção ao envelhecimento e ao aumento da expectativa de vida da população, no âmbito das políticas públicas de saúde, o envelhecimento constitui-se de um processo biológico e progressivo que se caracteriza por modificações morfológicas, funcionais e bioquímicas e que causam alteração no processamento de fármacos, como as transformações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Dentre as várias comorbidades que afetam a população idosa encontra-se a DA, que constitui-se uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento, clinicamente caracterizada por meio do estabelecimento de déficits cognitivos e o comprometimento da memória recente.

Diversos sintomas paralelos costumam, também, associar-se à doença, incluindo o humor depressivo, a diminuição de prazer aos contatos sociais ou usuais, o isolamento ou retraimento social, alterações de apetite e do ciclo vigília-sono, alterações psicomotoras, irritabilidade, fadiga, sentimentos de inutilidade, desesperança ou culpa excessiva e inapropriada e pensamentos recorrentes de morte.

Diante do exposto, entende-se que pacientes com doença de Alzheimer possuem vários fatores de risco, como a alteração da memória, da funcionalidade, dentre outros, que influenciam e comprometem, conseqüentemente, a adesão medicamentosa.

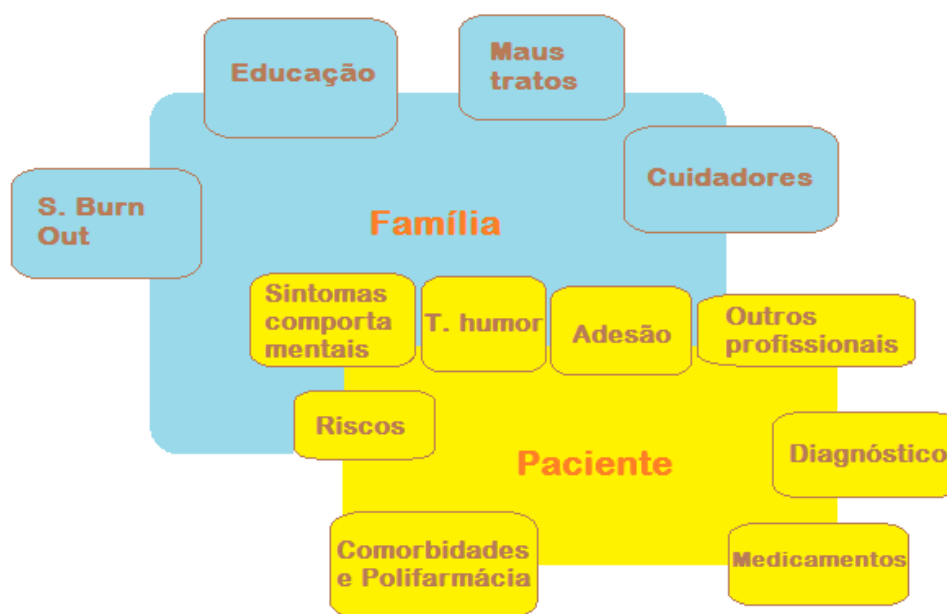


Figura 1 – Tratamento da DA, variáveis importantes no tratamento

A adesão medicamentosa é definida como adesão do tratamento ao grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa em relação às orientações do

médico ou de outro profissional de saúde, requerendo uma relação colaborativa entre as partes.

A adesão ao tratamento prescrito é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde, visto que a não adesão aos medicamentos prescritos aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de complicações desnecessárias, o que conduz a um maior gasto pelo sistema de saúde devido ao também superior número de consultas e de internações hospitalares, como também eleva a prevalência de incapacidade e morte prematura.

O baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se um problema de saúde pública relevante e que merece ser estudado com maior profundidade. Em pacientes geriátricos, o uso de medicamentos leva com freqüência ao surgimento de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), dentre eles citam-se as interações medicamentosas, que exigem estratégias de prevenção da morbi-mortalidade relacionada a esses produtos.

As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos, implica no aumento do consumo de medicamentos, conseqüentemente associado à polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência, todavia, estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade.

O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às interações medicamentosas, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa e o risco de reações adversas. Portanto, é de grande importância avaliar e divulgar a adesão e as interações medicamentosas com as medicações utilizadas na terapia de pacientes com doença de Alzheimer.

Dessa forma atualmente são inexistentes os tratamentos que curem, previnam ou mesmo interrompam a progressão da DA. Os fármacos até agora aprovados pela ANVISA proporcionam apenas uma melhoria na qualidade de vida dos portadores da doença, reduzindo apenas a progressão da doença e tendo como objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, melhorar o comportamento e a realização das atividades diárias (BOTTINO et al., 2002; BRASIL, 2010).

3 | AVANÇOS NA TERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O arsenal farmacológico disponível para DA é sintomático e não altera a evolução da doença subjacente, tendo em vista que o Alzheimer é uma doença crônica, neurodegenerativa e irreversível. Existem duas principais classes de medicamentos para a DA, a mais utilizada é representada pelos medicamentos

anticolinesterásicos, (dentre eles a Donepezila, a Rivastigmina e a Galantamina) e a outra é representada pelo antagonista dependente de voltagem dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que tem como principal representante a Memantina (NEVES, 2011) (Quadro 1).

Princípio ativo	Nomes comerciais	Apresentações medicamentosas	Posologia diária
Donepezila	Aricept, Eranz	5 mg, 10 mg	Dose única (1x/dia)
Rivastigmina	Exelon, Tigma	1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg	2 x/dia (manhã e noite)
Galantamina	Coglive, Reminyl	8 mg, 16 mg e 24 mg	1x/dia (manhã)
Memantina	Heimer, Alois,	10 mg e 20 mg	2x/dia

Quadro 1 – Esquema ilustrativo das terapias farmacológicas para doença de Alzheimer.

Os medicamentos da classe dos anticolinesterásicos são padronizados através da Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013, que aprova e atualiza Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) respectivamente, para distribuição gratuita através do SUS, totalizando 9 apresentações farmacêuticas disponíveis para a disponibilização e acesso aos pacientes com doença de Alzheimer em estágio leve ou moderado, e de acordo com a Classificação Internacional da Doença (CID), o estágio grave (CDR=3) não é incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT para Doença de Alzheimer (BRASIL, 2017).

Os inibidores da colinesterase, as estruturas estão mostradas na Figura 2, são apenas drogas que mostraram melhorias significativas no processo cognitivo de pacientes acometidos com DA, diminuindo os sintomas e melhorando a função colinérgica nas sinapses neuronais (ALMEIDA, 2011). O uso de anticolinesterásicos, apesar de não impedir a progressão da doença, gera melhora das manifestações clínicas dos pacientes com DA, em especial na esfera cognitiva. Essa classe de drogas age como inibidores de colinesterase (acetilcolinesterase - AChE e butirilcolinesterase - BChE), que são enzimas responsáveis pela degradação do neurotransmissor Acetilcolina (ACh) nas sinapses, após a transmissão do impulso nervoso. Portanto, ao agirem dessa forma, os inibidores da colinesterase aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, reduzindo os sintomas da DA. Nesse panorama, muitos estudos têm sido realizados objetivando descobrir novos fármacos que atuam no combate dessa patogenicidade. No entanto, até o momento, apenas quatro drogas foram realmente aprovadas pelas agências reguladoras, que são: Tacrina (Fig. 2a), Galantamina (Fig. 2b), Rivastigmina (Fig. 2c) e Donepezila (Fig. 2d) (ALMEIDA, 2011).

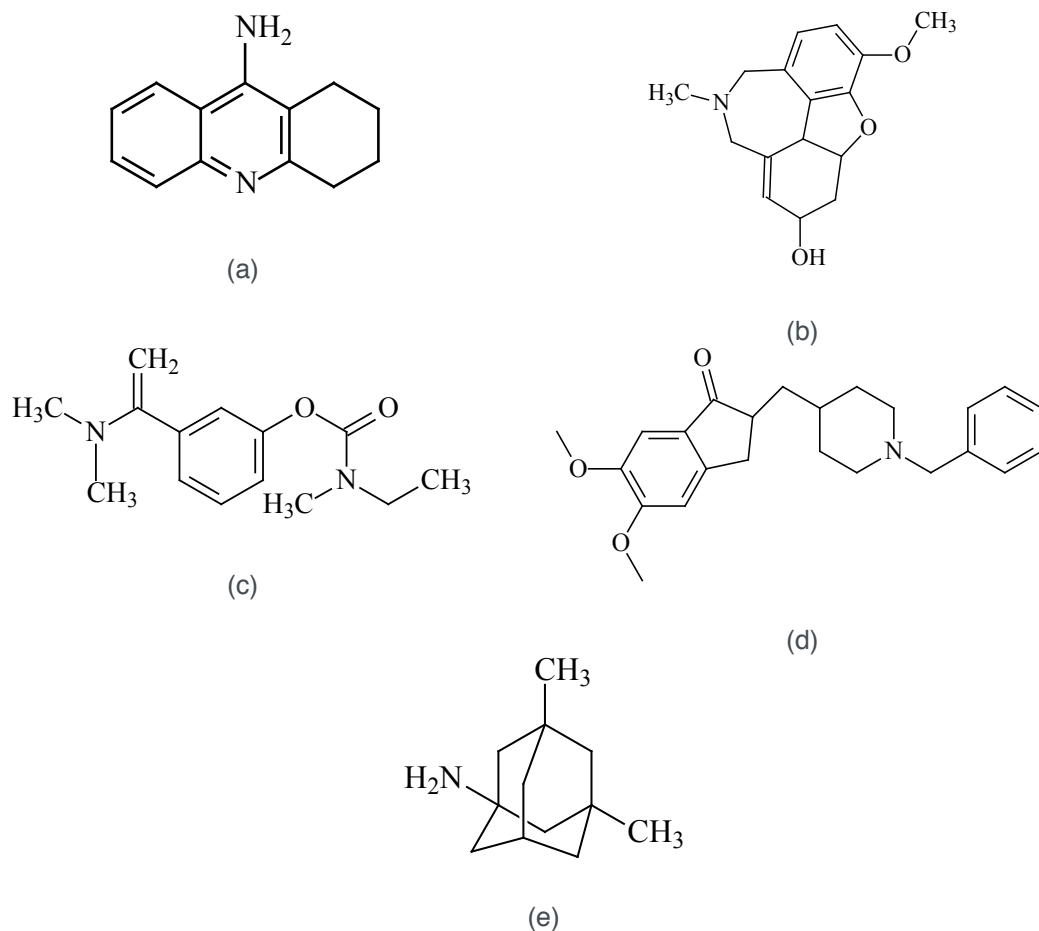


Figura 2– Drogas aprovadas pela FDA para o tratamento da DA, (a) tacrina, (b) galantamina, (c) rivastigmina, (d) donepezila e (e) memantina.

A tacrina foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da DA. É considerado um inibidor reversível não seletivo e da acetilcolinesterase (AChE), que tem uma eficácia dependente da dose, meia-vida curta e alta incidência de efeitos adversos e hepatotoxicidade (ENGELHARDT et al., 2005).

A galantamina é um alcalóide extraído de várias espécies da família de Amaryllidaceae, acidentalmente descoberto em 1950. É um produto seletivo, competitivo e inibidor reversível da AChE de longa atuação. Devido a essas propriedades esta droga é considerada a mais efetiva no tratamento da DA, com poucas limitações (INGKANINAN et al., 2001). Contém ação moduladora sobre os receptores nicotínicos e baixa hepatotoxicidade. No entanto, sua associação com outras drogas requer cautela já que seu metabolismo usa o sistema do citocromo P450. Este medicamento só foi aprovado em 2001 para o tratamento da DA, mas foi usado ao longo dos anos para vários distúrbios neurológicos (ENGELHARDT et al., 2005; NASCIMENTO, 2009).

A rivastigmina, um fármaco derivado da fisostigmina, é um inibidor pseudo-seletivo irreversível da AChE e BChE. Esta droga mostra boa atividade e tolerância em pacientes com DA e não envolvem o sistema do citocromo P450 em seu metabolismo, reduzindo a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas, melhorando cognição e gerando efeitos neuroprotetores (SUGIMOTO et al., 2002; ENGELHARDT et al., 2005). Esse fármaco tem o inconveniente de apresentar efeitos colaterais

indesejáveis, como: náusea, vômito, diarreia, perda de apetite, tontura e tremor (FEITOSA, 2015).

A donepezila é um medicamento da família da N-benzil-piperidina; foi desenvolvido, sintetizado e avaliado por uma indústria farmacêutica japonesa, e foi aprovado em 1996 para uso no tratamento da DA. É um inibidor reversível não seletivo altamente competitivo da AChE, não apresenta efeitos adversos e melhora significativamente os sintomas da DA (ABIB et al., 2013). No entanto, usando o sistema do citocromo P450 em seu metabolismo, surge a desenvolvimento de interações medicamentosas com outras drogas, para que sua combinação seja cautelosa (ENGELHARDT et al., 2005).

Outra classe de medicamentos muito utilizada no curso da DA são os antagonistas dos receptores NMDA, que possuem como único representante a memantina (Fig. 3), porém este medicamento não era padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais- RENAME para o fornecimento gratuito através do SUS, sendo mais utilizado em quadros de demência avançada; ela já foi incorporada e já está sendo fornecida pelo Ministério da Saúde. A memantina possui uma vasta utilização em pacientes em estado grave de demência, usados concomitante ou não com os medicamentos anticolinesterásicos (BRASIL, 2017).

Existe ainda outro esquema farmacológico que inclui a rivastigmina na forma transdérmica, que já foi incorporado ao SUS, já está sendo fornecida pelo Ministério da Saúde, com proposta de fornecimento que seria para o início de 2018. A demora para a adição desse medicamento no PCDT de DA tem contribuído bastante para o aumento das solicitações via demandas judiciais, agregando ainda mais custos financeiros para o SUS em suas diversas instâncias de governo (NICE, 2011).

A terapia mais utilizada para tratar a DA são os fármacos anticolinesterásicos. Tal fato é comprovado através de estudos que avaliaram os benefícios desses medicamentos no desempenho em testes cognitivos e de memória como o MEEM, no qual pacientes em tratamento para DA por 6 meses apresentaram melhora de 1,4 pontos quando comparados com aqueles em uso do placebo. Além desse resultado, escalas que examinaram atividades da vida diária e alterações comportamentais mostraram resultados favoráveis com uso dos anticolinesterásicos, causando diminuição da progressão da perda cognitiva e aumento do fluxo sanguíneo regional cerebral, principalmente no lobo frontal (BIRKS, 2006; SHIMIZU et al., 2015).

Na figura 3 demonstra-se a interação de inibidores da AChE com dois de seus sítios ativos catalíticos

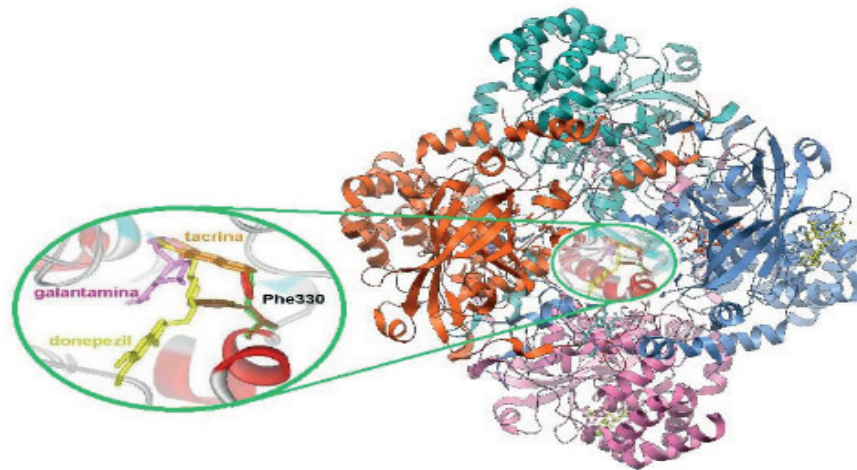


Figura 3 – Interação de inibidores da AChE com dois de seus sítios ativos catalíticos

Grandes esforços têm sido realizados para a compreensão e tratamento da DA; entretanto, a terapia atual está longe de ser satisfatória. De fato, embora o tratamento realizado através da administração de inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) tenha consistentemente demonstrado eficácia sintomática e redução na progressão da patologia, esses medicamentos produziram algum tipo de melhora em aproximadamente 30-40% dos pacientes portadores da doença de Alzheimer leve a moderada em estudos citados por Sereniki e Vital (2008).

4 | O USO DA CAFEÍNA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Muitas pesquisas recentes têm relacionado o uso de compostos provenientes de produtos naturais na terapia da DA, a cafeína (1,3,7-trimetilxantina), por exemplo, é o alcalóide mais consumido no mundo, sendo a maior parte da cafeína consumida proveniente do café e chocolate. Algumas propriedades como sua característica hidrofóbica faz com que essa molécula tenha passagem favorecida pelo organismo, não havendo restrição de acesso ao SNC pela barreira hematoencefálica.

O antagonismo exercido pela cafeína sobre os receptores de adenosina A1 e A2A é o mecanismo pelo qual a cafeína promove seus efeitos estimulantes no SNC. As concentrações de cafeína obtidas após uma única xícara de café ou chá variam de 1 a 10 μM e são suficientes para promover bloqueio significativo desses receptores (FREDHOLM et al., 1999).

Alguns estudos confirmam a ideia de que a cafeína pode ser empregada na prevenção de patologias associadas ao comprometimento cognitivo demonstrando uma relação inversa entre consumo de cafeína e o comprometimento da memória associado ao envelhecimento e à Doença de Alzheimer (RITCHIE ET AL., 2007; VAN GELDER et al., 2007; ESKELINEN et al., 2009; GELBER et al., 2011).

O efeito benéfico da cafeína na DA também é suportado por estudos em roedores. O tratamento com cafeína na água durante 12 dias associado a uma única

injeção intraperitoneal de cafeína 30 minutos antes da administração i.c.v. do peptídeo $\alpha\beta$ preveniu o comprometimento da memória nas tarefas de esquiiva inibitória e labirinto em Y nos roedores (DALL'IGNA et al, 2007).

O efeito benéfico da cafeína sobre a memória também já foi relatado em roedores idosos (COSTA et al., 2008; LEITE et al., 2011; VILA-LUNA et al., 2012; ARENDASH, et al, 2006). Em camundongos, a cafeína e antagonistas dos receptores de adenosina preveniram o acúmulo do peptídeo β -amiloide dentro e ao redor dos vasos sanguíneos cerebrais – condição que, se não tratada, resulta em déficit cognitivo (CUPINO E ZABEL, 2013; GAHR et al., 2013).

É importante salientar que o efeito benéfico da cafeína sobre a memória e o potencial efeito neuroprotetor obtido pelo o consumo regular de cafeína têm sido atribuído ao antagonismo dos receptores A2A (CUNHA E AGOSTINHO, 2010; FERRÉ, 2008; FREDHOLM et al., 2005). Dessa forma, o antagonismo dos receptores A2A mimetiza o efeito da cafeína sobre a preservação da memória, conforme observado por estudos utilizando roedores idosos (PREDIGER et al., 2005; LEITE et al., 2011) e modelos animais de DA (CANAS et al., 2009; DALL'IGNA et al, 2007; CUNHA et al., 2008).

Um estudo recente, de grande relevância, demonstrou que a deleção genética dos receptores A2A ou a administração oral de antagonistas A2A promoveu proteção em camundongos THY-Tau22 (LAURENT et al., 2014). Esses camundongos apresentam hiperfosforilação da proteína tau e, nesse estudo, a manipulação do receptor A2A resultou em proteção contra o comprometimento da memória espacial, além de promover a plasticidade hipocampal e redução da hiperfosforilação da proteína tau.

Como pode ser visto, a cafeína pode ser uma grande aliada no tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA, é importante o estudo da cafeína sobre outras doenças relacionadas, pois é um produto bastante consumido pela população, além disso, é necessário cada vez mais o incentivo a pesquisa de novos compostos.

5 | USO DE NANOTECNOLOGIA COMO FERRAMENTA NA TERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Os avanços recentes do uso de nanotecnologias têm si mostrado, cada vez mais, uma importante ferramenta na neurologia. As nanopartículas que podem ser de origem lipídicas, poliméricas, inorgânicas e de outras matrizes constituintes são avaliadas para entrega controlada de fármacos em condições distintas (MILITÃO; BARROS, 2017). As nanopartículas que proporcionam elevada especificidade para células endoteliais, localizadas em capilares cerebrais, podem colaborar tanto para o diagnóstico precoce quanto para o tratamento da DA. As moléculas que apresentam a capacidade de extrapolar a barreira hemato-encefálica podem ser modificadas para liberar de forma controlada fármacos na terapia de doenças como na DA (BRAMBILLA

et al., 2011; SILVA, 2010).

Segundo Brambilla e colaboradores (2011) as nanopartículas podem ser liberadas no organismo, a partir de diferentes vias de administração, contudo, a via oral indica o provável aumento da biodisponibilidade de fármacos usados na terapia da DA, aumentando de forma significativa os resultados positivos.

Dentre os compostos estudados, nanopartículas de ferro magnético, já tiveram sua utilização aprovada, como contraste em ressonância magnética, nos EUA, devido sua grande área superficial, sua baixa toxicidade e potencial magnético. Da mesma forma, moléculas monocristalinas de ferro associadas ao manitol (um tipo de açúcar), mostraram-se capazes de reconhecer placas de APP, em um estudo utilizando ratos transgênicos. Inibidores da acetilcolinesterase, tioflavina T e nanopartículas de ouro também obtiveram notória força, em estudos que visam o desenvolvimento de tratamentos eficazes e rápidos no diagnóstico em DA (VRIES et al., 2005; WADGHIRI et al., 2003; BRAMBILLA et al., 2011).

Por outro lado, pesquisadores tentam desenvolver a terapia celular mediada pela utilização de células-tronco que devido a seu alto potencial terapêutico, podem reverter os prejuízos cerebrais desencadeados pela doença. A excitação de células pluripotentes já existentes no tecido nervoso, através de fatores de crescimento, propiciando à migração dessas para locais-alvo afetados, ou mesmo, a inoculação de células-tronco exógenas obtidas por culturas, são as principais formas de estudos atuais para a implantação dessa técnica. Nesse caso, é necessário um total entendimento da participação e contribuição da neurogênese, em indivíduos adultos, e do papel das células estaminais neuronais, promovendo assim, novas expectativas de bons resultados na busca de tratamentos eficientes contra a DA (TAUPIN, 2009; TAUPIN, 2012).

Outras tentativas incluem a obtenção de diagnóstico precoce, por meio de marcadores biológicos que apresentem grande sensibilidade e especificidade, para conseguir se detectarem alterações características da doença, nos períodos iniciais da patogênese. Inúmeras moléculas biomarcadoras estão sendo desenvolvidas e testadas, para assim, efetivarem a rapidez e promoverem a melhoria de vida dos pacientes acometidos com a DA (RINGMAN et al., 2012; HUMPEL, 2011).

6 | IMUNOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER

A imunoterapia, é um tipo de tratamento que fortalece o sistema imunológico do organismo fazendo com que o corpo possa ser capaz de combater varios causadores de doenças como vírus, bactérias e até mesmo o câncer e doenças neurodegenerativas. A imunoterapia é uma estratégia de tratamento promissora para a doença de Alzheimer, que utiliza anticorpos que estimulam o sistema imunitário a remover porções da proteína β -amiloide que se acumula no cérebro. Pode ser um fator importante no desenvolvimento dos efeitos neurodegenerativos da doença de Alzheimer.

Em um estudo realizado por Sevigny (2016) e colaboradores foi descrito o desenvolvimento de anticorpos baseada em uma abordagem imunoterapêutica por uma seleção de clones de células B desencadeados por neo-epitopos presentes em agregados patológicos $\alpha\beta$. O rastreamento de células B de memória humana para reatividade contra agregados de A β levou a clonagem molecular, sequenciação e expressão recombinante de aducanumab (BIIB037), um anticorpo monoclonal humano que reage seletivamente com agregados A β , incluindo oligômeros solúveis e fibrilhas insolúveis. Em estudos pré-clínicos, observou-se que um análogo do aducanumabe é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, engajar seu alvo e remover A β de cérebros de camundongos transgênicos portadores de placa. Esses resultados levaram ao início dos ensaios clínicos (FERRERO, J. et al. 2016).

Foram obtidos os resultados provisórios de um estudo randomizado controlado por placebo, projetado para investigar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de infusões mensais de aducanumabe em pacientes com prodrófia ou DA leve com patologia cerebral de A β confirmada por imagiologia molecular de tomografia por emissão de positrões (PET). Juntos, os dados apóiam o desenvolvimento adicional de aducanumabe como uma terapia modificadora da doença, que remove A β , para DA.

No estudo, 165 pacientes foram randomizados e tratados entre outubro de 2012 e janeiro de 2014 em 33 locais nos Estados Unidos. Para os pacientes com um diagnóstico clínico de prodromal ou DA leve foram dadas infusões intravenosas de placebo ou mensais aducanumab em doses de 1, 3, 6 ou 10 mg kg⁻¹ durante um ano. Destes pacientes, 125 completaram e 40 descontinuaram o tratamento, mais comumente devido a eventos adversos (20 pacientes) e retirada do consentimento (14 pacientes): 25% do grupo placebo interrompeu comparado com 23%, 19%, 17% e 38 % dos grupos de dose de 1, 3, 6 e 10 mg kg⁻¹ de aducanumab, respectivamente. As características basais, incluindo medidas cognitivas, foram geralmente bem equilibradas entre os grupos, embora o grupo de dose de 1 mg/kg⁻¹ incluísse uma proporção maior de pacientes com DA leve, e os grupos de tratamento com aducanumabe tendessem a ter uma maior avaliação de Demência Clínica.

O estudo mostrou que o aducanumab penetra no cérebro e diminui a A β em pacientes com DA de maneira dependente do tempo e da dose. Dentro de 54 semanas de tratamento, 3, 6 e 10 mg/kg⁻¹ de doses de aducanumab diminuíram significativamente o índice de captação do valor padrão de consumo (SUVR) de amilóide PET. Os pacientes que receberam placebo não mostraram virtualmente nenhuma mudança em suas pontuações compostas médias de PET e SUVR durante um ano, indicando que a patologia A β já havia atingido uma assíntota de acumulação. Considerando que pode ter levado até 20 anos para o A β se acumular nos níveis desses pacientes na entrada do estudo (LIM et al., 2014), a cinética observada de remoção do A β dentro de um período de 12 meses parece encorajadora para um

tratamento modificador da doença para pacientes com Alzheimer. Análises regionais pré-especificadas de mudanças no SUVR demonstraram reduções dependentes da dose estatisticamente significativas em todas as regiões do cérebro, exceto para a ponte e a substância branca subcortical, duas áreas nas quais não se espera que as placas de A β se acumulem.

O início do estudo e seus resultados são apoiados por extensos dados pré-clínicos. A detecção nas placas parenquimatais de A β após uma única administração sistêmica confirmou que o aducanumab penetra no cérebro numa extensão suficiente para permitir a acumulação nas placas A β . Isso é consistente com descobertas anteriores que mostram que, na presença de deposição significativa de A β , os anticorpos de ligação à placa podem ser detectados ligados ao alvo por um período prolongado (BOHRMANN, et al. 2012; WANG, et al. 2011).

Em camundongos transgênicos, o aducanumabe se ligou preferencialmente ao A β parenquimatoso sobre os depósitos A β vasculares, consistente com a falta de efeito no A β vascular após administração crônica. O efeito das terapias com anticorpo anti-A β no compartimento vascular de A β pode estar relacionado a micro-hemorragias ou edema em camundongos transgênicos e pode estar relacionado a ensaios clínicos (BOCHE, et al. 2008).

Os dados clínicos e pré-clínicos suportam o desenvolvimento continuado do aducanumab como tratamento modificador da doença para DA. Os resultados do estudo clínico fornecem um suporte robusto à hipótese biológica de que o tratamento com aducanumab reduz as placas cerebrais de A β e, mais importante, a hipótese clínica de que a redução da placa A β confere benefício clínico. Isto concorda com os dados pré-clínicos que demonstram a penetração no cérebro, o envolvimento do alvo e a depuração dose-dependente das placas A β em ratos.

7 | TERAPIAS COMPLEMENTARES APLICADAS AOS PORTADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Em relação ao tratamento farmacológico da DA, diversos pesquisadores afirmam categoricamente que, além das terapias já descritas neste capítulo, existem outras abordagens que podem contribuir no processo de estabilização da doença, como o uso de antiinflamatórios, antioxidantes, reposição estrogênica e vacina, entre outros (ROCHA et al., 2011; MOSER, 2011).

Os agentes antiinflamatórios agem reduzindo a resposta inflamatória no tecido cerebral. Enquanto que os antioxidantes previnem a formação de radicais livres, reduzindo o estresse oxidativo nas células e, assim, auxiliando no tratamento da DA, exercendo um provável efeito neuroprotetor. Da mesma forma, a terapia de reposição de estrogênio também atua através de mecanismos neuroprotetores na prevenção da DA. Os estrogênios exercem efeitos sobre vários receptores da superfície neuronal,

promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo no cérebro. Além disso, há casos de estrogênio reduzindo a neurotoxicidade promovida por beta-amilóide (GRIMES; OPE, 2001). Em relação à vacina anti-Alzheimer AT-1792, ela foi desenvolvida para atuar diretamente nas placas amilóides, entretanto, mostrou efeitos adversos significativos que levaram à descontinuação de seu uso (WANG et al., 2011).

Outras terapias complementares envolvem ações empregadas pelo Ministério da saúde do Brasil no tratamento da DA em suas diferentes fases. No Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 118 (2014), por exemplo, foi testado o Souvenaid (figura 5) para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve. A suplementação com Souvenaid foi avaliada por três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, conduzidos pela empresa fabricante. O estudo provade-conceito SOUVENIR I avaliou pacientes virgens de tratamento, com pacientes nas fases leve a moderada (MEEM), com suplementação por 12 semanas. Os desfechos primários foram: alterações na Escala de Memória de Wechsler (Wechsler Memory Scale Revised – WMS-r) e na subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer e Doenças Associadas (Alzheimer’s Disease and Associated Disorders - ADAS-cog) em 12 semanas. Foram observados 40% de melhora de memória em relação à recordação verbal tardia ($p=0.026$) no grupo tratado. Pacientes com DA na fase mais leve (MEEM 24 – 26) apresentaram melhora também na recordação verbal imediata. O teste ADAS-cog, considerado padrão-ouro, não apresentou diferença estatisticamente significativa. Os benefícios não foram mantidos após o período de extensão aberta de 12 semanas.

A continuação das pesquisas sobre a eficácia e tolerabilidade de Souvenaid ocorreu com o estudo SOUVENIR II pela empresa fabricante. O objetivo foi avaliar os efeitos na memória de pacientes acima de 50 anos com Doença de Alzheimer na fase leve (MEEM ≥ 20), não iniciados na farmacoterapia, em 24 semanas de suplementação.

O estudo SOUVENIR II avaliou pacientes com MEEM médio de 25 em suplementação com Souvenaid por 24 semanas. Os grupos apresentaram trajetória de evolução diferente em relação ao score-z de memória, mas sem diferença ao final do acompanhamento. O estudo S-Connect, publicado após a submissão para incorporação, avaliou pacientes com MEEM médio de 19,5 e em tratamento farmacológico estável. Não foi observada diferença entre os grupos após 24 semanas de suplementação com Souvenaid em nenhum dos testes. Todos os estudos apresentaram adesão superior a 90% e não foram identificados eventos adversos graves relacionados ao produto.

Assim, estima-se que em relação ao mecanismo de ação apresentado pelo empresa Danone, envolve a combinação de nutrientes presentes neutraliza a perda sináptica, estimulando a formação das membranas dos neurônios, reduzindo assim o processo patológico relacionados à Doença de Alzheimer. Precursores nutricionais e cofatores agem em conjunto para apoiar a formação da membrana neuronal, mantendo

sua função, partindo-se disso, foi possível observar uma melhora da memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve.

Pode-se considerar, então, que a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Souvenaid para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase leve é baseada em ensaios clínicos controlados por placebo conduzidos pela empresa fabricante. As evidências de eficácia de Souvenaid apresentadas consideradas fracas ou inexistentes e de questionável relevância clínica, sem alterações no curso natural da doença. Além disso, o tempo de seguimento dos estudos foi insuficiente para avaliar a melhora dos pacientes (até 24 semanas) e os poucos benefícios adquiridos durante os estudos não foram mantidos ao final deles. Adicionalmente, os custos e utilidades inseridos na avaliação econômica e de impacto orçamentário possuem alto grau de incerteza.



Figura 5 –SOUVENAID produzido pela danone

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até a presente data os inibidores da acetilcolinesterase utilizados no tratamento são os únicos fármacos que demonstraram melhorias significativas nas funções cognitivas dos pacientes portadores da doença de Alzheimer. Apesar da eficácia comprovada desses inibidores, um portador de DA, mesmo enquanto está sendo tratado, é continuamente submetido à degeneração progressiva do tecido neuronal. Por essa razão, outras vias bioquímicas associadas à fisiopatologia da DA têm sido exploradas como alternativas para o tratamento dessa doença.

A falta de tratamentos eficazes para a DA decorre principalmente da compreensão incompleta das causas da doença, ou seja, decorre do caráter multifatorial do mecanismo patogênico da DA dificulta o desenvolvimento de drogas totalmente eficazes para sua terapia. Atualmente, existem várias hipóteses que explicam os mecanismos precoces da patogênese da DA. Os últimos anos testemunharam um crescimento de pesquisa sem precedentes na área de nanotecnologia, que usa métodos moleculares e macromoleculares para criar produtos em dimensões em microescala (nanoescala).

Como a patologia da DA é praticamente irreversível, as aplicações de tratamentos que modificam a doença podem ser bem-sucedidas apenas se o diagnóstico precoce da DA estiver disponível.

Assim, vários pesquisadores continuam na busca incessante por novos medicamentos candidatos ao tratamento da DA. Contudo, todos os fármacos disponíveis até o momento no mercado agem apenas sobre os sintomas, o que significa que esses tratamentos são muitas vezes considerados insatisfatórios em vista de uma estabilização permanente da doença após o diagnóstico. Além disso, a manutenção do tratamento do próprio paciente ou do cuidador é muitas vezes difícil, uma vez que esse tipo de doença geralmente requer combinações de medicamentos para alcançar melhores resultados clínicos. É nesse aspecto que o diagnóstico precoce facilita a manutenção da memória e das funções cognitivas desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABIB, E.; DUARTE, L. F.; PEREIRA, R.; LEMES, A. B.; MORAIS, D. C.; LIMA, L. G.; SAVIO, D.; PENGO, S. **Study of relative bioavailability/bioequivalence of two formulations of donepezil hydrochloride in healthy volunteers for both sexes**. RMB, v. 70, n. 1/2, p. 31-35, 2013.
- ALMEIDA, J. R. **Molecular modeling studies and structureactivity relationships of acetylcholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease**. Dissertation, Sao Paulo University: Ribeirao Preto, 2011.
- ARENDASH, G. W. et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain β -amyloid production. *Neuroscience*. v. 142, p. 941-952, 2006.
- BIRD, T. D. **Doença de Alzheimer e outras demências primárias**. In: HARRISON, Tinsley R. *Medicina Interna Volume II*. Rio de Janeiro: Mc Graw, 1998.
- BIRKS, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD005593, 2006.
- BOTTINO, C. M. C.; CARVALHO, I. A. M.; ALVAREZ, A. M. M. A.; AVILA, R.; ZUKAUSKAS, P. R. et al. **Reabilitação cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer. Relato de trabalho em equipe multidisciplinar**. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 60, n.1, p. 70-79, 2002.
- BRAMBILLA, D.; DROUMAGUET, B. L.; NICOLAS, J.; HASHEMI, S. H.; WU, L.; MOGHIMI, M.; COUVREUR, P.; ANDRIEUX, K. **Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues**. *Nanomedicine*, v. 7, p. 521-540, 2011.
- BRASIL, 2017. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Memantina para Doença de Alzheimer**. Relatório de Recomendação. Julho 2017.
- CANAS, P. M. et al. Modification upon aging of the density of presynaptic modulation systems in the hippocampus. **Neurobiol. Aging**. 2009; 30, 1877-1884.
- CURRAIS, A.; CHIRUTA, C.; GOUJON, S. M.; COSTA, G.; SANTOS, T.; BATISTA, M. T.; PAIVA, J.; DO CÉU MADUREIRA, M.; MAHER, P. Screening and identification of neuroprotective compounds relevant to Alzheimer's disease from medicinal plants of S. Tomé e Príncipe. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 1, p. 830-840, 2014.

- CUNHA R. A., AGOSTINHO, P. M. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. **J. Alzheimer Dis.** 2010; 20 Suppl 1: S95-116.
- COSTA, M.S., et al. Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tirosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience.* 2008; 153: 1071-1078.
- CUPINO, T. L., ZABEL, M. K. **Cerebral amyloid angiopathy.** *Transl Stroke Res.* 2013 Nov19.
- DALL'IGNA, O. P. et al. Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35) – induced cognitive deficits in mice. **Exp Neurol.** 2007; 203: 241-245.
- ENGELHARDT, E.; BRUCKI, S. M. T.; CAVALCANTI, J. L. S.; FORLENZA, O. V.; LAKS, J.; VALE, F. A. C. **Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian academy of neurology.** *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.
- FEITOSA, C. M. **Plantas medicinais e a doença de Alzheimer.** Editora Átomo &Alinea 2015.
- FERRÉ, S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. **J Neurochem,** v. 105, p. 1067-1079. 2008.
- Ferrero, J. et al. **First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2016.
- FREDHOLM BB, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacol Rev.** 1999; 51:83-133.
- GAHR M., et al., Cerebral amyloid angiopathy – a disease with implications for neurology and psychiatry. **Brain Res.** 2013; 26(1519): 19-30
- GELBER, R. P. et al. Coffe intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. **J Alzheimers Dis.** 2011; 23:607-615.
- GRIMES, C. A.; JOPE, R. S. **The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 beta in cellular signaling.** *Prog. Neurobiol.*, v. 65, n. 4, p. 391-426, 2001.
- HUMPEL, C. **Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease.** *Trend in Biotechnology,* v. 29, p. 26-32, 2011.
- INGKANINAN, K.; BES, C. M.; VAN DER HEIJDEN, R.; HOFTE, A. J. P.; KARABATAK, B.; IRTH, H.; RHEE, I. K.; VAN DE MEENT, M.; INGKANINAN, K.; VERPOORTE, R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography A.** 915, p. 217-223, 2001.
- LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico Da Doença de Alzheimer – Artigo de Revisão. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto,** v. 7, n. 1, Jan/jun 2008.
- LEITE, M. R. Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. **Exp Gerontol.** 2011; 46: 309-315.
- MACHADO, J. C. B. Doença de Alzheimer. In: FREITAS, Elizabete V. [et al]. **Tratado de Geriatria e Gerontologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- MILITÃO, A. O.; BARROS, A. M. S. Doença de Alzheimer: genética e novos avanços. **Temas em saúde,** v. 17, n. 1, p. 262-280, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Souvenaid® para melhora de memória em pacientes com Doença de Alzheimer na fase Leve**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 118. Fevereiro de 2014

MOSER, D. A. **Alzheimer's disease in the first phase: contributions of psycholinguistics**. Thesis, Federal University of Santa Catarina: Florianópolis, 2011.

NASCIMENTO, E. C. M. **Theoretical determination of properties relevant for the activity of acetylcholinesterase inhibitor**. Brasilia University: Brasilia, DF, 2009.

NEVES, A, C, F. **Contexto social e os aspectos comportamentais associados aos cuidadores e suas interferências na adesão medicamentosa do doente de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 126 p, 2011.

NICE. **Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease**. National Institute for Health and Care Excellence. London, 2011. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta217>> Acesso em: 12/10/2017.

PREDIGER, R. D. et al. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A 1 and A2A receptors . **Neurobiol Aging**. 2005; 26: 957-964.

RINGMAN, J. M.; COPPOLA, G.; ELASHOFF, D.; RODRIGUEZ-AGUDELO, Y.; MEDINA, L. D.; GYLYS, K.; CUMMINGS, J. L.; COLE, G. M. **Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease**. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 33, n. 1, p. 1-5, 2012.

RITCHIE, K. et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). **Neurology**, v.69, p.536–545, 2007.

ROCHA, M. D.; VIEGAS, F. P.; CAMPOS, H. C.; NICASTRO, P. C.; FOSSALUZZA, P. C.; FRAGA, C. A.; BARREIRO, E. J.; VIEGAS, C. Jr. **The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease**. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, v. 10, n. 2, p. 251-270, 2011.

SEVIGNY, J.; CHIAO, PING.; BUSSIÈRE, T.; WEINREB, P. et. al. **The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease**. *Nature*. v. 537. September. 2016.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria**, RS, v. 30, n.1 Supl, 2008.

SILVA, G. A. **Nanotechnologies applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central of nervous system**. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1199, p. 221-230, 2010.

SHIMIZU, S. et al. **Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial**. In: *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, v. 5, n. 1, p. 135-46, 2015.

SUGIMOTO, H.; OGURA, H.; ARAI, Y.; LIMURA, Y.; YAMANISHI, Y. Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Jpn. J. Pharmacol.*, v. 89, n. 1, p. 7-20, 2002.

TAUPIN, P. **Adult Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Therapies**. *Stem Cell Biology and*

Regenerative Medicine, p. 383-393, 2012.

TAUPIN, P. **Adult Neurogenesis, Neural Stem Cells and Alzheimer's Disease: Developments, Limitations, Problems and Promises.** Current Alzheimer Research, v. 6, p. 461-470, 2009.

TEIPEL, S. J.; CAVEDO, E.; GROTHE, M. J.; LISTA, S.; GALLUZZI, S.; COLLIOT, O.; CHUPIN, M.; BAKARDJIAN, H.; DORMONT, D.; DUBOIS, B.; HAMPEL, H. **Predictors of cognitive decline and treatment response in a clinical trial on suspected prodromal Alzheimer's disease.** Neuropharmacology, v. 108, p. 128-135, 2016.

VILA-LUNA, et al. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in cal hoppelcampal neurons. **Neuroscience.** v. 202, p. 384-395, 2012.

VRIES, I. J.; LESTERHUIS, W. J.; BARENTSZ, J. O.; VERDIJK, P. VAN KRIEKEN, J. H.; BOERMAN, O. C.; OYEN, W. J. G.; BONENKAMP, J. J.; BOEZEMAN, J. B.; ADEMA, G. J.; BULTE, J. W. M.; SCHEENEN, T. W. J.; CORNELIS PUNT, J. A. HEERSCHAP, A; FIGDOR, C. G. Boerman OC, et al. **Magnetic resonance tracking of dendritic cells in melanoma patients for monitoring of cellular therapy.** Nature biotechnology, v. 23, p. 1407-1413, 2005.

YAHIAOUI, S.; HAMIDOUCHE, K.; BALLANDONNE, C.; DAVIS, A.; DE OLIVEIRA, SANTOS, J. S.; FRERET, T.; BOULOUARD, M.; ROCHAIS, C.; DALLEMAGNE, P. **Design, synthesis, and pharmacological evaluation of multitarget-directed ligands with both serotonergic subtype 4 receptor (5-HT₄R) partial agonist and 5-HT₆R antagonist activities, as potential treatment of Alzheimer's disease.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 26, n. 121, p. 283-293, 2016

WADGHIRI, Y. Z.; SIGURDSSON, E. M.; SADOWSKY, M.; ELLIOT, J. I.; LI, Y.; SCHOLTZOVA, H.; TANG, C. Y.; AQUINALDO, G.; PAPPOLA, M.; DUFF, K.; WISNIEWSKI, T.; TURNBULL, D. H. **Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging.** Magnetic Resonance in Medicine, v. 50, p. 293-302, 2003.

WANG, M.; GAO, M.; MILLER, K. D.; SLEDGE, G. W.; HUTCHINS, G. D.; ZHENG, Q. H. **The first synthesis of [(11)C]SB-216763, a new potential PET agent for imaging of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3).** Bioorg. Med. Chem. Lett., v. 21, n. 1, p. 245-249, 2011.

LIM, P. MARUFF, R.H.Pietrzak, D. Ames, K, a ellis, K. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. Brain. v.137, n. 1 ,p. 221-231, 2014.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adesão medicamentosa 30, 44, 46, 49, 51, 54, 55, 62, 105, 106, 109
Anatomic therapeutic chemical 60, 63
Anticolinesterasicos 89
Assistência farmacêutica 82, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110
Avanços em Alzheimer 27

C

Cognitivo 4, 6, 9, 23, 31, 32, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 54, 71, 76, 77, 78, 79, 82, 103
Comprometimento 3, 4, 15, 16, 30, 31, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 56, 71, 76, 77, 78, 79, 81, 103

D

Doença de Alzheimer 1, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 58, 60, 81, 89, 90, 91, 94, 97, 99, 104, 107, 110, 111, 112
Drogas anticolinesterasicas 60

E

Envelhecimento 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 16, 23, 24, 25, 30, 35, 54, 62, 67, 74, 83, 98, 99, 102, 106, 107

F

Fatores socioeconômicos 46

G

Galantamina 27, 32, 33, 49, 51, 54, 60, 63, 65, 66, 70, 75, 76, 78, 80, 89, 95, 104

I

Idosos 1, 2, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 21, 29, 31, 36, 49, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 106, 108
Interações 2, 11, 31, 33, 34, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 105, 106, 107

M

Medicamentosas 2, 11, 31, 32, 33, 34, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 106, 107

P

PET 15, 22, 23, 24, 25, 26, 38, 45
Plantas medicinais 43, 55, 57, 82, 89, 93, 94, 95, 110

R

Ressonância magnética 7, 15, 22, 37

S

Souvenaid 27, 28, 40, 41, 44

T

Tratamento 2, 11, 12, 21, 24, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 63, 65, 66, 67, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 85, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110

 **Atena**
Editora

2 0 2 0