

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



*Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)*

 **Atena**
Editora

Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

 **Atena**
Editora
Ano 2021

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes editoriais

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

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. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
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. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
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
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federac do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
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 Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar

Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M489 Medicina: ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar /
Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-472-3

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.723210109>

1. Medicina. 2. Saúde. I. Silva Neto, Benedito
Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

APRESENTAÇÃO

A interdisciplinaridade é fruto da tradição grega, onde os programas de ensino recebiam nome de *enkúklios Paidéia* e com objetivo de trabalhar a formação da personalidade integral do indivíduo, acumulando e justapondo conhecimentos e articulação entre as disciplinas. A partir da década de 70 esse conceito se tornou muito enfático em todos os campos do conhecimento, inclusive nas ciências médicas.

Sabemos que a saúde apresenta-se como campo totalmente interdisciplinar e também com alta complexidade, já que requer conhecimentos e práticas de diferentes áreas tais como as ambientais, clínicas, epidemiológicas, comportamentais, sociais, culturais etc. Deste modo, o trabalho em equipe de saúde, de forma interdisciplinar, compreende ações planejadas em função das necessidades do grupo populacional a ser atendido não se limitando às definições exclusivistas de cada profissional.

Tendo em vista a importância deste conceito, a Atena Editora nas suas atribuições de agente propagador de informação científica apresenta a nova obra no campo das Ciências Médicas intitulada “Medicina: Ciências da Saúde e Pesquisa Interdisciplinar” em seis volumes, fomentando a forma interdisciplinar de se pensar na medicina e mais especificadamente nas ciências da saúde. É um fundamento extremamente relevante direcionarmos ao nosso leitor uma produção científica com conhecimento de causa do seu título proposto, portanto, esta obra compreende uma comunicação de dados desenvolvidos em seus campos e categorizados em volumes de forma que ampliem a visão interdisciplinar do leitor.

Finalmente reforçamos que a divulgação científica é fundamental para romper com as limitações ainda existentes em nosso país, assim, mais uma vez parabenizamos a estrutura da Atena Editora por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo a todos uma proveitosa leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ABORDAGEM E O CUIDADO DA APARÊNCIA DA CICATRIZ PELO CIRURGIÃO

Mariana Castro de Medeiros
Mayra Nathália Pinheiro Lopes
Sasha Vilasboas Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101091>

CAPÍTULO 2..... 14

A CIRURGIA BARIÁTRICA ASSOCIADA À REMISSÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Antônio Ribeiro da Costa Neto
Rubem Alves de Brito Ramos
Gabriel Moraes de Carvalho
Fabio Bueno Neves
Samuel David Oliveira Vieira
Gabrielly Fávaro Costa Amorim
Nicolle Bueno Garcia
Weberton Dorásio Sobrinho
Luciano Souza Magalhães Júnior
Juliana Hertel Cardoso de Vasconcelos
Ana Cecília Johas Marques da Silveira Leão Vaz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101092>

CAPÍTULO 3..... 21

A HISTÓRIA DA CATARATA E A EVOLUÇÃO DOS MÉTODOS CIRÚRGICOS AO LONGO DO TEMPO

Isabela Sales Oliveira Magalhães
Daniela Abreu Casselhas
Eglys de Souza Fedel

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101093>

CAPÍTULO 4..... 29

A RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MELATONINA E A PRÉ-ECLÂMPSIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Laiane de Oliveira Almeida
Carolina Sena Peron
Márcio Andraus Silva Araújo
Jonas de Lara Fracalozzi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101094>

CAPÍTULO 5..... 40

A UTILIZAÇÃO DA PELE DE TILÁPIA NO TRATAMENTO DE QUEIMADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Letícia Góes Pereira
Açucena de Oliveira Borges
Fellipe Siqueira de Souza

Brenda da Silveira Santos
Rafaela de Moraes Fernandes
Gustavo Lúcio Monteiro de França
Léa Cristina Gouveia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101095>

CAPÍTULO 6..... 51

ALTERNATIVAS PARA TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA EM PACIENTES INTOLERANTES AO USO DE ESTATINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sofia d'Anjos Rodrigues
Cristia Rosineiri Gonçalves Lopes Corrêa
Diúle Nunes Sales
Maria Clara Lopes Rezende
Mariana Schmidt Cheaitou
Vitor de Paula Boechat Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101096>

CAPÍTULO 7..... 59

ANÁLISE GENÉTICA DA ESTENOSE AÓRTICA SUPRAVALVULAR NA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN E SUA INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Júlia Dourado Silva dos Santos
Cecília Mendonça Miranda
Natalia Rincon Arruda Daguer Damasceno
Paloma Gonçalves Pimenta da Veiga Neves
Rebecca Maria Esteves Barbosa Siqueira
Valter Kuymijan

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101097>

CAPÍTULO 8..... 62

ANEURISMA INFECTADO SECUNDÁRIO À ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM RELATO DE CASO

Thayná Barbosa de Oliveira
Natasha Kelly de Souza
Marina Teixeira de Sousa
Gabriel Debortoli Fernandes
Filipe Evangelista Silva Santos
Amanda de Castro Villela
Fabianny de Lima Pereira
Luiz Henrique Ferreira da Mata
Bárbara Letícia Andrade Vieira
Bárbara de Lourdes Gurgel
Yalle Dulce de Almeida Torres
Lineu de Campos Cordeiro Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101098>

CAPÍTULO 9..... 68

ARTIGO DE REVISÃO SOBRE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: O DIAGNÓSTICO E

MANEJO PRECOSES SÃO DETERMINANTES PARA UM BOM PROGNÓSTICO

Elisa Gutman Gouvea

Karina Lebeis Pires

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7232101099>

CAPÍTULO 10..... 82

ATRESIAS INTESTINAIS: CONTRIBUIÇÃO DA EMBRIOLOGIA PARA O MANEJO CLÍNICO E CIRÚRGICO

André Bastazini Lopes de Oliveira

Marcella Gomes de Oliveira

Leila Grisa Telles

Mariana Schenato Araujo Pereira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010910>

CAPÍTULO 11 86

AVANÇOS FARMACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Matheus de Oliveira Favaretto

Eduarda Zimmermann Ribas

Sandra Cristina Catelan-Mainardes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010911>

CAPÍTULO 12..... 101

COMPATIBILIDADE DIAGNOSTICA ENTRE O NT-proBNP E A ECOCARDIOGRAFIA EM PACIENTES IDOSOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ASSINTOMÁTICA

Mário Augusto Cray da Costa

Ricardo Zanetti Gomes

Elise Souza dos Santos Reis

Marcelo Derbly Schafranski

Alceu de Oliveira Toledo Junior

Anderson Ghiretti Brega

Nickolas Nóbrega Nadal

Luciana Freitas Wenzel

Andressa de Lima Godoi

Aurélio Vicente Stangue de Lara

Amanda Roderjan Cray da Costa Filha

Leandra Schneider

Felipe Bracovescz Mordhost

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010912>

CAPÍTULO 13..... 115

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC): UM OLHAR METICULOSO

Wilhan Wiznieski Munari

Pâmella Thayse de Quadros Kassies

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010913>

CAPÍTULO 14..... 117

DUPLICAÇÃO DE VEIA CAVA INFERIOR ENCONTRADA EM UMA CIRURGIA PARA CAPTAÇÃO DE ÓRGÃOS: UM RELATO DE CASO

Norton Nunes de Lima

Antônio Alves Júnior

Leandro Cavalcanti de Albuquerque Leite Barros

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010914>

CAPÍTULO 15..... 125

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PARADA CARDÍACA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO

Giovana da Rocha Leal Dias

Ana Carolina Mendes Lustosa de Carvalho

Ariela Karollyny Santos Silva

Francisco Pereira de Miranda Júnior

Nilsa Araújo Tajra

Silmara Ferreira de Oliveira

Felipe Veiga de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010915>

CAPÍTULO 16..... 132

LESÕES CEREBRAIS TRAUMÁTICAS EM RECÉM-NASCIDOS

Ghaspar Gomes de Oliveira Alves Francisco

João Marcos Alcântara de Souza

Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

Rafaela Luiza Vilela de Souza

Mateus Gonçalves de Sena Barbosa

Nícollas Nunes Rabelo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010916>

CAPÍTULO 17..... 145

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA ESTÁGIO INICIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Giovanna Giacomini

Ana Luísa Hümmelgen

Carolina dos Anjos Bastos

Rafael Granemann da Silva Piola

Ana Fátima Volkmann

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010917>

CAPÍTULO 18..... 150

PARTO NORMAL OU CESÁRIA? PERFIL DA PARTURIENTE BRASILEIRA

Taiany Flaviany Lucia de Sousa

Fernando Augusto Horikawa Leonardi

Tayná Vilela Lima Gonçalves

Bruna Eduarda Costa Cavalari

Marcelo Benetti da Silva Junior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010918>

CAPÍTULO 19..... 162

PLANTAS MEDICINAIS COMO TERAPIA ALTERNATIVA NO ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Dwight Assis Chaves

Benedito Matheus dos Santos

Mirian Machado Mendes

Nelson Jorge da Silva Júnior

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010919>

CAPÍTULO 20..... 198

PROFILAXIA DA REJEIÇÃO AGUDA E CRÔNICA DO TRANSPLANTES CARDÍACOS

Marco Antônio Camardella da Silveira Júnior

Lucas de Carvalho Freires

Taicy Ribeiro Fideles Rocha

Daniela Machado Bezerra

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010920>

CAPÍTULO 21..... 208

RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Clostridium difficile* E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS ASSOCIADA A FATORES DE RISCO E TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

Camila Santos Goddard Borges

Maria Paula Amaral

Mariana Miranda Garcia

Mariana Moraes Pacheco

Sabrina Sthefany Meireles Araujo

Michelle Verliane Chaves

Isabela Marques Drumond

Thaissa Caroline Oliveira Martins

Amanda Piazarolo Fernandes

Isabela Hermont Duarte

Luiza Costa Ribeiro

Aline Santos Amichi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010921>

CAPÍTULO 22..... 217

REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS DO USO DE CLONIDINA EM CIRURGIAS ORTOPÉDICAS DE MEMBROS INFERIORES

Mariana Roso de Andrade

Anna Glória Fonseca Teodoro

Fernando Pimenta de Paula

Ariele Patrícia da Silva

Luciano Alves Matias da Silveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010922>

CAPÍTULO 23.....	229
O PAPEL DAS CITOCINAS NA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA	
Andressa Rossi Junkes	
André Luiz Fonseca Dias Paes	
Bruna Magalhães Ibañez	
Camila Moraes Marques	
Isadora Fernandes Gilson Sena	
Alexander Birbrair	
Rogério Saad Vaz	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.72321010923	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	243
ÍNDICE REMISSIVO.....	244

AVANÇOS FARMACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2021

Matheus de Oliveira Favaretto

Acadêmico do Curso de Medicina,
UNICESUMAR
PIVIC / UniCesumar
Maringá (PR)

Eduarda Zimmermann Ribas

Acadêmica do Curso de Medicina,
UNICESUMAR
PIVIC / UniCesumar
Maringá (PR)

Sandra Cristina Catelan-Mainardes

Orientadora, Mestre, Docente, Pesquisadora da
UNICESUMAR

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é classificada como um tipo de demência, considerada uma síndrome crônica, progressiva e irreversível. Com a progressão da doença ocorre uma deterioração mental e declínio cognitivo, o que afeta as habilidades de memória, pensamento e comportamento do indivíduo. As suas causas ainda não são conhecidas, mas uma das teorias seria a diminuição nas sinapses devido a perda do neurotransmissor acetilcolina. Devido o aumento progressivo da expectativa de vida no país, houve um aumento proporcional nas doenças neurodegenerativas, sendo a mais frequente a doença de Alzheimer. Esse crescimento do número de doentes impulsionou um avanço nas pesquisas científicas relacionadas aos tratamentos para a doença. Atualmente, os tratamentos são apenas

sintomatológicos, tentando retardar a doença e melhorar a qualidade de vida do enfermo, sendo esses tratamentos avaliados pela sua efetividade em relação aos efeitos adversos que eles podem provocar. As principais drogas oferecidas no mercado para a DA são sintéticas e procuram suprir a deficiência na neurotransmissão colinérgica cortical. Os anticolinesterásicos mais utilizados atualmente são a rivastigmina, a galantamina e o donepezil, que possuem efeitos colaterais aceitos pelos pacientes. Entretanto, a busca por outros tipos de medicamentos está sendo explorada, incluindo novos medicamentos sintéticos e medicamentos naturais. Durante um longo período, o SUS disponibilizou inibidores de acetilcolinesterase (AChE) apenas na sua forma farmacêutica sólida (comprimidos ou cápsulas), no entanto, a partir de 2018 ficou disponível também um medicamento em forma de patch transdérmico.

PALAVRAS-CHAVE: Demência; comprometimento cognitivo; acetilcolinesterase; nova terapêutica.

ADVANCES IN PHARMACEUTICAL TREATMENTS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is classified as a type of dementia, considered a chronic, progressive and irreversible syndrome. As the disease progresses, mental deterioration and cognitive decline occur, which affects the individual's memory, thought and behavior skills. Its pathogenesis is not fully understood, but one of the theories would be the decrease in synapses due to the loss of the neurotransmitter acetylcholine. Given the progressive increase

in life expectancy in the country, there was a proportional increase in neurodegenerative diseases, the most frequent being Alzheimer's disease. This growth in the number of patients spurred an advance in scientific research related to treatments for the disease. Currently, treatments are only symptomatic, trying to delay the disease and improve the patient's quality of life, and these treatments are evaluated for their effectiveness taking into consideration the adverse effects they might cause. The main drugs offered on the market for AD are synthetic and seek to supply the deficiency in cortical cholinergic neurotransmission. The most commonly used anticholinesterases are rivastigmine, galantamine and donepezil, which have side effects accepted by patients. However, other compounds are being explored, including new synthetic and natural medication. For a long period, Brazil's universal health System (SUS) provided acetylcholinesterase (AChE) inhibitors only in its solid pharmaceutical form (tablets or capsules), however, as of 2018, a drug in the form of a transdermal patch was also available.

KEYWORDS: Dementia; cognitive impairment; acetylcholinesterase; novel therapeutics.

1 | INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é classificada como um tipo de demência, considerada uma síndrome crônica, progressiva e irreversível. Com o avanço da doença ocorre uma deterioração mental e declínio cognitivo, o que afeta as habilidades de memória, pensamento e comportamento do indivíduo (LOURENÇO, 2017; LEI et al, 2020). O quadro clínico é dividido em forma inicial, com algumas alterações na memória e personalidade, seguido das formas moderada e grave, e finalmente, a terminal, onde o indivíduo já se encontra restrito ao leito (SANTOS et al., 2020).

A fisiopatologia da DA ainda não é muito bem elucidada, no entanto, existem três hipóteses principais que procuram esclarecer o desenvolvimento da doença. Uma delas, a hipótese colinérgica, é caracterizada pela diminuição de sinapses colinérgicas no sistema nervoso central, principalmente, no córtex cerebral, amígdala, hipocampo e sistema límbico. Outra hipótese, a amilóide, consiste no desenvolvimento da doença por deposição de agregados de peptídeos β -amilóide no cérebro e vasos sanguíneos cerebrais, levando a formação de placas neuríticas que causam neurotoxicidade. A última hipótese está relacionada com a proteína Tau, principal constituinte do citoesqueleto neuronal. Ocorre uma hiperfosforilação dos filamentos desta proteína, desnaturando-a, assim formando emaranhados neurofibrilares. As duas últimas, estão associadas com o desenvolvimento primário e secundário da doença (TIWARI, S., 2019).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (BRASIL, 2017) foi estabelecido como padrão-ouro o uso de inibidores de acetilcolinesterase (iAChE), que previnem a degradação de acetilcolina e bloqueiam os receptores de glutamato, assim aumentando a atividade colinérgica e diminuindo a atividade excitatória do glutamato no córtex. As principais drogas oferecidas no mercado, atualmente, são a rivastigmina, a galantamina e o donepezil, que possuem efeitos colaterais aceitos pelos pacientes.

Atualmente, os tratamentos existentes são apenas sintomatológicos, tentando melhorar a qualidade de vida do enfermo e não interromper a progressão da doença (WELLER, J., 2019). Com o constante aumento das pesquisas para encontrar novos medicamentos para o tratamento da DA, estão sendo procurados compostos capazes de retardar a doença, além de novas formas farmacêuticas para facilitar o uso do medicamento. A literatura também traz pesquisas que testam a eficácia de outros grupos de medicamentos indicados para o tratamento de outras enfermidades que parecem promissores quando usados em pacientes com DA, como antiinflamatórios, insulina, inibidores enzimáticos e a associação com tratamentos não farmacêuticos.

No Brasil, durante um longo período, o Sistema único de Saúde (SUS) disponibilizou iAChE apenas na sua forma farmacêutica sólida (comprimidos ou cápsulas), no entanto, a partir de 2018 ficou disponível também um medicamento em forma de patch transdérmico. A Rivastigmina, durante os anos de 2007 e 2017, foi o medicamento mais prescrito no Brasil (56,5%) e administrado por via oral (VO) (CAMPOS e SOUZA, 2018) e depois desse período foi viabilizada também por via transdérmica. Na sua forma sólida, LEE et al. (2015) mostrou que há uma tolerabilidade que exige manutenção de doses depois de duas semanas do início do tratamento, e também uma divisão na administração diária. Notou-se também efeitos adversos gastrointestinais, como úlceras e dificuldade de ingestão devido a náusea e vômito.

Segundo o Global Dementia Observatory (2018) estima-se que a prevalência de indivíduos portadores da doença triplicará, no mundo, nos próximos 30 anos. No Brasil, a DA é umas das doenças mais detectadas, principalmente, na população idosa, para a qual a estimativa é de que a partir dos 85 anos pelo menos 50% das pessoas apresentarão sintomas dessa doença (SOFKA et al., 2015). Neste contexto, de acordo com a literatura vigente no período do desenvolvimento deste trabalho, apesar das pesquisas inovadoras, não foram encontradas drogas capazes de parar o avanço da DA, porém, compostos promissores foram relatados e serão abordados a seguir.

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Metodologia

2.1.1 Estratégia de Busca

Foi realizado entre os meses de Agosto/2020 a Janeiro/2021 a revisão sistemática de artigos científicos e ensaios clínicos sobre as inovações farmacológicas no tratamento da doença de Alzheimer, publicados no período entre 2015 a 2020. As buscas ocorreram nas bases de dados PubMed, SciELO, BVS, Ebsco e BDTD. Os descritores usados foram “Doença de Alzheimer”, “terapêutica”, “farmacoterapia”, “medicamentos” separadamente

ou associados e como filtro foram utilizados textos completos e data de publicação.

2.2 Seleção da literatura

Após a remoção das duplicatas, os artigos foram triados, analisando os seguintes critérios: disponibilidade completa dos artigos em inglês, português ou espanhol e data de publicação. Em seguida, os autores examinaram os artigos para selecionar apenas aqueles que atendiam os objetivos propostos.

O fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), figura 1, foi usado para demonstrar o algoritmo de seleção de trabalhos.

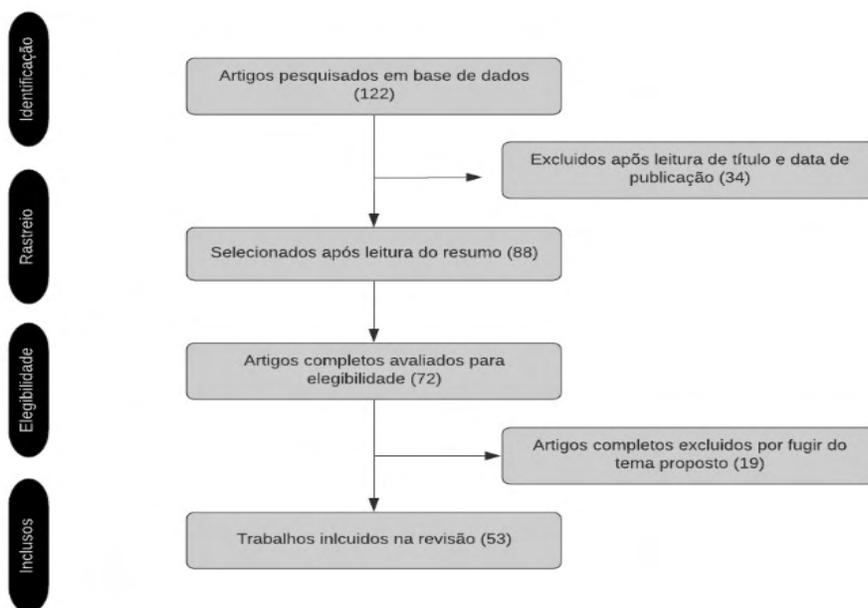


Figura 1. Fluxograma PRISMA modificado.

2.3 Discussão

2.3.1 Padrão-ouro: inibidores de acetilcolinesterase (iAChE)

Atualmente, os medicamentos mais aceitos para o tratamento de DA são centrados nos inibidores de acetilcolinesterase (iAChE). Essa classe bloqueia a atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) que tem como função promover a degradação de acetilcolina na fenda sináptica. Com sua ação inibida, tem-se um aumento de acetilcolina disponível para se ligar a receptores e promover a ativação de vias importantes que, dada a fisiopatologia da DA, sofrem depleção colinérgica, o que leva a sintomas demenciais (WELLER, J., 2019).

Apesar de serem o padrão de tratamento mais eficaz e amplamente aplicado no

mundo (até o momento), os iAChE não alteram a progressão da doença, mas fazem a manutenção dos sintomas cognitivos e promovem uma leve melhora na qualidade de vida. Os principais fármacos usados são compostos sintéticos e de via oral, sendo eles: a rivastigmina, a galantamina e o donepezil.

O uso desses medicamentos a longo prazo pode causar alguns efeitos adversos, principalmente no trato gastrointestinal, devido a sua ingestão via oral (BRIGGS, 2016). Além disso, pacientes que não são acompanhados de cuidadores ou não vivem em residência assistida tem o potencial de negligência com a medicação por via oral devido ao impedimento cognitivo.

Durante a última década, pesquisadores desenvolveram uma nova forma farmacêutica para esses medicamentos: o patch transdérmico. É uma forma farmacêutica adesiva, desenvolvida para permitir a passagem de um ou mais ativos pela superfície da pele e atingir a circulação sanguínea. O patch não é invasivo e pode ser autoaplicado, de forma fácil tornando-se uma opção inovadora e eficiente para administrar medicamentos. Galipoglu (2015) destaca que esta via de administração facilita o uso do medicamento, uma vez que o composto é liberado de forma lenta e periódica, além disso, fármacos como a rivastigmina e o donepezil são lipofílicos e de molécula pequena, sendo facilmente absorvidos pela derme e ultrapassando a barreira vascular e hematoencefálica (BHE). Ueda et al (2019) ressalta que existe uma eficácia maior do uso do patch transdérmico de rivastigmina em pacientes que tinham uma resposta baixa ou limitada ao mesmo medicamento de uso oral. Em 2018, o Sistema Único de Saúde (SUS) adicionou a rivastigmina transdérmica na lista de medicamentos disponíveis para a terapêutica de DA.

2.3.2 Huperzina A: uma opção natural

Esse composto é um alcalóide natural, retirado de uma erva chinesa chamada *Huperzia serrata*. A Huperzina-A atravessa a BHE facilmente e tem ação parecida com a de iAChE, além de propriedades neuroprotetoras esse composto funciona como um suplemento eficaz na melhora da qualidade de vida de pacientes vivendo com Alzheimer. Por ser um composto natural, a Huperzina-A tem uma biodisponibilidade maior do que os iAChE sintéticos e conseqüentemente uma ação prolongada da inibição enzimática. Somando a sua capacidade de aumentar a atividade colinérgica, é conhecido que esse composto também promove a proteção contra alguns fatores neurodegenerativos como estresse oxidativo, placas neuríticas, e isquemia. Pesquisas mostram que o composto é um tratamento útil para melhora cognitiva em pacientes com DA, uma vez que funciona inibindo AchE, inflamação e a formação de agregados de β -amiloide. Contudo, maiores estudos devem ser conduzidos para consagrar sua eficácia na terapêutica da doença (GUL, BAKHT, MEHMOOD, 2019).

2.3.3 Antagonista NMDA

A depleção de acetilcolina nas fendas sinápticas do córtex e, principalmente no hipocampo, tem ação direta na hiperatividade de vias glutamatérgicas que levam a degeneração neuronal. Visando isso, o uso de bloqueadores de receptores de glutamato, mais especificamente NMDA, tem sido recomendado na clínica atual (CAZARIM et al, 2016; WANG, 2018.). O uso de Memantina tem mostrado resultados promissores funcionando como um supressor da hiperexcitação glutamatérgica. A associação de Memantina com rivastigmina ou donepezil é encorajada pelo SUS em casos moderados e como monoterapia em casos graves da doença como descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (BRASIL, 2017).

2.3.4 Insulina intranasal: “diabetes tipo 3”

Achados fisiopatológicos mostram que Diabetes Melitus (DM), além de ser um fator de risco para demências e MCI (Mild Cognitive Impairment), tem vias patológicas em comum com a Doença de Alzheimer, entre essas semelhanças está a sinalização da insulina envolvendo a via da PI3K-AKT. Essa via é um mediador importante da ação da insulina e no SNC tem função de induzir plasticidade neuronal formando sinapses e ativando crescimento de neurônios (GABBOUJ et al, 2019). Observou-se em pacientes com DA que há uma depleção de subunidades de PI3K e aumento da fosforilação de AKT no cérebro (STANLEY, MACAULEY et HOLTZMAN, 2016). Contudo, como a deficiência nesta via provoca patogênese ou a progressão de DA ainda precisa de mais entendimento.

Levando em conta a semelhança na via de sinalização da insulina-PI3K-AKT, estudos com Insulina intranasal (IN) foram desenvolvidos para testar a eficácia do fármaco no tratamento de DA e MCI. Tais estudos demonstraram uma eficácia na melhora de sintomas cognitivos como memória e verbalização *in vivo* tanto em ratos como em humanos (CHAMPMAN et al, 2018). Os efeitos parecem ser dependentes da falta do gene para a apoE-4. Pacientes apoE-4 negativos demonstraram melhores resultados na retomada de memória e fala, em contrapartida, pacientes apoE-4 positivos tiveram resultados inalterados ou um leve declínio cognitivo quando administrada em doses baixas de insulina rápida (20 a 40 IU). Contudo, quando administrada Insulina de longa duração, como Detemir, parece trazer benefícios cognitivos para pacientes apoE-4 positivos também. Outros domínios cognitivos, como atenção, funções executivas e funções espaciais não foram alterados com a administração do fármaco (AVGERINOS et al, 2019).

A via intranasal evita efeitos adversos sistêmicos, sendo relatados apenas efeitos adversos na região nasal, provavelmente relacionados a via de administração (GALINDO-MENDEZ et al, 2020). Apesar de se fazer necessário estudos mais homogêneos e amplos, a segurança do uso de insulina IN para o tratamento de DA tem fortes evidências já que efeitos adversos sistêmicos, como mencionado, são essencialmente inexistentes,

especialmente a hipoglicemia.

2.3.5 *Inibidor de MAPK*

A via da MAPK p38 tem sido evidenciada com um papel importante na fisiopatologia inflamatória da DA. A ativação dessa via em pacientes vivendo com Alzheimer leva a formação de placas neuríticas (β -amiloide) progredindo para disfunções mitocondriais, apoptose neuronal, depleção sináptica e fosforilação da proteína TAU (SCHNODER et al, 2016). Além disso, *up-regulation* dessa via em células da micróglia é fator progressivo da neuroinflamação na DA (KUMAR, SINGH et EKAVALI, 2015).

Dada a associação da sinalização de MAPK p38 com a patogênese de DA, um sinal vermelho foi levantado para a produção científica envolvendo fármacos inibidores de MAPK com alvo em pausar a progressão da doença. Até o presente momento, não há estudos eficientes voltados à doença de Alzheimer em si, mas estudos com alguns componentes que têm ação inibidora de MAPK evidenciaram melhora em sintomas típicos da doença (LEE JK; KIM NJ, 2017). O desenvolvimento de um inibidor seletivo de MAPK sintético é esperado para próxima década.

2.3.6 *Selegilina e Eletroacupuntura*

Uma das novas formas de tratamento que vem sendo estudado para a DA é combinação de Selegilina com a eletroacupuntura (EA). O tratamento consiste em 1 semana utilizando selegilina, de forma oral e diária, seguida de 2 semanas de EA, 3 vezes na semana (CAI M., YANG E., 2020).

A selegilina (L-deprenyl) é um inibidor irreversível de MAO-B, portanto, ela inibe a apoptose induzida por estresse oxidativo e a morte celular causada por depleção de glutatona, atrasando assim os danos na memória pelo envelhecimento, prevenindo danos na plasticidade sináptica e conservando a função cognitiva. Enquanto a EA alivia a neuroinflamação e o estresse oxidativo na região do hipocampo, sendo mais efetiva que o donepezil na melhora da memória em pacientes com DA (CAI M., YANG E., 2020).

Os estudos demonstraram que este método reduz a expressão de CD11B (Micróglia), GFAP (Astrócitos) e COX2 no córtex pré-frontal (CPF) de ratos com Alzheimer, o que leva a uma redução da inflamação neuronal. Outro ponto que ocorre no CPF é a diminuição de transferrina, que juntamente com a redução de HO1 (hemeoxigenase 1) na região do hipocampo, leva a uma diminuição de estresse oxidativo. Embora, esse tratamento não apresente efeito significativo na geração de β -amilóide, ele aumenta o metabolismo da glicose, que causa uma melhora na memória de trabalho no córtex frontal, por conta da redução da APOE, que está envolvida na neuroinflamação na patogênese da DA (CAI M., YANG E., 2020).

2.3.7 *Resveratrol*

Sabe-se que existe uma ligação entre o metabolismo da glicose, a proteína β -amilóide e a evolução da DA, o que sugere que a restrição calórica auxilie na prevenção dessa doença, apesar de ainda não estar comprovado qual é o mecanismo desta ação, acredita-se que uma das principais vias seria da SIRT1 desacetilase, regulada por NAD⁺/NADH. O resveratrol é um ativador dessa enzima.

Durante o ensaio clínico realizado foi comprovado que o resveratrol consegue penetrar no SNC e estabilizar a quantidade de proteínas β -amilóides, conforme o avanço da doença. Porém, esse fármaco não interfere nos níveis de tau e fosfo-tau, ou seja, não ocorre nenhum efeito na perda neuronal. Um achado importante, foi a redução da MMP9, que regula a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Essa diminuição dos níveis de MMP9 no líquido cefalorraquidiano demonstra que o resveratrol é responsável por uma diminuição da permeabilidade no SNC, diminuindo a quantidade de células inflamatórias presentes nele e assim reduzindo a neuroinflamação.

A MMP9 também regula uma resposta imune nervoso por conseguir ativar marcadores inflamatórios, regulando a entrada de leucócitos no parênquima cerebral. O resveratrol vai causar um aumento no MDC, uma quimiocina que facilita a entrada de leucócitos envolvidos na lesão cerebral por responderem a inflamação causada pela β -amilóide. Por meio do Th2, induzido pelo MDC, vai haver um aumento nos níveis de IL-4 no SNC que leva a uma resposta imune adaptativa redutora da inflamação neuronal, ou seja, retarda o declínio cognitivo da DA (MOUSSA et al, 2017).

2.3.8 *Inibidor de Secretase*

Uma das principais teorias sobre a gênese da DA é o acúmulo de β -amilóide. Essa proteína é gerada pela clivagem da proteína precursora amilóide realizada pela BACE1 (β -secretase) e pela γ -secretase (MOUHLIS et al, 2020).

Os estudos mostraram que com a inibição de BACE1 ocorre uma redução da produção de β -amilóide e aos poucos a redução do depósito das placas dessas proteínas, levando a uma melhora cognitiva em ratos. Em humanos, dose apropriada desse fármaco ainda não foi encontrada para que os benefícios dele supere os malefícios causados pela inibição enzimática. Uma das formas terapêuticas que parece ser mais promissora é a terapia combinada de inibidor de BACE1 com a imunoterapia, que ajuda na retirada das placas β -amilóides, melhorando assim o *status* cognitivo do paciente (DAS B., YAN R., 2020).

2.3.9 *Inibidor de Fosfodiesterase*

As enzimas fosfodiesterase (PDE) são responsáveis pela degradação de AMPc/GMPc, quando ocorre a inibição dessas enzimas há um aumento dos níveis de nucleotídeo

de purina cíclico levando a modificações nas vias de CREB, SIRT1, PGC1 alfa, Nrf2, NF- κ B e GSK3. Essas modificações são, principalmente, induzidas por inibidores de PDE2, PDE4 e PDE5.

O principal fármaco é a propentofilina, um inibidor de PDE não específico, que inibe a deposição de β -amilóide, a hiperfosforilação de tau e a produção de glutamato. Ela também promove a proliferação de células T-reg antiinflamatórias, restauração da produção de ATP e resposta metabólica cerebral a uma tarefa de memória. Desse modo, a propentofilina previne e trata a DA (SANDERS et al, 2020).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de inovações farmacológicas ou a ressignificação de medicamentos consagrados em outras patologias para o tratamento de DA estão sendo muito estudadas atualmente. Com destaque, o uso de Insulina Intranasal demonstrou-se promissor, sendo visto que em posologia padrão e em pacientes positivos para ApoE-4 faz uma melhora na memória e verbalização, assim como os inibidores de Secretase e Fosfodiesterase. O uso de um composto natural, a Huperzina-A, tem dados positivos quanto a melhora do estado cognitivo, além da diminuição da neuroinflamação. Contudo, são necessários ensaios clínicos com maiores critérios e estudos mais avançados no uso desses medicamentos.

A revisão conclui que mesmo com avanços enormes nas pesquisas na metade final da última década, ainda necessita de mais estudos sobre o uso de novos compostos para o tratamento da Doença de Alzheimer. Ficou claro com este trabalho, que por enquanto, o padrão-ouro de terapêutica deve continuar sendo os inibidores de Acetilcolinesterase, destacando que sua forma farmacêutica em patch transdérmico mostra melhores resultados.

REFERÊNCIAS

1. Adlimoghaddam, A., Neuendorff, M., Roy, B., & Albeni, B. C. (2018). **A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease.** In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 24, Issue 10, pp. 876–888). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cns.13035>
2. Almeida-Brasil, C. C., Costa, J. de O., Aguiar, V. C. F. dos S., Moreira, D. P., de Moraes, E. N., Acurcio, F. A., Guerra Júnior, A. A., & Álvares, J. (2016). **Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil.** *Cadernos de Saude Publica*, 32(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060615>
3. Andrade, S. M., de Mendonça, C. T. P. L., Pereira, T. C. L., Fernandez-Calvo, B., Araújo, R. C. N., & Alves, N. T. (2016). **Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease: A case study.** *Dementia e Neuropsychologia*, 10(2), 156–159. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1002013>
4. Avgerinos, K. I., Kalaitzidis, G., Malli, A., Kalaitzoglou, D., Myserlis, P. G., & Lioutas, V. A. (2018). **Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review.** In *Journal of Neurology* (Vol. 265, Issue 7, pp. 1497–1510). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8768-0>

5. Bicca, M.A., et al. **A participação do receptor TRPA1 na toxicidade induzida por oligômeros de beta-amilóide em diferentes modelos experimentais: um potencial novo alvo para a doença de Alzheimer.** 2016. 278 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina 2016, Florianópolis, 2016.
6. Blesa, R., Toriyama, K., Ueda, K., Knox, S., & Grossberg, G. (2018). **Strategies For Continued successful Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: An overview os switching between pharmacological angentes.** *Current Alzheimer research*, (Vol. 15, Issue 10).
7. Bondi, MW., et al. **Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future.** (2017). *Jor of the International Neuropsychological Society* (Vol. 23, issue 9-10).
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº13, de 28 de Novembro de 2017. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.** *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 Dez. 2017, p. 201.*
9. Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). **CMJv16n3-Briggs.indd.** In *Clinical Medicine* (Vol. 16).
10. Bulck, M. Van, Sierra-Magro, A., Alarcon-Gil, J., Perez-Castillo, A., & Morales-Garcia, J. A. (2019). **Novel approaches for the treatment of alzheimer's and parkinson's disease.** In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20030719>
11. Cacciatore, I., Marinelli, L., Fornasari, E., Cerasa, L. S., Eusepi, P., Türkez, H., Pomilio, C., Reale, M., D'Angelo, C., Costantini, E., & Di Stefano, A. (2016). **Novel NSAID-derived drugs for the potential treatment of Alzheimer's disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijms17071035>
12. Cai, M., & Yang, E. J. (2020). **Effect of Combined Electroacupuncture and Selegiline Treatment in Alzheimer's Disease: An Animal Model.** *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.606480>
13. Camargo, C. H. F., Justus, F. F., Retzlaff, G., Blood, M. R. Y., & Schafranski, M. D. (2015). **Drogas anti-TNF- α e sua atuação sobre a progressão da doença de alzheimer: Relato de caso.** *Dementia e Neuropsychologia*, 9(2), 196–200. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN92000015>
14. Carvalho, P. D. P., Magalhães, C. M. C., & Pedroso, J. D. S. (2016). **Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: Uma revisão sistemática.** In *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* (Vol. 65, Issue 4, pp. 334–339). Editora Científica Nacional Ltda. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000142>
15. Cazarim, M. D. S., Moriguti, J. C., Ogunjimi, A. T., & Pereira, L. R. L. (2016). **Perspectives for treating Alzheimer's disease: A review on promising pharmacological substances.** *Sao Paulo Medical Journal*, 134(4), 342–354. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01980112>
16. Campos, D.P, Souza, J. **Tratamento Farmacológico Da Doença De Alzheimer No Brasil: Protocolos E Investimentos Dos Últimos 10 Anos.** In: Congresso Nacional De Envelhecimento Humano, 2., 2018, Curitiba. Anais [...] . S.i: Cemep, 2018.
17. Chapman, C. D., Schiöth, H. B., Grillo, C. A., & Benedict, C. (2018). **Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought.** *Neuropharmacology*, 136(Pt B), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.037>

18. Chelucci, R.C. **Planejamento, Síntese E Avaliação Farmacológica De Híbridos Com Potencial Atividade No Tratamento Da Doença De Alzheimer**. 2017. 446 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2017.
19. Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). **Tau-targeting therapies for Alzheimer disease**. *Nature reviews. Neurology*, *14*(7), 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
20. Da Silva, T. U., De Freitas, L. V., Rey, N. A., & De Paula Machado, S. (2018). **Theoretical study of potential agents for the treatment of Alzheimer's disease 8-hidroxyquinoline derivatives with n-acylhidrazone type substituents**. *Quimica Nova*, *41*(10), 1132–1139. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170283>
21. Das, B., & Yan, R. (2019). **A Close Look at BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment**. In *CNS Drugs* (Vol. 33, Issue 3, pp. 251–263). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00613-7>
22. De Falco, A., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). **Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento**. In *Quimica Nova* (Vol. 39, Issue 1, pp. 63–80). Sociedade Brasileira de Química. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
23. Devanand, D. P. (2018). **Viral Hypothesis and Antiviral Treatment in Alzheimer's Disease**. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 18, Issue 9). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0863-1>
24. Dias, K.S.T. **Síntese e avaliação farmacológica de novos híbridos feruloil-donepezil, planejados como candidatos a fármacos para a doença de Alzheimer**. 2016. 150 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.
25. Emre, M., Bernabei, R., Blesa, R., Bullock, R., Cunha, L., Daniëls, H., Dziadulewicz, E., Förstl, H., Frölich, L., Gabryelewicz, T., Levin, O., Lindsay, J., Martínez-Lage, P., Monsch, A., Tsolaki, M., & Van Laar, T. (2010). **Drug profile: Transdermal rivastigmine patch in the treatment of alzheimer disease**. In *CNS Neuroscience and Therapeutics* (Vol. 16, Issue 4, pp. 246–253). <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00141.x>
26. Fakhoury, M. (2017). **Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: implications for therapy**. *Current Neuropharmacology*, *15*. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170720095240>
27. Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016). **Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System**. In *Current Neuropharmacology* (Vol. 14).
28. Forgerini, M., & Mastroianni, P. de C. (2020). **Monitoring compliance with clinical protocol and therapeutic guidelines for alzheimer's disease**. *Dementia e Neuropsychologia*, *14*(1), 24–27. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010004>
29. Gabbouj, S., et al. (2019). **Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain - Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway**. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 629. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00629>

30. Galindo-Mendez, B., et al. (2020). **Memory advancement by intranasal insulin in type 2 diabetes (MemAID) randomized controlled clinical trial: Design, methods and rationale.** *Contemporary clinical trials*, 89, 105934. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.105934>
31. Galipoğlu, M., Erdal, M. S., & Güngör, S. (2015). **Biopolymer-based transdermal films of donepezil as an alternative delivery approach in Alzheimer's disease treatment.** *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 284–292. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0224-6>
32. Gul, A., Bakht, J., & Mehmood, F. (2019). **Huperzine-A response to cognitive impairment and task switching deficits in patients with Alzheimer's disease.** *Journal of the Chinese Medical Association*, 82(1), 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.07.004>
33. Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** In *Brain* (Vol. 141, Issue 7, pp. 1917–1933). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
34. Hane, F. T., Robinson, M., Lee, B. Y., Bai, O., Leonenko, Z., & Albert, M. S. (2017). **Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment.** In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 57, Issue 3, pp. 645–665). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-160907>
35. Hoskin, J. L., Al-Hasan, Y., & Sabbagh, M. N. (2019). **Nicotinic acetylcholine receptor agonists for the treatment of Alzheimer's dementia: An update.** *Nicotine and Tobacco Research*, 21(3), 370–376. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty116>
36. Jiang, J. H., Wang, Z., Liang, X. Y., Nie, Y. Y., Chang, X., Xue, H. X., Li, S., & Min, C. (2019). **Intranasal MMI-0100 Attenuates Aβ₁-42- and LPS-Induced Neuroinflammation and Memory Impairments via the MK2 Signaling Pathway.** *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02707>
37. Jiang, L., Dong, H., Cao, H., Ji, X., Luan, S., & Liu, J. (2019). **Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of alzheimer's disease.** In *Medical Science Monitor* (Vol. 25, pp. 3329–3335). International Scientific Information, Inc. <https://doi.org/10.12659/MSM.914027>
38. Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Swarnkar, S., Tota, S., Nath, C., & Tyagi, N. (2016). **Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies.** In *Molecular Neurobiology* (Vol. 53, Issue 1, pp. 648–661). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9053-6>
39. Kumar, A., Singh, A., & Ekavali (2015). **A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update.** *Pharmacological reports : PR*, 67(2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
40. Lawlor, B., et al. (2018). **Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial.** *PLoS medicine*, 15(9), e1002660. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002660>
41. Lee, J-H, Sevigny, J. **Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. janeiro de 2011 ;25(1):58–62.

42. Lee, J. K., & Kim, N. J. (2017). **Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease.** In *Molecules* (Vol. 22, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22081287>
43. Lehrer, S., & Rheinstein, P. H. (2017). **Nasal steroids as a possible treatment for Alzheimer's disease.** *Discovery medicine*, 24(132), 147–152.
44. Lei, P. Ayton, S. Bush, A.I. **The essential elements of Alzheimer's disease.** 2020. *Journal of Biological Chemistry*, Vol 296, 2021, 100-105, ISSN 0021-9258, <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>.
45. Lombardo, S., & Maskos, U. (n.d.). **Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment.** <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.018i>
46. Lourenço, A.J.C. **Estratégias Farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros.** 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.
47. Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). **Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease.** In *BioMed Research International* (Vol. 2016). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2016/2589276>
48. Mouchlis, V. D., Melagraki, G., Zacharia, L. C., & Afantitis, A. (2020). **Computer-Aided Drug Design of β -Secretase, γ -Secretase and Anti-Tau Inhibitors for the Discovery of Novel Alzheimer's Therapeutics.** *International journal of molecular sciences*, 21(3), 703. <https://doi.org/10.3390/ijms21030703>
49. Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R. A., Aisen, P. S., & Turner, R. S. (2017). **Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0779-0>
50. Mueller, C., Perera, G., Hayes, R. D., Shetty, H., & Stewart, R. (2018). **Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis.** *Age and ageing*, 47(1), 88–94. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx098>
51. Pacheco, C., Ceccatto, V. M., Maia, C. M., Rosa, S. de S. R. F., & Leite, C. R. M. (2019). **Pesquisa translacional na era pós-genômica: avanços na área da transcriptômica.** *Saúde Em Debate*, 43(spe2), 169–180. <https://doi.org/10.1590/0103-11042019s213>
52. Ramos, G.A. **Síntese e avaliação de novos ligantes multialvo planejados a partir do cardanol candidatos ao tratamento da doença de Alzheimer.** 2018. 193 f., il. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
53. Sanders, O. (2020). **Sildenafil for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review.** *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 91–106. <https://doi.org/10.3233/adr-200166>
54. Sanders, O., & Rajagopal, L. (2020). **Phosphodiesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Epidemiology with a Mechanistic Rationale.** *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 185–215. <https://doi.org/10.3233/adr-200191>

55. Santos, K.R.S., et al. **Aspectos Característicos Da Neuropatia No Portador Da Doença De Alzheimer.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, Brasília, v. 2, n. 1, p. 70-76, fev. 2020.
56. Schnöder, L., et al. (2016). **Deficiency of Neuronal p38 α MAPK Attenuates Amyloid Pathology in Alzheimer Disease Mouse and Cell Models through Facilitating Lysosomal Degradation of BACE1.** The Journal of biological chemistry, 291(5), 2067–2079. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.695916>
57. Schowe, N.M., VIEL, T.A. **Avaliação de mecanismos de prevenção e tratamento com microdose de lítio e associação com rivastigmina em modelo de neurodegeneração por infusão crônica de β -amiloide.** 2018.Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
58. Sofka, D. C. K et al. **Novas Drogas Em Testes Clínicos Para O Tratamento Do Mal De Alzheimer.** Visão Acadêmica, Curitiba, v. 16, n. 2, p. 158-174, jun. 2015.
59. Sousa, D. C., Dos Santos, G. F., Costa, J., & Vaz-Carneiro, A. (2017). **Analysis of the cochrane review: Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia.** cochrane database syst rev. 2016;4:CD009002. In *Acta Medica Portuguesa* (Vol. 30, Issue 10, pp. 671–674). CELOM. <https://doi.org/10.20344/amp.9743>
60. Sun, B. L., Li, W. W., Zhu, C., Jin, W. S., Zeng, F., Liu, Y. H., Bu, X. Le, Zhu, J., Yao, X. Q., & Wang, Y. J. (2018). **Clinical Research on Alzheimer’s Disease: Progress and Perspectives.** In *Neuroscience Bulletin* (Vol. 34, Issue 6, pp. 1111–1118). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0249-z>
61. Talarico, G., Trebbastoni, A., Bruno, G., & de Lena, C. (2018). **Modulation of the Cannabinoid System: A New Perspective for the Treatment of the Alzheimer’s Disease.** *Current Neuropharmacology*, 17(2), 176–183. <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180702144644>
62. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). **Alzheimer’s disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 14, pp. 5541–5554). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
63. Ueda, K., Katayama, S., Arai, T., Furuta, N., Ikebe, S., Ishida, Y., Kanaya, K., Ouma, S., Sakurai, H., Sugitani, M., Takahashi, M., Tanaka, T., Tsuno, N., Wakutani, Y., Shekhawat, A., Das Gupta, A., Kiyose, K., Toriyama, K., & Nakamura, Y. (2019). **Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching from Oral Cholinesterase Inhibitors to Rivastigmine Transdermal Patch with 1-Step Titration in Patients with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease: A 24-Week, Open-Label, Multicenter Study in Japan.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 9(2), 302–318. <https://doi.org/10.1159/000501364>
64. Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). **Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer’s Disease.** In *Journal of Alzheimer’s Disease* (Vol. 57, Issue 4, pp. 1041–1048). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
65. Weller, J., & Budson, A. (2018). **Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment.** In *F1000Research* (Vol. 7). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
66. Wojtunik-Kulesza, K. A., Targowska-Duda, K., Klimek, K., Ginalska, G., Jówiak, K., Waksmundzka-Hajnos, M., & Ciela, L. (2017). **Volatile terpenoids as potential drug leads in Alzheimer’s disease.** *Open Chemistry*, 15(1), 332–343. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0040>

67. Wong, L. R., & Ho, P. C. (2018). **Role of serum albumin as a nanoparticulate carrier for nose-to-brain delivery of R-flurbiprofen: implications for the treatment of Alzheimer's disease.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(1), 59–69. <https://doi.org/10.1111/jphp.12836>
68. World Health Organization. (2018). **The Global Dementia Observatory Reference Guide.** World Health Organization. WHO/MSD/MER/18.
69. Wu, X. L., Piña-Crespo, J., Zhang, Y. W., Chen, X. C., & Xu, H. X. (2017). **Tau-mediated neurodegeneration and potential implications in diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.** In *Chinese Medical Journal* (Vol. 130, Issue 24, pp. 2978–2990). Wolters Kluwer Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.220313>
70. Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). **Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update.** *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 117957352090739. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acetilcolinesterase 86, 87, 89, 94

Aneurisma micótico 62, 63, 64, 66

Arteriosclerose coronária 115

Atresia 82, 83, 84, 85

B

Biomarcadores 102, 109, 115, 146, 147, 148, 174

C

Captação de órgãos 117

Cesariana 150, 152, 153, 154, 157, 158, 160

Cicatriz 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 44

Cirurgia 1, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 42, 60, 64, 85, 104, 116, 117, 119, 120, 121, 137, 138, 203, 204, 217, 218, 219, 220, 227

Cirurgia bariátrica 14, 15, 16, 17, 18, 19

Cirurgia de cicatriz 1, 5, 6

Citocinas 34, 35, 36, 148, 199, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237

Comprometimento cognitivo 86, 147

Cromossomo 7 60

D

Demência 86, 87, 147, 148

Diabetes mellitus tipo 2 14, 15, 16, 18, 104, 110, 116

Doença da artéria coronariana 115

Doença de Alzheimer 86, 87, 88, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 145, 146, 147

Doença inflamatória intestinal 69, 209, 213, 214

Doenças cardiovasculares 17, 57, 115, 126

E

Embriologia 82, 85

Endocardite infecciosa 62, 63, 64, 65

Estatinas 51, 52, 53, 54, 55, 56

Estenose aórtica supravalvular 59, 60

Evolucumab 51

Extração de catarata 21, 22, 26

Ezetimiba 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57

F

Fatores de risco 8, 11, 15, 17, 18, 52, 73, 104, 108, 125, 126, 127, 129, 147, 148, 168, 208, 210, 213

Fatores imunológicos 230

Ferida cirúrgica 1, 4, 6, 10

H

Hemodiálise 125, 126, 127, 128, 129, 130

Hipercolesterolemia 51, 54, 55, 56, 115, 116

História da cirurgia catarata 21, 22

História da medicina 21, 22

I

Implantação embrionária 229, 230, 231, 234, 235, 237

Imunossupressão 198, 199, 200, 203, 204, 205, 206, 214

Infecção por *Clostridium difficile* 208, 209, 210, 213, 214

Insuficiência cardíaca diastólica 101

Intestino primitivo 82, 83

L

Lesão cerebral 93, 133, 137

Lesões no nascimento 133

Limitação da mobilidade 101

M

Morte súbita cardíaca 125, 126, 128, 131

N

Nova terapêutica 86

P

Parada cardíaca 125, 126, 127, 128, 139

Parto vaginal 140, 141, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159

Parturiente 150, 151, 152, 153

Pediatria 133

Peptídeos natriuréticos 101, 102, 109, 110

Perfil socioeconômico 150

Procedimentos cirúrgicos oftalmológicos 21, 22

Prognóstico 16, 68, 76, 84, 103, 127, 134, 140, 146, 198, 201, 203, 214

Q

Queimaduras 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

R

Rabdomiólise 51, 53

Recém-nascido 132, 133, 134, 152, 157

Remissão 14, 15, 16, 17, 18, 19, 73

S

Síndrome de Williams-Beuren 59, 60

Sistema tegumentar 40

T

Tilápia do Nilo 40, 42, 46, 47

Tolerância imunológica 230, 231

Transplante cardíaco 198, 199, 200, 201, 202, 204, 206

Transplante de microbiota fecal 208, 209, 210, 214, 215

Tratamento 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25, 34, 36, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 63, 64, 66, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 82, 83, 84, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 98, 99, 104, 108, 118, 125, 126, 129, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 148, 164, 174, 180, 181, 182, 183, 185, 198, 199, 201, 203, 206, 208, 210, 213, 214, 215

U

Ureter circuncaval 117, 119, 120, 121, 122

V

Veia cava inferior bifurcada 117, 118

X

Xenoenxerto 40, 42, 45, 46

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora
Ano 2021

MEDICINA:

Ciências da saúde e pesquisa interdisciplinar



-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

 **Atena**
Editora

Ano 2021