

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

Editores: 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. Eloi 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

ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Chistiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí

Karicia Lima de Freitas Bonfim

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

Ronaldo dos Santos Sousa Junior

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, Teresina-Piauí, Teresina, Piauí

Mahendra Kumar Rai

Universidade de Amravati, Índia

RESUMO: As demências, dentre elas a doença de Alzheimer (DA), estão entre as doenças relacionadas com o envelhecimento. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o aumento percentual do número de idosos numa população provoca mudanças epidemiológicas, sociais e econômicas importantes. A Doença de Alzheimer, com aproximadamente 4,6 milhões de novos casos a cada ano, constitui em uma doença neurodegenerativa mais evidente no presente século e a causa mais comum de demência entre os idosos. A idade é o principal fator de risco, por isso a DA é a demência mais encontrada entre os idosos, representando em torno de 60% dos casos. O diagnóstico da DA é mais comumente feito por um médico especialista, sendo ele

geriatra ou neurologista. O Clinical Dementia Rating (CDR), é um instrumento válido para classificar o grau de demência entre idosos, o CDR permite classificar a prevalência dos diversos graus de demência, além de identificar casos questionáveis, ou seja, aqueles que não são enquadrados como normais.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Alzheimer, envelhecimento, idosos

POPULATION AGING AND ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD), is one of the dementias among the diseases related to aging. According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), the percentage increase in the number of elderly people in a population causes epidemiological, social and economic changes. AD, with about 4.6 million new cases per year, is a more likely and more common neurodegenerative disease of dementia among the elderly people. The diagnosis is most common with the specialist doctor, whether he is a geriatrician or a neurologist. The Clinical Dementia Rating (CDR) is a valid type of scale to classify severity among the elderly people. The CDR allows to classifying degrees of severity. The most difficult cases to answer however, are those that are not classified as normal.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, aging, elderly

1 | INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é uma realidade da sociedade contemporânea, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. O aumento percentual do número de idosos numa população provoca mudanças epidemiológicas, sociais e econômicas importantes (IBGE, 2017, BONFIM, 2018).

Relatos indicam que muitos idosos padecem nos serviços públicos, particulares e em suas residências com a doença de Alzheimer (DA), muitos deles não têm possibilidade de um tratamento digno e assistido por uma equipe multiprofissional treinada e habilitada para contribuir no seu tratamento.

Diante de tal realidade é que se justifica a importância do estudo da doença de Alzheimer no Estado do Piauí para que se possa ter um entendimento melhor acerca do perfil epidemiológico, sócio-demográfico e farmacoterapêutico, envolvendo medidas de verificação da adesão ou não adesão ao tratamento farmacológico para DA como também a análise de possíveis interações medicamentosas nesse público alvo e sua relação e influência com o desfecho farmacológico, além de acrescentar ao estudo a relação de fatores como funcionalidade e presença de sintomas depressivos a maior ou menor adesão terapêutica e a um pior ou melhor prognóstico desses pacientes.

O estudo envolvendo a farmacoterapêutica tem um caráter de utilidade científica, inovadora e social, contribuindo com demais estudos encontrados em outras localidades, porém com uma abordagem mais completa e inédita em estudos desse caráter na área farmacêutica no Piauí, superando assim lacunas no conhecimento, uma vez que o estudo trata de diferentes aspectos relacionados a doença e a terapia de portadores da DA, desvendando e contribuindo posteriormente com ferramentas válidas para melhorar as condutas terapêuticas e farmacológicas atualmente utilizadas para o tratamento desses pacientes.

Verifica-se que com o passar dos anos houve um aumento um aumento das doenças crônicas com maior demanda por serviços de saúde, consultas, exames, medicamentos e assistência à saúde. Do ponto de vista social, o envelhecimento onera a previdência social e modifica a dinâmica das famílias exigindo a implementação de políticas públicas mais focadas nas necessidades sociais desse grupo. Economicamente, os gastos públicos e privados aumentam em detrimento às maiores demandas por serviços e produtos (BONFIM 2018, CHAIMOWICZ, 2013, LIMA et al., 2007).

O fenômeno do envelhecimento populacional tem sido observado em todo o mundo e constatado, não somente pelas produções das comunidades científicas, mas também começa a fazer parte da concepção do senso comum. É um processo globalmente observado, primeiramente, nos países desenvolvidos e que durante as

últimas décadas tem ocorrido também nos países em desenvolvimento (LUZARDO, 2006).

As demências, dentre elas a DA, estão entre as doenças relacionadas com o envelhecimento. Segundo Prince (2014), uma metanálise estimou que, em uma grande parte das regiões do mundo, a prevalência das demências, padronizadas por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos. Na América Latina, essa prevalência é elevada, com cerca de 35,6 milhões de pessoas vivendo com a doença no ano de 2010, que deverá duplicar esse número a cada 20 anos. Parte significativa desses quadros demenciais decorre de DA, o que tem colocado esta condição como uma prioridade de saúde mundial.

Com aproximadamente 4,6 milhões de novos casos a cada ano, a DA é a doença neurodegenerativa mais evidente no presente século e a causa mais comum de demência entre os idosos (KONRATH et al., 2012). A literatura estima que em 2040, 71% dos casos de demência podem ser observados em países em desenvolvimento como o Brasil (KALARIA et al., 2008).

A DA foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, como uma doença de declínio progressivo das funções cognitivas, com perda de memória, alucinações, ilusões e comprometimento psicossocial (ALZHEIMER, 1907). A figura 1, apresenta o processo evolutivo da doença até a perda de massa cerebral. Na figura 1 observamos a figura de um neurônio afetado pela DA e o desenvolvimento etiológico da DA no cérebro .

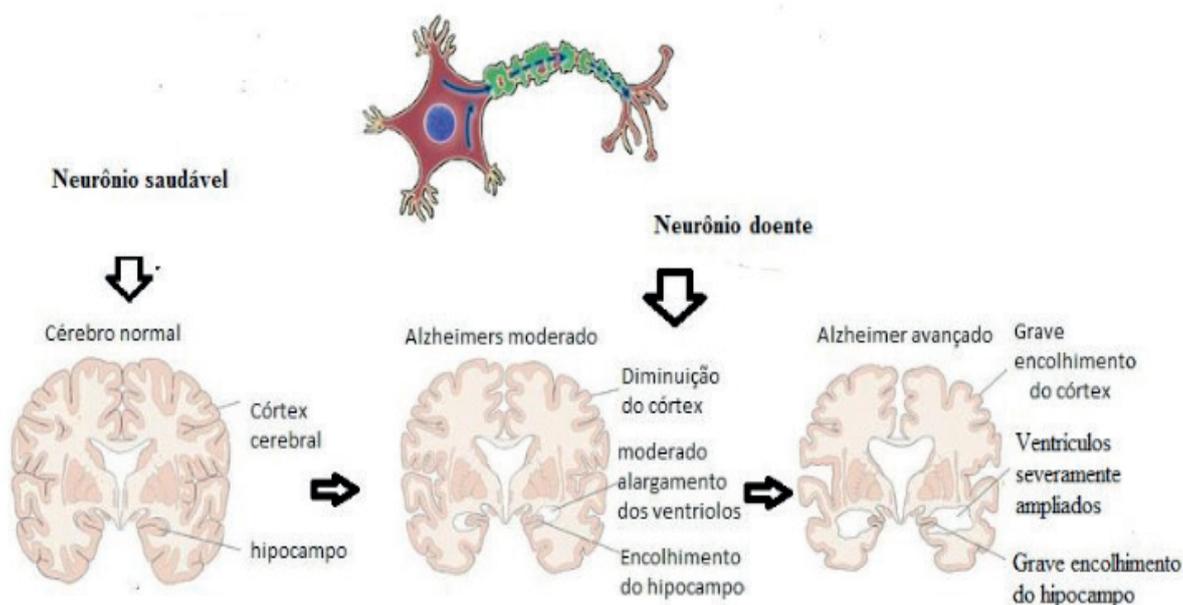


Figura 1-Processo evolutivo da doença de Alzheimer até a perda de massa cerebral

A figura 1, apresenta o processo evolutivo da doença até a perda de massa cerebral, nela observamos a figura de um neurônio afetado pela DA e o desenvolvimento etiológico da DA no cérebro

2 | EPIDEMIOLOGIA

Com o crescente envelhecimento da população mundial há uma tendência de que a proporção de portadores da DA seja cada vez maior com o passar dos anos. Cerca de 35,6 milhões de pessoas convivem com a doença e a estimativa é de que esse número praticamente dobre a cada 20 anos, chegando a 65,7 milhões em 2030. Essa patologia neurológica progressiva causada pela DA resulta na perda de memória, comportamento incomum, mudanças de personalidade, perda da habilidade de pensamento e de realização de atividades cotidianas, dentre outras alterações (TEIXEIRA et al., 2015).

A DA é uma condição neurodegenerativa que se caracteriza pela perda progressiva de funções cognitivas e que ocasiona grande redução de peso e volume cerebral, afetando algumas áreas cerebrais mais que outras. Esse comprometimento funcional e cognitivo atinge domínios como memória, função executiva, linguagem (Figura 1), habilidade visuo-espacial e alteração da personalidade, e evolui em três fases: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve e demência (FROTA et al., 2011).

Sendo definida como uma doença cerebral degenerativa, a DA, de natureza crônico-progressiva e irreversível compromete as funções cognitivas, principalmente a memória, produzindo um declínio no funcionamento intelectual do portador, interferindo em suas atividades de vida diária como: higienizar-se, vestir-se, alimentar-se e realizar atividades fisiológicas (BRASIL, 2006b, p.108).

3 | PATOGÊNESE

A doença de Alzheimer instala-se de modo insidioso e desenvolve-se de forma lenta e contínua por vários anos, porém com agravamentos contínuos. De acordo com o grau de comprometimento das funções cognitivas, a doença é caracterizada em *fase inicial*, com comprometimento da memória recente, *fase moderada*, onde outras funções cognitivas são afetadas (habilidades visioespaciais, capacidade de cálculos, atenção, percepção, funções executivas), e em fase avançada, onde o nível de vigília e alerta são afetados, além de altos graus de contratura muscular (GOODMAN & GILMAM, 2006) (Figura 2).

A patogênese da DA está relacionada a alterações microtubulares e acúmulo de proteína TAU fosforilada que não se dilui no citosol celular, levando à formação de emaranhados neurofibrilares e morte neuronal. Já no espaço extracelular, ocorre o acúmulo de proteína beta amiloide. Esse fenômeno promove uma cascata que inclui injúrias neuronais, formação de emaranhados neurofibrilares e até mesmo o estresse oxidativo (BRAAK; DEL TREDICI, 2012). Além disso, a hiperfosforilação da proteína Tau, uma proteína estabilizadora do citoesqueleto neuronal, leva à formação dos emaranhados neurofibrilares promovendo uma desestabilização dos microtúbulos dos neurônios e, conseqüentemente, a um colapso do citoesqueleto que também pode

contribuir no desenvolvimento de disfunções sinápticas, alterações morfológicas e neurodegeneração (BALLARD et al., 2011; DRACHMAN, 2014).

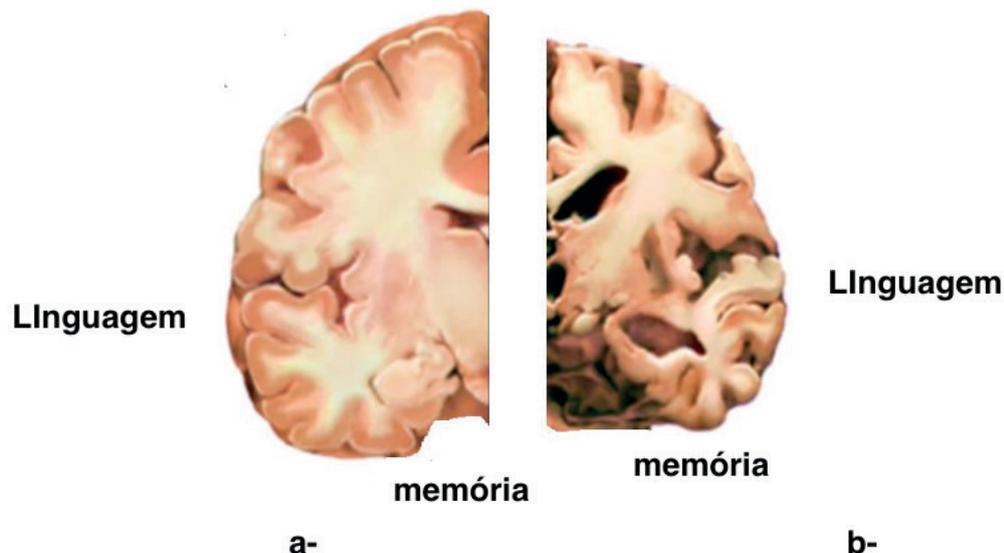


Figura 2- Corte de dois cérebros, um cérebro normal a- e com a doença de Alzheimer b- com áreas cerebrais atingidas pelo desenvolvimento da Doença. Direitos autorais concedidos por ©2019 Alzheimer's Association. www.alz.org. All rights reserved. Illustrations by Stacy Jannis.

A deposição de placas amilóides, a formação dos emaranhados neurofibrilares (Figuras 3 e 4) e os processos inflamatórios, que levam às perdas neuronais, disfunções sinápticas e neuroquímicas atingem principalmente os neurônios colinérgicos contribuindo ainda mais com a redução dos níveis de acetilcolina no cérebro de portadores da DA. Portanto, percebe-se que a fisiopatologia da DA é um processo complexo e multifatorial e que as alterações estão relacionadas, principalmente, aos danos neuronais e à diminuição dos níveis de acetilcolina (ACh) (FORLENZA, 2005; HWANG et al., 2015; SCHWARZ; WEINER; NEUROIMAGING, 2016).

A proteína TAU é encontrada nos emaranhados de degeneração neurofibrilares (Figura 4), que constituem uma das características histológicas mais importantes da DA. São encontradas no citoplasma neuronal e seu número está diretamente relacionado com o grau de severidade da doença. Estes emaranhados são formados por acúmulo de filamentos helicoidais emparelhados, que apresentam características diferentes dos neuro-filamentos e microtúbulos normais.

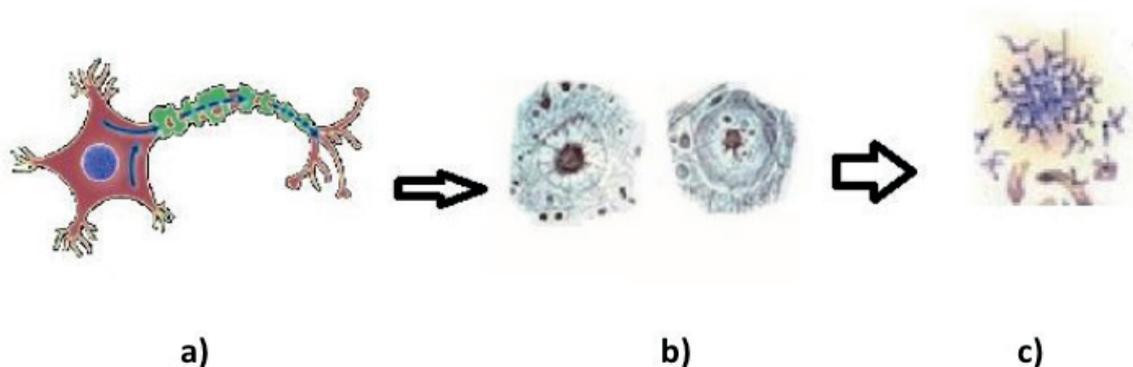


Figura 3-Formação de placas amiloides na doença de Alzheimer. **a) Neurônio doente b) placas neuríticas c) formação de placas amiloides**

O diagnóstico da DA é mais comumente feito por um médico especialista, sendo ele geriatra ou neurologista. Ele obtém uma história médica e familiar, incluindo história psiquiátrica e histórico de mudanças cognitivas e comportamentais. Ele também solicita a um membro da família ou a outra pessoa próxima do indivíduo que forneça informações sobre o paciente, além disso, realiza testes cognitivos e exames físicos e neurológicos que ajudam a identificar alterações no cérebro que poderiam explicar os sintomas do indivíduo (THIES; BLEILER, 2013).

Para o preenchimento dos critérios do processo de investigação diagnóstica inclui-se a história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica (incluindo a escala de avaliação clínica da demência – CDR (Tabela 1), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o Mini Exame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos (sódio e potássio), glicemia, uréia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL) e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM) (BONFIM, 2018 ; SELKOE et al., 2001).

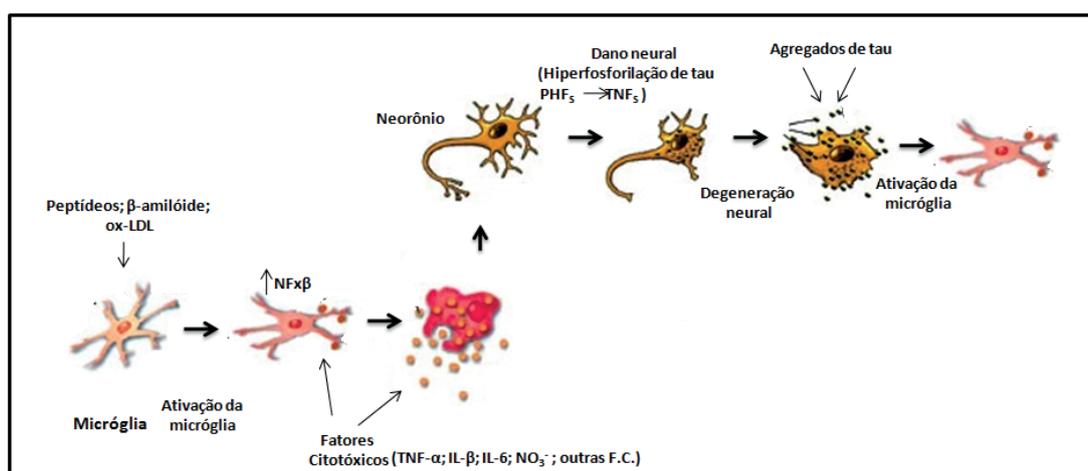


Figura 4. Desenvolvimento etiológico da DA .

4 | DIAGNÓSTICO

Atualmente o diagnóstico da DA é essencialmente clínico e baseia-se em avaliações cognitivas e, quando necessário, os exames de neuroimagem (BONFIM,

2018) (tomografia de crânio e ressonância magnética) podem auxiliar. Entretanto apenas a análise histopatológica do tecido cerebral post mortem revelam o diagnóstico definitivo (APRAHAMIAN, MARTINELLI, YASSUDA, 2009; LIMA et al., 2012).

O diagnóstico da DA é de exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireóide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas, como descrito nos critérios do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Doença de Alzheimer Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (BRASIL, 2013).

A taxa de sobrevivência após o diagnóstico de demência será variável, levando-se em consideração vários fatores que interagem entre si, de forma que a expectativa de vida será menor quanto maior for a idade no diagnóstico, e quanto maior a gravidade e perda de funcionalidade do idoso. A mortalidade associa-se a menores escores nos testes cognitivos (MEEM e CDR), à institucionalização e a maior número de medicamentos em uso, caracterizado pela polifarmácia (BRODATY; SEEHER; GIBSON, 2012; GARCIA et al., 2014).

A idade é o principal fator de risco, por isso a DA é a demência mais encontrada entre os idosos, representando em torno de 60% dos casos (FREITAS et al., 2008; CHAVES et al., 2011).

Além da idade, história familiar e a genética, outros fatores como a obesidade, resistência à insulina, fatores vasculares, dislipidemias, hipertensão, marcadores inflamatórios, Síndrome de Down e lesões cerebrais traumáticas podem desencadear uma cascata fisiopatológica que parece estar relacionada ao desenvolvimento da DA (ANDERSON, 2012).

As pessoas com menos anos de escolaridade têm maior risco de desenvolver DA e outras demências do que aqueles com mais anos de educação (FITZPATRICK et al., 2004; EVANS et al., 1997).

Segundo alguns pesquisadores ter mais anos de educação constrói uma espécie de “reserva cognitiva”, que permite aos indivíduos compensar de forma mais ágil alterações cerebrais que podem resultar em sintomas de DA ou outra demência. De acordo com essa hipótese de reserva cognitiva, o fato de se ter mais anos de educação aumenta as conexões entre os neurônios e, assim isso permite que o cérebro para compensar o início das alterações cerebrais sofridas na DA utilize rotas alternativas da comunicação neurônio-neurônio para completar de forma eficaz uma tarefa cognitiva (ROE, 2007; STERN, 2006).

Diante disso, alguns cientistas acreditam que o risco de demência entre aqueles com menor nível de escolaridade pode ser explicada por outros fatores comuns às pessoas de grupos socioeconômicos mais baixos, como o risco de doença em geral e menor acesso a cuidados médicos (MCDOWELL, 2007). Também é observado em pacientes portadores da DA perda de autonomia, declínio de memória e dependência

(figura 5).

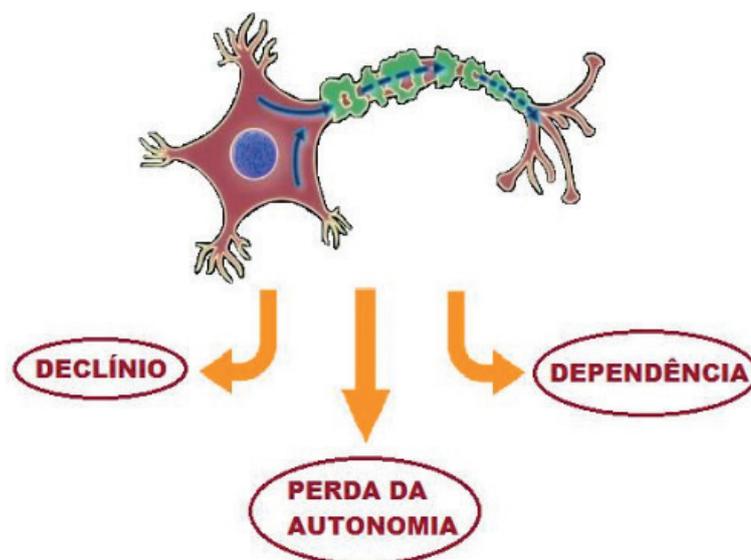


Figura 5-Perda de memória e o impacto nas avds

Alterações genéticas também podem ser responsáveis por aumentar o risco da DA, mesmo que em menor incidência. As mutações do gene da apolipoproteína - APP, dos genes das presinilinas 1 e 2, assim como o polimorfismo da APP E são exemplos de alterações genéticas que podem aumentar o risco para DA (SHEPHERD et al., 2005; NILSSON et al., 2006; DAVIDSON et al., 2007).

Avanços da genética molecular têm contribuído para indicar a existência de genes diretamente relacionados com o desenvolvimento da doença (LIMA et al., 2012). A forma familiar da DA geralmente com início precoce, é causada por mutações genéticas em pelo menos três genes. Enquanto que, para a forma esporádica que representa a maioria dos casos e está intimamente ligada ao envelhecimento, parece haver um gene relacionado com o seu desenvolvimento (BERTRAM; LILL; TANZI, 2010).

A DA apresenta etiopatogênese multifatorial e a associação desses fenômenos culminam com o desenvolvimento dos sinais e sintomas dos portadores da neuropatologia (PRASAD, 2016).

5 | O TESTE CLINICAL DEMENTIA RATING

O teste Clinical Dementia Rating (tabela 1) é um instrumento válido para classificar o grau de demência entre idosos e foi utilizado em uma pesquisa realizada em pacientes acometidos pela DA em Teresina-Piauí.

Há registro na literatura de poucas alternativas terapêuticas e maior efetividade dos tratamentos com diagnóstico precoce, neste sentido identificar casos que tenham alto risco de evoluírem para demência assume importantes estudos. Desenvolvido

por Hughes (Hughes et al., 1982) e adaptado por Morris (1993), o Clinical Dementia Rating (CDR) é o instrumento ideal para esse fim. Ele permite classificar a prevalência dos diversos graus de demência, além de identificar casos questionáveis, ou seja, aqueles que não são enquadrados como normais. Esses casos podem corresponder ao chamado declínio cognitivo associado ao envelhecimento (DECAE) ou ao transtorno cognitivo leve, que em outros estudos epidemiológicos pertencem ao grupo com uma maior taxa de conversão em demência (PETERSEN et al., 2001).

Tabela 1: Clinical Dementia Rating

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.

Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências freqüentes.
--------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	---------------------	--	--

Regras gerais para a classificação pelo *Clinical Dementia Rating*:

(1) M=2 ou mais Sec; CDR=M.

Exceto:

(2) M=0; 2 Sec=M e 3 Sec≠0 => CDR=0,5.

Outras situações:

(3) M=0,5; demais Sec 0 => CDR=0,5.

(4) M≥1; demais Sec<1 => CDR=0,5.

(5) M=1 Sec; 2 Sec<M; 2 Sec>M => CDR=M.

(6) M>2 Sec e <3 Sec => CDR=M.

(7) M<2 Sec e >3 Sec => CDR=M.

(8) M< ou >4 Sec => CDR= maioria das Sec, exceto quando as categorias forem 0 e M=0,5 (regra 3).

Legenda: M: Memória; Sec: Categorias secundárias: orientação, julgamento e solução de problemas, relações comunitárias, lar e passatempos, cuidados pessoais;

CDR: Classificação final, 0=normal, 0,5=questionável, 1=leve, 2=moderada e 3=grave

6 | SINAIS E SINTOMAS

Os seguintes sintomas mais comuns da DA são: perda de memória que desequilibra a vida diária; desafios no planejamento e dificuldade na solução de problemas cotidianos; dificuldade em realizar tarefas familiares em casa, no trabalho ou em lazer; confusão com o tempo, espaço ou lugar; problemas na compreensão de imagens visuais e relações espaciais; novos problemas com as palavras ao falar ou escrever e problemas relacionados com a cognição em geral; diminuição da capacidade de julgamento; ausência ou retirada do trabalho e das atividades sociais comumente realizadas anteriormente e mudanças no humor e na personalidade (THIES; BLEILER, 2013).

À medida que a DA progride, as capacidades cognitivas e funcionais do indivíduo diminuem. Na DA avançada, as pessoas precisam de ajuda com as atividades básicas da vida diária (ABVDs), como tomar banho, vestir, comer e usar o banheiro. Há ainda aqueles nos estágios finais da doença perdem sua capacidade de comunicar-se, não reconhecem familiares, e tornam-se dependentes de outrem para realização de atividades básicas. Além dos danos ao indivíduo, com a progressão da doença, o portador passa a necessitar de cuidados por tempo integral, o que exige uma carga tanto emocional quanto econômica da família, bem como da sociedade em geral (ELISHA et al., 2013; CHUONG et al., 2014; RIDGE et al., 2016).

Além disso, há no decorrer da evolução da DA a presença de sintomas psicóticos, em adição ao impacto da idade e gênero, e pior desempenho em testes de aprendizado

são indicadores de prognóstico desfavorável (RUSS; BATTY; STARR, 2012).

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é uma das demências que encontra-se relacionada com o processo de envelhecimento. Estatísticas divulgadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), registraram o aumento percentual do número de idosos numa população levando isto a desencadear mudanças epidemiológicas, sociais e econômicas importantes. A DA, com aproximadamente 4,6 milhões de novos casos a cada ano, é a doença neurodegenerativa mais evidente no presente século e a causa mais comum de demência entre os idosos. A idade é o principal fator de risco, por isso a DA é a demência mais encontrada entre os idosos, representando em torno de 60% dos casos. O diagnóstico da DA é mais comumente feito por um médico especialista, sendo ele geriatra ou neurologista.

No próximo capítulo abordaremos a fisiopatologia da Doença de Alzheimer que nos permitirá entender melhor seu processo evolutivo, diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, P. **Experts Urge Caution on Use of Bexarotene in Alzheimer's**. *Science*, v. 335, p. 1503-1506, 2012.

ALZHEIMER, A. "**Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde**". *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 64. Bd., p. 146 -148., 1907.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. **Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico**. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, p. 27 – 35, 2009.

BALLARD, C.; GAUTHIER, S.; CORBETT, A.; BRAYNE, C.; AARSLAND, D.; JONES, E. **Alzheimer's disease**. *Lancet*, v. 377, n. 9770, p. 1019-31, mar 2011.

BERTRAM, L.; LILL, C. M.; TANZI, R. E. **The genetics of Alzheimer disease: back to the future**. *Neuron*, v. 68, n. 2, p. 270-81, oct 2010.

BONFIM, K. L.F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com doença de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2018.

BRAAK, H.; DEL TREDICI K. **Alzheimer's disease: pathogenesis and prevention**. *Alzheimers Dement*, v. 8, n. 3, p. 227-33, may 2012.

BRASIL. **Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer**. Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. Brasília. 2013.

BRODATY, H.; SEEHER, K.; GIBSON L. **Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia**. *Int Psychogeriatr*. v. 24, n. 7, p. 1034-

45, jul 2012.

CHAIMOWICZ, F. **Saúde do Idoso**, 2a ed. Belo Horizonte: Nescon, UFMG; 2013. Disponível em: <<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3836.pdf>> Acesso em: 15/10/2017.

CHAVES, M. L. F.; GODINHO, C. C.; PORTO, C. S.; MANSUR, L.; CARTHERY-GOULART, M. T. et al. Doença de Alzheimer avaliação cognitiva, comportamental e funcional. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n. 1 suppl, p. 21- 33, 2011.

CHUONG, N. N.; HUONG, N. T. T.; HUNG, T. M.; LUAN, T. C. **Anti-Cholinesterase Activity of Lycopodium Alkaloids from Vietnamese *Huperzia squarrosa* (Forst.)** Trevis. v. 9,p. 19172-19179, 2014.

DAVIDSON, Y.; GIBBONS, L.; PRITCHARD, A.; HARDICRE, J.; WREN, J.; STOPFORD, C. et al. **Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, v. 23, n. 1, p. 60-66, 2007.

DALY E, ZAITCHIK D, COPELAND M, SCHMAHMANN J, GUNTHER J, ALBERT M. **Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information.** Arch Neurol 2000;57(5):675-80.

DRACHMAN, D. A. **The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement, v. 10, n. 3, p. 372-80, may 2014.

ELISHA, I. L.; ELGORASHIA, E. E.; HUSSEINC, A. A.; DUNCAND, G.; ELOFFA, J. N. Acetylcholinesterase inhibitory effects of the bulb of *Ammocharis coranica* (Amaryllidaceae) and its active constituent lycorine. **South African Journal of Botany**, v. 85, p. 44-47, 2013.

EVANS, D. A.; HEBERT, L. E.; BECKETT, L. A. et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer's disease in a defined population of older persons. **Archives of Neurology**, v. 54, n. 11, p. 1399-1405, 1997.

FITZPATRICK, A. L.; KULLER, L. H.; IVES, D. G.; LOPEZ, O. L.; JAGUST, W. et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 2, p. 195-204, 2004.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. Clín. São Paulo**, v.32, n. 3, May/June 2005.

FREITAS, I. C. C.; DE PAULA, K. C. C.; SOARES, J. L.; PARENTE, A. C. M. Convivendo com o portador de Alzheimer: perspectivas do familiar cuidador. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. 4, p. 508-513, 2008.

FROTA, N. A. F.; DAMASCENO, B.P.; FORLENZA, O.; DIAS-TOSTA, E.; SILVA, A.B.D.; HERRERA JUNIOR, H.; MAGALDI, R.M. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dement Neuropsychol**, v. 5, n. 1 Suppl, p. 5-10, june 2011.

GARCIA, P. S.; KÅREHOLT, I.; FARAHMAND, B.; CUADRADO, M.L.; RELIGA, D.; ERIKSDOTTER, M. Body-mass index and mortality in incident dementia: a cohort study on 11,398 patients from SveDem, the Swedish Dementia Registry. **J Am Med Dir Assoc**, v. 15, n. 6, p. 447.e1-7, jun 2014. <https://quimicalzheimer.wordpress.com/2013/01/18/proteina-tau-e-a-doenca-de-alzheimer>, acessada em Março 2016.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Mcgraw-hill, Rio de Janeiro, 2006.

HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, COBEN LA, MARTINRL. **A new clinical scale for the staging of dementia.** Br J Psychiatry 1982;140:566-72.

HWANG, J.; KIM, C. M.; JEON, S.; LEE, J. M.; HONG, Y. J.; ROH, J. H.; LEE, J. H.; KOH, J. Y.; NA, D. L. **Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns.** Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, v.1, n. 2, p. 1-10, 2015.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Sinopse do Senso Demográfico de 2011.** Rio de Janeiro, 2017.

KALARIA, R.N.; MAESTRE, G.E; ARIZAGA, R.; FRIEDLAND, R.P.; GALASKO, D.; HALL, K.; LUCHSINGER, J.A. et al, Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 9, p. 812-26, sep 2008.

KONRATH, S.; FUHREL-FORBIS, A.; LOU, A.; BROWN, S. Motives for Volunteering Are Associated With Mortality Risk in Older Adults. **Health Psychology - American Psychological Association**, v. 31, n. 1, p. 87-96, 2012.

LIMA, R. R.; COSTA, A. M. R. C.; DE SOUZA, R. D.; GOMES – LEAL, W. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n.1, p. 27-31, 2007.

LIMA-DELLAMORA E. C.; CAETANO R.; OSORIO-DE-CASTRO C.G.S. Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. **Ciências e Saúde Coletiva**, v. 17, n. 9, p. 2387-96, 2012.

LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I. P. C.; SILVA, A. P. S. S. Características de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. Texto contexto – **Revista de Enfermagem**. v.15, n.4, p.587-594, 2006.

MCDOWELL, I. et al. Mapping the connections between education and dementia. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 29, n. 2, p. 127-141, 2007.

NILSSON, L. G.; ADOLFSSON, R.; BÄCKMAN, L.; CRUTS, M.; NYBERG, L.; SMALL, B. J.; VAN BROECKOVEN, C. The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. **Neuropsychology**, v. 20, n. 6, p. 645-657, 2006.

PETERSEN RC, DOODY R, KURZ A, MOHS RC, MORRIS JC, RABINS PV, et al. **Current concepts in mild cognitive impairment.** Arch Neurol 2001;58(12):1985-92.

PRASAD, K. N. **Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of antioxidant compounds for reducing oxidative stress and chronic inflammation in human Alzheimer's disease.** Mechanisms of Ageing and Development, v. 153, p. 41-47, 2016.

PRINCE, M.; ALBANESE, E.; GUERCHET, M.; PRINA, M. **Dementia and Risk Reduction: An Analysis of Protective and Modifiable Factors.** Lon-don: Alzheimer's Disease International, World Alzheimer's Report, 2014.

ROE, C. M. et al. **Education and Alzheimer's disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis.** Neurology, v. 68, n. 3, p. 223-228, 2007.

RIDGE, P. G.; HOYT, K. B.; BOEHME, K.; MUKHERJEE, S.; CRANE, P. K.; HAINES, J. L.; MAYEUX, R.; FARRER, L. A.; PERICAK-VANCE, M. A.; SCHELLENBERG, G. D.; KAUWE, J. S. **Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease.** Neurobiology of Aging, v. 41, 2016.

RUSS, T. C.; BATTY, G. D.; STARR, J. M. Cognitive and behavioural predictors of survival in Alzheimer disease: results from a sample of treated patients in a tertiary referral memory clinic. **In: Int J Geriatr Psychiatry**, v. 27, n. 8, p. 844-53, Aug 2012.

SCHWARZ, A. J.; WEINER, M. W.; NEUROIMAGING, D. **Amyloid status imputed from a multimodal classifier including structural MRI distinguishes progressors from nonprogressors in a mild Alzheimer's disease clinical trial cohort.** *Alzheimer's & Dementia*, n. April, p. 1-10, 2016.

SELKOE, D.J. **Alzheimer's Disease: Genes, Proteins and Therapy.** *Perspective*, v 8, n 2, p 741-767, 2001.

SHEPHERD, C. E. et al. **Novel inflammatory plaque pathology in presenilin-1 Alzheimer's disease.** *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 31, n. 5, p. 503-511, 2005.

STERN, Y. **Cognitive reserve and Alzheimer disease.** *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, v. 20, n. 2, p. 112-117, 2006.

TEIXEIRA, J. B.; JUNIOR, P. R. B. S.; HIGA, J.; FILHA, M. M. T. Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v.31, n. 4, p. 1-12,2015.

THIES, W. & BLEILER, L. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, p. 208-245, 2013.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Denise Barbosa Santos

Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Piauí, Florianópolis – PI

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Laboratório de Cancerologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Laboratório de Cancerologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Autor para correspondência: pmfp@ufpi.edu.br

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Os principais achados neuropatológicos da DA podem ser divididos em alterações macroscópicas e microscópicas. Macroscopicamente, são observadas áreas atrofiadas no cérebro, incluindo o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada por emissão de

pósitrons - PET são as duas tecnologias de neuroimagem mais importantes na pesquisa da DA e ambas possuem a vantagem de serem substancialmente versáteis e vem nos ajudando no diagnóstico desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, ressonância magnética, PET

PHYSIOPATHOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and fatal neurodegenerative disorder manifested by cognitive and memory impairment, progressive loss of daily living activities and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes. The main neuropathological findings of AD can be divided into macroscopic and microscopic alterations. Macroscopically, atrophied areas of the brain are observed, including the cerebral cortex, hippocampus, entorhinal cortex and ventral striatum. Magnetic resonance imaging and PET positron emission computed tomography are the two most important neuroimaging technologies in AD research, and both have the advantage of being substantially versatile and has been helping us in the diagnosis of this disease.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, MRI, PET

1 | INTRODUÇÃO

Desde meados do século XX, vem ocorrendo um aumento exponencial na expectativa de vida, fenômeno conhecido como “epidemia do envelhecimento”. Este fenômeno foi observado primeiramente nos países desenvolvidos e, mais recentemente, tem se observado nos países em desenvolvimento (WEKSLER et al., 2009). No Brasil, a expectativa de vida era de 48 anos em 1970. Atualmente, segundo o IBGE (2010) chega a 73 anos de idade. Estima-se que em 2050, haverá 226 idosos com mais de 60 anos ou mais para cada 100 crianças e adolescentes. Este aumento na expectativa de vida combinado com a queda da taxa de natalidade na população mundial, está provocando um aumento na prevalência do desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento, as chamadas Doenças Neurodegenerativas (DN's) (REMOR, 2014).

As DN's constituem um importante problema médico e socioeconômico da atualidade. Estas patologias são definidas como condições debilitantes e incuráveis, sendo mais comum em idosos, diminuindo a qualidade de vida a quem sofre deste tipo de doenças (JPND, 2014). Os sintomas das DN's são o resultado de uma degeneração progressiva e irreversível de células nervosas, designadas como neurônios, estes se tratam da unidade funcional do Sistema Nervoso, sendo os principais responsáveis pelo funcionamento deste. Desta forma, o paciente acaba por perder, progressivamente, as suas funções motoras, fisiológicas e cognitivas, levando a problemas de movimentação, como ataxias ou problemas de funcionamento cerebral, nomeadamente demência (ROSADO, 2015).

Existem diversas DN's, porém, as mais conhecidas incluem Doença de Parkinson (DP), de Alzheimer (DA) e Huntington (DH), assim como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e demências fronto-temporais. Podendo variar na sua patofisiologia, estas doenças estão associadas ao envelhecimento geral da população e a processos designados como misfolding e agregação protéica, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação (OLIVEIRA, 2009; GONÇALVES; OUTEIRO, 2015).

Em particular, a Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Foi em 1906, em Tübingen, Alemanha, que o neuropatologista Alois Alzheimer expôs à comunidade científica mundial uma enfermidade psíquica que cursava com variações no estado de ânimo e considerável perda de memória, ao analisar os tecidos cerebrais desses indivíduos. Alzheimer observou alterações citoarquiteturais que ele correlacionou com as alterações de personalidade apresentadas (BRANDT et al., 2004).

Os dados do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

(IBGE) apontam para uma população de mais de 190 milhões de pessoas, sendo que idosos acima de 60 anos formam o grupo que mais cresceu na última década, representando 12,1% da população brasileira (AZEVEDO et al., 2010). As pessoas pertencentes à faixa etária de maior risco da DA representarão 22% da população mundial em 2050, com 80% desse percentual na Ásia, América Latina e África. No Brasil, projeções indicam que a prevalência média se apresenta mais alta que a mundial. Na população com 65 anos e mais, passando de 7,6% e 7,9% entre 2010 e 2020, ou seja, 55.000 novos casos por ano (GUTIERREZ et al., 2014).

2 | PROCESSO PATOLÓGICO

ADase instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por entre 5 e 10 anos e a redução da expectativa de vida situa-se ao redor de 50% (ALMEIDA et al., 2014). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram-se à medida que a patologia evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuais e espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (LINDENBOOM et al., 2004). Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e histórico familiar (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) (COSTA et al., 1996).

Os principais achados neuropatológicos da DA podem ser divididos em alterações macroscópicas e microscópicas. Macroscopicamente, são observadas áreas atrofiadas no cérebro, incluindo o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral (SELKOE et al., 2001). Estas áreas são afetadas pela proteína Tau e essas patologias são conhecidas como taupatias. Cash et al. (2013) sugere ainda que em casos familiares da DA é encontrada atrofia no corpo cíngulo, além disso, alterações no corpo caloso e angiopatia amiloide grave também pode estar relacionado à DA e esse achado está relacionado a um efeito sinérgico da degeneração celular e isquemia no Sistema Nervoso Central (SNC).

Microscopicamente são encontrados acúmulos extracelulares da proteína β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares, mesmo não sendo considerados como critérios para o diagnóstico, possuem elevada importância fisiopatológica (MONTINE et al., 2012).

As placas amilóides contêm proteína β -amiloide ($A\beta$). $A\beta$ é um peptídeo de aminoácidos, formado pela clivagem de Proteína Precursora de Amiloide (PPA) por ação das enzimas secretases β e γ . A PPA é secretada de células neurais e não neurais saudáveis, como pele e intestino e circula tanto no Líquido Cefalorraquidiano Humano (LCH), como no sangue (GOURAS et al., 2000). Normalmente a proteína é transportada através da barreira hematoencefálica por um transportador conhecido como LRP1 (Proteína 1 relacionada ao receptor de LDL). Em cérebros de pacientes com Alzheimer, essa proteína transportadora está perturbada, com consequente

acúmulo e agregação do peptídeo (SHIBATA et al., 2000) (Figura 1).

Os principais produtos da clivagem da PPA são os peptídeos A β 1-40 e A β 1-42. Um relativo aumento de A β 1-42 leva a agregação da proteína em oligômeros e fibrilas que se reúnem em placas senis. Além disso, o peptídeo A β 1-42 é menos solúvel se comparado ao A β 1-40 e possui uma predisposição em agregar-se espontaneamente, o que também levaria à formação das placas senis (BALLARD et al., 2011). Em pesquisa realizada por Flood et al (1994), a injeção de quantidades patológicas de peptídeo β -amiloide diretamente no cérebro de ratos causa nestes, amnésia, essas altas doses também aumentam a enzima glicogênio sintase quinase 3 β , que possui dentre outras ações, a fosforilação da proteína tau, com aumento do dano oxidativo neuronal, perturbação da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, acúmulo de placas amilóides (KUMAR, 2000; FAAR, 2014) (Figura 3).

O acúmulo de A β 1-42 nos espaços extracelulares, parênquima e paredes vasculares é conhecido como Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC) (CALDERON-GARCIDUEÑAS; DUYCKAERTS, 2018). Dois tipos de AAC foram descritos por Thal et al. (2002), elas têm em comum o envolvimento da leptomeníngea e vasos corticais: os capilares que estão envolvidos no tipo 1 (microangiopatia), são poupados no tipo 2 (macroangiopatia). O tipo 1 é frequentemente associado a um ou dois alelos da ApoE4, a depósitos capilares de A β 1-42 e lesões parenquimatosas. O tipo 2 é mais frequente, porém, o alelo ApoE4 é quatro vezes menos representado que no tipo 1. A ApoE4 é o gene mais comumente associado à DA de início tardio, seu principal efeito é alterar a depuração da proteína A β do Sistema Nervoso Central e, com isso, levar à neurotoxicidade (SCHELTENS et al., 2016).

Além disso, as placas amilóides estão intimamente associadas à micróglia que expressam em sua superfície antígenos associados à ativação, como CD45 e HLA-DR, estes são cercados por astrócitos reativos exibindo abundantes filamentos gliais. A micróglia está geralmente dentro e adjacente ao núcleo amiloide central da placa senil, enquanto os astrócitos são frequentemente encontrados do lado externo da placa, com um dos seus processos se estendendo centripetamente em direção ao núcleo amiloide (SELKOE, 2001).

Com isso, têm-se uma forte associação da DA a processos inflamatórios, uma vez que a micróglia são uma das primeiras candidatas a responder à cascata patogênica mediada por A β , isso porque elas representam os monócitos, que são células derivadas dos macrófagos no sistema nervoso e capazes de responder rapidamente à presença de material “estranho”. Portanto, subentende-se que micróglia e astrócitos percebem a presença de oligômeros A β e fibrilas como nunca observados no desenvolvimento do cérebro e no sistema nervoso imaturo, com isso, é provável que ativem a via clássica do complemento C1q (ROGERS et al., 1992).

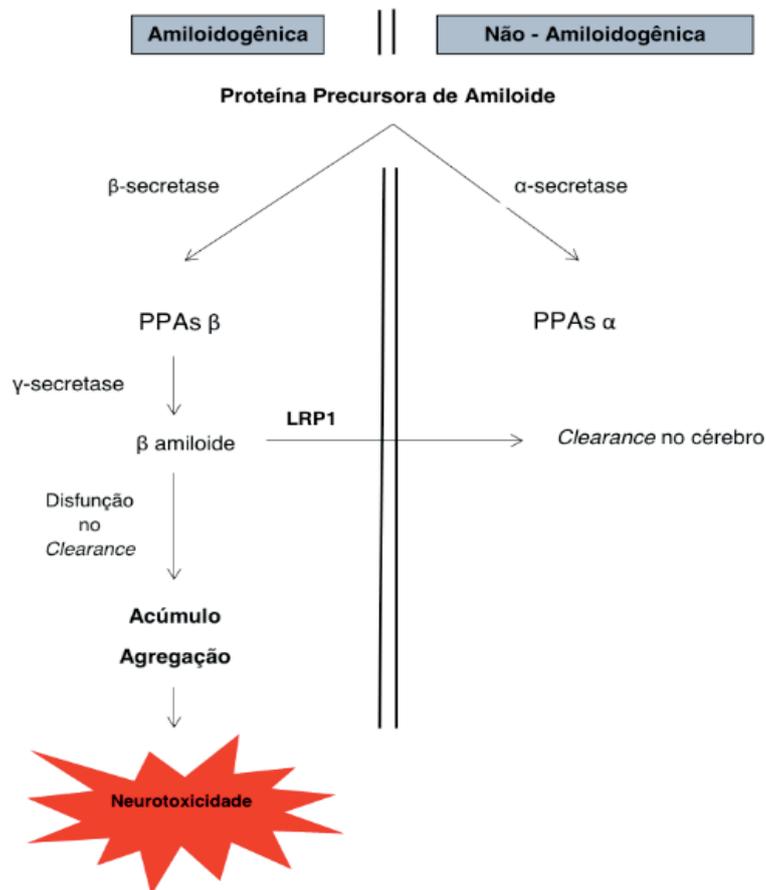


Figura 1. Vias amiloidogênica e não-amiloidogênica. A clivagem da PPA por β e γ secretases produz peptídeos β – amiloide. Em condições normais, sua liberação no cérebro requer um transportador – LRP1. No cérebro de Alzheimer, a via amiloidogênica, esse transporte é perturbado, resultando no acúmulo e agregação do peptídeo Aβ1-42, levando à morte neuronal.

A tau é uma das proteínas envolvidas na formação dos microtúbulos. É um componente essencial para o crescimento axonal normal e desenvolvimento neuronal. Várias quinases estão associadas à sua fosforilação, como o glicogênio quinase-3, quinase-5 dependente de ciclina, e quinase reguladora de microtúbulos (IRWIIN et al., 2012). A tau é principalmente localizada no axônio, mas também pode ser encontrada nas sinapses, o acúmulo da mesma na forma fosforilada nas espinhas dendríticas tem consequências prejudiciais na plasticidade sináptica (FRANDERMICHE et al., 2014).

Os emaranhados neurofibrilares são formados pela hiperfosforilação da proteína tau que são depositados preferencialmente dentro dos neurônios do lobo temporal (hipocampo), regiões parietal e temporal laterais e o córtex de associação frontal (Schelstens et al., 2016). Todo o neurônio se torna imunorreativo no início da patologia. Mais tarde, os dendritos tau-positivos parecem se soltar do corpo celular e se tornam tortuosos, formando fios de neurópilo (BRAAK et al., 1994).

A correlação entre a localização, densidade, sintomas e gravidade da DA são sugestivos do papel crítico que os emaranhados possuem na fisiopatologia da DA. De acordo com a hipótese amiloide, as alterações patológicas da tau são eventos paralelos da deposição de Aβ, mas estudos mostram que a tau pode agir independentemente a Aβ para causar neurodegeneração. Portanto, é possível que tau e Aβ possam agir

em caminhos distintos causando a DA e reforçando os efeitos tóxicos um do outro (SCHELSTENS et al., 2016).

A relação de todos os eventos neuropatológicos que ocorrem na DA está descrita na Figura 2.

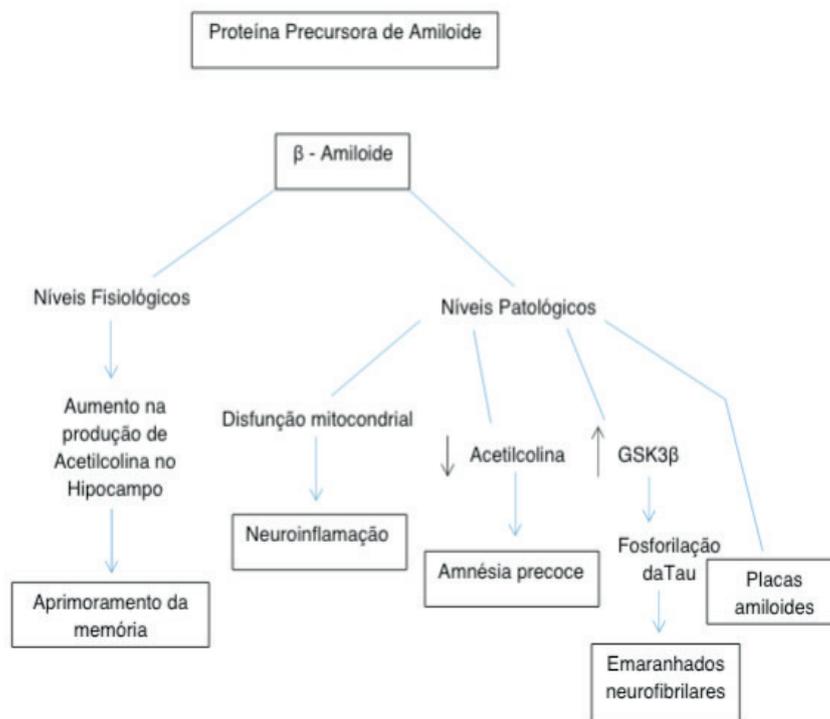


Figura 2. Efeitos dos níveis fisiológicos e patológicos de β – Amiloide.

Dentre os estudos genéticos que fazem ligação à DA, o primeiro a ser relatado foi a ocorrência de mutações na PPA (Tabela 1). As mutações são estrategicamente localizadas nos sítios de clivagem das três secretases. O gene codificador da PPA reside no cromossomo 21 e, por isso, algumas pesquisas têm demonstrado a relação da Síndrome de Down com a predisposição de acúmulo precoce de $A\beta$ e o surgimento da demência em pacientes com Alzheimer (BIRD, 2005; COTRAN, 2006).

A constatação que a DA autossômica dominante é geneticamente heterogênea levou a buscas no genoma da PPA, para explicar o surgimento da DA em famílias que não possuíam alterações no cromossomo 21. Estudos mostram a ligação do cromossomo 14, mais especificamente do gene 14q, mais conhecido como presenilina 1 (Sherrington et al., 1995). Pouco tempo depois um gene homólogo foi descoberto no cromossomo 1 e ficou conhecido como presenilina 2 (LEVY-LAHAD et al., 1995). O mecanismo pelo qual a presenilina leva à DA está elucidado nos estudos de De Strooper et al., (1998), que demonstrou que camundongos knockouts de presenilina apresentaram níveis normais de PPA, bem como derivados secretórios normais das enzimas de clivagem α e β –secretases, mas grosseiramente anormal da γ -secretase. Com isso, mutações nas presenilinas aumentam a produção e a deposição de $A\beta$ e também são alvos de clivagem por caspases ativadas durante a apoptose, sugerindo um papel dessas proteínas na morte neuronal (COTRAM et al., 2000; NUSSBAUM et

al., 2002).

Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam síndromes clínicas antes dos 50 anos, e estas manifestações são herdadas de uma maneira autossômica dominante; 30% desses casos estão ligados ao gene da presenilina. Mas os mecanismos pelos quais a expressão desse gene leva à DA não são inteiramente conhecidos; sabe-se apenas que os pacientes com mutações dessa proteína apresentam níveis elevados de A β sob suas formas mais tóxicas para o tecido nervoso (NUSSBAUM et al., 2002).

Em geral, a DA em idosos tem um importante componente genético, com pelo menos 30 genes identificados (LAMBERT et al., 2013). Um exemplo é o TREM2 que ativa a proteína receptora transmembrana na membrana da micróglia, ela desempenha um papel importante na diminuição da formação de placas neuríticas. Vários outros genes associados à micróglia e ativação imunológica também foram identificados: o gene SYK (Spleen Associated Tyrosine Kinase) é um gene regulador da β -amilóide e da hiperfosforilação da tau. A ADAM10 (ADAM Metalloproteinase Domain 10) é uma α -secretase que cliva a PPA. TYROBP (TYRO Protein Tyrosine Kinase Binding Protein) ativa o TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) e também desempenha um papel na clivagem da PPA. Entende-se com que a precisão que a medicina está alcançando, com os estudos em farmacogenética, algumas doenças, como o Alzheimer, podem exigir tratamento específico e individualizado para se obter alguma resposta (MORLEY et al., 2018).

Cromossomo	Defeito no gene	Fenótipo
21	Mutações em PPA β	Aumento da produção de A β
19	Polimorfismo em ApoE4	Aumento na densidade das placas amilóides
14	Mutações em presenilina 1	Aumento na produção do peptídeo A β 1-42
1	Mutações em presenilina 2	Aumento na produção do peptídeo A β 1-42

Tabela 1. Fatores genéticos confirmados que predispõem à Doença de Alzheimer.

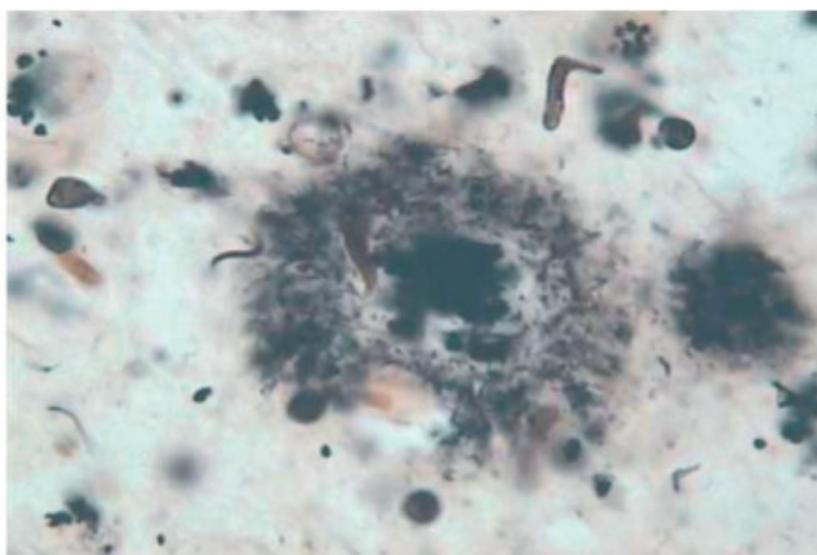


Figura 3. Placa neurítica com centro amiloide no córtex cerebral corada pela prata (aumento 100X). (Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos).

Bioquimicamente, há uma redução de 50% a 90% na atividade da colina acetiltransferase no córtex cerebral e no hipocampo; a gravidade da perda cognitiva é proporcional à perda desta enzima (KADUSZKIEWIC et al., 2005; FORLENZA, 2005). Essa enzima é encontrada em neurônios colinérgicos, principalmente da via colinérgica de núcleos profundos próximos à área de Broca e hipocampo e próximos do núcleo de Meynert. Em indivíduos com DA observou-se uma menor ligação da acetilcolina com receptores colinérgicos M2 (receptores muscarínicos pré-sinápticos) nessas regiões (SERENIKI et al., 2008).

Evidências recentes sugerem também um papel protetor da progranulina na DA, esta se caracteriza por ser precursora do peptídeo glicosilado que regula o crescimento celular. Sabe-se que perdas de mutações funcionais nos genes da progranulina aumentam a possibilidade de o indivíduo desenvolver DA. Além disso, a progranulina parece melhorar a sobrevivência neuronal e diminuir a neuroinflamação, os níveis cerebrais da mesma encontram-se diminuídas em pacientes com DA (Figura 4) (JING et al., 2016; MAO et al., 2017).



Figura 4. Deficiência de progranulina.

3 | EVIDÊNCIAS DE IMAGEM

A ressonância magnética (RM) e o PET são as duas tecnologias de neuroimagem mais importantes na pesquisa da DA e ambas possuem a vantagem de serem substancialmente versáteis (SCHONHAUTE; RABINOVICI, 2016). ARM pode ser usada para quantificar padrões espaciais de atrofia cerebral, tanto na massa cinzenta, quanto na branca. Estudos apontam para o hipocampo como uma região marcante de atrofia relacionada à DA, com redução de aproximadamente 25% nos pacientes, comparados aos indivíduos controle (SHI et al., 2009). Além da atrofia do hipocampo, verifica-se redução da substância branca e da cinzenta associado à desmielinização e perda axonal juntamente com doença isquêmica de pequenos vasos, que frequentemente ocorre na DA (PRINS; SCHELTENS, 2015).

Demais mudanças que ocorrem na DA se referem ao metabolismo da glicose,

sendo este um marcador da atividade neuronal, isso porque 80% do consumo de glicose no cérebro estão diretamente relacionados à sinalização celular (SIBSON et al., 1998). Níveis baixos do produto do metabolismo da glicose, a fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG), correspondem a reduções regionais na densidade e atividade sináptica (ROCHER et al., 2003). A FDG foi o primeiro traço considerado no PET e associado à demência e ao envelhecimento (FERRIS et al., 1980).

Com a resolução espacial dos scanners PET melhorados, os estudos da FDG identificaram um conjunto claro de regiões hipometabólicas na DA, incluindo o córtex temporoparietal lateral, cíngulo posterior/precuneus e, em menor grau, córtex pré-frontal dorsolateral (HOFFMAN et al., 2000; HERHOLZ et al., 2002). Longitudinalmente, essas regiões continuam a diminuir ao longo da progressão da doença, com o córtex parietal posterior permanecendo mais afetado (JAGUST et al., 1988; ALEXANDER et al., 2002).

A perda de neurônios funcionais e consequente atrofia cerebral é o grande marco da doença, o que resulta diretamente sobre as atividades do portador. O déficit cognitivo e a gradual perda de memória são os sinais mais evidentes, uma vez que as sinapses desses circuitos são “desligadas” e não reestabelecidas, o que condiciona o indivíduo a uma baixa qualidade de vida e a uma alienação da realidade em que vive (PEÇANHA; NERI, 2007).

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, G. E.; CHEN, K.; PIETRINI, P.; RAPOPORT, S. I., REIMAN, E. M. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. **American Journal of Psychiatry**, v.159, n.5, p.738-745, 2002.
- ALMEIDA, M. C.; GOMES, C. M.; NASCIMENTO, L.F. Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. **São Paulo Medical Journal**, v.132, n.4, p.199- 204, 2014.
- AZEVEDO, P. G.; LANDIM, M. E.; FÁVERO, G. P.; CHIAPPETTA, A. L. M. L. Linguagem e memória na Doença de Alzheimer em fase moderada. **Revista CEFAC**, v.12, n.3, p.393-399, 2010.
- Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. **Alzheimer's disease**. *Lancet*, v.977, n.9770, p.1019-1031, 2011.
- BIRD, T. D. Genetic Factors in Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v.352, p.862-864, 2005.
- BRAAK, E.; BRAAK, H.; MANDELKOW, E. M. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. **Acta Neuropathologica**, v.87, n.6, p.554-567, 1994.
- BRANDT, R.; HANSER, H. O enigma de Alzheimer. **Revista Viver Mente e Cérebro**, v.18, n.142, p.68-73, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Alzheimer. **Portaria n. 1298/2013**. Disponível em <bvsms.saude.gov.br > bvs > saudelegis > sas > prt1298_21_11_2013>. Acesso em: 14 jul. 2018.
- CALDERON-GARCIDUEÑAS, A. L.; DUYCKAER T. S. Alzheimer Disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v.145, p.325-337, 2017.

- CASH, D. M.; RIDGWAY, G. R.; LIANG, Y. **The pattern of atrophy in familial Alzheimer disease: volumetric MRI results from the DIAN study.** *Neurology*, v.81, p.1425–1433, 2013.
- Cotran, R. S.; Kumar, V.; Collins, T. **Patologia Estrutural e Funcional.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.
- 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.
- STROOPER, B.; SAFTIG, P.; CRAESSAERTS, K.; VANDERSTICHELE, H.; GUNDULA, G.; ANNAERT, W.; VON FUGURA, K.; VAN LEUVEN, F. **Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein.** *Nature*, v.391, p.387–390, 1998.
- FARR, S. A.; SANDOVAL, K. E.; NIEHOFF, M. L. Central and peripheral administration of antisense oligonucleotide targeting amyloid- β protein precursor improves learning and memory and reduces neuroinflammatory cytokines in Tg2576 (AbPPswe) mice. **Journal Alzheimer's Disease**, v.40, p.1005-1016, 2014.
- FERRIS, S. H.; DE LEON, M. J.; WOLF, A. P.; FARKAS, T.; CHRISTMAN, D. R.; REISBERG, B.; FOWLER, J. S.; MACGREGOR, R.; GOLDMAN, A.; GEORGE, A. E.; RAMPAL, S. **Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia.** *Neurobiology of Aging*, v.1, p.127-131, 1980.
- FLOOD, J. F.; ROBERTS, E.; SHERMAN, M. A. **Topography of a binding site for small amnesic peptides deduced from structure-activity studies: relation to amnesic effect of amyloid beta protein.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.91, p.380-384, 1994.
- FORLENZA, O. V. **Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v.32, n.3, p.137- 148, 2005.
- FRANDEMICHE, M. L.; DE SERANNO, S.; RUSH, T.; BOREL, E.; ELIE, A.; ARNAL, I.; LANTÉ, F.; BUISSON, A. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. **Journal of Neuroscience**, v.34, p.6084–6097, 2014.
- GONÇALVES, S. A.; OUTEIRO, T. F. A. A Disfunção Cognitiva nas Doenças Neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v.12, p.256-267, 2015.
- GOURAS, G. K.; TSAI, J.; NASLUND, J.; VINCENT, B.; EDGAR, M.; CHECLER, F.; GREENFIELD, J. P.; HAROUTUNIAN, V.; BUXBAUM, J. D.; XU, H.; GREENGARD, P.; RELKIN, N. R. Intraneuronal A β 42 Accumulation in human brain. **The American Journal of Pathology**, v.156, p.15–20, 2000.
- GUTIERREZ, B. A. O.; SILVA, H. S.; GUIMARÃES, C.; CAMPINO, A. C. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, p.4479-4486, 2014.
- HERHOLZ, K.; SALMON, E.; PERANI, D.; BARON, J. C.; HOLTHOFF, V.; FRÖLICH, L.; SCHÖNKNECHT, P.; ITO, K.; MIELKE, R.; KALBE, E.; ZÜNDORF, G.; DELBEUCK, X.; PELATI, O.; ANCHISI, D.; FAZIO, F.; KERROUCHE, N.; DESGRANGES, B.; EUSTACHE, F.; BEUTHIEN-BAUMANN, B.; MENZEL, C.; SCHRÖDER, J.; KATO, T.; ARAHATA, Y.; HENZE, M.; HEISS, W. D. **Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET.** *NeuroImage*, v.17, p;302-316, 2002.
- HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI, R. **Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population.** *Alzheimer Disease Association Disorder*, v.16, n.2, p.103-108, 2002.
- HOFFMAN, J. M.; WELSH-BOHMER, K. A.; HANSON, M.; CRAIN, B.; HULETTE, C. M.; EARL, N.; COLEMAN, R. E. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. **Journal of Nuclear Medicine**, v.41, p.1920-1928, 2000.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Evolução da razão de dependência da população, total e por grupos de idade específicos e índice de envelhecimento - Brasil - 1940-2050**. Rio de Janeiro: Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil, 2009.

IRWIN, D. J.; COHEN, T. J.; GROSSMAN, M.; ARNOLD, S. E.; XIE, S. X.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. K. **Acetylated tau, a novel pathological signature in Alzheimer's disease and other tauopathies**. *Brain*, v.135, p.807–818, 2012.

JAGUST, W. J.; LANDAU, S. M.; KOEPPE, R. A.; REIMAN, E. M.; CHEN, K.; MATHIS, C. A.; PRICE, J. C.; FOSTER, N. L.; WANG, A. Y. **The Alzheimer's disease neuroimaging initiative 2 PET core: 2015**. *Alzheimer's Dementia*, v.11, n.17, p.757-771, 2015.

JING, H.; TAN, M. S.; YU, J. T. **The role of PGRN in Alzheimer's disease**. *Molecular Neurobiology*, v.53, p.4189-4196, 2016.

KADUSZKIEWICZ, H.; ZIMMERMANN, T.; BECK-BORNHOLDT, H.; VANDEN, B. H. **Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's Disease: systematic review of randomized clinical trials**. *British Medical Association*, v.331, n. 7512, p.321-327, 2005.

KUMAR, V. B.; FARR, S. A.; FLOOD, J. F. **Site-directed antisense oligonucleotide decreases the expression of amyloid precursor protein and reverses deficits in learning and memory in aged SAMP8 mice**. *Peptides*, v.21, n.12, p.1769-1775, 2000.

LAMBERT, J. C.; IBRAHIM-VERBAAS, C. A.; HAROLD, D. **Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease**. *Nature Genetics*, v.45, n.12, p.1452-1458, 2013.

LEVY-LAHAD, E.; WASCO, W.; POORKAJ, P.; ROMANO, D. M.; OSHIMA, J.; PETTINGELL, H.; YU, C.; JONDRO, P. D.; SCHIMDT, S. D.; WANG, K.; CROWLEY, A. C.; FU, Y-H.; GUENTETTE, S. Y.; GALAS, D.; NEMENS, E.; WIJSMAN, E. M.; BIRD, T. D.; CHELLENBERG, G. D.; TANZI, R. E. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. **Science**, v.269, p.973–977, 1995.

LINDEBOOM, J.; WEINSTEIN, H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **European Journal of Pharmacology**, v.490, n.1-3, p.83-86, 2004.

MAO, Q.; WANG, D.; LI, Y. Disease and region specificity of granulin immunopositivities in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. **Journal of Neuropathology Experimental Neurology**, v.76, p.957-968, 2017.

MONTINE, T. J.; PHELPS, C. H.; BEACH, T. G. **National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach**. *Acta Neuropathologica*, v.123, n.1, p.1-11, 2012.

MORLEY, J. E.; FARR, S. A.; NGUYEN, A. D. Alzheimer Disease. **Clinical Geriatric Medic**, v.34, p.591-601, 2018.

NITRINI, R.; CAMELLI, P.; HERRERA, E.; BAHIA, V. S.; CAIXETA, L. F.; RADANOVIC, M. **Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population**. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, v.18, n.4, p.241-246, 2004.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2002.

OLIVEIRA, L. J. **Sistema endocanabinóide e neuroproteção no Sistema Nervoso Central**. Coimbra, 2009, p. 17. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (PT).

PEÇANHA, M. A. P.; NERI, V. C. **Estudo neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer**.

Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v.2, n.1, p.8-17, 2007.

PRINS, N. D.; SCHELTENS, P. **White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update.** Nature Reviews Neurology, v.11, n.3, p.1-9, 2015.

REMOR, A. P. **Hiperglicemia e a predisposição ao desenvolvimento das Doenças Neurodegenerativas: papel da readaptação metabólica.** Florianópolis 2014, p.47. Tese (Doutorado em Neurociências). Universidade Federal de Santa Catarina (SC).

ROCHER, A. B.; CHAPON, F.; BLAIZOT, X.; BARON, J.-C.; CHAVOIX, C. **Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons.** NeuroImage, v.20, n.3, p.1894-1898, 2003.

ROGERS, J.; COOPER, N. R.; WEBSTER, S.; SCHULTZ, J.; MCGEER, P. L.; STYREN, S. D.; BRACHOVAL, L.; BRADT, B.; WARD, P.; LIEBERBURG, I. **Complement activation by b-amyloid in Alzheimer disease.** Proceedings of the National Academy of Sciences USA, v.89, n.21, p.10016–10020, 1992.

ROSADO, J.R.S. **Potencial farmacológico dos canabinóides sintéticos nas doenças neurodegenerativas.** Monte de Caparica, 2015. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egaz Moniz de Almada (Portugal).

RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. **Bases Clinicopatológicas da Medicina.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. M. B. **Alzheimer's disease.** Lancet, v.388, n.10043, p.505-517, 2016.

SELKOE, D. **Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy.** Physiological Reviews, v 81, n.2, p.741-766, 2001.

SHERRINGTON, R.; ROGAEV, E. I.; LIANG, Y.; ROGAEV, E. A.; LEVESQUE, G.; IKEDA, M.; CHI, H.; LIN, C.; HOLMAN, K.; TSUDA, T.; MAR, L.; FONCIN, J. F.; BRUNI, A. C.; MONTESI, M. P.; SORBI, S.; RAINERO, I.; PINESSI, L.; NEE, L.; CHUMAKOV, I.; POLLEN, D. A.; ROSES, A. D.; FRASER, P. E.; ROMMENS, J. M.; ST. GEROGHEYSLOP, P. H. **Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer disease.** Nature, v.375, n.6534, p.754-760, 1995.

SHI, F.; LIU, B.; ZHOU, Y.; YU, C.; JIANG, T. **Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies.** Hippocampus, v.19, n.11, p.1055-1064, 2009.

Shibata, M., Yamada, S., Kumar, S. R., Calero, M., Bading, J., Frangione, B., et al.(2000) Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. **J Clin Invest** , 106, pp. 1489- 1499.

SCHONHAUT, D. R.; RABINOVICI, G. D. **Neuroimaging advances in Alzheimer's Disease.** Genomics, Circuits and Pathways in Clinical Neuropsychiatry, p.263-282, 2016.

THAL, D.R.; RÜB, U.; ORANTES, M.; BRAAK, H. **Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD.** Neurology, v.58, n.12, p.1791-1800, 2002.

TILLEMENT, L.; LECANU, L.; PAPADOPOULOS, V. **Alzheimer's disease: Effects of β -amyloid on mitochondria. Mitochondrion,** v.11, n.1, p.13-21, 2011.

SIBSON, N.R.; DHANKHAR, A.; MASON, G.F.; ROTHMAN, D.L; BEHAR, K.L.; SHULMAN, R.G. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. **Neurobiology**, v. 95, n. January, p, 316-321, 1998.

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS

Chistiane Mendes Feitosa

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

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.

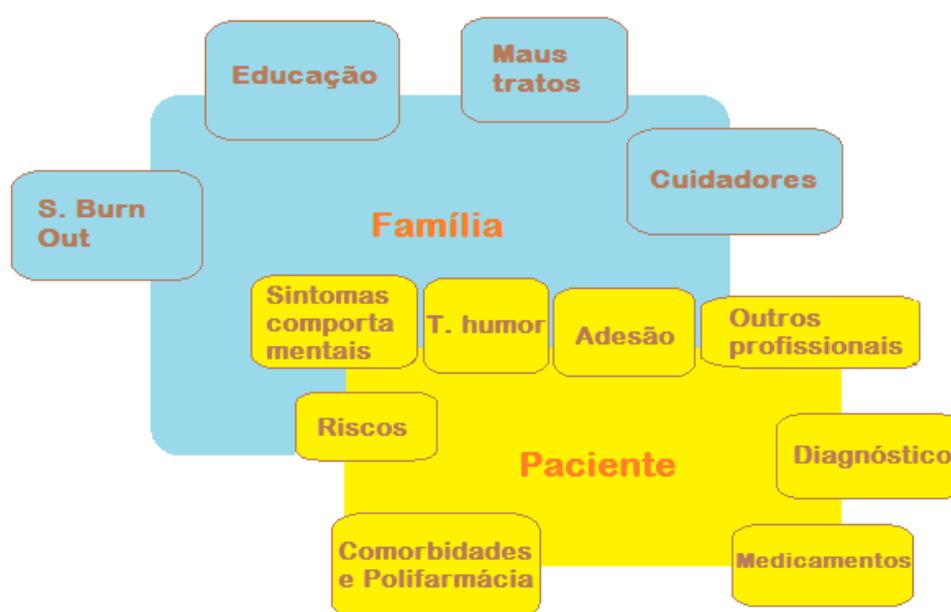


Figura 1 – Tratamento da DA, variáveis importantes no tratamento

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).

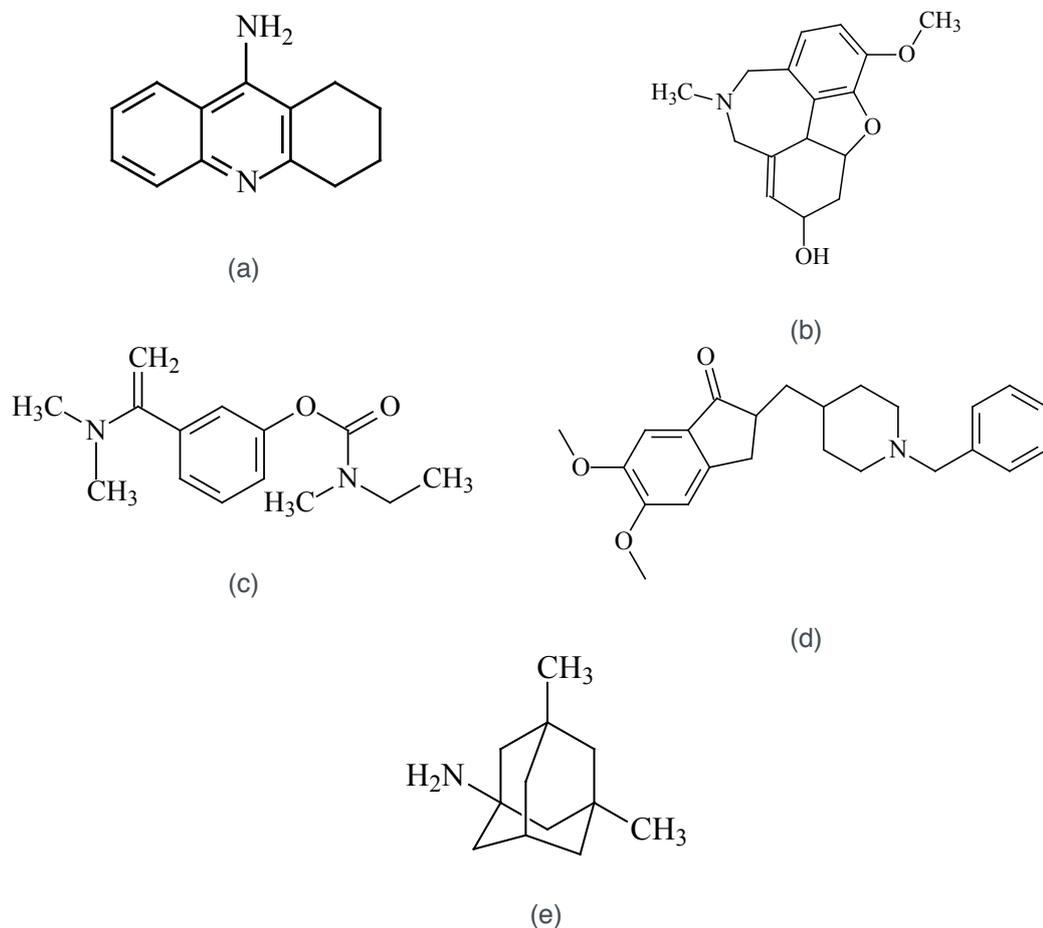


Figura 2– Drogas aprovadas pela FDA para o tratamento da DA, (a) tacrina, (b) galantamina, (c) rivastigmina, (d) donepezila e (e) memantina.

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 colaterias

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

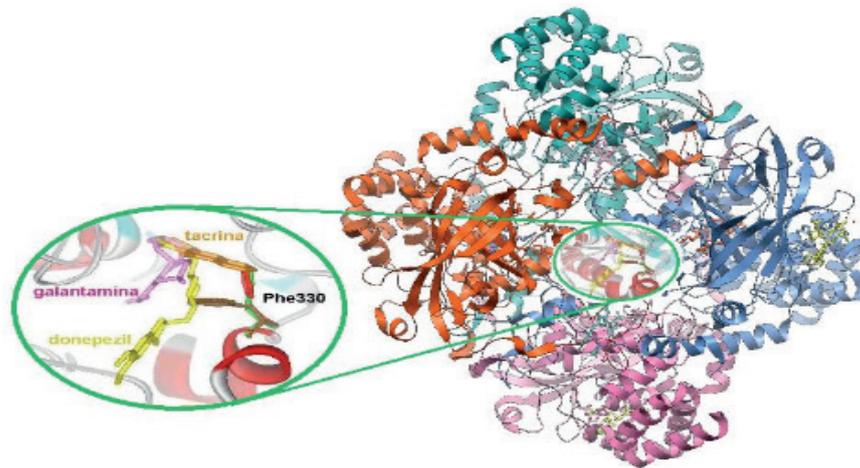


Figura 3 – Interação de inibidores da AChE com dois de seus sítios ativos catalíticos

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 $A\beta$ levou a clonagem molecular, sequenciação e expressão recombinante de aducanumab (BIIB037), um anticorpo monoclonal humano que reage seletivamente com agregados $A\beta$, 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 $A\beta$ 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 prodrôfia ou DA leve com patologia cerebral de $A\beta$ 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 $A\beta$, 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ já havia atingido uma assíntota de acumulação. Considerando que pode ter levado até 20 anos para o $A\beta$ se acumular nos níveis desses pacientes na entrada do estudo (LIM et al., 2014), a cinética observada de remoção do $A\beta$ 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. Precusores 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.; HAMIDOUICHE, 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.

ADESÃO MEDICAMENTOSA DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Karicia Lima de Freitas Bonfim

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Cancerologia Experimental, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Laboratório de Cancerologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Chistiane Mendes Feitosa

Departamento de Química, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Ana Clara Duarte dos Santos

Faculdade Integral Diferencial-FACID, Teresina-PI

Dandara Lima Fernandes

Faculdade Integral Diferencial-FACID, Teresina-PI

Raimunda Aline Maciel Feitosa da Silva

Associação de Ensino Superior do Piauí -AESPI, Teresina-PI

e desempenho de um programa público de assistência. A adesão medicamentosa é influenciada, dentre vários fatores, pelo uso da polifarmácia, que se caracteriza como um problema de segurança associada ao uso de medicamentos e que pode culminar em um evento denominado interação medicamentosa. O contexto descrito neste capítulo revela que o idoso é mais fragilizado pelas comorbidades clínicas e o uso de vários medicamentos - polifarmácia, apresentando alterações fisiológicas inerentes a essa faixa etária, e aumentando a complexidade do processo de administração de seus medicamentos. Fatores de risco para não adesão aos fármacos na faixa etária idosa estão associadas a baixa escolaridade, complexidade dos esquemas terapêuticos, a falta de entendimento dos mesmos, e ainda ao esquecimento devido ao comprometimento cognitivo.

PALAVRAS-CHAVE: adesão medicamentosa, fatores socioeconômicos, comprometimento cognitivo.

DRUG ADHESION OF ALZHEIMER'S

DISEASE PATIENT

ABSTRACT: In Alzheimer disease, adherence to treatment is the basis for the success of a therapeutic program, and monitoring adherence

RESUMO: A adesão ao tratamento é a base para o sucesso de um programa terapêutico, sendo o monitoramento das taxas de adesão um elemento chave na avaliação de qualidade

rates is a key element in evaluating the quality and performance of a public care program. Drug adherence is influenced, among many factors, by the use of polypharmacy, which is characterized as a safety problem associated with drug use and can culminate in an event called drug interaction. The context described in this chapter reveals that the elderly people are more fragile due to clinical comorbidities and the use of various medications - polypharmacy, presenting inherent physiological changes in this age group, and increasing the complexity of the administration of their medications. Risk factors for non-adherence to drugs in the elderly people are associated with low education, the complexity of therapeutic regimens, lack of understanding of them, and forgetfulness due to cognitive impairment.

KEYWORDS: medication adherence, socioeconomic factors, cognitive impairment.

1 | INTRODUÇÃO

Define-se adesão ao tratamento 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 (DEWULF et al., 2006). Dessa forma, esse fenômeno relaciona-se não somente com a utilização de medicamentos, mas sim com todos os outros aspectos do cuidado com a saúde, desde seguir recomendações de mudanças de estilo de vida ao comparecimento às consultas ou ter acesso ao tratamento. Este fenômeno resulta da junção de um conjunto de fatores individuais, do sistema de saúde e do próprio tratamento em si e apresenta uma relação direta com os desfechos e custos na saúde (OLEEN et al., 2011).

A adesão ao tratamento é a base para o sucesso de um programa terapêutico, sendo o monitoramento das taxas de adesão um elemento chave na avaliação de qualidade e desempenho de um programa público de assistência (LIMA-DELLAMORA et al., 2012). De acordo com Haider e Maxwell (2014), a adesão e a persistência no tratamento após um ano do início variam de 34% a 94% e de 35 % a 60%, respectivamente. Nesse sentido, na Figura 1 são apresentados alguns dos fatores que influenciam a adesão do paciente à sua terapia.

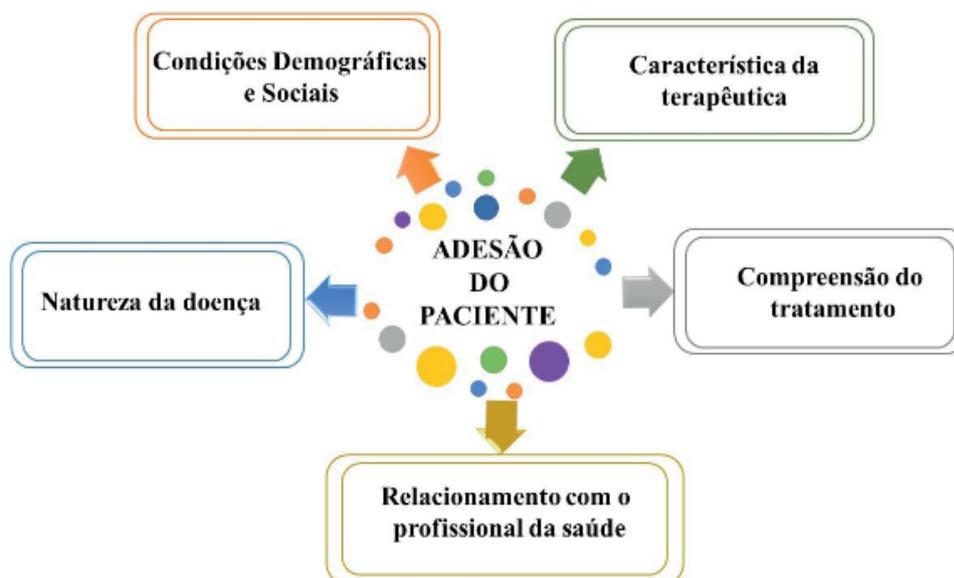


Figura 1. Fatores que influenciam a adesão do paciente.

A aderência à medicação é um dos aspectos mais importantes em um tratamento, podendo ser associado ao tratamento ineficaz ou falhado, aumento dos efeitos colaterais e aumento da taxa de admissão e dos custos, fatores estes que podem ser associados a pacientes com doença de Alzheimer (KIM, 2013).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica não transmissível que acomete aproximadamente 5 a 10% da população com idade superior a 65 anos e 20 a 40% daqueles com faixa etária superior a 85 anos (FEITOSA et al., 2011). Tal enfermidade influencia na qualidade de vida do idoso, que, nesse período da vida, apresenta maior probabilidade de incapacidade funcional e mental, acarretando limitações para a realização de atividades básicas da vida diária e dificultando o autocuidado (YAMASHITA et al., 2010). Nesse contexto, um cérebro de um portador de Alzheimer tem menor massa cortical quando comparado ao cérebro de uma pessoa saudável (Figura 2).

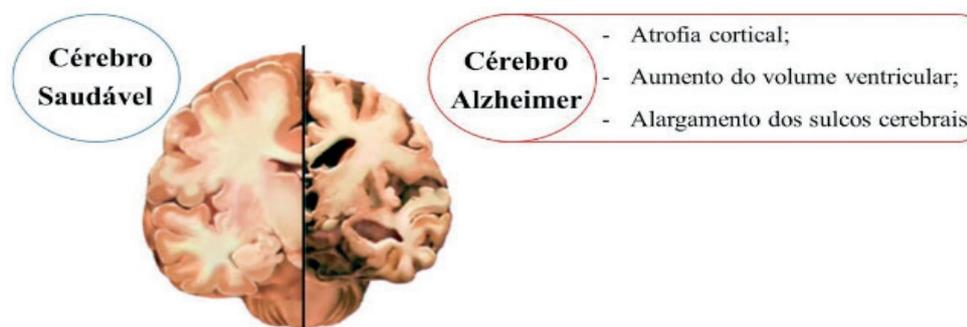


Figura 2. Demonstração em corte transversal de um cérebro saudável e com doença de Alzheimer (Figura com direitos autorais concedidos por: ©2019 Alzheimer's Association. www.alz.org. All rights reserved. Illustrations by Stacy Jannis)..

A abordagem terapêutica que demonstrou mais eficácia foi a da inibição da

acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela degradação da acetilcolina (INOUE; OLIVEIRA, 2004; FEITOSA, 2015). Entretanto, o grande problema para os idosos que necessitam utilizar medicamentos de forma contínua para tratar condições crônicas de saúde e prevenir incapacidades está relacionado à adesão ao tratamento. Entre esses pacientes, fatores como déficits cognitivos, sensoriais e motores; dificuldades financeiras; falta de apoio de familiares; crenças e atitudes negativas em relação aos medicamentos são citadas como barreiras para a adesão à medicação prescrita (MARCUM; GELLAD, 2012).

A adesão medicamentosa é influenciada, dentre vários fatores, pelo uso da polifarmácia, que se caracteriza como um problema de segurança associada ao uso de medicamentos e que pode culminar em um evento denominado interação medicamentosa. Estas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos implica aumento do consumo de medicamentos, havendo por consequência a iatrogenia, bem como polifarmácia (PINHEIRO et al., 2013).

Segundo estudos realizados em Coimbra, Portugal, outro fator que influencia a adesão medicamentosa é o aumento da polimedicação dos idosos, fator preponderante na interferência a chamada Adesão ao Regime Terapêutico Medicamentoso ARTM e que se relaciona diretamente com o aumento das patologias e das co-morbilidades clínica (MONTERROSO, 2015).

2 | ADESÃO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PRESENTES COM O USO DE DONEPEZILA, RIVASTIGMINA E GALANTAMINA E OUTROS MEDICAMENTOS

As interações medicamentosas com medicamentos anticolinesterásicos podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis. É válido ressaltar que os idosos são particularmente indivíduos que possuem um risco aumentado de reações adversas a medicamentos, considerando a comorbidade e a consequente politerapia, bem como as mudanças relacionadas com a idade de farmacocinética e farmacodinâmica de muitas drogas e, em alguns casos, a baixa conformidade por comprometimento cognitivo ou alteração de comportamento (PASQUALETTI et al., 2015).

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, o risco de reações adversas e interações medicamentosas (KUSANO, 2009).

As interações com a terapia utilizada para a DA foram verificadas, principalmente, com medicamentos que atuam no sistema nervoso, em geral utilizado para tratamento da depressão e de distúrbios comportamentais, sendo de frequência bastante elevada

(43,9%) e classificada em sua maioria como graves, seguido das interações envolvidas com medicamentos que atuam no aparelho cardiovascular, aparelho geniturinário e hormônios sexuais.

Geralmente, os pacientes com DA, classificados em leve a grave, são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e além disso, os pacientes com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia. Em particular, os medicamentos mais representados são medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, os quais apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em doses modestas, e podem favorecer a progressão do comprometimento cognitivo (PASQUALETTI et al., 2015).

A não adesão à terapêutica medicamentosa pelo idoso é uma resposta humana que envolve risco potencialmente negativo para sua saúde e que pode afetar não só a sua vida, mas de sua família, da comunidade e da sociedade (DIAS et al., 2011). Em geral, 50% dos pacientes descontinuam o uso de anticolinesterásicos no primeiro ano de uso, sem diferença entre os medicamentos. É válido ressaltar que existe um instrumento de medida dividido em três domínios que identificam barreiras à adesão quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso na perspectiva do paciente intitulado Brief Medication Questionnaire (BMQ) (SVARSTAD et al., 1990). Um exemplo deste estudo aplicando o teste BMQ, levando em consideração o escore de problemas, pode ser observado na Tabela 1.

REGIME (questões 1a-1e)	1 = sim	0 = não
DR1. O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?		
DR2. O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?		
DR3. O R relatou alguma falha de dias ou de doses?		
DR4. O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?		
DR5. O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?		
DR6. O R respondeu que “não sabia” a alguma das perguntas?		
DR7. O R se recusou a responder a alguma das questões?		
NOTA: Escore 1 indica potencial não adesão	Total Regime:	
CRENÇAS		
DC1. O R relatou “não funciona bem” ou “não sei” na resposta f?		
DC2. O R nomeou as medicações que o incomodam?		
NOTA: Escore 1 indica rastreamento positivo para barreiras de crenças	Total Crenças:	
RECORDAÇÃO		
DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)?		
DRE2. O R relata “muita dificuldade” ou “alguma dificuldade” em responder a 2A?		
NOTA: Escore 1 indica escore positivo para barreiras de recordação	Total Recordações:	

Tabela 1. Teste BMQ quanto ao regime, às crenças e à recordação em relação ao tratamento medicamentoso.

A teoria fundamental da medida de avaliação da adesão BMQ afirma que o uso inadequado de medicamentos ocorre em uma ou em todas as formas apresentadas na Figura 3. Já as causas para não adesão medicamentosa podemos citar os fatores individuais, tais como idade e gravidade da doença, os relacionados aos fármacos e os associados ao sistema de saúde e políticas de regulação (MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986; HAIDER; MAXWELL, 2014).

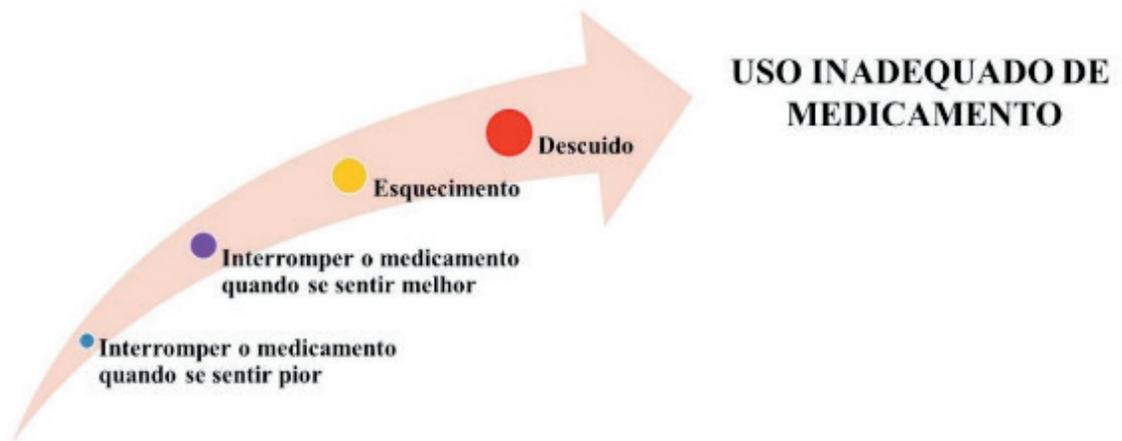


Figura 3. Fatores associado ao uso inadequado de medicamentos.

Em um estudo realizado com idosos integrados nas equipes domiciliares quanto a Adesão ao Regime Terapêutico Medicamentoso (ARTM), considerando a amostra global, verificou-se que 72,7% dos idosos estudados não aderem ao regime terapêutico, não se verificou associação estatisticamente significativa entre as variáveis sociodemográficas descritas e a ARTM (MONTERROSO et al., 2015).

Bonfim (2018) avaliou 305 pacientes idosos portadores da DA, os quais recebem medicamentos em uma farmácia de medicamentos excepcionais em Teresina, Piauí, como resultados foi possível observar uma disparidade entre adesão mensurados por distintos métodos indiretos, como o Teste de Morisky-Green (TMG) e o BMQ, o que pode ser atribuído ao fato de medirem diversos aspectos da adesão, da dificuldade de controlar os fatores subjetivos relacionados ao paciente e de estabelecerem diferentes pontos de corte para não adesão. Essas questões resultam em medidas variadas de frequência de não adesão ao longo do tempo (BEN, 2011).

Ainda no estudo elaborado por Bonfim 2018, a prevalência global de interações medicamentosas foi alta (51,1%), sendo identificadas principalmente em pacientes com Alzheimer em uso de rivastigmina (58,6%), seguido da galantamina (50,9%) e donepezila (49,0%), que foram, também, elevadas. Vale ressaltar que um maior percentual encontrado de possíveis interações medicamentosas pode estar relacionado, dentre outros fatores, com as maiores registros e documentações em farmacovigilância ao longo dos anos.

Em contraponto com os resultados anteriormente apresentados estão os achados publicados por Lee (2004), em que segundo suas evidências é menos provável que a rivastigmina tenha interações farmacocinéticas com outros medicamentos, uma vez que não sofre metabolismo hepático. Já, Forlenza (2005), afirmou que a rivastigmina não levou a eventos adversos aumentados quando administrados concomitantemente com 22 diferentes classes de medicamentos, incluindo antiinflamatórios, antidiabéticos, cardiovasculares, gastrointestinais e não esteróides em pacientes com DA participantes de um estudo prospectivo (LEE, 2004).

Nos últimos anos, também houve preocupações quanto ao risco de mortalidade de antipsicóticos em pessoas com demência. A Food and Drug Administration (FDA, United States) realizou uma meta-análise baseada em 17 dos antipsicóticos atípicos de curto prazo em pessoas com DA, destacando um aumento significativo no risco de mortalidade para indivíduos tratados com antipsicóticos atípicos em comparação com indivíduos que receberam placebo (FDA, 2017).

O principal efeito das interações verificado nesse estudo foi o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT, parâmetro eletrocardiográfico que representa a duração da sístole elétrica (contração cardíaca), e torção de pontos (54,9%), especialmente para medicamentos do sistema nervoso (FDA, 2017). Tais resultados corroboram com outros estudos que associam o uso de antipsicóticos com alterações na função cardíaca de pacientes com DA que são tratados com anticolinestérasicos concomitantemente com antipsicóticos, utilizados para controle e tratamento da depressão ou de distúrbios comportamentais associados com a demência.

Esses achados devem ser interpretados considerando que os fármacos antipsicóticos podem apresentar um efeito direto no desenvolvimento de eventos cardiovasculares como prolongamento QT, alteração da atividade elétrica do coração que se caracteriza por um prolongamento do intervalo QT, que poderia ser piorado pelas interações medicamentosas. Em particular, o prolongamento do intervalo QTc (intervalo QT corrigido) é relatado para uma série de antipsicóticos antigos e novos, tais como haloperidol, levomepromazina, melperona, pimozida, quetiapina, sertindole, tioridazina ou ziprasidona. Quando um medicamento antipsicótico que afeta o prolongamento de QTc é combinado com outro medicamento de alongamento QTc ou drogas que diminuem a frequência cardíaca, o uso concomitante pode ter efeitos aditivos ou mesmo potenciadores (VAN NOORD et al., 2010).

Estudos sobre interações medicamentosas envolvendo reações adversas espontaneamente relacionadas aos IChE e conseqüentemente envolvendo possíveis interações medicamentosas em pacientes tratados com esses inibidores estavam associados a bradicardia (54,5 %) devido a interação com medicamentos anticolinérgicos. Os eventos adversos devido a interações medicamentosas foram principalmente representados por eventos cardiovasculares (bloqueio de bradicardia, bloqueio atrioventricular e hipotensão arterial) e neurológicos (principalmente confusão mental) (TAVASSOLI et al., 2007).

A maioria das reações adversas cardiovasculares para IChE pode estar relacionada à estimulação do sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parassimpático pode afetar o coração e a função cerebral, e seu efeito no coração é mais complicado do que o geralmente pensado. Arritmia e síncope foram relatadas com o uso destes inibidores (MASUDA, 2004). A inibição da colinesterase por IChE retarda a degradação da acetilcolina e potencia o efeito cardio-inibitório. Além disso, aumentam a pressão arterial através dos subtipos M1 e M2 centrais dos receptores muscarínicos (TAVASSOLI et al., 2007).

Outro impacto do uso associado de IChE com antipsicóticos atípicos (como olanzapina, quetiapina e risperidona) foi avaliado em um estudo clínico em 421 pacientes ambulatoriais com DA e com psicose ou comportamento agitado/agressivo. Os autores descobriram que os antipsicóticos atípicos foram associados à piora da função cognitiva em comparação com o placebo (VIGEN et al., 2011).

Dessa forma, considerando que os fármacos anticolinérgicos podem piorar o comprometimento cognitivo, eles devem ser administrados com precaução em pacientes idosos, especialmente em pacientes com DA em uso de anticolinesterásicos, considerando o antagonismo farmacológico existente entre eles. O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária que freqüentemente são prescritos para pacientes com Alzheimer (PASQUALETTI, 2015).

O segundo efeito mais presente correspondeu à utilização simultânea de beta-bloqueadores com rivastigmina que pode resultar em bradicardia aditiva (3,9%), efeito vagotônico relacionado com a diminuição da frequência cardíaca, especialmente para medicamentos do aparelho cardiovascular. Alguns autores determinaram que a incidência de bradicardia de primeiro grau era maior no grupo de dose maior de rivastigmina quando comparado com a dose mais baixa e os grupos placebo, embora essa diferença não tenha significado estatístico (MORGANROTH, 2002; BORDIER et al., 2013).

O uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultando em limiar de ataque reduzido foi o terceiro efeito mais frequente (3,2%) nas interações, também mais prevalente em medicamentos do sistema nervoso. Dessa forma, o uso de donepezila associado com antiepilépticos diminui o limiar de ataque reduzido, aumentando a possibilidade de se desenvolver uma crise epiléptica.

O paciente idoso em uso de antiepilépticos torna-se mais frágil do que outros pacientes de outras faixas etárias e pode estar mais em risco devido a reações adversas dos antiepilépticos, mesmo em doses padrão, devido à eliminação dessas drogas, a redução fisiológica na taxa de metabolismo do fármaco e ao próprio limiar reduzido de convulsões, que são eventos prováveis de acontecer no paciente susceptível à interações medicamentosas, relacionada muitas vezes pela polifarmácia. Neste conjunto, o uso da polifarmácia é especialmente um problema porque aumenta o risco de interações medicamentosas e até mesmo as mortes relacionadas com drogas

(BRODIE et al., 2013).

Somado a esse efeito, as drogas antiepilépticas com propriedades indutoras de enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, podem promover interações medicamentosas particularmente relevantes para pessoas idosas com epilepsia ou que estão utilizando múltiplos medicamentos para tratar suas comorbidades como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos, bem como a DA. Esses antiepilépticos que induzem enzimas podem reduzir os níveis de drogas como donepezila, galantamina e warfarina, o que é uma razão adicional para o cuidado, uma vez que essa associação poderá reduzir a ação de drogas anticolinesterásicas (ASSIS et al., 2014).

3 | RELAÇÃO ENTRE A ADESÃO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

No que se refere à adesão medicamentosa, houve associações estatisticamente significativas com demência ou declínio cognitivo, escolaridade e capacidade funcional para atividades instrumentais da vida diária. Pacientes com a DA não alfabetizados, com dependência total para atividades instrumentais e com nível grave de demência apresentaram prevalências 9,9%, 7,4% e 8,3% maior de baixa adesão, nesta ordem, em comparação aos que apresentaram características contrárias.

Estudos associaram a não-adesão ao declínio cognitivo ou nível grave de demência. Com o processo natural de envelhecimento, o declínio cognitivo se destaca como fator limitador para administração e adesão medicamentosa, uma vez que a adesão adequada ao tratamento das doenças incidentes nessa faixa etária pode ser desfavorecida em razão do déficit cognitivo e baixo nível de escolaridade (ARRUDA, 2015). Alguns dos fatores de risco para não adesão aos fármacos na faixa etária idosa estão relacionados a menos anos de estudo, à complexidade da terapia e ao esquecimento por perda cognitiva (Figura 4), fatores esses que estão associados entre si e interferem diretamente na baixa adesão.



Figura 4. Fatores de risco para não adesão aos fármacos na faixa etária idosa.

Segundo a escolaridade está diretamente relacionada ao autocuidado, ou seja, quanto mais baixa a escolaridade, menor o autocuidado. Em razão das limitações funcionais que modificam os aspectos físicos e cognitivos do idoso, a prática de atividades de autocuidado relacionadas à saúde torna-se deficiente (BARBUI; COCCO, 2002). Entre as práticas relacionadas ao autocuidado, está a adoção de hábitos saudáveis de estilo de vida e a realização de atividades instrumentais da vida diária (dentre elas o uso de medicamentos), que está relacionada à própria capacidade funcional do indivíduo. Nesse caso a própria adesão ao tratamento é um dos componentes de autocuidado relacionado à saúde (ARRUDA, 2015).

O impacto da falta de adesão aos tratamentos de doentes crônicos, além de afetar a saúde do indivíduo, tem reflexos econômicos para o sistema de saúde, pois em muitos casos pode resultar em maiores custos com hospitalizações, que incluem o manejo das complicações de longo prazo. A falta de controle de uma doença não deve ser inteiramente atribuída a não adesão à terapia medicamentosa, mas também às fragilidades das relações profissionais-pacientes, assistência ineficiente, mudanças nos hábitos de vida, na alimentação e realização irregular de atividade física (TORRES; PACE; STRADIOTO, 2010).

Não foram identificadas associações significativas entre adesão medicamentosa e idade, sexo, situação conjugal, renda individual, atendimento à saúde, exercício físico, tempo de diagnóstico da doença, problemas de saúde, familiares portadores da DA, uso de plantas medicinais, alterações do comportamento, reações adversas ao medicamento, atividades básicas da vida diária e presença de sintomas depressivos.

Gellad (2011) e Rajpura (2014) afirmam que fatores relacionados ao estilo de vida, como hábitos alimentares, atividade física, tabagismo, alcoolismo e características sociodemográficas (sexo, idade, renda, situação conjugal), interferem no estado de saúde física e mental do idoso e podem estar associados à adesão medicamentosa dessa população. Nesse contexto, a adesão medicamentosa não deve ser vista como um fenômeno isolado e sim, levando-se em consideração todo o contexto das características individuais, sociais, processo de cuidado e sistema de saúde no qual o sujeito está inserido.

No que concerne às interações medicamentosas, foram identificadas associações com o tipo de atendimento à saúde e presença de outros problemas de saúde. Pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos e com outros problemas de saúde somados apresentaram prevalências 30,8% e 38,6% maior de interação medicamentosa em comparação aos demais.

Em uma avaliação de interações medicamentosas de idosos hipertensos também foi encontrado que o número de medicamentos apresentou correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a presença de comorbidades ou outros problemas de saúde ($r=0,314$; $p=0,0483$), e com as interações medicamentosas ($r=0,711$; $p=0,001$), ou seja, uma relação diretamente proporcional entre o número de medicamentos

utilizados pelos pacientes e comorbidades e o número de interações medicamentosas (PINTO et al., 2014).

O contexto descrito revela que o idoso é mais fragilizado pelas comorbidades clínicas e o uso de vários medicamentos - polifarmácia, apresentando alterações fisiológicas inerentes a essa faixa etária, e aumentando a complexidade do processo de administração de seus medicamentos, aumentando, dessa forma, o potencial para ocorrência de interações medicamentosas, com comprometimento da segurança dos referidos pacientes no uso dos medicamentos (CASTILHO, 2016).

Esse grupo etário, habitualmente, apresenta várias doenças crônicas que levam ao fenômeno da polipatologia e, conseqüentemente, a uma alta taxa de utilização de serviços de saúde e o emprego de múltiplos medicamentos. O medicamento contribui para a melhoria da qualidade de vida do idoso, mas pode, também, causar eventos adversos que levam a danos, alguns deles determinados por interações medicamentosas. O consumo de múltiplos medicamentos contribui para a ocorrência de interações medicamentosas não desejáveis (SECOLI, 2010; OBRELI et al., 2012; LEA et al., 2013).

Em um estudo recente realizado por Neto e colaboradores (2017), avaliou-se as potenciais interações medicamentosas em pacientes ambulatoriais de um setor público em São Paulo e encontrou resultados semelhantes a esse estudo, observou-se um considerável número de interações medicamentosas, ao todo foram identificadas 346 ocorrências. Outro fator a levar em consideração no atendimento ambulatorial, sobretudo no setor público, é a dificuldade de se estabelecer a comunicação entre o farmacêutico e o profissional prescritor, visto que uma grande parte dos pacientes é atendida externamente, nos serviços públicos ou privados, e encaminhados posteriormente para o ambulatório.

Nesse estudo, pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos (públicos e privados) tiveram uma prevalência de 30,8% maior da ocorrência de interações medicamentosas, fato esse que não deve ser explicado de forma isolada, mas que, de alguma forma pode estar associado às deficiências de estrutura, recursos humanos, baixo investimento financeiro para contratação e capacitação de profissionais capacitados da equipe multidisciplinar para acompanhamento do paciente com DA. Somado a isso está o fato de que caso o paciente atendimento misto a saúde (setor público e privado) e, por esse motivo, possa não haver o acompanhamento necessário em relação à terapia medicamentosa prescrita algumas vezes por diferentes especialidades médicas e por serviços públicos diferentes e também se levando em consideração a alta prevalência de comorbidades clínicas associadas a DA.

REFERÊNCIAS

- ARRUDA, D. C. J.; ETO, F. N.; VELTEN, A. P. C.; MORELATO, R. L.; OLIVEIRA, E. R. A. Pharmacological non-adherence therapy and associated factors among elderly from a philanthropic outpatient unit of Espírito Santo state, Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.18, n.2, p.327-337, 2015.
- ASSIS, T. R.; NASCIMENTO, O. J. M.; COSTA, G.; BACELLAR, A. **Antiepileptic drugs patterns in elderly inpatients in a Brazilian tertiary center, Salvador, Brazil**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v.72, n.11, p.874-880, 2014.
- BARBUI, E. C.; COCCO, M. I. M. Knowledge about feet care of the diabetic client. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.36, n.1, p.97-103, 2002.
- BEN, A. J. **Confiabilidade e análise de desempenho de dois questionários de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo: Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire**. Porto Alegre, 2011, p 108. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS).
- BONFIM, K. L. F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com a doença de Alzheimer**. Piauí, 2017, p. 108. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Piauí (PI).
- BORDIER, P.; GARRIGUE, S.; BAROLD, S. S.; BRESSOLLES, N.; LANUSSE, S.; CLÉMENTY, J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. **Europace Journal**, v.5, n.5, p.429-431, 2013.
- BRODIE, M. J.; MINTZER, S.; PACK, A. M.; GIDAL, B. E.; VECHT, C. J.; SCHMIDT, D. **Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern**. Epilepsia. v.54, n.1, p.11-27, 2013.
- CASTILHO, E. C. DIAS. **Interações medicamentosas potenciais em idosos institucionalizados em um Centro de Atenção Integral à Saúde**. Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 108 p. 2016.
- DEWULF, N. L. S.; MONTEIRO, R. A.; PASSOS, A. D. C.; VIEIRA, E. M.; TRONCON, L. E. A. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.4, p.575-584, 2006.
- DIAS, A. M.; CUNHA, M.; SANTOS, A.; NEVES, A. P. G.; PINTO, A. F. C.; SILVA, A. S. A.; et al. **Adesão ao regime terapêutico na doença crônica: revisão da literatura**. Millenium [online], v.40, p.201-19, 2011.
- FEITOSA, C. M.; FEITOSA, D. M.; MELO, C. H. S.; CHAVES, S. K. Considerações sobre a doença do Alzheimer. In: FEITOSA, C. M. (Org.). **Plantas medicinais e a doença de Alzheimer**. São Paulo: Editora Átomo, 2015. p. 59-71.
- FEITOSA, C. M.; FREITAS R. M.; LUZ, N. N. N.; BEZERRA, M. Z. B; TREVISAN, M. T. S. Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants. **Brazilian Journal of Biology**, v.71, n.3, p.783-790, 2011.
- FORLENZA, O. V. Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.32, n.3, p.137-148, 2005.
- FOOD DRUG ADMINISTRATION. **Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances**. **US Food and Drug Administration**; 2017. Disponível em:<<https://www.fda.ov/>

drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm053171> Acesso em: 03/12/2017.

Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. **Am J Geriatr Pharmacother** 2011;9(1):11-23.

HAIDER, L.; SIMEONIDOU, C.; STEINBERGER, G.; HAMETNER, S.; GRIGORIADIS, N.; DERETZI, G.; KOVACS, G. G.; KUTZEINIGG, A.; LASSMANN, H.; FRISCHER, J.M. Multiple sclerosis deep gray matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v.85, n.12, p.1386-95, 2014.

INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de alzheimer. **Revista Infarma**, v.15, p.11-12, 2004.

KIM, S. H. **Variables influencing treatment adherence in patients with Alzheimer's disease**. European Neuropsychopharmacology, v.13. n.2, p.552, 2013.

KUSANO, L. T. E. **Prevalência da polifarmácia em idosos com demência**. Brasília, 2009, p.111. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade de Brasília (DF).

LEE, P. E.; GILL, S. S.; FREEDMAN, M.; BRONSKILL, S. E.; HILLMER, M. P.; ROCHON, P. A. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. **British Medical Journal**, v.329, n.7457, p.75, 2004.

LEA, M; ROGNAN, S. E; KORISTOVIC, R, WYLLER, T.B; MOLDEN, E. Severity and Management of Drug-Drug Interactions in Acute Geriatric Patients. **Drugs Aging**. v. 30, n.1, p.721-727, 2013

LIMA-DELLAMORA, E. C.; CAETANO, R.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. **Ciências e Saúde Coletiva**, v.17, n.9, p.2387-96, 2012.

MARCUM, Z. A.; GELLAD, W. F. Medication adherence to multidrug regimens. **Clinics in Geriatric Medicine**, v.28, n.1, p.287-300, 2012.

MASUDA, Y. **Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease – from basic research to bedside**. Current Alzheimer Research, v.1, n.4, p.315–321, 2004.

MORGANROTH, J.; GRAHAM, S.; HARTMAN, R.; ANAND, R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.42, n.5, p.558–568, 2002.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. **Concurrent and predictive validity of a selfreported measure of medication adherence**. Medical Care, v.24, p.67-74, 1986.

MONTERROSO, L. E. P.; JOAQUIM, N.; SÁ, L. O. **Adesão do regime terapêutico medicamentoso dos idosos integrados nas equipas domiciliárias de Cuidados Continuados**. Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, v.4, n.5, 2015.

NETO, L. M. R; JUNIOR, V. L. C; CROZARA, M. A. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. **O mundo da saúde**, São Paulo. v. 41, n. 1, p. 107-115, 2017.

OBRELI, N. P.R; NOBILI, A; LYRA, D.P.J; PILGER, D; GUIDONI, C.M; OLIVEIRA B. A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. **Jornal Pharm Pharmaceutical Science**. v. 15, n.1, p. 33243, 2012.

OLEEN, B. M. A.; DOR, A.; CASTELLI, H, J.; LAGE, M. J. The relationship between alternative medication possession ratio thresholds and outcomes: evidence from the use of glatiramer acetate.

Journal of Medical Economics, v.14, n.6, p.739-47, 2011.

PASQUALETTI, G; TOGNINI, S, CALSOLARO, V; POLINI, A; MONZANI, F. **Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms**. *Clinical Interventions in Aging*. v.10, n.1, p.1457–1466, 2015.

PINHEIRO, J. S.; CARVALHO, M. F. C.; LUPPI, G. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.16, n.2, p.303-314, 2013.

PINTO, N. B. F.; VIEIRA, L. B.; PEREIRA, F. M. V.; REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. B. Drug interactions in prescriptions for elderly hypertensive patients: prevalence and clinical significance. **Revista Enfermagem UERJ**, v.22, n.6, p.785-91, 2014.

Rajpura JR, Nayak R. Role of illness perceptions and medication beliefs on medication compliance of elderly hypertensive cohorts. **J Pharm Pract** 2014;27(1):19-24.

SECOLI, S. R. Polypharmacy: interaction and adverse reactions in the use of drugs by elderly people. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.63, n.1, p.136-40, 2010.

SVARSTAD, B. L, CHEWNING, B. A, SLEATH, B. L, CLAESSION, C. **The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence**. *Patient Education and Counseling*. v.37, n. 2, p.113-24, 1990.

TAVASSOLI, N.; SOMMET, A.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; MONTRASTRUC, J. L. **Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary)**. *Drug Safety*, v.30, n.11, p.1063-1071, 2007.

TORRES, H. C; PACE, A. E.; STRADIOTO, M. A. **Análise sociodemográfica e clínica de indivíduos com diabetes tipo 2 e sua relação com o autocuidado**. *Cogitare Enfermagem*, v. 15, n. 1, p. 48-54, 2010.

VAN NOORD, C.; EIJGELSHEIM, M.; STRICKER, B. H. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.70, n.1, p.16-23, 2010.

VIGEN, C. L.; MACK, W. J.; KEEFE, R. S.; SANO, M.; SULTZER, D. L.; STROUP, T. S.; DAGERMAN, K. S.; HSIAO, J. K.; LEBOWITZ, B. D.; LYKETSOS, C. G.; TARIOT, P. N.; ZHENG, L.; SCHNEIDER, L. S. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer’s disease: outcomes from CATIE-AD. **American Journal of Psychiatry**, v.168, n.8, p.831-839, 2011.

YAMASHITA, C. H.; AMENDOLA, F.; ALVARENGA, M. R. M.; OLIVEIRA, M. A. C. Family socio-demographic profile of careers of dependent patients cared by a family health unit in the city of São Paulo. **O Mundo da Saúde**, v.34, n.1, p.20-24, 2010.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Chistiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí

Karícia Lima de Freitas Bonfim

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

Pablo Ricardo Barbosa Ferreira

Universidade Federal do Piauí-UFPI

Antônia Laís Vieira Moura

Faculdade Integral Diferencial-FACID

Kellyane Soares Sousa

Faculdade Integral Diferencial-FACID

RESUMO: As interações medicamentosas (IM) são definidas como alterações no efeito terapêutico de um medicamento pela administração concomitante de outro medicamento. As IM podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis. No estudo realizado em Teresina-Piauí com idosos portadores da doença de Alzheimer, utilizou-se o software Micromedex® Healthcare Series, com base na classificação Anatomic Therapeutic Chemical Code (ATC). Fez-se análise das interações medicamentosas entre os fármacos anticolinesterásicos utilizados para doença de Alzheimer (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e demais medicamentos

dos pacientes. Neste estudo os resultados demonstraram a prevalência geral de reações adversas à terapia medicamentosa para doença de Alzheimer foi de 18,0%, distribuída entre reações à Rivastigmina (4,6%), Galantamina (4,9%) e Donepezila (8,5%). Os estudos com as IM são de grande importância visto que estas podem potencializar o efeito terapêutico, reduzir a eficácia do medicamento, induzir reações adversas, ou mesmo não provocar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: interações medicamentosas, anatomic therapeutic chemical, drogas anticolinesterásicas.

DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Drug interactions (DI) are defined as changes in the therapeutic effect of one drug by concomitant administration of another drug. DI can have potentially fatal consequences, especially in frail elderly individuals. In the study conducted in Teresina, Piauí state with elderly patients for Alzheimer's disease, the Micromedex® Healthcare Series software, based on the Anatomic Therapeutic Chemical Code (TCC) classification, was used. Drug interactions between anticholinesterase drugs used for Alzheimer's disease (Donepezil,

Rivastigmine and Galantamine) and other patient medications were analyzed. In this study, the results showed the overall prevalence of adverse reactions to drug therapy for Alzheimer's was 18.0. %, distributed between reactions to Rivastigmine (4.6%), Galantamine (4.9%) and Donepezil (8.5%). Studies with MI are of great importance as they may enhance the therapeutic effect, reduce the efficacy of the drug, induce adverse reactions, or even cause no change in the desired effect of the drug.

KEYWORDS: Drug interactions, therapeutic chemical code, anticholinesterase drugs

1 | INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IM) são definidas como alterações no efeito terapêutico de um medicamento pela administração concomitante de outro medicamento. Ocorrem, também, pela presença de alimento, bebida ou agentes químicos ambientais. Elas podem modificar muitos processos no corpo e potencializarem ou diminuir o efeito dos fármacos envolvidos, além de causar reações adversas, baixa adesão à medicação e até a morte (GAGNE; MAIO; RABINOWITZ, 2008; PIRMOHAMED, 2010; SILVA, 2013). As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos implica aumento do consumo de medicamentos, havendo por consequência a 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 (PINHEIRO et al., 2013).

Desse modo, as IM envolvem o desfecho farmacológico ou resposta clínica decorrente dos efeitos e/ou da toxicidade de um medicamento que é modificado pela ação de outro, administrado de forma concomitante ou antecipadamente ao primeiro. A gravidade e a consequência das IM estão associadas a variáveis como comorbidades clínicas, quantidade e características dos fármacos (CUENTRO et al., 2014; LEÃO; MOURA; MEDEIROS, 2014; SECOLI, 2010).

As IM, por sua vez, podem resultar em um tipo de reação adversa do medicamento e são consideradas como um problema de saúde pública relevante, que causam um grande número de internações hospitalares na população idosa, podendo ser atribuído erroneamente à história patológica natural (FOKTER; MOZINA; BRVAR, 2010; RANG; DALE, 2011).

As IM podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis (MALLET, SPINOWINE, HUANG et al., 2007). De fato, os idosos são considerados um risco aumentado de reações adversas a medicamentos considerando a comorbidade e a consequente politerapia, bem como as mudanças que se relacionam com a idade, farmacocinética e farmacodinâmica de muitas drogas e, em alguns casos, a baixa adesão por deficiência cognitiva ou alteração do comportamento, envolvendo problemas psicológicos (HANLOW et al., 2003; GURWITZ et al., 2003)

As interações medicamentosas são baseadas na sua gravidade, possuem um

tempo de início e caracterizam-se por mecanismos diferentes, levando em consideração uma documentação científica. Exemplo:

2 | DOCUMENTAÇÃO

Gravidade		Mecanismo	Tempo de início
Contraindicadas	Excelente	Farmacocinético	Imediato
Graves	Boa	Farmacodinâmico	Tardio
Moderadas	Falha	Misto	Desconhecido
Leves		Desconhecido	

- **ADESÃO MEDICAMENTOSA: TESTE DE MORISKY-GREEN**, nas perguntas acerca da terapia.
 - a. Alguma vez, você esqueceu de tomar seu remédio?
 - b. Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento?
 - c. Quando você se sente bem alguma vez deixa de tomar seu remédio?
 - d. Quando você se sente mal com o remédio, às vezes você deixa de tomá-lo
- **ADESÃO MEDICAMENTOSA: BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE-BMQ**: Perguntas quanto ao Regime, Crenças e Recordação do uso do medicamento.

O uso de regimes com adição de vários medicamentos entre a população geriátrica aumentou potencialmente ao longo dos últimos anos, embora os benefícios dos medicamentos sejam sempre acompanhados de danos potenciais, por exemplo, reação adversa devido à interação medicamentosa, mesmo quando prescrito em doses recomendadas (MALLET, SPINEWINE, HUANG et al., 2007; HANLON et al., 2003).

Nesse contexto os idosos com demência estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, e tendo em vista que são afetados por outras doenças relacionadas à idade, como hipertensão sistêmica, doença cardíaca, dislipidemia, diabetes, artrite, insuficiência renal, alteração endócrina, neoplasia, etc. e, conseqüentemente, recebem vários medicamentos, constituindo assim uma polifarmácia (HEUN et al., 2013).

No cuidado à saúde, o processo de utilização de medicamentos merece destaque importante por seus altos custos e, conseqüente, aumento dos riscos associados. A polifarmácia aliada às alterações físicas, fisiológicas, bioquímicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, comuns do processo de envelhecimento, tornam

os idosos um grupo vulnerável aos efeitos negativos dos medicamentos (BALDONI, A. O.; PEREIRA, L.R.L.; 2011; OLIVEIRA; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2014).

O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às IM, 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 (PINHEIRO et al., 2013).

Por uma variedade de razões, como aumento da sensibilidade a certos efeitos adversos, dificuldade potencial de aderir a um regime, capacidade reduzida de reconhecimento e um grande número de eventos adversos, o risco de reação adversa causada por IM pode ser menos favorável em pacientes com DA em comparação com aqueles sem manifestação de demência (SMALL et al., 1997).

Dessa forma o gerenciamento da demência é um desafio importante para profissionais de saúde e cuidadores. Em pacientes com cognição prejudicada, redução de adesão, polimerização e aumento da sensibilidade às drogas, por exemplo, com propriedades anticolinérgicas podem ser fatores de risco para reações adversas aos medicamentos em pacientes com doença de Alzheimer em uso de anticolinesterásicos (ChEI), como um dos exemplos cruciais de IM envolvendo a terapia de medicamentos para o tratamento de Alzheimer (SEELEY et al., 2012; HEUN et al., 2013).

3 | ESTUDO DE CASO

Em estudos realizados com foco “análise de interação medicamentosa”, Bonfim (2018), utilizou a análise “Interação medicamentosa – Micromedex”.

No estudo supracitado, para análise das interações medicamentosas entre os fármacos anticolinesterásicos utilizados para doença de Alzheimer (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e demais medicamentos do paciente, utilizou-se o software *Micromedex® Healthcare Series*, com base na classificação *Anatomic Therapeutic Chemical Code* (ATC). A classificação ATC é uma classificação internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até o quinto nível, que corresponde à substância ativa propriamente dita (CASTRO, 2000).

Os grupos principais da classificação ATC são: (A) aparelho digestivo e metabolismo, (B) sangue e órgãos hematopoiéticos, (C) aparelho cardiovascular, (D) medicamentos dermatológicos, (G) aparelho gênito-urinário e hormonas sexuais, (H) preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais, (J) antinfeciosos gerais para uso sistêmico, (L) agentes antineoplásicos e imunomoduladores, (M) sistema músculo-esquelético, (N) sistema nervoso, (P) produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes, (Q) uso veterinário, (R) aparelho respiratório e (S) órgãos

dos sentidos (OMS, 2017).

Ao final do estudo realizado por Bonfim (2018), foram verificadas a gravidade (contraindicada, grave, moderada ou leve) e o efeito da interação medicamentosa.

Os dados do estudo de Bonfim (2018) foram inseridos em bancos de dados, com dupla entrada em planilha do Microsoft Excel®, a fim de validar para identificação de possíveis erros de digitação. Foram processados no *software* IBM® SPSS®, versão 21.0, e foram calculadas estatísticas descritivas, como médias, desvio padrão, mínimos e máximos para as variáveis quantitativas; e frequências, para as qualitativas.

Para a análise inferencial, foram realizados o Teste Qui-Quadrado de *Pearson* e Teste Exato de Fisher. Para as associações significativas, foi calculada a Razão de Prevalência (RP) e seu respectivo intervalo de confiança (IC). Para a dicotomização de variáveis quantitativas, foi considerado o valor da mediana da distribuição de valores. Os percentuais da tabela de contingência* foram calculados em relação ao total da amostra. O nível de significância adotado foi de 5%.

A **Tabela 1**, retrata o estudo realizado por Bonfim (2018) na cidade de Teresina com 305 portadores da doença de Alzheimer.

ATC	Efeito	n	%
Aparelho digestivo e metabolismo	Uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultam em limiar de ataque reduzido;	1	0,3
	Uso simultâneo de beta-bloqueadores com rivastigmina podem resultar em bradicardia aditiva;	1	0,3
Aparelho cardiovascular	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	7	2,3
	Uso simultâneo de beta-bloqueadores com rivastigmina podem resultar em bradicardia aditiva;	11	3,6
	Aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise com o uso de anticolinesterásicos;	1	0,3
Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	3	1,0
	Interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila aumenta riscos de convulsão;	2	0,7
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos	1	0,3
	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos	1	0,3
Sistema músculo-esquelético	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	1	0,3

	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	124	50,0
	Uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultam em limiar de ataque reduzido;	9	2,9
Sistema nervoso	Interferência nos efeitos colinérgicos de donepezila aumenta riscos de convulsão;	1	0,3
	Aumento da concentração plasmática de anticolinesterásicos;	1	0,3
	Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos;	5	1,6
Aparelho respiratório	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	2	0,7
	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos com o uso de anticolinesterásicos;	1	0,3
Vários	Aumento da exposição de medicamentos anticolinesterásicos.	1	0,3

Legenda: ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

Tabela 1 - Efeitos das possíveis interações medicamentosas conforme classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* e saída do Micromedex® para os pacientes com doença de Alzheimer (n=305). Teresina, PI, Brasil, 2017

Neste estudo realizado por Bonfim (2018), a prevalência geral de reações adversas à terapia medicamentosa para o Alzheimer foi de 18,0%, distribuída entre reações à Rivastigmina (4,6%), Galantamina (4,9%) e Donepezila (8,5%).

Nos resultados encontrados no nosso estudo as reações adversas relatadas pelos cuidadores dos pacientes com doença de Alzheimer foram mais prevalentes na utilização dos medicamentos Donepezila (8,5%) e Galantamina (4,9%), em que algumas reações citadas eram coexistentes no uso dos dois medicamentos, tais como reações adversas inseridas em distúrbios do sistema nervoso, alterações gastrintestinais e alterações cardíacas.

Esses dados corroboram com as afirmações de Pereira e Marinho (2015), do Instituto de Psiquiatria do Rio de Janeiro, de que as reações adversas mais comuns aos anticolinesterásicos incluem náusea, vômito, tontura, diarreia, anorexia e perda de peso, que tendem a ser mais frequentes quando o paciente inicia a medicação ou passa para uma dosagem maior e desaparecem gradualmente com a manutenção do tratamento. Outros efeitos colaterais possíveis são bradicardia, síncope, insônia, pesadelos, agitação, fadiga e vertigem (PEREIRA, MARINHO, 2015).

Comparativamente a esses dados segundo informações registradas pela ANVISA (2017), o medicamento Galantamina poderá apresentar reações muito comuns como distúrbios gastrintestinais; incluindo náuseas e vômitos, sendo mais prováveis de ocorrer nas primeiras semanas de tratamento ou quando a dose é aumentada. Cita-se como reações comuns os distúrbios do metabolismo e da nutrição, como a diminuição do apetite; distúrbios do sistema nervoso, tais como vertigem, cefaleia, tonturas, dor de cabeça), tremor, insônia, agitação); distúrbios cardíacos: bradicardia (batimentos

cardíacos lentos) e distúrbios gastrintestinais: diarreia, dor abdominal, dor no abdômen superior, dispepsia (indigestão) e desconforto abdominal.

No que concerne ao medicamento Donepezila, a ANVISA (2017) preconiza que as reações adversas muito comuns encontradas geralmente são as alterações gastrintestinais (que ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), como náuseas e vômitos, diarreia, tontura e perda de apetite e alterações cardiovasculares (redução da frequência cardíaca – bradicardia e desmaios), dados que vão de encontro com os achados do nosso estudo.

Ainda na pesquisa realizada por Bonfim (2018) em estudo com 305 pacientes portadores da DA, a prevalência global de reações adversas ao tratamento para A DA foi de 55 (18,0%). As reações à Donepezila aconteceram em 26 (8,5%) pacientes, sendo relatados: tonturas 9 (3,0%), falta de apetite 6 (2,0%), vômitos 5 (1,6%), diarreia 4 (1,3%), fraqueza 3 (1,0%), agitação 2 (0,7%), náuseas 2 (0,7%), sonolência 2 (0,7%), insônia 1 (0,3%) e sudorese 1 (0,3%).

Dentre as reações adversas à Galantamina, com prevalência de 15 (4,9%), destacaram-se: vômitos 10 (3,3%), náuseas 5 (1,6%), falta de apetite 3 (1,0%), boca amarga 1 (0,3%), insônia 1 (0,3%), tontura 1 (0,3%), febre 1 (0,3%), surtos 1 (0,3%), perda de peso 1 (0,3%), diarreia 1 (0,3%) e convulsão 1 (0,3%).

Reações adversas à Rivastigmina foram identificadas em 14 (4,6%) pacientes, sendo mencionados: vômitos 6 (2,0%), tonturas 5 (1,6%), diarreia 3 (1,0%), náuseas 3 (1,0%), delírios 1 (0,3%) e falta de apetite 1 (0,3%) (gráfico 1).

A prevalência global de reações adversas ao tratamento para o Alzheimer foi de 55 (18,0%). As reações à Donepezila aconteceram em 26 (8,5%) pacientes, sendo relatados: tonturas 9 (3,0%), falta de apetite 6 (2,0%), vômitos 5 (1,6%), diarreia 4 (1,3%), fraqueza 3 (1,0%), agitação 2 (0,7%), náuseas 2 (0,7%), sonolência 2 (0,7%), insônia 1 (0,3%) e sudorese 1 (0,3%).

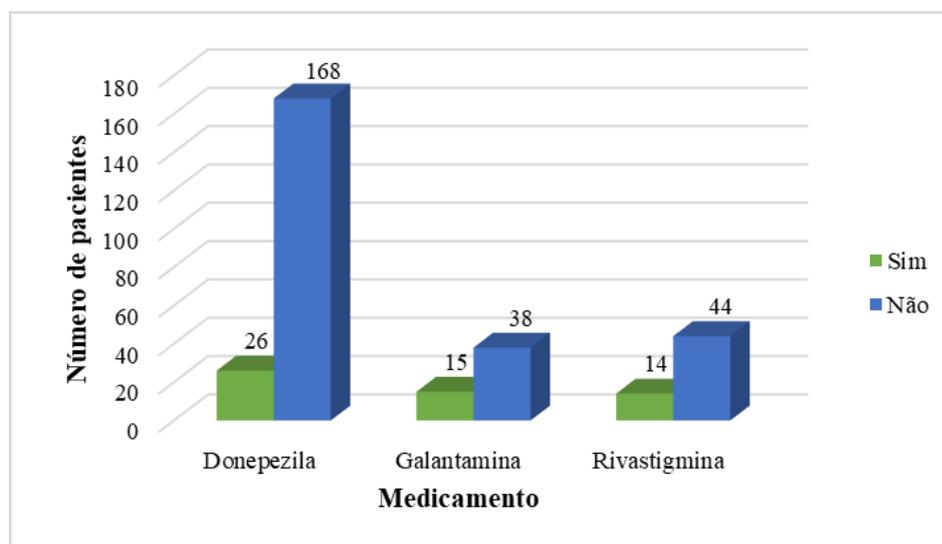


Gráfico 1 - Distribuição das reações adversas à medicação para o Alzheimer utilizada pelos pacientes (n=305). Teresina, PI, Brasil, 2017

4 | ENTENDENDO AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM ALZHEIMER

Os idosos com síndromes demenciais estão expostos a protocolos de tratamento prolongados, os quais requerem uma terapia de múltiplos fármacos. A utilização de cinco ou mais medicamentos em associação se configura como um dos problemas de segurança relacionado ao uso de medicamentos, porque é responsável pelo aumento do risco e da gravidade das reações adversas a medicamentos e pode precipitar interação medicamentosa, causar toxicidade cumulativa, ocasionar erros de medicação, reduzir a adesão ao tratamento e elevar a morbi-mortalidade (SECOLI, 2010; PINHEIRO, CARVALHO e LUPPI, 2013) As interações medicamentosas são mais prováveis nos idosos porque tendem a usar vários medicamentos. Somado a isso, ter vários prescritores provavelmente aumenta o risco de interações medicamentosas. Esta sensibilidade aumentada aos efeitos de drogas é frequentemente exibida como reações adversas (RODRIGUES, de OLIVEIRA, 2016).

Considerando o início tardio da DA, a principal alteração farmacocinética das drogas, observada em pacientes com Alzheimer, é semelhante àquelas descritas na população idosa. Essas alterações ocorrem por várias condições relacionadas aos pacientes, como determinantes genéticos e alterações relacionadas à idade, como: aumento da proporção de tecido adiposo, retardando eliminação de fármacos que se difundem amplamente no tecido adiposo, redução na quantidade de água corporal total e da massa muscular, com conseqüente aumento sérico de fármacos hidrossolúveis, decréscimo no fluxo sanguíneo hepático e da capacidade de metabolização com redução total da depuração das drogas, e aumento da duração de seus efeitos (MANGONI, JACKSON 2004; PASQUALETTI et al., 2015). No entanto, as alterações orgânicas mais significativas nos idosos ocorrem nos rins em envelhecimento, onde a perda de glomérulos é acompanhada por uma diminuição do fluxo plasmático renal, aumentando o tempo de excreção de alguns fármacos. Essas alterações afetam a farmacocinética das drogas, e contribui para uma exacerbação das conseqüências das interações medicamentosas (GINSBERG et al., 2005).

5 | MECANISMOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IM podem potencializar o efeito terapêutico, reduzir a eficácia do medicamento, induzir reações adversas, ou mesmo não provocar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (HOEFLER, WANNMACHER, 2010). Essas interações podem em sua maioria ser classificadas como interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (**Figura 1**). (THOMPSON, 1979)

Por definição, as interações farmacocinéticas envolvem alterações na concentração plasmática de um fármaco por interferirem no padrão de absorção,

distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento (HOEFLER, WANNMACHER, 2010).

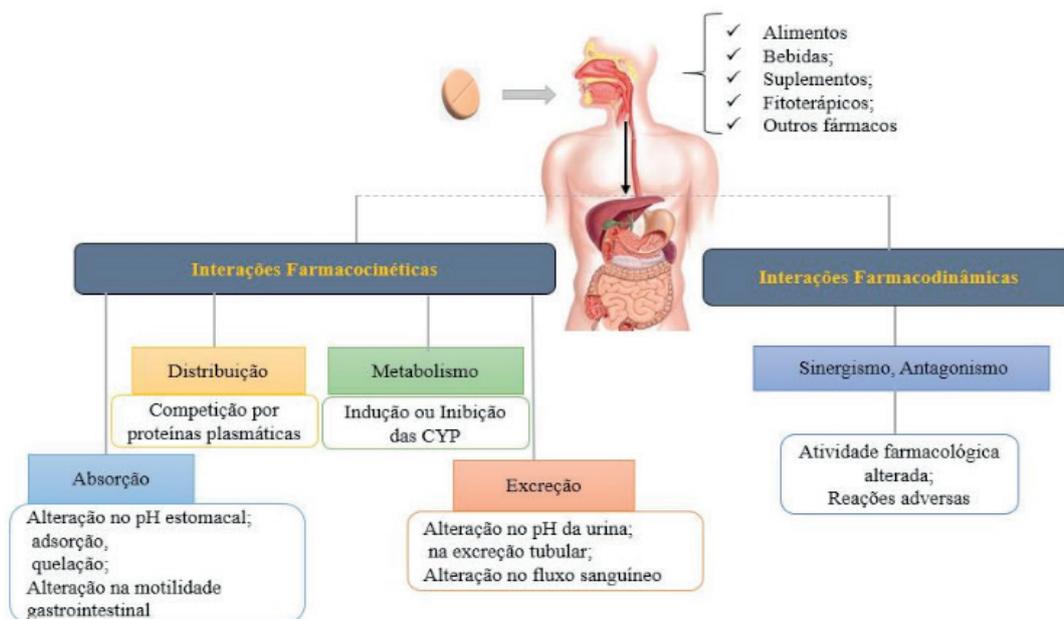


Figura 1- Principais mecanismos de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Absorção: A absorção é o primeiro processo da farmacocinética. Em geral, os medicamentos necessitam de absorção para ter um efeito. Drogas administradas por via oral devem ser absorvidas através do estômago e / ou intestino para alcançar o sangue e serem entregues no sítio de ação. A presença de alimentos, drogas ou outros produtos químicos co-administrados podem reduzir a absorção de um fármaco pela formação de complexos insolúveis (quelação), por alterações no pH gástrico, ou alterações na motilidade gastrointestinal (BUSHRA, ASLAM, e KHAN, 2011; GUJJARLAMUDI, 2016).

Algumas drogas requerem um ambiente ácido ou básico para absorção. Drogas que diminuem a acidez estomacal podem alterar a absorção de drogas que são melhor absorvidas em um ambiente ácido, reduzir sua biodisponibilidade e eficácia (MANALLACK et al., 2013). Há ainda drogas que alteram o tempo de trânsito gastrointestinal, como exemplo podemos citar as drogas com propriedades anticolinérgicas, muitas vezes prescritas a pacientes idosos e com demência, estas retardarão a motilidade gastrointestinal e conseqüentemente a absorção dos IACHÉ (DELAFUENTE, 2003; LÓPEZ-ÁLVAREZ, 2015).

Distribuição: difere entre os medicamentos e depende de fatores como solubilidade lipídica e fluxo sanguíneo para o tecido específico. Órgãos que recebem maior fluxo sanguíneo, como o fígado, coração, e rim recebem maiores quantidades de droga mais rapidamente do que órgãos com menor fluxo sanguíneo, como músculo, gordura e tecidos periféricos (MANGONI, 2004). A distribuição do fármaco é afetada pela inibição competitiva para sítios de ligação de proteínas plasmáticas e teciduais quando as drogas são co-administradas, com aumento da fração que é responsável

pela atividade farmacológica (PALLERIA et al., 2013). Outro agravante do aumento da biodisponibilidade de fármacos em idosos é o aumento da porosidade da barreira hemato-encefálica, afetando assim a distribuição de drogas no tecido do sistema nervoso central (SNC) (DELAFUENTE, 2003). O processo de biotransformação e eliminação da droga está suscetível a sofrer interferência de alimentos, e outras drogas (PALLERIA et al., 2013).

Metabolismo: Alterações morfo-anatômicas no fígado, como redução do fluxo sanguíneo e mudanças na atividade enzimática, alteram o metabolismo das drogas e é responsável pelas principais interações medicamentosas em pacientes idosos (HILMER, SHENFIELD & LE COUTEUR, 2005; WYNNE, 2005).

No fígado o metabolismo dos xenobióticos ocorre em basicamente duas fases, classificadas como metabolismo fase I e fase II. Onde o fármaco livre (não complexado a proteínas) torna-se mais hidrossolúvel, a fim de ser eliminado. A alteração mais frequente envolve o metabolismo de fase I, o sistema oxidativo, mas pouca ou nenhuma mudança ocorre nos processos conjugativos, de fase II (BIBI, 2008; TANIGUCHI, GUENGERICH, 2009). As isoenzimas do citocromo p450 (CYP) são importantes para o metabolismo oxidativo no fígado, as comumente envolvidas no metabolismo de xenobióticos são CYP 3A4, CYP2D6 e 1A2. (MCDONNELL, DANG, 2013; ZANGER, SCHWAB, 2013). A interação droga-droga pode resultar na indução dessas enzimas com redução da concentração plasmática do fármaco, devido ao aumento do seu metabolismo, ou pode resultar numa inibição, geralmente causada por ligação competitiva no local de ligação de uma enzima, resulta no efeito contrário, ambos com sérios riscos de toxicidade e efeitos adversos. Diferentes enzimas metabolizam diferentes drogas. Contudo, um fármaco pode ser metabolizado por várias enzimas, daí ocorrerem as interações (TANIGUCHI, GUENGERICH, 2009; PALLERIA, 2013).

Excreção: Drogas hidrofílicas e ionizadas são mais facilmente excretados pelo corpo. A principal forma de excreção de drogas é renal, através de 3 processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (WHALEN, FINKEL e PANAVELIL, 2015). A função renal diminui com a idade, cerca de 1% ao ano durante a idade adulta, além disso outros fármacos podem reduzir a taxa de filtração glomerular, resultando na excreção retardada de drogas que são eliminadas pelos rins (MANGONI, JACKSON, 2004; LEUCUTA, VLASE, 2006). Drogas lipofílicas não ionizadas são reabsorvidas do filtrado glomerular de volta ao sangue, impedindo sua depuração renal. A reabsorção de drogas também é afetada pelo pH da urina e transportadores celulares. Duas drogas podem competir pelos mesmos locais de secreção ativa no túbulo renal, e assim comprometer sua eliminação e elevar sua concentração sérica ao nível tóxico. A maioria das drogas são ácidos e bases fracas, pequenas mudanças no pH da urina podem afetar sua eliminação e conseqüentemente aumentar a toxicidade ou seus reduzir os efeitos (BUXTON, BENET, 2011; PALLERIA, et al., 2013).

Pacientes com doença de Alzheimer, leve a grave, fazem uso de estimuladores cognitivos, os inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) e memantina, cuja função é

retardar o progresso da doença (LLEÓ, 2007). Esses fármacos são na sua maioria bases fracas, com metabolismo hepático e excreção renal (PASQUALETTI, et al., 2015). Embora essas drogas não apresentem interações farmacocinéticas frequentes, estas podem existir por inibição direta das enzimas microssomiais, ou por competição pelo sítio catalítico das CYP3A4 e CYP2D6 que metabolizam donezepil e galantamina afetando dessa forma suas biotransformação e eliminação (**Tabela 2**) (NOETZLI, EAP, 2013). Além desses fatores, têm-se observado que o uso de galantamina em pacientes com insuficiência renal ou hepática apresenta uma maior exposição ao fármaco que indivíduos saudáveis (HUANG, FU, 2010). Diferentemente desses fármacos, a rivastigmina não sofre metabolização hepática, o que representa menor risco de interações e reações adversas (GROSSBERG, et al., 2000). Com a memantina, a principal interação que pode ocorrer está relacionada com sua excreção renal, que pode ser afetada por mudanças no pH local, ou por função renal reduzida, visto que esse fármaco é predominantemente excretado inalterado pelos rins (FREUDENTHALER et al., 1998). Outra interação possível seria o aumento dos níveis plasmáticos de memantina com outros fármacos que utilizam o sistema de transporte catiônico renal (**Tabela 2**)(PASQUALETTI et al., 2015).

Droga	Metabolismo	Níveis plasmáticos aumentados por	Níveis plasmáticos diminuídos por
Donezepil (Aricept®)	Substrato da 3A4 e 2D6	Cetaconazol Itraconazol Eritromicina quinidina fluoxetina	Rifampicina Fenitoína Carbazepina e Álcool
Rivastigmina (Exelon®)	Não-hepático	Interações metabólicas parecem improváveis	Interações metabólicas parecem improváveis
Galatamina (Reminyl®)	Substrato da 3A4 e 2D6	Cetaconazol Itraconazol Eritromicina quinidina fluoxetina Paroxetina Ritonavir Amitriptilina Fluvoxamina	Não determinado

Memantina (Exiba®)	Não-hepático. Eliminação renal.	Cimetidina Ranitidina Procainamida Quinidina Quinina Nicotina	Não determinado Possível redução dos níveis séricos de hidroclorotiazida quando co-administradas
-----------------------	------------------------------------	--	--

Tabela 2- Interações de AChEIs ou memantina com outras drogas

Adaptado de: BISHARA, SAUER e TAYLOR (2015).

Interações farmacodinâmicas – Quando administrado com outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental as drogas podem agir de forma independente ou interagir entre si, com efeitos sinérgicos (aditivo) ou antagônicos (diminuição) do efeito terapêutico ou tóxico de um e/ou de outro, sem alterar sua farmacocinética (JACOMINI, NILZIO 2011). Essas interações são mais comuns em idosos que as farmacocinéticas, e mais difíceis de serem identificadas. Outro fator a ser considerado são as potenciais interações fármaco-fitoterápicos e suplementos. Essas interações não podem ser estimadas visto que as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da maioria não são completamente reconhecidas, devido à falta de confiabilidade composicional dos produtos fitoterápicos (NEERGHEEN-BHUJUN, 2013).

Várias drogas do Sistema Nervoso Central podem interagir direta ou indiretamente ao nível do receptor e afetar um ou mais sistemas de neurotransmissão. As alterações anatômico-patológicas presente nos idosos contribuem para uma redução das transmissões colinérgicas que está intimamente associado com os processos cognitivos da demência, e com sintomas comportamentais associados à DA, além de comprometimento psicomotor e psicológico (PASQUALETTI, et al., 2015).

O uso dos estimuladores cognitivos em pacientes com Alzheimer que apresentam transtornos comportamentais aumentam os riscos de interações farmacodinâmicas indesejadas e favorecem as reações adversas aos medicamentos (RAMs) (PASQUALETTI, et al., 2015; GUJJARLAMUDI, 2016). Além disso, pacientes com DA com sintomas comportamentais não controlados utilizam outros medicamentos associados como os antipsicóticos de primeira e segunda geração. Esses medicamentos apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em pequenas doses, e podem favorecer o comprometimento cognitivo (ANDRADE, RADHAKRISHNAN, 2009). A interação fármaco-fármaco de IChE e de anticolinérgicos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores, medicamentos para incontinência urinária, pode resultar em antagonismo farmacológico e podem ocasionar sintomas indesejados como hipotensão arterial, bradicardia, diminuição do limiar de convulsão, dentre outros ((BENTUÉ-FERRER, et al., 2003; PASQUALETTI, 2015).

Dentre as IM mais recorrentes no tratamento da doença de Alzheimer, encontra-se o efeito anticolinérgico, que é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária, freqüentemente prescritos para pacientes com Alzheimer e que podem ocasionar sintomas indesejados como hipotensão arterial, bradicardia, diminuição do limiar de convulsão, dentre outros (PASQUALETTI, 2015).

As principais RAMs relatadas a essa interação ocorrem ao nível de sistema nervoso parassimpático, representadas principalmente por eventos cardiovasculares, e neurológicos (principalmente confusão mental), visto que o coração é naturalmente rico em colinesterase, e sua inibição pode afetar a função cardíaca, especialmente em pacientes idosos, muitos dos quais têm doença cardiovascular concomitante (MASUDA, 2004; PASQUALETTI, et al., 2015). Somado a isso sintomas extrapiramidais, arritmias e hipotensão postural também são observados, devido principalmente a vulnerabilidade a efeitos adversos relacionados a medicamentos que atuam no SNC, bem como a presença de outras comorbidades clínicas que aumentam essa sensibilidade ao medicamento nos idosos (ROE, ANDERSON, SPIVACK, 2002; PASQUALETTI, et al., 2015).

O quadro de polifarmácia inadequada em pessoas idosas especialmente, impõe como consequência diversos problemas de saúde, eventos adversos, interações medicamentosas, incapacidade funcional, hospitalização e até a morte. O fator mais importante e preditor para prescrição inadequada e do risco tanto de eventos adversos como de presença de interações medicamentosas é o número exagerado de medicamentos prescritos. (SCOTT et al., 2015).

A prática médica é muitas vezes baseada em diretrizes de doença única derivadas de ensaios clínicos que não incluíram idosos frágeis ou com múltiplas morbidades. Isso representa um desafio para as pessoas idosas, já que doses de medicamentos em testes podem não ser alcançadas em pacientes do mundo real e os riscos de RAMs e são subestimados em populações de estudos clínicos. (PFISTER et al., 2017).

A maioria dessas RAMs em idosos é do Tipo A potencialmente evitável e associada a medicamentos comumente prescritos. Diversas reações adversas a medicamentos estão particularmente associadas a importantes consequências adversas nos idosos e a interações medicamentosas e sua redução é, portanto, uma prioridade clínica. As quedas, por exemplo estão fortemente associadas a alguns medicamentos como: benzodiazepínicos, neurolépticos, antidepressivos e anti-hipertensivos. (LANCTÔT et al., 2002).

Uma maneira fundamental para evitar essas RAMs na população idosa é fornecer cuidados individualizados e fazer com que as prescrições inadequadas possam ser reduzidas pela adesão às diretrizes de prescrição, monitoramento adequado e revisão regular de medicação, dada a heterogeneidade na população idosa.

Outra maneira de reduzir tanto as RAMs como as interações medicamentosas

é que os sistemas baseados em computador têm o potencial de integrar os clínicos em possíveis interações ou erros de drogas. Há evidências de que esses sistemas podem reduzir a prescrição inadequada para pessoas em diferentes contextos de atendimento. Em um estudo de prescrição potencialmente inapropriada em pacientes, os alertas gerados por computador foram transmitidos aos médicos prescritores por telefone por farmacêuticos, resultando em uma taxa de mudança para um tratamento mais adequado e conseqüentemente menos interações medicamentosas. (MALLETT et al., 2007).

Outra saída para redução das interações entre drogas no tratamento de demências é através da reconciliação da medicação. Em uma revisão sistemática de 26 estudos, incluindo 10 ensaios clínicos randomizados, sobre a reconciliação da medicação, essa prática reduziu consistentemente as discriminações, com uma diminuição nos eventos adversos atuais e interações medicamentosas. Múltiplas medicações também contribuem para o delirium, que resulta em excesso de mortalidade e multimorbidade, particularmente em idosos frágeis. Por exemplo, antipsicóticos aumentam o risco de AVC em mais de três vezes em pacientes com demência (DAVIES; MAHONY, 2015).

O aumento da multimorbidade em pessoas idosas leva ao aumento da prescrição nessa população, aumentando o número de aparecimento de interações medicamentosas. Indivíduos idosos podem variar muito de outros com idade semelhante em termos de saúde, incapacidade e reservas fisiológicas. Essa heterogeneidade observada faz com que o desenvolvimento de diretrizes separadas de gerenciamento de doenças crônicas para pessoas idosas seja potencialmente inapropriado. (BECKER et al., 2007).

O risco de reações adversas a medicamentos aumenta de 13% em uma pessoa que toma dois medicamentos para 58% quando se toma cinco e 82% quando se toma mais de um medicamento. A polifarmácia está associada ao aumento do risco de quedas, e a revisão de medicamentos faz parte da intervenção multifatorial recomendada para pessoas idosas que caem. Drogas psicotrópicas e cardiovasculares estão entre as principais causas de quedas. Estudos sobre o uso de medicamentos e quedas, evidenciam que o risco de quedas aumenta intensivamente com o uso de hipnóticos ou sedativos, neurolépticos e antipsicóticos (SECOLI et al., 2010).

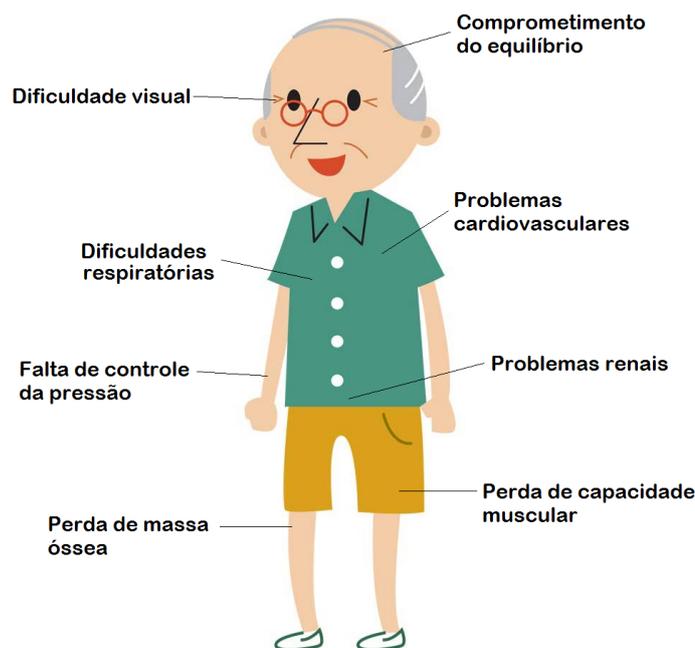


Figura 2: Mudanças fisiológicas presentes no envelhecimento.

A Conferência Internacional sobre Harmonização considera os idosos uma “população especial”, quando trata de interações entre medicamentos, uma vez que diferem dos adultos mais jovens em termos de comorbidade, polifarmácia, farmacocinética e maior vulnerabilidade a reações adversas a medicamentos (RAMs). Logo as funções fisiológicas do idoso pode levar a uma farmacocinética diferenciada e aumentara sensibilidade tanto dos efeitos terapêuticos como dos efeitos adversos as drogas. A farmacocinética, a farmacodinâmica e os resultados clínicos são afetados por uma série de fatores específicos do paciente, incluindo idade, sexo, etnia, genética, processos de doença, polifarmácia, dose e frequência da droga, fatores sociais entre outros. (RODRIGUES, 2016).

O envelhecimento está associado a alterações fisiológicas que afetam a forma como os medicamentos são tratados, incluindo alterações nos volumes de distribuição, metabolismo e limpeza da droga, que podem prolongar a meia-vida, aumentar o potencial de drogas para a saúde e reduzir o risco de reações adversas (BJÖRKMAN et al., 2002). Além disso, os pacientes idosos podem ter uma resposta negativa, devido à redução da reserva homeostática em diferentes sistemas orgânicos.

Os principais contribuintes para a farmacocinética alterada são alterações relacionadas à idade na massa de órgãos e na circulação sanguínea com alterações na composição corporal. Uma redução no tamanho do fígado de 25-35 e uma diminuição no fluxo hepático de mais de 40% são observados em saudáveis (GIRON et al., 2001) resultando na redução da depuração do fármaco. Redução do tamanho hepático e do fluxo sanguíneo também contribuem para o metabolismo de primeira passagem reduzidos, o que é relevante quando se considera o potencial de aumento

da biodisponibilidade e eventos adversos de drogas para drogas com alta extração hepática que passam por um metabolismo de primeira passagem significativo (DOUBOVA et al., 2007)

As alterações relacionadas à composição corporal contribuem para a distribuição alterada de drogas. A diminuição relativa da água corporal total com a idade resulta em um menor volume de distribuição e, portanto, maiores concentrações séricas de fármacos solúveis em água (por exemplo, álcool, gentamicina). pode prolongar a meia-vida dos medicamentos solúveis em gordura como diazepam e amitriptilina, por isso deve ter atenção especial na prescrição e manejo do uso de benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos nessa população (BOGETTI et al., 2016).

Diante de todas as alterações fisiológicas presentes no organismo dos indivíduos da terceira idade; é evidente que essas alterações contribuem para o aparecimento de interações entre diversos fármacos. Muitos fármacos são usados na demência como: os antipsicóticos usados para sintomas comportamentais e psicológicos na demência. Esses aspectos de distúrbios comportamentais são comuns e afetam até 90% dos portadores de demência durante o curso de sua doença. Os antipsicóticos nessa população estão associados tanto ao aumento do risco de quedas, parkinsonismo, eventos cerebrovasculares e morte por todas as causas.

No estudo realizado com pacientes com Alzheimer no Piauí, a prevalência global de interações medicamentosas foi alta (51,1%), sendo identificadas principalmente em pacientes com Alzheimer em uso de rivastigmina (58,6%), seguido da galantamina (50,9%) e donepezila (49,0%). Vale ressaltar que um maior percentual encontrado de possíveis interações medicamentosas pode está relacionado, dentre outros fatores, com à maiores registros e documentações em farmacovigilância ao longo dos anos.

Em um estudo realizado sobre as características farmacológicas da donepezila, foram relatadas interações entre esta medicação e algumas outras. Dentre os relatos incluem: prolongada paralisia resultante da co-administração com suxametônio, síndrome neuroléptica maligna devido a combinação com maprotilina, e em um paciente com DA submetido a colectomia esquerda sob anestesia geral após 14 meses de terapia com donepezil, relaxamento induzido pela succinilcolina foi marcadamente prolongado e o efeito do atracúrio besilato era inadequado mesmo em altas doses. Foi proposto depois de excluir resistência atracúrio que isso foi devido a donepezila ou seus metabólitos agindo sobre placa muscular, bloqueando a hidrólise e atracúrio antagonista, essas reações são raras e a causa não foi estabelecida. (ZEB et al., 2017)

Vale ressaltar que as interações medicamentosas com medicamentos anticolinesterásicos podem ter consequências potencialmente fatais, especialmente em indivíduos idosos frágeis. De fato, os idosos são particularmente com um risco aumentado de reações adversas a medicamentos, considerando a comorbidade e a consequente politerapia, bem como as mudanças relacionadas com a idade de farmacocinética e farmacodinâmica de muitas drogas e, em alguns casos, a baixa

conformidade por comprometimento cognitivo ou alteração de comportamento (PASQUALETTI et al., 2015).

Futuros tratamentos para a DA podem incluir agentes modificadores da doença visando a produção ou agregação de beta amiloide incluindo várias imunoterapias. Interações medicamentosas potenciais com esses medicamentos são limitadas, uma vez que nem os inibidores da acetilcolinesterase (ChEIs) nem a memantina são conhecidos por forte inibição ou indução das enzimas do citocromo P450 (CYP). Os inibidores do CYP3A4 ou CYP2D6 podem aumentar as concentrações de donepezila ou galantamina, levando a um aumento ou reaparecimento de eventos adversos, tipicamente relacionados ao GI. Interações clinicamente significativas devido à ligação às proteínas, glicuronidação e glicoproteína-p são improváveis. (VANDENBERG, 2016)

Interações farmacodinâmicas podem ocorrer com os ChEIs quando outras drogas que afetam o sistema colinérgico são administradas concomitantemente. As consequências clínicas das interações medicamentosas com qualquer um dos ChEIs ou memantina provavelmente se apresentariam como um aumento dos eventos adversos típicos desses medicamentos. Os médicos devem monitorar o aumento dos efeitos colinérgicos e, potencialmente, ajustar a dose de ChEIs quando drogas com interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas potenciais são adicionadas à terapia do paciente para demência. (PALOMBO et al., 2016).

Ainda no estudo realizado no Piauí, as interações com a terapia utilizada para a DA foram verificadas, principalmente, com medicamentos que atuam no sistema nervoso, em geral utilizado para tratamento da depressão e de distúrbios comportamentais, sendo de frequência bastante elevada (43,9%) e classificadas como graves, em sua maioria; seguido das interações envolvidas com medicamentos que atuam no aparelho cardiovascular, aparelho genito-urinário e hormônios sexuais.

Geralmente, os pacientes com DA com doença leve a grave são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e além disso, os pacientes com AD com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia.

Em particular, os medicamentos mais representados são medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, os quais apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em doses modestas, e podem favorecer a progressão do comprometimento cognitivo. Além disso, os antipsicóticos podem interagir com vários fármacos, incluindo antiarrítmicos e IACHÉ. Estudos de longo prazo sobre eficácia e segurança de antipsicóticos em pacientes idosos têm sido limitados em número, e algumas evidências sugerem que os fármacos antipsicóticos podem estar relacionados com eventos cardiovasculares (acidentes vasculares cerebrais e arritmia cardíaca) (PASQUALETTI et al, 2015).

Nos últimos anos, também houve preocupações quanto ao risco de mortalidade de antipsicóticos em pessoas com demência. A FDA realizou uma meta-análise

baseada em 17 dos antipsicóticos atípicos de curto prazo em pessoas com AD, destacando um aumento significativo no risco de mortalidade para indivíduos tratados com antipsicóticos atípicos em comparação com indivíduos que receberam placebo (FDA, 2017)

O principal efeito das interações verificado nesse estudo foi o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos (54,9%), especialmente para medicamentos do sistema nervoso. Isso comprova e corrobora com outros estudos que associa o uso de antipsicóticos com alterações na função cardíaca de pacientes com DA que são tratados com anticolinestérasicos concomitantemente com antipsicóticos, utilizados para controle e tratamento da depressão ou de distúrbios comportamentais associados com a demência.

Esses achados devem ser interpretados considerando que os fármacos antipsicóticos podem apresentar um efeito direto no desenvolvimento de eventos cardiovasculares como como prolongamento QT, que poderia ser piorado pelas interações medicamentosas. Em particular, o prolongamento do intervalo QTc é relatado para uma série de antipsicóticos antigos e novos, tais como haloperidol, levomepromazina, melperona, pimozida, quetiapina, sertindole, tioridazina ou ziprasidona. Quando um medicamento antipsicótico que afeta o prolongamento de QTc é combinado com outro medicamento de alongamento QTc ou drogas que diminuem a frequência cardíaca (AChEIs), o uso concomitante pode ter efeitos aditivos ou mesmo potenciadores (VAN NOORD et al, 2010).

Dessa forma, considerando que os fármacos anticolinérgicos podem piorar o comprometimento cognitivo, eles devem ser administrados com precaução em pacientes idosos, especialmente em pacientes com DA em uso de anticolinesterásicos, considerando o antagonismo farmacológico existente entre eles.

O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária que freqüentemente são prescritos para pacientes com Alzheimer (PASQUALETTI, 2015).

O paciente idoso em uso de antiepiléticos torna-se mais frágil do que outros pacientes de outras faixas etárias e pode estar mais em risco devido a reações adversas dos antiepiléticos, mesmo em doses padrão, devido à eliminação dessas drogas, a redução fisiológica na taxa de metabolismo do fármaco e ao próprio limiar reduzido de convulsões, que são eventos prováveis de acontecer no paciente susceptível à interações medicamentosas, relacionada muitas vezes pela polifarmácia. Neste conjunto, o uso da polifarmácia é especialmente um problema porque aumenta o risco de interações medicamentosas e até mesmo as mortes relacionadas com drogas (BRODIE et al, 2013).

Somado a esse efeito, as drogas antiepiléticas com propriedades indutoras de enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, podem promover interações medicamentosas particularmente relevantes para pessoas idosas com epilepsia ou

que estão utilizando múltiplos medicamentos para tratar suas comorbidades como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos, como por exemplo a DA. Esses antiepilépticos que induzem enzimas podem reduzir os níveis de drogas como donepezila, galantamina, warfarina o que é uma razão adicional para o cuidado, uma vez que essa associação poderá reduzir a ação de drogas anticolinesterásicas (ASSIS et al, 2014).

6 | POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PRESENTES COM O USO DE DONEPEZILA, RIVASTIGMINA E GALANTAMINA E DEMAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS

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, o risco de reações adversas e interações medicamentosas (KUSANO, 2009; GUASTALDI, 2006).

As interações com a terapia utilizada para a DA foram verificadas, principalmente, com medicamentos que atuam no sistema nervoso, em geral utilizado para tratamento da depressão e de distúrbios comportamentais, sendo de frequência bastante elevada (43,9%) e classificadas como graves, em sua maioria; seguido das interações envolvidas com medicamentos que atuam no aparelho cardiovascular, aparelho genito-urinário e hormônios sexuais.

Geralmente, os pacientes com DA com doença leve a grave são tratados por potenciadores cognitivos como inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e além disso, os pacientes com AD com sintomas comportamentais precisam de tratamentos específicos, como psicoterapia e, quando os sintomas não são controlados, farmacoterapia.

Em particular, os medicamentos mais representados são medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, os quais apresentam alto risco de eventos adversos, mesmo em doses modestas, e podem favorecer a progressão do comprometimento cognitivo. Além disso, os antipsicóticos podem interagir com vários fármacos, incluindo antiarrítmicos e IACHÉ. Estudos de longo prazo sobre eficácia e segurança de antipsicóticos em pacientes idosos têm sido limitados em número, e algumas evidências sugerem que os fármacos antipsicóticos podem estar relacionados com eventos cardiovasculares (acidentes vasculares cerebrais e arritmia cardíaca) (PASQUALETTI et al., 2015).

Nos últimos anos, também houve preocupações quanto ao risco de mortalidade de antipsicóticos em pessoas com demência. A FDA realizou uma meta-análise baseada em 17 dos antipsicóticos atípicos de curto prazo em pessoas com AD,

destacando um aumento significativo no risco de mortalidade para indivíduos tratados com antipsicóticos atípicos em comparação com indivíduos que receberam placebo (FDA, 2017)

O principal efeito das interações verificado nesse estudo foi o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torção de pontos (54,9%), especialmente para medicamentos do sistema nervoso. Isso comprova e corrobora com outros estudos que associa o uso de antipsicóticos com alterações na função cardíaca de pacientes com DA que são tratados com anticolinestérasicos concomitantemente com antipsicóticos, utilizados para controle e tratamento da depressão ou de distúrbios comportamentais associados com a demência.

Esses achados devem ser interpretados considerando que os fármacos antipsicóticos podem apresentar um efeito direto no desenvolvimento de eventos cardiovasculares como como prolongamento QT, que poderia ser piorado pelas interações medicamentosas. Em particular, o prolongamento do intervalo QTc é relatado para uma série de antipsicóticos antigos e novos, tais como haloperidol, levomepromazina, melperona, pimozida, quetiapina, sertindole, tioridazina ou ziprasidona. Quando um medicamento antipsicótico que afeta o prolongamento de QTc é combinado com outro medicamento de alongamento QTc ou drogas que diminuem a frequência cardíaca (AChEIs), o uso concomitante pode ter efeitos aditivos ou mesmo potenciadores (VAN NOORD et al., 2010).

A maioria das reações adversas cardiovasculares para AChEIs pode estar relacionada à estimulação do sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parasimpático pode afetar o coração e a função cerebral, e seu efeito no coração é mais complicado do que o geralmente pensado. Arritmia e síncope foram relatados com o uso de IChE (MASUDA, 2004). A inibição da colinesterase por IChE retarda a degradação da acetilcolina e potencia o efeito cardio-inibitório. Além disso, os AChEIs aumentam a pressão arterial através dos subtipos M1 e M2 centrais dos receptores muscarínicos (TAVASSOLI et al., 2007).

Outro impacto do uso associado de IChE com antipsicóticos atípicos (como olanzapina, quetiapina e risperidona) foi avaliado por Vigen et al (2011) que realizaram um estudo clínico em 421 pacientes ambulatoriais com DA e com psicose ou comportamento agitado / agressivo. Os autores descobriram que, nessa coorte, os antipsicóticos atípicos foram associados à piora da função cognitiva em comparação com o placebo (VIGEN et al., 2011).

Dessa forma, considerando que os fármacos anticolinérgicos podem piorar o comprometimento cognitivo, eles devem ser administrados com precaução em pacientes idosos, especialmente em pacientes com DA em uso de anticolinestérasicos, considerando o antagonismo farmacológico existente entre eles.

O efeito anticolinérgico é uma característica de vários fármacos, como antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, broncodilatadores e medicamentos para a incontinência urinária que freqüentemente são prescritos para pacientes com

Alzheimer (PASQUALETTI, 2015).

O segundo efeito mais presente correspondeu à utilização simultânea de beta-bloqueadores com rivastigmina que pode resultar em bradicardia aditiva (3,9%) – efeito vagotônico relacionado com a diminuição da frequência cardíaca, especialmente para medicamentos do aparelho cardiovascular.

Estudos sobre interações medicamentosas envolvendo reações adversas espontaneamente relacionadas aos IChE e conseqüentemente envolvendo possíveis interações medicamentosas em pacientes tratados com AChEIs estavam associados a bradicardia (54,5%) devido a interação com medicamentos anticolinérgicos. Os eventos adversos devido a interações medicamentosas foram principalmente representados por eventos cardiovasculares (bloqueio de bradicardia, bloqueio atrioventricular [AVB] e hipotensão arterial) e neurológicos (principalmente confusão mental) (TAVASSOLI et al., 2007).

Alguns autores determinaram que a incidência de bradicardia de primeiro grau era maior no grupo de dose maior de rivastigmina quando comparado com a dose mais baixa e os grupos placebo, embora essa diferença não tenha significado estatístico (MORGANROTH, 2002; BORDIER et al., 2013).

O uso de donepezila com agentes redutores de convulsão resultando em limiar de ataque reduzido foi o terceiro efeito mais frequente (3,2%) nas interações, também mais prevalente em medicamentos do sistema nervoso. Dessa forma, o uso de donepezila associado com antiepiléticos diminui o limiar de ataque reduzido, aumentando a possibilidade de se desenvolver uma crise epilética.

O paciente idoso em uso de antiepiléticos torna-se mais frágil do que outros pacientes de outras faixas etárias e pode estar mais em risco devido a reações adversas dos antiepiléticos, mesmo em doses padrão, devido à eliminação dessas drogas, a redução fisiológica na taxa de metabolismo do fármaco e ao próprio limiar reduzido de convulsões, que são eventos prováveis de acontecer no paciente susceptível à interações medicamentosas, relacionada muitas vezes pela polifarmácia. Neste conjunto, o uso da polifarmácia é especialmente um problema porque aumenta o risco de interações medicamentosas e até mesmo as mortes relacionadas com drogas (BRODIE et al., 2013).

Somado a esse efeito, as drogas antiepiléticas com propriedades indutoras de enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, podem promover interações medicamentosas particularmente relevantes para pessoas idosas com epilepsia ou que estão utilizando múltiplos medicamentos para tratar suas comorbidades como acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos, como por exemplo a DA. Esses antiepiléticos que induzem enzimas podem reduzir os níveis de drogas como donepezila, galantamina, warfarina o que é uma razão adicional para o cuidado, uma vez que essa associação poderá reduzir a ação de drogas anticolinesterásicas (ASSIS et al., 2014).

7 | RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM A TERAPIA DE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E AS CARACTERÍSTICAS, CAPACIDADE FUNCIONAL E PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS

No que concerne às interações medicamentosas, foram identificadas associações com o tipo de atendimento à saúde e presença de outros problemas de saúde. Pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos e com outros problemas de saúde somados apresentaram prevalências 30,8% e 38,6% maior de interação medicamentosa em comparação aos demais.

Outro estudo avaliando interações medicamentosas de idosos hipertensos realizado na UERJ também encontrou que o número de medicamentos apresentou correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) com a presença de comorbidades ou outros problemas de saúde ($r = 0,314$; $p = 0,0483$), e com as interações medicamentosas ($r = 0,711$; $p = 0,001$), ou seja, uma relação diretamente proporcional entre o número de medicamentos utilizados pelos pacientes e comorbidades e o número de interações medicamentosas (PINTO et al., 2014).

O contexto descrito revela que o idoso é mais fragilizado pelas comorbidades clínicas e o uso de vários medicamentos - polifarmácia, apresentando alterações fisiológicas inerentes a essa faixa etária, e aumentando a complexidade do processo de administração de seus medicamentos, aumentando, dessa forma, o potencial para ocorrência de interações medicamentosas, com comprometimento da segurança dos referidos pacientes no uso dos medicamentos (CASTILHO, 2016).

Esse grupo etário, habitualmente, apresenta várias doenças crônicas que levam ao fenômeno da polipatologia e, conseqüentemente, a uma alta taxa de utilização de serviços de saúde e o emprego de múltiplos medicamentos. O medicamento contribui para a melhoria da qualidade de vida do idoso, mas pode, também, causar eventos adversos que levam a danos, alguns deles determinados por interações medicamentosas. O consumo de múltiplos medicamentos contribui para a ocorrência de interações medicamentosas não desejáveis (SECOLI, 2010; OBRELI et al., 2012; LEA et al., 2013).

Um estudo recente avaliou as potenciais interações medicamentosas em pacientes ambulatoriais de um setor público em São Paulo e encontrou resultados semelhantes a esse estudo, observou-se um considerável número de interações medicamentosas, ao todo foram identificadas 346 ocorrências. Outro fator a levar em consideração no atendimento ambulatorial, sobretudo no setor público, é a dificuldade de se estabelecer a comunicação entre o farmacêutico e o profissional prescritor, visto que uma grande parte dos pacientes são atendidos externamente, nos serviços públicos ou privados, e encaminhados posteriormente para o ambulatório (NETO et al., 2017).

Nesse estudo, pacientes com doença de Alzheimer que utilizam serviços públicos ou mistos (públicos e privados) tiveram uma prevalência de 30,8% maior da ocorrência de interações medicamentosas, fato esse que não deve ser explicado de forma isolada mas que, de alguma forma pode está associado às deficiências de estrutura, recursos humanos, baixo investimento financeiro para contratação e capacitação de profissionais capacitados da equipe multidisciplinar para acompanhamento do paciente com DA.

Somado a isso está o fato de que caso o paciente que esteja em atendimento misto a saúde (setor público e privado) e, por esse motivo, possa não haver o acompanhamento necessário em relação à terapia medicamentosa prescrita algumas vezes por diferentes especialidades médicas e por serviços públicos diferentes e também levando-se em consideração a alta prevalência de comorbidades clínicas associadas a DA, maiores serão as prevalências de interações medicamentosas.

Não foram identificadas associações significativas entre interação medicamentosa e idade, sexo, situação conjugal, escolaridade, renda individual, exercício físico, tempo de diagnóstico de Alzheimer, familiares com Alzheimer, uso de plantas medicinais, alterações do comportamento, reações adversas ao medicamento para Alzheimer, atividades básicas e instrumentais da vida diária, demência e presença de sintomas depressivos.

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IM são muito difíceis de detectar, principalmente pela variação genotípica entre os pacientes e pela presença de outras comorbidades. Na DA torna-se ainda mais desafiador por causa do déficit cognitivo e perda de memória que impossibilitam informações confiáveis sobre o estado geral do paciente. Diante desses pormenores uma solução viável seria a não prescrição de fármacos que causem interações potencialmente perigosas. Para os pacientes que fazem uso de fármacos anticolinérgicos em associação com os estimulantes cognitivos um ajuste na dose desses fármacos e sua monitorização a níveis terapêuticos reduziria bastante as reações adversas, e alterações da atividade farmacológica. Outro cuidado a ser dispensado é a monitorização das funções hepáticas e renais, visto que a grande maioria dos pacientes com Alzheimer são idosos, e nestes, essas funções encontram-se reduzidas, comprometendo a eliminação dos fármacos. Além disso outra medida a ser tomada a fim de evitar IM seria a assistência farmacêutica voltada ao idoso com DA, que contribuiria na redução da prática da polifarmácia, seja por prescrições ou por automedicação, associada a falta de informação, que desencadeiam no uso inadequado dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C.; RADHAKRISHINAN, R. Safety and efficacy of antipsychotic drugs for the behavioral and psychological symptoms os dementia. **Indian journal of psychiatry**, 2009, 51, supp 1 S87.
- ASSIS, T. R.; NASCIMENTO, O. J. M.; COSTA, G.; BACELLAR, A. **Antiepileptic drugs patterns in elderly inpatients in a Brazilian tertiary center**, Salvador, Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* São Paulo, v. 72, n. 11, p. 874-880, nov. 2014.
- BECKER ML, KALLEWAARD M, CASPERS PW, VISSER LE, LEUFKENS HG, STRICKER BH (2007) **Hospitalisations and emergency department visits due to drug– drug interactions: a literature review**. Chichester, p 641–51
- BOGETTI-SALAZAR, Michele et al. **Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors**. *Clinics*, v. 71, n. 1, p. 17-21, 2016.
- BORDIER, P.; GARRIGUE, S.; BAROLD, S. S.; BRESSOLLES, N.; LANUSSE, S.; CLÉMENTY J. **Significance of syncope in patients with Alzheimer’s disease treated with cholinesterase inhibitors**. *Europace*, v. 5, n. 5, p. 429-431, 2013.
- BJÖRKMAN I.K, FASTBOM J, SCHMIDT I.K, BERNSTEN C.B, GROUP PCOTEIERP (2002) **Drug-drug interactions in the elderly**. *Ann Pharmacother* v. 36, n.11), p. 1675–1681, 2002.
- BRODIE, M. J.; MINTZER, S.; PACK, A. M.; GIDAL, B. E.; VECHT, C. J.; SCHMIDT, D. **Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern**. *Epilepsia*. v. 54, n. 1, p.11-27, 2013.
- DOUBOVA, Svetlana Vladislavovna et al. **Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City**. *BMC health services research*, v. 7, n. 1, p. 147, 2007.
- BALDONI, A.O.; PEREIRA, L.R.L. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 32(3):313-321, 2011.
- BENTUÉ-FERRER, D., TRIBUT, O., POLARD, E., & ALLAIN, H. **Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors**. *CNS drugs*, 2003, 17.13: 947-963.
- BIBI, Z. (2008). **Role of cytochrome P450 in drug interactions**. *Nutrition & metabolism*, 2008, 5.1: 27., 5(1), 27
- BISHARA, D.; SAUER, J.; TAYLOR, D. **The pharmacological management of Alzheimer’s disease**. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2015, 19.4: 9-16.
- BONFIM, K. L.F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com doença de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 2018.
- BUSHRA, R., ASLAM, N., & KHAN, A. Y. **Food-drug interactions**. *Oman medical journal*, 2011, 26.2: 77.
- BUXTON, I., & BENET, L. Z. Chapter 2. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. **Goodman & Gilman1s The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 17-39, 2011.
- CASTRO, C.G.S.O. Coord. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 92 p. ISBN 85-85676-89-2, 2000.

- CASTILHO, E. C. DIAS. Interações medicamentosas potenciais em idosos institucionalizados em um Centro de Atenção Integral à Saúde. **Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. 108 p. 2016.
- CUENTRO, V. S. et al. Prescrições medicamentosas de pacientes atendidos no ambulatório de geriatria de um hospital universitário: estudo transversal descritivo. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 8, p. 3355-3364, ago. 2014.
- DAVIES, E.A.; M. N.S.O. **Reações adversas a medicamentos em populações especiais - os idosos**. **Jornal Americano de Farmacologia Clínica**. v.80, n. 4, p. 796-807, 2015.
- DELAFUENTE, J.C. **Understanding and preventing drug interactions in elderly patients**. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 48, n. 2, p. 133-143, 2003
- FOKTER, N.; MOZINA, M.; BRVAR, M. **Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments**. *Wiener Klinische Wochenschrift, Wien*, v. 122, n. 3-4, p. 81-88, Feb. 2010.
- FREUDENTHALER S., MEINEKE I, SCHREEB K.H., BOAKYE E., GUNDERT-REMY U., GLEITER C.H. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. **British journal of clinical pharmacology**, 1998, 46.6: 541.
- GPESS. **Discutindo a polifarmácia em geriatria**. Disponível em: <https://gpeseg.blogspot.com/2015/05/discutindo-polifarmacia-em-geriatria.html>. Acesso em: 18 de Outubro de 2018.
- GUASTALDI, R. B. F. **Interações medicamentosas potenciais: Um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea**. Dissertação de Pós-Graduação, São Paulo, 2006.
- GIRON, Maria Stella T. et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 49, n. 3, p. 277-283, 2001.
- GAGNE, J. J.; MAIO, V; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Oxford, v. 33, n.2, p. 141-151, Apr. 2008.
- GINSBERG, G., HATTIS, D., RUSS, A., & SONAWANE, B. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals**. *Environmental health perspectives*, 2005, 113.9: 1243.
- GROSSBERG GT, STAHELIN HB, MESSINA JC, ANAND R, VEACH J. **Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications**. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(3):242-247
- GUJJARLAMUDI, H B. **Polytherapy and drug interactions in elderly**. *Journal of mid-life health*, 2016, 7.3: 105.
- GURWITZ, J.H.; FIELD, T.S.; HARROLD, L.R.; et al. **Incidence and preventability of adverse events among older persons in the ambulatory setting**. *JAMA*, 289(9):1107-1116, 2003.
- HANLON, J.T.; LINDBLAD, C.I.; HAJJAR, E.R.; MCCARTHY, T.C. **Update on drug-related problems in the elderly**. *Am J Geriatr Pharmacother*, 1(1):38-43, 2003.
- HEUN, R.; SCHOEPF, D.; POTLURI, R.; NATALWALA, A. **Alzheimer's disease and comorbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year**

follow-up. Eur Psychiatry, 28(1):40–48, 2013.

HILMER, S. N., SHENFIELD, G. M., & LE COUTEUR, D. G. **Clinical implications of changes in hepatic drug metabolism in older people.** Therapeutics and clinical risk management, 1(2), 151, 2005.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Interações de medicamentos. **Ministério da Saúde**, p. 1-14, 2010

HUANG, F., & FU, Y. **A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of galantamine, a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, in healthy subjects and patients.** Current clinical pharmacology, 5(2), 115-124, 2010.

JACOMINI, L. C.L.; SILVA, N. A. Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 51, n. 2, p. 168-174, 2011.

KUSANO, L. T. E. **Prevalência da polifarmácia em idosos com demência. 2009.** 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

LANCTÔT; K, L. et al. Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 4, p. 646, 2002.

LEA, M; ROGNAN, S. E; KORISTOVIC, R, WYLLER, T.B; MOLDEN, E. **Severity and Management of Drug-Drug Interactions in Acute Geriatric Patients.** Drugs Aging. v. 30, n.1, p.721-727, 2013.

MALLET, Louise; SPINOWINE, Anne; HUANG, Allen. The challenge of managing drug interactions in elderly people. **The Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 185-191, 2007.

MORGANROTH, J.; GRAHAM, S.; HARTMAN, R.; ANAND, R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. **J Clin Pharmacol.** v. 42, n. 5, p. 558–568, 2002.

MASUDA, Y. **Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease – from basic research to bedside.** Curr Alzheimer Res. v. 1, n. 4, p. 315–321, 2004.

NETO, L. M. R; JUNIOR, V. L. C; CROZARA, M. A. Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. **O mundo da saúde**, São Paulo. v. 41, n. 1, p. 107-115, 2017.

OBRELI, N. P.R; NOBILI, A; LYRA, D.P.J; PILGER, D; GUIDONI, C.M; OLIVEIRA B. A, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. **Jornal Pharm Pharmaceutical Science.** v. 15, n.1, p. 332-43, 2012.

PALOMBO, M. et al. Uma revisão da literatura sobre Memantina no tratamento de Alzheimer. **Ciência Atual–Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José**, v. 7, n. 1, 2016.

PASQUALETTI, G; TOGNINI, S, CALSOLARO, V; POLINI, A; MONZANI, F. **Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms.** Clin Interv Aging. v.10, n.1, p. 1457–1466, 2015.

PINHEIRO, J. S.; CARVALHO, M. F. C.; LUPPI, G. Interação medicamentosa e a farmacoterapia de pacientes geriátricos com síndromes demenciais. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 303-314, 2013.

PINTO, N. B. F; VIEIRA, L. B; PEREIRA, F. M. V; REIS, A. M. M; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas em prescrições de idosos hipertensos: prevalência e significância clínica. **Revista de Enfermagem da UERJ.** Rio de Janeiro. v. 2, n 6, p.735-41, 2014.

PFISTER, B; JONSSON, J; GUSTAFSSON, M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 52, 2017.

RODRIGUES MCS, OLIVEIRA C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. 2016

FOOD DRUG ADMINISTRATION. **Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances**. US Food and Drug Administration; 2017. Disponível em:<<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm053171>> Acesso em: 03/12/2017.

ZEB, Muhammad Waleed; RIAZ, Ahmed; SZIGETI, Kinga. Donepezil: **A Review of Pharmacological Characteristics and Role in the Management of Alzheimer Disease**. Clinical Medicine Insights: Geriatrics, v. 2017, n. 10, p. 0-0, 2017.

LANCTÔT; K, L. et al. **Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease**. Neuropsychopharmacology, v. 27, n. 4, p. 646, 2002.

LEÃO, D.F.L.; MOURA, C.S.; MEDEIROS, D.S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições de Atenção Primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v19, n 1, p 311-318, jan 2014.

LEUCUTA, S. E., & VLASE, L. **Pharmacokinetics and metabolic drug interactions**. **Current clinical pharmacology**, 1(1), 5-20, 2006.

LLEÓ, Alberto. Current therapeutic options for Alzheimer's disease. **Current Genomics**, v. 8, n. 8, p. 550-558, 2007.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, J., SEVILLA, M. A. Z., ORTIZ, L. A., BLÁZQUEZ, M. Á. F., SOLER, M. V., & MARTÍNEZ-MARTÍN, P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)**, 8(1), 35-43, 2015.

MALLET, L.; SPINEWINE, A.; HUANG, A. **The challenge of managing drug interactions in elderly people**. *Lancet*, 370(9582):185–191, 2007.

MANALLACK, D. T., PRANKERD, R. J., YURIEV, E., OPREA, T. I., & CHALMERS, D. K. **The significance of acid/base properties in drug discovery**. *Chemical Society Reviews*, 42(2), 485-496, 2013.

MANGONI, A. A., & JACKSON, S. H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. **British journal of clinical pharmacology**, 57(1), 6-14, 2004.

MASUDA, Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease-from basic research to bedside. **Current Alzheimer Research**, 1(4), 315-321, 2004.

MCDONNELL, A. M., & DANG, C. H. Basic review of the cytochrome p450 system. **Journal of the advanced practitioner in oncology**, 4(4), 263, 2013.

NEERGHEEN-BHUJUN, Vidushi S. **Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries**. *BioMed research international*, v. 2013, 2013.

NOETZLI, M., & EAP, C. B. **Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease**. *Clinical pharmacokinetics*, 52(4), 225-241,

2013.

OLIVEIRA, F. R. A.; OLIVEIRA, G. L. S.; OLIVEIRA, J. S.; ALENCAR, M. V. O. B.; FREITAS, R. M. Technological forecasting: use of the alkaloids for the treatment of Alzheimer's disease. **Revista GEINTEC**, v. 4, p. 1017–1025, 2014.

PALLERIA, C., DI PAOLO, A., GIOFRÈ, C., CAGLIOTI, C., LEUZZI, G., SINISCALCHI, A., et al., Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 18, n. 7, p. 601, 2013.

PASQUALETTI, G., TOGNINI, S., CALSOLARO, V., POLINI, A., & MONZANI, F. **Potential drug–drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms**. *Clinical interventions in aging*, 10, 1457, 2015.

PINHEIRO, J. S., CARVALHO, M. F. C., & LUPPI, G. Drug interaction and pharmacotherapy of geriatric patients with dementia. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 16(2), 303-314, 2013.

PIRMOHAMED, M. **Drug-drug interactions and adverse drug reactions: separating the wheat from the chaff**. *Wiener Klinische Wochenschrift*, Wien, v 122, n 3-4, p 62-64, feb 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia** 7^a ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RODRIGUES, M. C. S., & DE OLIVEIRA, C. Interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos em polifarmácia em idosos: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 24, 2800, 2016.

ROE, C.M., ANDERSON, M.J., SPIVACK, B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. **J Am Geriatr Soc**. 2002; 50(5):836–842.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, 2010, 63.1: 136-140..

SCOTT, Ian A. et al. **Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing**. *JAMA internal medicine*, v. 175, n. 5, p. 827-834, 2015.

SEELEY, W.W.; MILLER, B.L. **Dementia**. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SH, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SMALL, G.W.; RABINS, P.V.; BARRY, P.P. et al. **Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society**. *JAMA*, 278(16):1363–1371, 1997.

TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, F.P. **Metabolismo dos fármacos**. *Princípios de farmacologia-A base fisiopatológica da farmacoterapia*, 2009, 46-57.

TAVASSOLI, N.; SOMMET, A.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; MONTRASTRUC, J. L. **Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies** (Vidal, British National Formulary). *Drug Safety*, v.30, n.11, p.1063-1071, 2007. THOMPSON, J.H. **Interação de drogas**. In: BEVAN, JA. *Fundamentos de farmacologia*. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. Cap.4, p.24-9.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Pharmacology: Lippincott illustrated reviews**. 2015.

WYNNE, H. Drug metabolism and ageing. **British Menopause Society Journal**, 11(2), 51-56, 2005.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. **Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation**. *Pharmacology & therapeutics*, 2013, 138.1: 103-141.

PLANTAS MEDICINAIS PERSPECTIVAS DE USOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Chistiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Química, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas
Teresina, Piauí

Layana Karine Farias Lima

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Farmácia, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí

Mahendra Kumar Rai

Universidade de amravati, Índia

RESUMO: A principal abordagem atualmente de tratamento para a Doença de Alzheimer é centrada na terapia de reposição de déficits na neurotransmissão colinérgica cortical, como o uso de anticolinesterásicos. O medicamento de amplo uso, a galantamina, é um alcaloide que foi extraído de plantas. Estudos de revisão demonstraram que cerca de 70% dos extratos de 309 plantas pertencentes a 92 famílias botânicas, bem como, 260 substâncias isoladas que foram submetidas ao ensaio anticolinesterásico, apresentaram resultados significativos no que se refere à inibição enzimática colinérgica. Das espécies ativas, 12 eram brasileiras e uma das principais classes isoladas capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE) foram os alcaloides. A huperzina A, um alcalóide isolado da espécie

Huperzia serrata, uma espécie nativa na China, está passando por estudos clínicos para o tratamento da DA e apresentou poucos efeitos colaterais quando comparado com inibidores comerciais. As plantas portanto, são uma rica fontes de anticolinesterásicos.

PALAVRAS-CHAVE: anticolinesterásicos, plantas medicinais, galantamina

PERSPECTIVE MEDICAL PLANTS AND UNRELATED USES OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: The main current treatment approach for Alzheimer's disease is focused on deficit replacement therapy in cortical cholinergic neurotransmission, such as the use of anticholinesterases. The widely used drug, galantamine, is an alkaloid that has been extracted from plants. Various studies have shown that about 70% of the extracts from 309 plants belonging to 92 botanical families, as well as 260 isolated substances submitted to the anticholinesterase assay, showed significant results regarding cholinergic enzymatic inhibition. Of the active species, 12 were Brazilian and one of the main isolated classes capable of inhibiting the enzyme acetylcholinesterase (AChE) were alkaloids. Huperzine A, an alkaloid isolated from plant *Huperzia serrata*) a native

species of China, is undergoing clinical studies for the treatment of AD. It has shown a few side effects compared to commercial inhibitors. Plants are, therefore, a rich source of anticholinesterases.

KEYWORDS: anticholinesterasic, medicinal plants, galantamine

1 | INTRODUÇÃO

Na literatura, é crescente a busca de novos inibidores da acetilcolinesterase (AChE) em extratos de plantas. Esta busca direciona-se, principalmente, para plantas já utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de insônia, amnésia, depressão e ansiedade, ou para prolongar a longevidade e melhorar a memória e a função cognitiva. Algumas plantas, como *Centella asiática* L. (Umbeliferae) e *Ginkgo biloba* L. (Coniferae) (figura 1), utilizadas na medicina tradicional indiana e chinesa, demonstraram, em estudos de atividades farmacológicas, resultados relevantes no tratamento de desordens cognitivas, ações anticolinesterásica, antiinflamatória e antioxidante. Em função desses resultados, essas plantas têm sido indicadas para uso terapêutico no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) (HOUGHTON *et al.*, 2003, FEITOSA, 2017). Estudos demonstraram que os compostos a saber bilobalídeos e ginkgolídeos, são responsáveis por um efeito protetor neuronal e pela prevenção contra lesões isquêmicas e podem ser utilizados no tratamento de inflamações, rejeição em transplantes, asma, devido a um mecanismo antioxidante, e lesões isquêmicas devido a sua ação antagonista sobre o Fator de Agregação Plaquetária – FAP, respectivamente (SCHNEIDER *et al.* 2007).

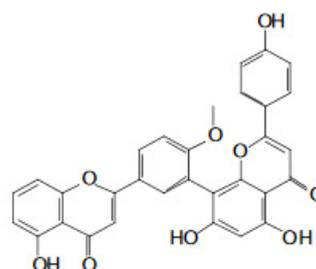
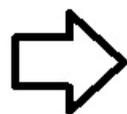
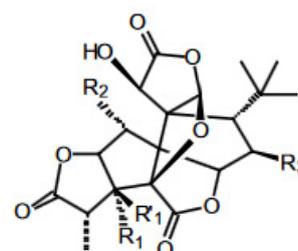
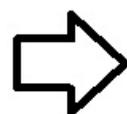


Figura 1-Exemplar da espécie *Ginkgo biloba* com destaque de frutos Diferentes ginkgolídeos **A**= R1, R1 R2 ou R3= H ou OH, **B** = bilobetina

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos remotos, acredita-se que a procura por alívio e/ou cura de doenças pela ingestão de ervas tenham

sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos proveniente da natureza, o que motivou a busca incessante pela compreensão das leis naturais e o desafio de transpor barreiras à sua sobrevivência (VIEGAS JR., BOLZANI & BARREIRO, 2006, FEITOSA 2015).

Baseando-se em estudos já realizados acredita-se que em 2040, 71% dos casos de demência podem ser observados em países em desenvolvimento como o Brasil (OLIVEIRA *et al*, 2014). Nessa perspectiva, avanços em descobrir compostos naturais derivados de plantas, como metabólitos secundários extraídos de óleos essenciais, ampliam as possibilidades para o desenvolvimento de novos fármacos, que superem limitações de tratamentos convencionais

A principal abordagem atualmente de tratamento para a Doença de Alzheimer é centrada na terapia de reposição de déficits na neurotransmissão colinérgica cortical, como o uso de anticolinesterásicos para amplificar a ação fisiológica da acetilcolina (ACh) em pacientes portadores da Doença de Alzheimer (PUIATTI *et al.*, 2013).

Embora drogas sintéticas como o donepezil, neostigmina e rivastigmina estão disponíveis para o tratamento sintomático da Doença de Alzheimer, a busca por novas moléculas a partir dos produtos naturais ganhou muita atenção por parte dos pesquisadores em todo o mundo. Entre estes produtos naturais, os alcalóides são considerados os candidatos mais promissores para o tratamento da Doença de Alzheimer devido às suas estruturas químicas, os quais geralmente têm em comum a presença de átomo (s) de nitrogênio em um anel cíclico (OLIVEIRA *et al*, 2014).

Estudos de revisão demonstraram que cerca de 70% dos extratos de 309 plantas pertencentes a 92 famílias botânicas, bem como, 260 substâncias isoladas que foram submetidas ao ensaio anticolinesterásico, apresentaram resultados significativos no que se refere à inibição enzimática colinérgica. Das espécies ativas, 12 eram brasileiras e uma das principais classes isoladas capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE) foram os alcalóides (BARBOSA FILHO *et al.*, 2006).

A huperzina A (Figura 4), um alcalóide isolado da espécie *Huperzia serrata* (Figura 2), uma espécie nativa na China, onde já é utilizada há muitos anos para o tratamento de distúrbios cognitivos, está passando por estudos clínicos para o tratamento da DA e apresentou poucos efeitos colaterais quando comparado com inibidores comerciais (WANG *et al.*, 2010).



Figura 2- Espécie *Huperzia serrata*

A huperzina A inibe a enzima acetilcolinesterase (Figura 3), suporta memória, promove a neurogênese e neuroelasticidade, a dosagem administrada pode variar entre 50-200 mg por dia.

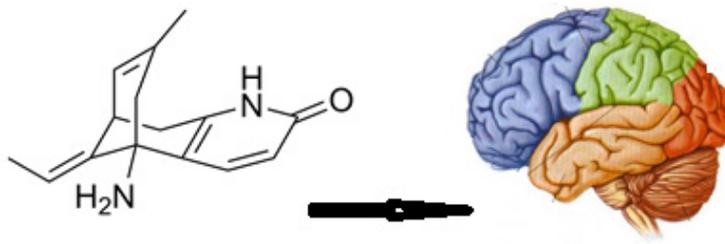


Figura 3 - Exemplo da ação da huperzina A no cérebro, que leva a aumento da acetilcolina

Há diferentes estudos que mostram os benefícios de Huperzina A em níveis de acetilcolina. O aumento da atividade colinérgica é associado com maior neuroplasticidade que significa que seu cérebro seja capaz de adaptar-se, aprender e armazenar novas informações. Acetilcolina (Figura 4) é também diretamente ligada com o conceito de inteligência fluida e capacidade de memória de trabalho. Os níveis de acetilcolina normalmente diminuem com a idade, mas um suplemento como Huperzina oferece uma maneira eficaz de inverter este declínio no curto prazo.

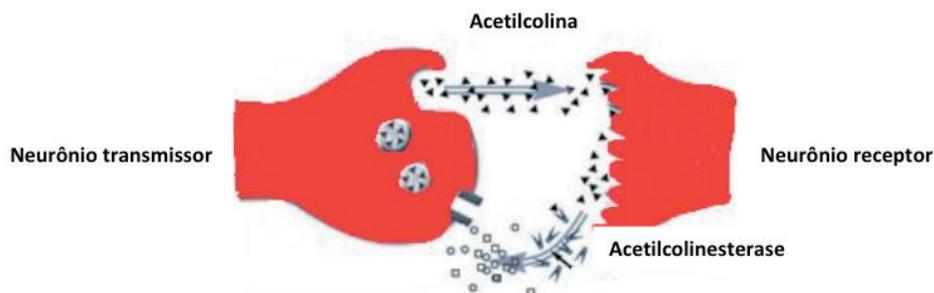


Figura 4-Ação da huperzina A, inibição da acetilcolinesterase e aumento da acetilcolina.

Estudos envolvendo as folhas de *Citrus aurantifolia* demonstrou que o óleo essencial dessa espécie possui atividade inibitória frente à enzima AChE, atingindo CI_{50} de $139 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, seus principais constituintes são monoterpenos incluindo limoneno, L-cânfora, citronelol, *o*-cimeno e 1,8-cineol (CHAIYANA & OKONOGLI, 2012).

O extrato de *Ginkgo biloba*, EGb761, contém glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenóides, cuja ação combinada promove o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Modelos laboratoriais demonstraram que o EGb761 exerce ação preventiva sobre a neurotoxicidade pelo b-amilóide, além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos contra lesão oxidativa. (FORLENZA, 2005).

A prática da utilização das plantas medicinais é milenar e passada de geração em geração de acordo com a cultura de cada local. Esta tradicionalidade de uso, por muitas vezes, subentende que as drogas de origem vegetal não representam riscos de toxicidade (LORENZI e MATOS, 2002).

Tal realidade tornou-se um fator de grande preocupação para estudiosos e pesquisadores, pois proporcionalmente ao seu uso, o número de casos de reações adversas a plantas medicinais e seus derivados tem aumentado não apenas no Brasil, como em todo o mundo (GALLO ET AL. 2000).

Este aumento pode ser explicado pelo aumento na propaganda e divulgação nos meios de comunicação, pela fraca atuação dos organismos estatais de vigilância sanitária e amplo comércio em locais públicos e no caso específico do Brasil, pela crise econômica que dificulta o acesso da população a assistência médica e farmacêutica e o alto custo dos medicamentos industrializados (SIMÕES *et al* 1998).

Atualmente, o consumo de medicamentos à base de plantas vem aumentando em todo o mundo. Este uso descontrolado pode representar um risco grave para a saúde da população porque as plantas medicinais e fitoterápicos representam misturas complexas de substâncias que podem muitas vezes interagir com outras e ter um efeito adverso, e este risco ainda é potencializado quando associado a medicamentos administrados em idosos.

Lima (2013) usou dados do NOTIVISA para mostrar que entre os anos de 2009 e 2012 foram realizadas 50.824 notificações de EA e QT ligadas à categoria de

medicamentos. Deste total, o percentual referente a notificações de plantas medicinais foi de apenas 0,79%. Este número evidencia a grande negligência existente por parte da sociedade usuária e dos profissionais de saúde com o uso e a notificação de EA para esta categoria de produtos. Ainda segundo Lima (2013), as principais reações adversas citadas pelos usuários de plantas medicinais foram diarreia, hepatotoxicidade, alterações gastrointestinais, inibição da agregação plaquetária, dificuldade visual e excitabilidade neuronal.

O trabalho de Lima (2013) foi ainda importante para identificar que a região nordeste foi a que mais apresentou notificações (31%), fato que pode ser explicado pela cultura local da fitoterapia e falta de acesso aos medicamentos convencionais (Silveira, Bandeira e Arrais, 2008). Tanto Lima (2003) quanto Balbino e Dias (2010) apontam para a importância dos profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos nas notificações de EA e QT.

Puppo e Silva (2008) avaliaram o uso concomitante de medicamentos fitoterápicos e medicamentos convencionais na Farmácia Escola da Universidade Municipal de São Caetano do Sul. Eles constataram que dos 56 pacientes idosos que faziam o uso de ácido acetilsalicílico, 18 utilizavam concomitantemente o fitoterápico *Ginkgo biloba*. Tal associação aumenta os riscos da ocorrência de hemorragias. Esta situação ilustra a necessidade de uma maior atuação dos profissionais de saúde a fim de evitar possíveis interações medicamentosas, especialmente para a terceira idade, quando é comum a ocorrência de polifarmácia.

Em estudo realizado por Bonfim (2018) em Teresina-PI, foram avaliados 305 portadores da doença de Alzheimer que recebem medicamentos na farmácia de medicamentos especializado do Piauí. Esta pesquisa sugeriu que as plantas medicinais eram utilizadas por 87 (28,5%) destes pacientes, sendo mencionadas: erva cidreira 53 (17,4%), erva doce 39 (12,8%), camomila 39 (12,8%), laranja 7 (2,3%), canela 6 (2,0%), capim de cheiro 5 (1,6%), hortelã 5 (1,6%), maracujá 5 (1,6%), capim santo 4 (1,3%), boldo 4 (1,3%), mastruz 2 (0,7%), maconha 2 (0,7%), chá mate 2 (0,7%), limão 2 (0,7%), alfazema 2 (0,7%) e eucalipto 1 (0,3%). Neste estudo não foram identificadas associações significativas entre interação medicamentosa e uso de plantas medicinais ($p=0,899$), reações adversas ao medicamento para Alzheimer ($p=0,525$), atividades básicas ($p=0,107$) e instrumentais ($p=0,929$) da vida diária, demência ($p=0,301$) e presença de sintomas depressivos ($p=0,178$) dentre outras variáveis.

2 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos indicam que a principal abordagem atualmente de tratamento para a Doença de Alzheimer é centrada na terapia de reposição de déficits na neurotransmissão colinérgica cortical, como o uso de anticolinesterásicos para amplificar a ação fisiológica da acetilcolina (Ach) em pacientes portadores da Doença de Alzheimer. Um

dos medicamentos mais utilizados e com menor efeito colateral é a galantamina, um anticolinesterásico do tipo alcaloide extraído de plantas.

Os Estudos de revisão registrados na literatura demonstraram que cerca de 70% dos extratos de 309 plantas pertencentes a 92 famílias botânicas, bem como, 260 substâncias isoladas que foram submetidas ao ensaio anticolinesterásico, apresentaram resultados significativos no que se refere à inibição enzimática colinérgica. Das espécies ativas, 12 eram brasileiras e uma das principais classes isoladas capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE) foram os alcaloides, demonstrando que há nestas plantas promissores de compostos que possam ser usados para pesquisas futuras em formulações farmacêuticas na terapêutica da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

BALBINO, E. E. e DIAS, M.F. 2010. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**; 20:992-1000

BARBOSA FILHO, J. M. et al. Produtos naturais inibidores da enzima acetilcolinesterase. **Rev. bras. farmacogn.** 2006, vol.16, n.2,

BONFIM, K. L.F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com doença de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2018.

CHAIYANA, W.; OKONOGI, S. **Inhibition of cholinesterase by essential oil from food plant. Phytomedicine**. In press, 2012.

FEITOSA, C.M. **Plantas Medicinais e a doença de Alzheimer**, editora Átomo, 2015

FEITOSA, C.M. **Antioxidantes, aspectos químicos farmacológicos e terapêuticos**, editora Átomo, 2017.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. Clín.** São Paulo, v.32, n. 3, May/June 2005.

Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson ARN, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to Echinacea: a prospective controlled study. **Arch Intern Med** 160:3141-3143. 2000

HOUGHTON, P. J. HOWES, M.J.R. **Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function**. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 75, p 513-527, 2003.

LIMA, L.O. 2013. **Farmacovigilância no Brasil: Panorama das notificações no âmbito da fitoterapia**, Dissertação de mestrado. UFPR, Curitiba, 177p.

Lorenzi, H. & Matos, F.J.A. 2002. **Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa, Plantarum.

OLIVEIRA, F. R. A.; OLIVEIRA, G. L. S.; OLIVEIRA, J. S.; ALENCAR, M. V. O. B.; FREITAS, R. M. Technological forecasting: use of the alkaloids for the treatment of Alzheimer's disease. **Revista**

GEINTEC, v. 4, p. 1017-1025, 2014.

PUIATTI, M.; BORIONI, J.L.; VALLEJO, M.G.; CABRERA, J.L.; AGNESE, M.A.; ORTEGA, M.G.; PIERINI, A.B. **Study of the interaction of Huperzia saururus Lycopodium alkaloids with the acetylcholinesterase enzyme.** *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, v. 44, p. 136-144, 2013.

PUPO, E; SILVA, C.de P. 2008. Levantamento do perfil medicamentoso e frequência de associações entre o ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) e ácido acetilsalicílico, em usuários atendidos pela Farma USCS de São Caetano do Sul. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.29, p.1

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. Pharmacological investigations on *Achyrocline satureioides* (Lam) DC. Compositae. **Journal of Ethnopharmacology**, v.22, p.281-293. 1988

SCHNEIDER CM, PEREIRA JMP, MORAIS, LO & SILVA AG (2007) **O extrato de folhas e sementes do ginkgo, *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) no tratamento e profilaxia das isquemias** *Natureza on line* 5(2): 90-95. [on line] <http://www.naturezaonline.com.br>

WANG, L., HARMS, M. P. et al. Donepezil treatment and changes in hippocampal structure in very mild Alzheimer disease. **Arch Neurol**. 67, 99-106. 2010.

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

Karícia Lima de Freitas Bonfim

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Ciências Farmacêuticas

Chistiane Mendes Feitosa

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Química

Mayara Ladeira Coêlho

Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Reis Velloso. Núcleo de Tecnologia Farmacêutica

Ronaldo dos Santos Sousa Junior

Universidade Federal do Piauí, Pós graduação em Química

Amanda Lorena Alencar de Castro

Universidade Federal do Piauí-UFPI

Mayra Najra Alves Veloso

Associação de Ensino Superior do Piauí-AESPI

Renato Santana Vieira da Silva

Centro Universitário Santo Agostinho-UNIFSA

RESUMO: Assistência Farmacêutica (AF) é um programa essencial de serviços de atenção à saúde do cidadão. Muitas vezes, a estratégia terapêutica para a recuperação do paciente ou redução dos riscos da doença e agravos necessita da utilização de algum tipo de medicamento. A AF envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o

acompanhamento e avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos. Pesquisas indicam que muitos idosos padecem nos serviços públicos, particulares e em suas residências com a doença de Alzheimer (DA), muitos deles não têm possibilidade de um tratamento digno e assistido por uma equipe multiprofissional treinada e habilitada para contribuir no seu tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: assistência farmacêutica, doença de Alzheimer, tratamento

PHARMACEUTICAL ASSISTANCE UNDER THE SINGLE HEALTH SYSTEM AND ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Pharmaceutical Assistance is an essential program of citizen health care services. Often, the therapeutic strategy for patient recovery or reducing the risk of disease and illness requires the use of some form of medication. PA involves the supply of medicines in each and every one of its constitutive stages, the conservation and quality control, the safety and therapeutic efficacy of medicines, the monitoring and evaluation of the use, the

collection and dissemination of drug information, and the continuing education of health professionals, patients and the community to ensure rational use of medicines. Research indicates that many older people suffer from public and private services and in their homes with Alzheimer's disease (AD), and many of them have no possibility of decent treatment.

KEYWORDS: Pharmaceutical Assistance, alzheimers disease, treatment

1 | INTRODUÇÃO

No Brasil, o envelhecimento populacional vem ocorrendo de modo acelerado. A Organização Mundial de Saúde (OMS), menciona através de projeções estatísticas os seguintes dados: entre 1950 e 2025, a população de idosos no Brasil crescerá em dezesseis vezes, o que segundo o órgão citado, colocará o país como a sexta população de idosos do mundo (BRASIL, 2010, BONFIM, 2018.). E entre os problemas trazidos com esse processo, no que diz respeito à saúde, são, na maioria dos casos, aumentos dos custos com doenças como neuropsiquiátricas, em que se destaca a doença de Alzheimer (FREITAS, 2018). Dentre as doenças que mais afetam a população idosa acima de 75 anos, destaca-se a doença de Alzheimer, com 5% desta população acometida (Figura 1).

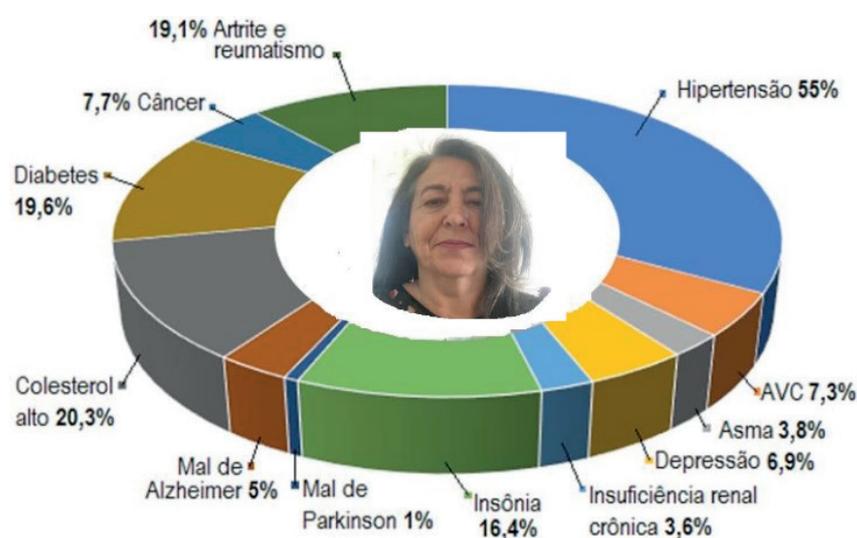
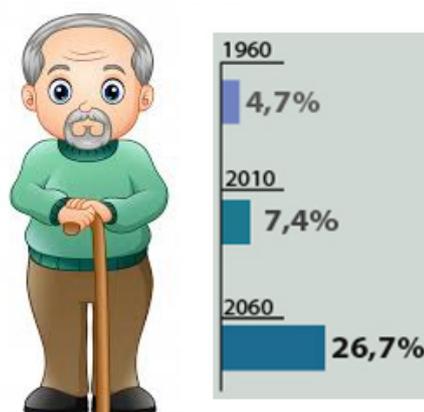


Figura 1. Doenças que mais afetam a população idosa acima de 75 anos

Nos últimos anos o nosso país vem passando por diversas mudanças na qualidade de vida, padrões de consumo, saúde, comportamento relacionado à fecundidade e mortalidade no último século, levaram ao aumento da longevidade. Concomitantemente a isso mudanças nos níveis de mortalidade e fecundidade estão sofrendo mudanças em um ritmo muito acelerado. A taxa de mortalidade começou a declinar a partir de 1940, e a explicação para este crescimento da população com mais de 60 anos está também na taxa de fecundidade, que caiu drasticamente passando de 6,1 filhos por mulher em 1940 para 1,74 filhos por mulher em 2014 (IBGE, 2015).

O processo de transição demográfica brasileiro tem levado a substancial envelhecimento populacional e a aumento na prevalência de síndromes demenciais, entre as quais se destaca a Doença de Alzheimer (DA). No Brasil, o envelhecimento populacional vem ocorrendo de modo acelerado. Prevê-se que a população de maiores de 60 anos, correspondente a 10% do total em 2010, atingirá 28,3 milhões (13,7%) em 2020, e 52 milhões (23,8%) de idosos em 2040, ou seja, quase um quarto do total de habitantes do país (MENDES et al., 2012). Em 2060 os brasileiros com mais de 65 anos ou mais chegará a 26,7% da população (Figura 2).

Dentre as doenças relacionadas com o envelhecimento estão as demências. Metanálise recente² estimou que, na maioria das regiões do mundo, a prevalência das demências, padronizadas por idade, varia entre 5% e 7% nos maiores de 60 anos (PRINCE, 2013).



Brasileiros com 65 anos ou mais.

Figura 2. Envelhecimento da população

Nesse contexto, as doenças crônicas e as manifestações clínicas decorrentes do envelhecimento apresentam-se como os principais elementos responsáveis pelo consumo de múltiplos medicamentos, o que torna a população idosa mais suscetível à prática da polifarmácia, ou seja, uso de cinco ou mais medicamentos, constituindo polifarmácia na doença crônica em idosos (Figura 3). (MERCADANTE, 2017).



Segundo relatório mundial sobre o impacto econômico da doença de Alzheimer (DA), os custos diretos totais da doença em todo mundo foram de U\$ 604 bilhões, em 2010 (WIMO; PRINCE, 2010). Parte desses custos relaciona-se ao tratamento farmacológico da doença, que no Brasil é coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O acesso aos medicamentos utilizados distribuído pelo SUS ocorre por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), do Ministério da Saúde, e é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde.

O tratamento da doença de Alzheimer possui também importante impacto econômico para pacientes, familiares e para saúde pública, em decorrência dos custos indiretos, associados à perda ou redução dos ganhos do paciente e membros da família, e dos custos diretos relacionados com tratamento médico, serviços sociais, e necessidade de institucionalização ou de um cuidador formal, à medida que a doença atinge estágios avançados (SORBI et al., 2012).

A Assistência Farmacêutica (AF) é um programa essencial de serviços de atenção à saúde do cidadão. Pois muitas vezes, a estratégia terapêutica para a recuperação do paciente ou redução dos riscos da doença e agravos necessita da utilização de algum tipo de medicamento, sendo este, elemento essencial para efetividade do processo de atenção à saúde (PICON, 2013). E segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é definida:

Como um conjunto de serviços e atividades relacionados com o medicamento, destinados a apoiar as ações da saúde que demanda a comunidade, os quais devem ser efetivados através da entrega expedita e oportuna dos medicamentos a pacientes hospitalizados e ambulatoriais, garantindo os critérios de qualidade na farmacoterapia” (OMS, 1993).



Figura 4. Ciclo da Assistência Farmacêutica

Assim, ela envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos (BRASIL, 1998).

A AF, como política pública, teve início em 1971 com a instituição da Central de Medicamentos (Ceme), que tinha como missão o fornecimento de medicamentos à população sem condições econômicas para adquiri-los e se caracterizava por manter uma política centralizada de aquisição e de distribuição de medicamentos (BRASIL, 1971; SILVA, 2000). Ultimamente, a AF no SUS vem sendo considerada uma estratégia fundamental para a ampliação e a qualificação do acesso da população aos medicamentos e está sendo implementada de forma articulada pelos municípios, estados e União. As ações da AF estão divididas em três Componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2010).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é uma estratégia no âmbito do SUS que norteia suas políticas públicas de saúde através da regulamentação de PCDT's (Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas). Foi regulamentado em 2009 e desde então tornou-se uma importante estratégia para garantir o acesso integral à medicamentos, em nível ambulatorial para algumas condições clínicas que estejam inseridos nos seguintes critérios: doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado; doença prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado (BRASIL, 2014).

Os PCDT's, além de definirem as linhas de cuidado, indicam também a melhor abordagem terapêutica em cada situação, com base nas melhores evidências disponíveis, o que faz com que essa ferramenta assuma um papel fundamental para a orientação do acesso aos medicamentos no CEAF. Isso torna o processo mais transparente tanto aos usuários, quanto para aqueles que operacionalizam o SUS, contribuindo de maneira primordial para o uso racional de medicamentos (URM) (BRASIL, 2018b).

Assim, o principal objetivo do CEAF é a necessidade de incorporar medicamentos, ampliar a cobertura para novas doenças e dentre esses avanços cita-se a implementação da assistência farmacêutica ao paciente com doença de Alzheimer (DA) (BRASIL, 2006).

O direito à saúde corresponde a um dos direitos sociais garantidos constitucionalmente. Destaca-se que o Brasil é o único país com mais de 200 milhões de habitantes em que há previsão de um sistema de saúde público, universal, integral

e gratuito a toda população, o que representa um imenso desafio. Assim, a Assistência Farmacêutica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e enquanto parte integrante da Política Nacional de Saúde (PNS), visa à garantia do acesso a medicamentos e insumos para toda população, assim como aos serviços farmacêuticos, baseado nos princípios constitucionais e nas suas doutrinas, destacando entre eles: a universalidade, a equidade, a integralidade, a regionalização e a hierarquização (BRASIL, 2018a).

Conforme o Estatuto do Idoso, o Estado deve garantir ao paciente geriátrico mediante políticas públicas a proteção à vida e à saúde, possibilitando um envelhecimento saudável e em condições dignas (RESENDE et al., 2015). Dessa forma, levando em consideração o crescente aumento da população idosa, são necessárias intervenções de equipes multidisciplinares de saúde para atendimento a esses pacientes, com o objetivo de resolver os agravos à saúde e garantir o cumprimento do regime farmacoterapêutico adequado de forma a minimizar hospitalizações e proporcionar aos idosos uma melhor tratamento, recuperação da saúde e conseqüentemente melhoria na sua qualidade de vida (BARRETO; CARREIRA; MARCON, 2015; MORSCH et al., 2015).



Figura 5. Direito à saúde

A gratuidade do medicamento e a conformidade da solicitação frente ao PCDT, entretanto, não configuram o acesso, uma vez que as barreiras relacionadas envolvem dimensões, como: disponibilidade (isto é, volume de medicamentos ofertados e disponíveis de acordo com as necessidades do usuário); acessibilidade geográfica (relação entre a localização do serviço e a localização dos usuários); acomodação (como os serviços são fornecidos e organizados para atender aos usuários); capacidade aquisitiva (capacidade do usuário em arcar com os custos do tratamento); e aceitabilidade (atitudes de profissionais de saúde e usuários em relação às características e práticas do serviço) (GUERRA; ACURIO, 2003).

As barreiras de acesso aos medicamentos podem prejudicar a efetividade do tratamento devido à demora no início deste e concomitante progressão da doença (BRASIL, 2013).

Assim, pesquisas indicam que muitos idosos padecem nos serviços públicos,

particulares e em suas residências com a doença de Alzheimer (DA), muitos deles não têm possibilidade de um tratamento digno e assistido por uma equipe multiprofissional treinada e habilitada para contribuir no seu tratamento.

Diante de tal realidade é que se justifica a importância do estudo da doença de Alzheimer no estado do Piauí para que se possa ter um entendimento melhor acerca do perfil epidemiológico, sócio-demográfico e farmacoterapêutico, envolvendo medidas de verificação da adesão ou não adesão ao tratamento farmacológico para DA como também a análise de possíveis interações medicamentosas nesse público alvo e sua relação e influencia com o desfecho farmacológico, além de acrescentar ao estudo a relação de fatores como funcionalidade e presença de sintomas depressivos a maior ou menor adesão terapêutica e a um pior ou melhor prognóstico desses pacientes.

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos (BRASIL, 2017).

A assistência farmacêutica não se reduz apenas à logística de medicamentos, é preciso agregar valor às ações e aos serviços de saúde, para tanto é necessário integrar a AF ao sistema de saúde, ter trabalhadores qualificados, selecionar os medicamentos mais seguros, eficazes e custos-efetivos, programar adequadamente as aquisições, adquirir a quantidade necessária, armazenar, distribuir e transportar adequadamente para garantir a manutenção da qualidade do produto farmacêutico e evitar desperdícios, disponibilizar protocolos e diretrizes de tratamento, prescrever racionalmente, dispensar com assistência e monitorar o surgimento de reações adversas (BRASIL, 2006).

A partir da publicação da Portaria GM/MS nº 2.577, de 27 de outubro de 2006, ocorreu a regulamentação do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcionais, definindo assim a lista de medicamentos, as doenças para quais sua prescrição é autorizada, conforme a CID-10, e as normas de acesso ao programa a partir dos PCDTs (CARIAS et al., 2011).

Os PCDTs têm o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de cada doença, o algoritmo de tratamento das doenças, as doses corretas dos medicamentos, bem como os mecanismos de controle, acompanhamento e avaliação, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos, para a melhoria da qualidade de vida (BRASIL, 2010).

A Portaria do Ministério da Saúde nº 1.444/09, que contempla o CEAF, trouxe à tona a necessidade do cuidado integral dos pacientes em relação à utilização de medicamentos, para isto apresentou os PCDTs, na forma de "linhas de cuidado", para toda patologia contemplada apresentando todo direcionamento necessários para o seguimento de cada patologia, desde os medicamentos da atenção básica até os medicamentos mais complexos, entretanto sem esquecer a importância do

acompanhamento dos profissionais, inclusive do farmacêutico (BRASIL, 2010b, p.80). A referida portaria tomou como definição de linha de cuidado sendo,

Políticas de saúde matriciais que integram ações de proteção, promoção, vigilância, prevenção e assistência, voltadas para as especificidades de grupos ou às necessidades individuais, permitindo não só a condução oportuna dos pacientes pelas diversas possibilidades de diagnóstico e terapêutica, mas também uma visão global das suas condições de vida (BRASIL, 2010b, p. 42)

Partindo desse pressuposto podemos inserir os cuidadores como integrantes dessa linha de cuidado, pois eles estão intimamente ligados às condições de vida e saúde dos pacientes. Os cuidadores também fazem parte essencial do tratamento da doença de Alzheimer e segundo Forlenza (2000), as orientações adequadas aos cuidadores trazem ao paciente a maior possibilidade de adesão ao tratamento e aumento da segurança. O cuidador é essencial para ajudar na garantia do tratamento farmacológico correto, pois cuidadores despreparados e a ausência de uma rede de apoio pode ocasionar Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), que poderiam ser resolvidos com intervenção familiar (FOPPA et al., 2008).

O Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer foi criado no âmbito do SUS, em 2002, devendo ser executado de forma integrada pelo Ministério da Saúde (MS) e Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios, em cooperação com as redes estaduais e seus centros de referência em assistência à saúde do idoso (BRASIL, 2002, a). O primeiro PCDT para o tratamento da DA foi instituído no mesmo ano, contendo os critérios diagnósticos da condição, medicamentos e doses a serem utilizadas (BRASIL, 2002, b).

Em 2017, esse PCDT para a DA foi atualizado e o qual está em vigor. Segundo este Protocolo, indica-se como medicamentos efetivos os inibidores da colinesterase no tratamento da DA leve a moderada. Além disso, a atualização também incluiu as conclusões do parecer técnico científico (PTC) sobre a inclusão da memantina no tratamento de demência devido a DA combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de doença moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves (BRASIL, 2017).

Uma das subáreas dentro da Assistência Farmacêutica que possui seus objetivos direcionados a questões de segurança no uso dos medicamentos é a farmacovigilância e é definida pela Organização Mundial de Saúde Americana (2006) como a "ciência relacionada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos".

Os estudos de Farmacovigilância podem contribuir na identificação de novas restrições e para retirada de medicamentos do mercado, como recentemente ocorreu com a sibutramina. Posteriormente com a promulgação em 1998 da Política Nacional de Medicamentos (PNM) em 1999 com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e em 2004 com a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (BRASIL, 1998).

A PNM destaca a importância do incentivo dos estudos farmacoepidemiológicos, a exemplo desse estudo, como uma maneira de contribuir para o uso racional de medicamentos. Esta política implementou um novo modelo de AF no Brasil, com o intuito de garantir o uso racional, acesso, segurança, eficácia e a qualidade dos medicamentos. (BRASIL, 1998). A PNM tem como objetivo central o acesso a medicamentos essenciais, como os anticolinesterásicos para doença de Alzheimer, que são exemplos de medicamentos definidos como aqueles que atendem as necessidades prioritárias de saúde da população.

Estima-se que 70%, aproximadamente, de pacientes idosos fazem o uso de algum medicamento e, cerca de 20% destes, utilizam em média três medicamentos simultaneamente. As modificações fisiológicas sofridas por esses pacientes no decorrer da vida os tornam consumidores de grande quantidade de medicamentos (HENRIQUES, 2016; MORSCH et al., 2015). O uso de cinco ou mais medicamentos denomina-se polifarmácia, e o consumo concomitante destes por um período prolongado pode causar danos à saúde, como reações antagônicas, originando toxicidade, redução da adesão terapêutica, interações entre fármacos, além de induzir a automedicação e, em casos mais graves, ao óbito do usuário (HENRIQUES, 2016).

O acompanhamento farmacoterapêutico do paciente idoso é etapa fundamental para a promoção do uso correto dos medicamentos, visando contribuir no processo educativo dos usuários acerca do conhecimento da sua terapia medicamentosa. Nos últimos anos, tem crescido o interesse em avaliar o uso de medicamentos e os fatores determinantes deste uso pela população. O interesse justifica-se pelo consumo crescente de medicamentos nos diferentes segmentos sociais, pelo alto investimento dos governos para ampliação do acesso aos medicamentos e pela complexidade do mercado farmacêutico em relação a número, variedade e qualidade de produtos (COSTA et al., 2011).

Partindo desse princípio então é de extrema valia que o próprio farmacêutico se aproprie da função que lhe cabe, inerente ao seu exercício profissional, e comece a prestar aos pacientes um verdadeiro cuidado farmacêutico, com uma visão não apenas focada no medicamento, mas no conhecimento do paciente e suas condições sociais e de saúde envolvidas, afim de garantir a efetividade da terapêutica, melhorando o desfecho farmacológico do paciente e proporcionando assim uma melhoria da qualidade de vida do paciente e do cuidador inserido nessa realidade (NEVES, 2011).

Tendo em vista a real importância do cuidado farmacêutico voltada para o paciente idoso com doença de Alzheimer deve-se dá ênfase ao paciente e não somente ao medicamento, pois o paciente é que deve ser alvo das intervenções (CIPOLLE, 2006), para isto a adesão medicamentosa é de suma importância ser investigada e trabalhada.

O acesso a medicamentos é essencial, mas não garante o êxito do tratamento da doença. A não adesão ao tratamento resulta em ineficácia terapêutica, gerando prejuízos à qualidade de vida dos pacientes e gerando ainda um aumento dos custos

financeiros e sociais com a saúde, impactando em problemas sérios para as políticas públicas envolvidas nesse processo (NEVES, 2011).

Dewulf et.al. (2006) cita em um estudo que como a não adesão ao tratamento pode prejudicar o funcionamento do Programa de Dispensação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, como também diminuir a otimização de utilização dos seus recursos investidos em saúde.

Diante do contexto de problemas relacionados ao sucesso na terapêutica e manutenção da farmacoterapia adequada quais as dificuldades encontradas nesses pacientes participantes do estudo no estado do Piauí, alguns estudos mostraram resultados semelhantes, dentre esses, ressaltam-se a deficiência na atenção primária à saúde, prescrição por profissionais despreparados, falta de ações educativas para cuidados da terapia dos idosos, o não conhecimento de sua patologia pelo paciente, os riscos da não adesão/cumprimento ao tratamento, a automedicação, a polifarmácia, o desconhecimento sobre os medicamentos e a forma de administração, além das limitações da faixa etária e dos fatores farmacocinéticos diferenciados envolvidos na população idosa ((BALDONI et al., 2011).

Tendo em vista a real importância do cuidado farmacêutico voltado para o paciente idoso com DA deve-se dá ênfase ao paciente e não somente ao medicamento, pois o paciente é que deve ser alvo das intervenções (CIPOLLE et al., 2006), para isto a adesão medicamentosa é de suma importância ser investigada e trabalhada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo visou contribuir na busca de ferramentas práticas que possam melhorar as taxas de adesão medicamentosa ao tratamento em pacientes com demência, racionalizar o uso de medicamentos e evitar os agravos advindos da polifarmácia, sem dúvida, um dos grandes desafios da saúde pública desse século.

O ineditismo trazido pela pesquisa abrangeu a avaliação de variáveis independentes por meio de instrumentos de medida válidos e com consistência interna, numa perspectiva de verificação de associações com a baixa adesão e presença de interações medicamentosas com a terapia utilizada pelos pacientes com DA. O presente estudo trouxe para o serviço uma proposta de projeto piloto para implantação do cuidado farmacêutico junto a alguns grupos de pacientes atendidos pelo Componente Especializado do Piauí, dentre eles o portador de doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

BALDONI, A. O.; PEREIRA, L. R. L. O impacto do envelhecimento populacional brasileiro para o sistema de saúde sob a óptica da farmacoepidemiologia: uma revisão narrativa. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**. v. 32, n. 3, p. 313-321, 2011.

BARRETO, M. S.; CARREIRA, L.; MARCON, S. S. Envelhecimento populacional e doenças

crônicas: Reflexões sobre os desafios para o Sistema de Saúde Pública. **Revista Kairós Gerontologia**, v. 18, n. 1, 2015, p. 325-339. Disponível em: Acesso em: 04 mar. 2016.

BONFIM, K.L.F. **Adesão e interações medicamentosas com a terapia de pacientes com a doença de Alzheimer**. Dissertação de Mestrado, Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2018, 108 p.

BRASIL. Portaria no 3.916, de 30 de outubro de 1998. **Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos 1998**. Diário Oficial da União, 10 de novembro de 1998.

BRASIL. Portaria nº 491 de 23 de setembro de 2010. **Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer**. Brasília, 2010.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS nº 1.298**, de 21 de novembro de 2013. Brasília. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília, 2014. 164 p.

BRASIL, 2017. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Memorandum para Doença de Alzheimer**. Relatório de Recomendação. Julho 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Atenção à saúde da pessoa idosa e envelhecimento** – Brasília, 2010. 44 p.

BRASIL, A. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 702, de 12 de abril de 2002. **Dispõe sobre a criação de mecanismos para a organização e implantação de Redes Estaduais de Assistência à Saúde do Idoso**. Diário Oficial da União 2002.

BRASIL, B. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 843, de 31 de outubro de 2002. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Diário Oficial da União 2002; 4 nov.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Diário Oficial da União 2017, 28 nov.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria no 1.298, de 21 de novembro de 2013. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Diário Oficial da União 2013; 22 nov.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Componente especializado da assistência farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS**. Brasília, 2014. 163 p.

Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/Livro-2-completo-para-site-com-ISBN.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS: 20 anos de políticas e propostas para desenvolvimento e qualificação: relatório com análise e recomendações de gestores, especialistas e representantes da sociedade civil organizada**. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília, 2018. 125 p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/publicacoes/assistencia_farmacaceutica_sus_relatorio_recomendacoes.pdf>.

Acesso em: 29 set. 2018.

Brasil. Decreto n. 68.806, de 25 de junho de 1971. **Institui a Central de Medicamentos (Ceme)**. Diário Oficial da União, Brasília; 1971.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Brasília, DF, 2010; 262 p.

CARIAS, C. M.; VIEIRA, F. S.; GIORDANO, C. V.; ZUCCHI, P. **Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil**. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v.45, n.2, p.233-240, 2011.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M; PETER, C.; **O exercício do cuidado farmacêutico/ Tradução: Denise Borges Bittar; Revisão Técnica: Arnaldo Zubioli - Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2006.**

COSTA, K. S. et al. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 649-658, 2011.

DEWULF, N. L. S.; MONTEIRO, R. A; PASSOS, A. D. C.; VIEIRA, E. M.; TRONCON, L. E. A. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrointestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 575-584, 2006.

FOPPA, A. A.; BEVILACQUA, G.; PINTO, L. H.; BLATT, C. R. Atenção Farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, out/dez, 2008.

FORLENZA, O.V. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria** [on line]. São Paulo, v. 22, n. 2, p.87-95, June, 2000.

FREITAS, I. C. C.; DE PAULA, K. C. C.; SOARES, J. L.; PARENTE, A. C. M. Convivendo com o portador de Alzheimer: perspectivas do familiar cuidador. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. 4, p. 508-513, 2008.

GUERRA, J. A.A.; ACURCIO, F.A. **Acesso aos medicamentos no Brasil. In: Acurcio FA, organizador. Medicamentos e assistência farmacêutica**. Belo Horizonte: Coopmed; 2003. p. 115-7.

HENRIQUES, L. C. L. **Proposta para redução do uso irracional de medicamentos em idosos: efeitos da poli farmácia**. 2016. 43 f. Monografia (Estratégia de Saúde da Família). Universidade Federal de Minas Gerais, Juiz de Fora. Disponível em: Acesso em: 01 mar. 2016.

Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: **Síntese de indicadores 2014**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 102 p.

MENDES, Antonio da Cruz Gouveia et al. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, p. 955-964, 2012.

MERCADANTE, Ana Claudia Costa. **Polifarmácia em idosos e a associação com doenças crônicas e perdas funcionais**. 2017.

MORSCH, L. M. et al. Complexidade da farmacoterapia em idosos atendidos em uma farmácia básica no Sul do Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**. v. 27, n. 4, 2015, p. 239-247. Disponível em: . Acesso em: 04 abr. 2016.

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.

OMS. **El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud**. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1993.

Pesquisa **Nacional por Amostra de Domicílios: Síntese de indicadores 2014**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 102 p.

PICON, P.D, BELTRAME, A. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde. 2013**. Disponível em: <[http https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/133105/000972622.pdf?sequence=1](https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/133105/000972622.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 29 set de 2018.

PRINCE, Martin et al. **The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis**. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, n. 1, p. 63-75. e2, 2013

RESENDE, J. O. et al. **Assistência do enfermeiro ao idoso na estratégia saúde da família**. *Revista de Enfermagem Cent. O. Min.*, v. 5, n. 3, 2015, p. 1831-1843. Disponível em: Acesso em: 12 set. 2016.

SILVA, R.C.S. **Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil, 2000. 215p**. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ.

SORBI S, HORT, J, ERKINJUNTTI, T, FLADBY, T, GAINOTTI, G, GURVIT, H. EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*, v. 19, n. 9, p. 1159-1179, 2012.

WIMO, A.; PRINCE, M. **World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia. Alzheimer's Disease International**. 2010. Disponível em: http://www.alz.org/documents/national/World_Alzheimer_Report_2010.pdf. Acesso em: 29 setembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool**. Geneva: World Health Organization; 2006.

SOBRE AS ORGANIZADORAS

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa, Profa. Associada III, da Universidade Federal do Piauí (UFPI), é graduada em Química pela Universidade Federal do Piauí. Possui Mestrado e doutorado obtidos na Universidade Federal do Ceará, na área de Química de Produtos Naturais. Pesquisadora e docente do programa de mestrado em Ciências Farmacêuticas na busca de delineamento de formulações farmacêuticas úteis na terapia da doença de Alzheimer. Docente permanente dos programas de mestrado e doutorado em Química da UFPI, focando isolamento de metabólitos secundários de plantas medicinais. Já orientou mais de 15 alunos de mestrado e vem orientando alunos de doutorado nas seguintes linhas de pesquisa: busca de compostos inibidores da enzima acetilcolinesterase, a partir de óleos essenciais ou extratos de plantas medicinais para elaboração de fitomedicamentos úteis na terapia da Doença de Alzheimer. Ensaio pré-clínicos com camundongos e compostos inibidores da enzima acetilcolinesterase para avaliar melhora de memória. Busca de patentes através do delineamento de formulações farmacêuticas úteis no tratamento da doença de Alzheimer.

Karícia Lima de Freitas Bonfim é Farmacêutica-Bioquímica desde 2015, formada pela Faculdade Integral Diferencial –FACID WYDEN, possui especialização em Farmácia Clínica e cursou Mestrado em Ciências Farmacêuticas na UFPI. Atua há 4 anos como Coordenadora Estadual de Assistência Farmacêutica -Farmácia de Medicamentos Especializados do Piauí, onde desenvolveu sua pesquisa de mestrado com cuidadores de pacientes com doença de Alzheimer (DA) atendidos pelo SUS. Tem experiência como docente de cursos técnicos e pós-graduação em Farmácia e atua como supervisora de estágios, projetos de extensão, pesquisas e palestras na área farmacêutica. Esse livro reúne alguns anos de experiências como profissional de saúde à frente dos pacientes que padecem com doenças crônicas, a exemplo da DA, apresentando resultados e análises inferenciais acerca da farmacoterapia e demais variáveis que atuam direta ou indiretamente no desfecho clínico do paciente acometido com a DA.

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