

Cuidado Farmacêutico: um modelo de prática para pacientes com diagnóstico da doença de Alzheimer
Patrícia de Carvalho Mastroianni
Fernanda Mariana de Oliveira Zaine
Marcela Forgerini

Como citar:

MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; ZAINÉ, Fernanda Mariana de Oliveira; FORGERINI, Marcela. Cuidado Farmacêutico: um modelo de prática para pacientes com diagnóstico da doença de Alzheimer. *In*: MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; FORGERINI, Marcela (org.). **O cuidado e a prescrição farmacêutica**. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2023. p. 185-194. DOI:

<https://doi.org/10.36311/2023.978-65-5954-353-3.p185-194>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

3.1. DOENÇA DE ALZHEIMER

Marcela Forgerini

Fernanda Mariana de Oliveira Zaine

Patrícia de Carvalho Mastroianni

ETIOLOGIA E ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Em decorrência do envelhecimento populacional e do aumento da expectativa de vida, se observa um aumento significativo na prevalência de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA), assim como de outras doenças crônicas como as cardiovasculares (e.g., hipertensão arterial e angina) e metabólicas (e.g., diabetes *mellitus* e dislipidemia). De fato, o envelhecimento contribui para a proeminência de condições crônicas e de fatores de risco associados à idade.

A DA é a demência mais prevalente e é um dos maiores desafios atuais de saúde pública, com projeções de 131 milhões de indivíduos com

o diagnóstico para 2050 e um custo mundial estimado em 818 bilhões de dólares (PRINCE *et al.*, 2015).

A DA é caracterizada pela neurodegeneração progressiva da capacidade cognitiva, seguida de outros comprometimentos que ocasionam a perda de autonomia e de vida independente, e, é classificada em DA de início precoce e tardio, a depender da idade em que pessoa apresenta o início dos sinais e sintomas clínicos da doença (BURNS; ILIFFE, 2009).

Considera-se dois tipos de DA, a conhecida como “familiar”, que apresenta um componente genético dominante e os sintomas se iniciam antes dos 65 anos de idade, enquanto a DA de início tardio, subtipo de maior prevalência, é relacionada diretamente ao aumento da idade (RAO; DEGNAN; LEVY, 2014). A incidência de DA em indivíduos entre 65 e 69 anos é de 2,8/1000 pessoas/ano e passa a ser de 56/1000 pessoas/ano em indivíduos com 90 anos ou mais (KUKULL *et al.*, 2002).

Apesar da etiologia da DA não estar bem elucidada, tem sido sugerido que o processo neurodegenerativo se inicia décadas antes da manifestação dos primeiros sinais e sintomas da doença, provavelmente em decorrência da presença de um conjunto de eventos multifatoriais que envolvem a desregulação epigenética e fatores genéticos e ambientais (CACABELOS, 2020). E, antes mesmo do início dos sinais de comprometimento cognitivo, há sintomas, chamados de psicológicos e comportamentais, que podem apresentar a DA (e.g., insônia, depressão e ansiedade) (CEREJEIRA; LAGARTO; MUKAETOVA-LADINSKA, 2012).

Logo, tanto sintomas cognitivos quanto não cognitivos devem ser investigados durante o diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O diagnóstico clínico da DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia com base nos critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) endossados

pela Academia Brasileira de Neurologia, a fim de identificar sintomas cognitivos e/ou comportamentais e diagnosticar o comprometimento cognitivo.

Depois do diagnóstico de comprometimento cognitivo, a segunda etapa é o diagnóstico diferencial para a DA com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Alzheimer (PCDTDA), no qual são estabelecidos critérios de diagnóstico, tratamento e monitoramento do paciente (BRASIL, 2017b).

O diagnóstico diferencial para a DA compreende na avaliação da história clínica da pessoa, testes de rastreio cognitivo, exames laboratoriais e de imagem, e se inicia com a exclusão de outras causas reversíveis de déficit cognitivo e que são fatores de confusão para o diagnóstico. Como os principais fatores de confusão para o diagnóstico podemos citar a doença de Parkinson, outros tipos de demência (e.g., vascular e corpos de Lewy), a depressão severa, além de causas metabólicas (e.g., hipotireoidismo e déficit de vitamina B₁₂) (BRASIL, 2017b).

A avaliação do comprometimento cognitivo e estágio da DA é realizada por meio do teste de rastreio Mini exame do estado mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) e da escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) (MORRIS, 1993).

É importante comentar que, embora a perda de memória recente e o comprometimento cognitivo sejam marcadores clínicos importantes para a DA, nem sempre o diagnóstico precoce é realizado de maneira simples pelo fato de a sintomatologia inicial da doença ser confundida com o declínio cognitivo normal da idade.

Os exames laboratoriais de hemograma, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, uréia e creatinina, hormônio estimulante da tireoide (TSH), alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), vitamina B₁₂, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (pacientes com menos de 60 anos) e exames de neuroimagem cerebral, como tomografia do crânio

e ressonância magnética também são solicitados para o diagnóstico diferencial (BRASIL, 2017b).

A tomografia identifica e quantifica os emaranhados neurofibrilares que se apresentam em quantidades expressivas na DA e a ressonância avalia a atrofia cerebral, e esses exames contribuem para a exclusão de lesões estruturais que também podem contribuir para a demência.

Após todas essas etapas, o diagnóstico de DA será definido como provável, possível ou definitivo, conforme descrito no Quadro 1 (QUADRO 1).

Quadro 1. Critérios para diagnóstico clínico de provável, possível e definitiva doença de Alzheimer, segundo critérios estabelecidos.

Diagnóstico	Critérios para diagnóstico clínico
Provável	Demência estabelecida por exame clínico, documentada pelo MEEM e confirmada por teste neuropsicológico; piora progressiva da memória e déficit em duas ou mais áreas da cognição; deterioração progressiva das funções apraxia, agnosia e afasia; atrofia cerebral confirmada por tomografia computadorizada; ausência de comorbidades que estão relacionadas à síndrome demencial; comprometimento das atividades cotidianas; alterações comportamentais.
Possível	Ausência de outros problemas neurológicos, psiquiátricos e sistêmicos que podem induzir a síndrome demencial e presença de achados atípicos no curso clínico do paciente. No entanto, esse diagnóstico pode ser realizado na presença de um segundo transtorno que pode causar a síndrome demencial a partir do momento que hajam outros fatores que causem a síndrome demencial.
Definitivo	Requer confirmação histopatológica (necropsia).

MEEM: Mini Exame do Estado Mental.

Fonte: Adaptação dos escores estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde, Brasil, 2017 (BRASIL, 2017b).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Após o diagnóstico da DA a pessoa é incluída no PCDTDA e são disponibilizados para o tratamento quatro medicamentos que atuam estimulando a função cognitiva, desacelerando a evolução natural da DA e diminuindo a perda da memória e minimizando as alterações de

comportamento: donepezila, galantamina, rivastigmina e a memantina (BRASIL, 2017a).

O PCDTDA preconiza as alternativas farmacoterapêuticas de acordo com os escores de MEEM e CDR, e, portanto, a escolha da farmacoterapia vai depender do nível de comprometimento cognitivo e estágio da DA que o paciente apresenta.

Donepezila, galantamina e rivastigmina são anticolinesterásicos e atuam inibindo a degradação do neurotransmissor acetilcolina, por intermédio do bloqueio da enzima acetilcolinesterase que está associada à função da memória (MANGIALASCHE *et al.*, 2010). Os anticolinesterásicos são recomendados e apresentam maior efetividade no tratamento da DA em estágio leve a moderado e não há diferença significativa de efetividade entre eles.

A memantina é um antagonista não competitivo do receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA) e reduz a atividade citotóxica da via glutamatérgica recuperando a transmissão do sinal nervoso e promovendo melhora na memória (PARSONS; STÖFFLER; DANYSZ, 2007) e é recomendada no tratamento de pacientes em estágio moderado quando associada aos anticolinesterásicos e, em monoterapia em estágio grave da doença.

A memantina foi incluída ao PCTDA apenas em 2017, após recomendação da CONITEC e aprovação pela Portaria SCTIE/MS Nº 49, de 08 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017a).

O PCDTDA recomenda a descontinuação da farmacoterapia, e, conseqüente saída da pessoa do protocolo quando não é mais evidenciada manutenção dos escores do MEEM e CDR.

Os critérios para inclusão e alta da pessoa com diagnóstico de DA do PCDTDA são descritos a seguir (QUADRO 2).

Quadro 2. Critérios para inclusão e alta da pessoa com diagnóstico da doença de Alzheimer no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Alzheimer, de acordo com a farmacoterapia e escores de Mini Exame do Estado Mental e *Clinical Dementia Rating*.

Farmacoterapia da doença de Alzheimer	Escore de MEEM e CDR para inclusão no Protocolo	Escore de MEEM para alta do Protocolo
Anticolinesterásicos	MEEM Educação > 4 anos: pontuação 12-24 Educação ≤ 4 anos: pontuação 8-21 CDR: 1 e 2	MEEM Educação > 4 anos: pontuação <12 Educação ≤ 4 anos: pontuação <8
Anticolinesterásicos em associação com memantina	MEEM Educação > 4 anos: pontuação 12-19 Educação ≤ 4 anos: pontuação 8-15 CDR: 2	-
Memantina em monoterapia	MEEM Educação > 4 anos: pontuação 5-11 Educação ≤ 4 anos: pontuação 3-7 CDR: 3	MEEM Educação > 4 anos: pontuação <5 Educação ≤ 4 anos: pontuação <3

MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CDR: *Clinical Dementia Rating*.

Fonte: Adaptação dos escores estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde, Brasil, 2017 (BRASIL, 2017a).

Após a inclusão do paciente no PCDTDA e início do uso da farmacoterapia, recomenda-se a avaliação da tolerabilidade ao tratamento e o rastreamento de eventos adversos aos medicamentos (EAM).

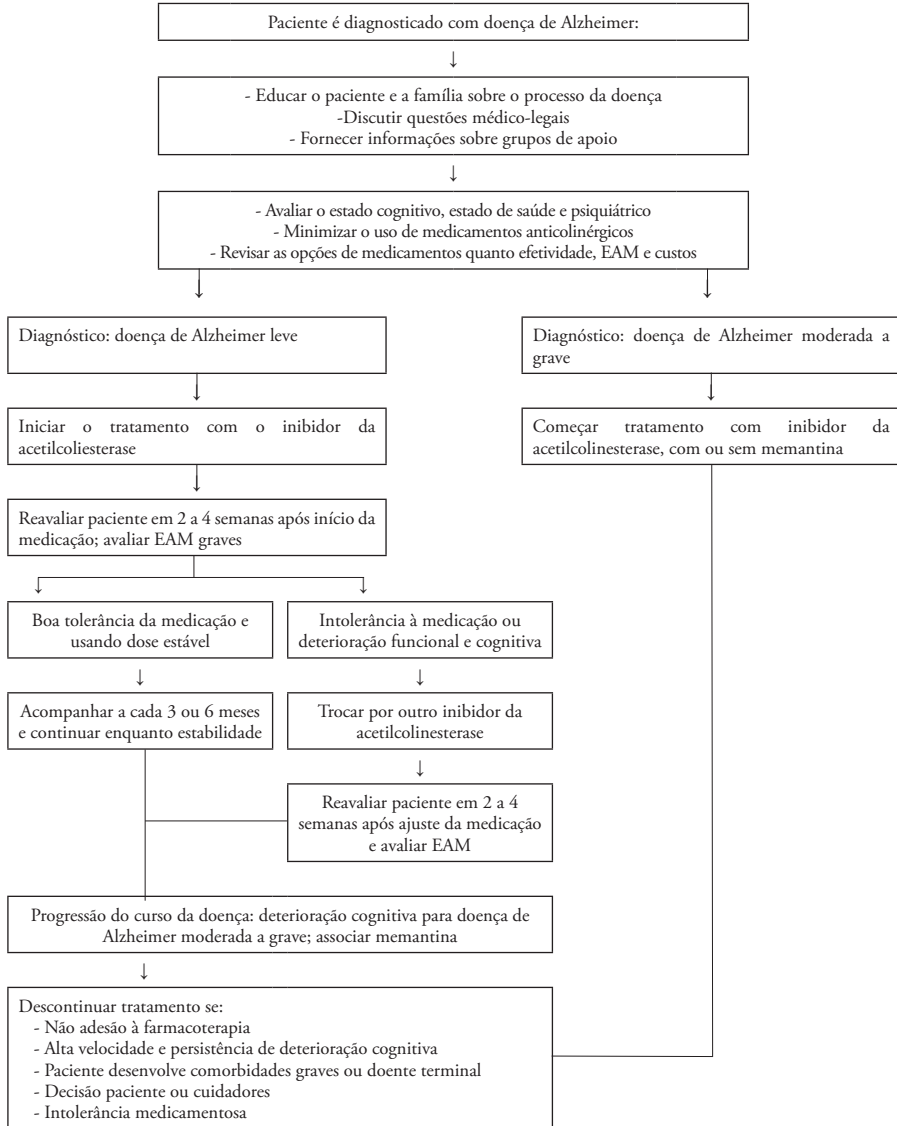
Apesar da farmacoterapia da DA ser considerada de boa tolerabilidade e segurança, são frequentes EAM, tais como náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de peso, anorexia, sonolência, depressão e infecções no trato urinário nos usuários de anticolinesterásicos; e tontura, dor de cabeça, sonolência e prisão de ventre nos usuários de memantina (JONES, 2009).

A avaliação semestral da efetividade da farmacoterapia também é recomendada, a fim de identificar a necessidade de substituição do medicamento ou até mesmo a descontinuação (BRASIL, 2017b).

Nesse contexto, Winslow *et al.* (2011) propuseram um algoritmo de decisão para a escolha do tratamento da DA considerando o nível

comprometimento cognitivo e estágio da doença que o paciente apresenta, além da tolerabilidade e segurança da farmacoterapia (WINSLOW *et al.*, 2011) (FIGURA 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamento da doença de Alzheimer.



EAM= Evento Adverso a Medicamento.

Fonte: Adaptado de Winslow *et al.* (2011)

No entanto, no Brasil, os algoritmos ainda são poucos utilizados, pois o médico geralmente prefere discutir o estágio da DA com o familiar e/ou cuidador, assim como os benefícios que a farmacoterapia pode proporcionar e os possíveis EAM associados e, então, decidir pela melhor escolha do tratamento, tendo em vista as poucas opções terapêuticas existentes.

É importante ressaltar que as opções terapêuticas disponíveis permitem apenas uma melhora temporária do estado funcional da pessoa com diagnóstico de DA e não são capazes de reverter o quadro de comprometimento cognitivo (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2017).

Nesse contexto, a fim de melhorar o prognóstico e estadiamento da DA, alternativas não farmacológicas como atividades em grupo e reabilitação motora e cognitiva também podem ser discutidas e associadas ao tratamento farmacológico (WANG; XU; PEI, 2012).

Sob outra perspectiva, grupos de pesquisa estão desenvolvendo e testando uma possível vacina para a DA e resultados promissores estão sendo reportados.

Davtyan e colaboradores partiram da hipótese de que a neurodegeneração observada na DA pode ser causada pelo acúmulo de proteínas nocivas chamadas β -amilóide ou proteínas tau e estão desenvolvendo uma vacina para eliminar ou minimizar os sintomas promovidos por esse acúmulo. A vacina já foi testada em animais e em breve será testada em humanos (DAVTYAN *et al.*, 2019).

Um outro estudo, já em fase mais avançada, testou uma potencial vacina em humanos e identificou uma boa tolerabilidade ao imunizante e uma potencial melhora na cognição em pacientes com DA em estágio inicial da doença, evidenciada por meio de melhores escores do MEEM (WANG; XU; PEI, 2012).

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, Hoboken, v. 13, n. 4, p. 325-373, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Nº 49, de 8 de novembro de 2017b. Torna pública a decisão de aprovar a incorporação da memantina para Doença de Alzheimer, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. 2017. Seção 1, p. 62.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta Nº 13, de 28 de novembro de 2017a. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. 2017. Seção 1, p. 201.
- BURNS, A.; ILIFFE, S. Alzheimer's disease. *BMJ*, London, v. 338, n. feb05 1, p. b158-b158, 2009.
- CACABELOS, R. How plausible is an Alzheimer's disease vaccine?. *Expert Opinion on Drug Discovery*, Oxfordshire, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2020.
- DAVTYAN, H. *et al.* Testing a MultiTEP-based combination vaccine to reduce A β and tau pathology in Tau22/5xFAD bigenic mice. *Alzheimer's Research & Therapy*, Londres, v. 11, n. 1, p. 107, 2019.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, Oxford, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.
- CEREJEIRA, J.; LAGARTO, L.; MUKAETOVA-LADINSKA, E. B. Behavioral and psychological symptoms of Dementia. *Frontiers in Neurology*, Lausanne, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2012.
- JONES, R. W. A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Oxford, v. 9, n. 7, p. 547-553, 2009.
- KUKULL, W. A. *et al.* Dementia and Alzheimer Disease Incidence. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 59, n. 11, p. 1737, 2002.
- MANGIALASCHE, F. *et al.* Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, London, v. 9, n. 7, p. 702-716, 2010.
- MORRIS, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, Philadelphia, v. 43, n. 11, p. 2412-2412, 1993.
- PARSONS, C. G.; STÖFFLER, A.; DANYSZ, W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 53, n. 6, p. 699-723, 2007.

PRINCE, M. *et al.* World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia - an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, London, p. 1-82, 2015.

RAO, A. T.; DEGNAN, A. J.; LEVY, L. M. Genetics of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, Oak Brook, v. 35, n. 3, p. 457-458, 2014.

WANG, H. X.; XU, W.; PEI, J. J. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Amsterdam, v. 1822, n. 2, p. 482-491, 2012.

WINSLOW, B. T. *et al.* Treatment of Alzheimer disease. *American family physician*, Shawnee Mission, v. 83, n. 12, p. 1403-1412, 2011.