

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO
CONSEHO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
GUSTAVO ALVES ANDRADE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TARTARATO DE RIVASTIGMINA
NAS FORMAS ORAL E TRANSDÉRMICA EM PACIENTES COM
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER.**

SÃO PAULO
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

GUSTAVO ALVES ANDRADE DOS SANTOS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TARTARATO DE RIVASTIGMINA
NAS FORMAS ORAL E TRANSDÉRMICA EM PACIENTES COM
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de
Mestrado Profissional em
Farmácia da Universidade
Bandeirante de São Paulo,
Orientador:
Prof.Dr.:Paulo Celso Pardi

SÃO PAULO
2009

ANDRADE DOS SANTOS, Gustavo Alves,
Avaliação dos efeitos do Tartarato de Rivastigmina nas formas oral e
transdérmica em pacientes com demência do tipo Doença de Alzheimer
/Gustavo Alves Andrade dos Santos. – São Paulo: [s.n.], 2009.
122f ; il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado – Programa de Farmácia – Universidade
Bandeirante de São Paulo,
Orientador: Prof. Dr. Paulo Celso Pardi

1. Rivastigmina 2. Doença de Alzheimer 3. Demência

GUSTAVO ALVES ANDRADE DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TARTARATO DE RIVASTIGMINA
NAS FORMAS ORAL E TRANSDÉRMICA EM PACIENTES COM
DEMÊNCIA DO TIPO DOENÇA DE ALZHEIMER.**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO, COMO EXIGÊNCIA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Banca:

Presidente e Orientador:

Nome: Prof. Dr. Paulo Celso Pardi

Titulação: Doutor em Morfologia (UNIFESP)

Instituição: Universidade Bandeirante de São Paulo

Assinatura: _____

2º Examinador

Nome: Prof. Dr. Daniel Rettori

Titulação: Doutor em Química (UNICAMP)

Instituição: Universidade Federal de São Paulo - Diadema

Assinatura: _____

3º Examinador

Nome: Prof.Dr. Niraldo Paulino

Titulação: Doutor em Farmacologia (UFSC)

Instituição: Universidade Bandeirante de São Paulo

Assinatura: _____

Biblioteca

Bibliotecário (a): _____ Data: ____/____/____

São Paulo, ____ de _____ de 2009

DEDICATÓRIA

Aos meus pais que desde o início me apoiaram.

*À minha esposa Cláudia que com seu amor esteve sempre do meu lado, me
incentivando...*

*À Gabriela, que a cada sorriso me trouxe mais energia para mais esta
batalha.*

*À Deus Pai todo Poderoso que me deu esta Vida, com Disposição,
Saúde e Paz.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao meu Orientador, Dr Paulo Celso Pardi, este personagem sensacional da vida real, que surgiu na minha vida profissional para mais uma das muitas missões que creio eu, ele tenha tido em sua vida, e que acabou por constituir-se em uma grande amizade.

Na trajetória de nossa pesquisa, sentimentos se confundiram: a dor, o amor, a tolerância, a paciência, a persistência... nunca o desânimo, quase sempre a esperança e a alegria das pequenas conquistas.

Agradeço aos pacientes e seus familiares que concordaram em participar da pesquisa de forma tão prestativa, ensinando-nos um pouco mais sobre esta doença.

Agradecimentos também ao pesquisador Dr. Ivair Donizetti, sempre prestativo, pelo apoio na estatística e ao Sr. Fernando Araújo, pela compreensão.

Agradeço ao médico Dr. Weldon, este ótimo profissional, pela grande contribuição em nosso trabalho, pela voluntariedade e receptividade. Obrigado também ao médico Dr. Paulo Canineu.

Um enorme muito obrigado à Edith, secretária do Dr Paulo Canineu, pela ajuda, pelo sorriso, pelo apoio.

Agradecer à enfermeira Celeste é pouco, que com a sua experiência, disposição, carinho e enorme capacidade, realizou as coletas tão importantes em nosso trabalho. Ela merece mais do que um simples obrigado. Obrigado a todos professores do Colegiado pela acolhida e apoio.

**O altíssimo deu-lhes a
ciência da medicina para ser
honrado em suas maravilhas
e dela se serve para acalmar
as dores e curá-las; o
Farmacêutico faz misturas
agradáveis, compõe
ungüentos úteis à saúde, e
seu trabalho não terminará
até que a paz divina se
estenda sobre a face da
terra.**

ECLESIAÍSTICO: 38:7

RESUMO

ANDRADE DOS SANTOS, G. A. Avaliação dos efeitos do tartarato de Rivastigmina nas formas oral e transdérmica em pacientes com demência do tipo Doença de Alzheimer. 2009 – 150 f. Dissertação de Mestrado – Programa de Mestrado Profissional em Farmácia da Universidade Bandeirante de São Paulo, São Paulo, 2009.

A Doença de Alzheimer, outrora apelidada “Caduquice” tem como principal característica a demência. Entretanto, pouco mais de 100 anos após ter sido identificada, o seu diagnóstico e tratamento ainda permanece sob intensa investigação científica. Nesta patologia, o prejuízo cognitivo ocorre de forma gradual e incidiosa, sendo caracterizados três níveis de acometimento: leve, moderado ou grave. Há várias explicações para os fatores desencadeantes da doença, destacando-se a hipótese colinérgica, a hiperfosforilação da proteína Tau e a relação entre o peptídeo beta amilóide e a formação das placas senis. Baseando-se na teoria do déficit colinérgico, a Rivastigmina tem sido uma das drogas preconizadas para o tratamento da Doença de Alzheimer, estando disponível para uso nas formas oral e transdérmica. O objetivo de nosso trabalho foi o de fazer uma avaliação preliminar , comparando os efeitos da Rivastigmina nas formas farmacêuticas disponíveis, através dos questionários comportamentais, como MEMM e INPI, e avaliação dos níveis das enzimas associadas como acetilcolinesterase e butirilcolinesterase e as concentrações de acetilcolina. Os resultados obtidos permitem-nos afirmar que tanto a forma oral como transdérmica (patch) apresentam eficácia e que os níveis de butirilcolinesterase e acetilcolina têm aumento significativo no grupo transdêrmico, podendo ser usada com segurança na farmacoterapia da Doença de Alzheimer e que merecem mais estudos relacionados a ação biológica e comportamental desta droga

Palavras-chave: Rivastigmina, Doença de Alzheimer, Demência, .

ABSTRACT

ANDRADE DOS SANTOS, G. A. Evaluation of the effects of rivastigmine in oral and transdermal forms in patients with Alzheimer's disease. 2009 -122 f. Master degree – Pharmacy Postgraduate Course from the University Bandeirante of São Paulo, São Paulo, 2009.

Alzheimer's disease, has as main feature the dementia. However, after 100 years the diagnosis and treatment it was identified and remains under intense research the diagnosis and treatment. In this condition, the cognitive damage occurs gradually and incidiosa, and characterized three levels of involvement: mild, moderate or severe. There are several explanations for the triggering factors of the disease, especially the cholinergic hypothesis, the phosphorylation of Tau protein and the relationship between beta amyloid peptide and the formation of senile plaques. Based on the theory of the cholinergic deficit, the rivastigmine has been one of the most recommended drugs for the Alzheimer's disease, treatment it is available for use in oral and transdermal forms. The aim of our study was to make a preliminary assessment, comparing the effects of rivastigmine in pharmaceutical forms available through behavioral questionnaires, and as MEEM and NPI, evaluation of associated enzymes and the importance of inflammatory phenomena as Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and concentrations of acetylcholine. The results allow us to say that both the form oral and patch are effective and that levels of acetylcholine and butyrylcholinesterase have significantly increased in patch treatment, can be used safely in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease and deserve further study related to behavioral and biological action of this drug.

Key-words: Rivastigmine, Alzheimer Disease, Dementia

LISTA DE FIGURAS

Figura	DESCRIÇÃO	Página
1	Estrutura da Rivastigmina.....	53
2	Distribuição por sexo e idade dos pacientes.....	94
3	Avaliação inicial do Mini Exame do Estado Mental nos Grupos Oral e Patch no início do experimento.....	95
4	Avaliação inicial do Mini Exame do Estado Mental nos Grupos Oral e Patch no início do experimento.....	96
5	Comparação pelo teste t dos escores iniciais e dos escores finais no inventário neuropsiquiátrico.....	98
6	Comparação pelo teste t dos escores iniciais e dos escores finais no grupo oral do uso de tartarato de Rivastigmina pelo inventário neuropsiquiátrico. $p < 0,0001$	99
7	Comparação pelo teste de ANOVA dos valores sanguíneos da Acetilcolinesterase nas três coletas realizadas no grupo oral durante o uso do tartarato de Rivastigmina.....	101
8	Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de Acetilcolinesterase nas três coletas realizadas no grupo patch durante o uso do tartarato de Rivastigmina	101
9	Distribuição dos valores de Acetilcolinesterase pelo período do experimento.....	102
10	Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase na fase inicial antes do tratamento com o tartarato de Rivastigmina, mostrando que não existe alteração significativa.....	102
11	Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase após 90 dias de tratamento com tartarato de Rivastigmina, mostrando que na intermediária do experimento a forma patch apresenta uma pequena alteração não sendo considerado como significativo com $p = 0,1764$ (teste “t” não paramétrico).....	103

12	Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase após 180 dias de tratamento com tartarato de Rivastigmina, mostrando que na fase final do experimento não ocorreram alterações entre a forma oral e a forma patch, senso a diferença entre ambos considerada como não significativa com $p = 0,6750$ (teste “t” não paramétrico).....	105
13	Comparação dos níveis plasmáticos de butirilcolinesterase no soro dos pacientes que fazem uso do tartarato de rivastigmina na forma oral mostrando que a BuChE mostrou aumentada de forma significativa ao final do experimento.....	105
14	Comparação dos níveis plasmáticos de butirilcolinesterase no soro dos pacientes que fazem uso do tartarato de rivastigmina na forma patch, mostrando que a BuChE mostrou aumentada de forma significativa ao final do experimento.....	106
15	Comparação dos níveis plasmáticos de butirilcolinesterase no soro dos pacientes aos 90 dias de tratamento com o uso do tartarato de rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a BuChE mostrou-se aumentada de forma significativa no Grupo Patch com um valor de $p < 0,0010$. (teste Mann-Whitney).....	106
16	Comparação dos níveis plasmáticos de butirilcolinesterase no soro dos pacientes aos 180 dias de tratamento com o uso do tartarato de rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a BuChE não mostrou-se alterada nesta fase do experimento com um valor de $p < 0,0010$. (teste Mann-Whitney).....	107
17	Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de acetilcolina durante as três coletas realizadas no grupo patch durante o uso do tartarato de Rivastigmina .Não foram encontradas alterações significantes.....	109
18	Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de acetilcolina durante as três coletas realizadas no grupo oral durante o uso do tartarato de Rivastigmina .Não foram encontradas alterações significantes sendo $p = 0,7467$	109
19	Comparação dos níveis plasmáticos de acetilcolina no soro dos pacientes antes do tratamento com o uso do tartarato de rivastigmina na forma oral e patch, com um valor de $p < 0,05$	110

20	Comparação dos níveis plasmáticos de Acetilcolina no soro dos pacientes com 180 dias de tratamento com o uso do tartarato de rivastigmina na forma oral e patch, com um valor de $p < 0,005$	110
----	--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descrição
DA	Doença de Alzheimer
INPI	Inventário Neuropsiquiátrico
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
BuChE	Butirilcolinesterase
MGAT3	(β -1,4-manosil-glicoproteína-4- β -N Acetilglucosaminotransferase
TLR	Genes porta-receptores
NMDA	N-metil-D-aspartato

LISTA DE TABELAS

TABELA	DESCRIÇÃO	PÁGINA
1	Crítérios DSM-IV para Demência do Tipo Alzheimer	31
2	Mini-exame do Estado Mental Avaliado em Diferentes Períodos	97
3	Inventário Neuropsiquiátrico Avaliado em Diferentes Períodos	97
4	Avaliação dos níveis de AChE em diferentes períodos	100
5	Avaliação dos níveis de BuChE em diferentes períodos	104
6	Avaliação dos níveis de ACh em diferentes períodos	108

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Classificação das Demências e seus aspectos clínicos.....	21
1.2 Conceitos, Diagnóstico e Aspectos Neurocognitivos da Doença de Alzheimer.....	29
1.3 Aspectos Farmacológicos do Tartarato de Rivastigmina e outras drogas para tratamento da Doença de Alzheimer.....	44
1.3.1 Hipótese Colinérgica e a Neurotransmissão.....	44
1.3.2. Farmacoterapia: Inibidores de Acetilcolinesterase e Antagonista do Receptor de Glutamato.....	49
1.4 – Cuidadores e Terapias Não Farmacológicas.....	62
1.5 – Farmacoeconomia.....	69
2.OBJETIVOS.....	72
2.1. Objetivos Gerais.....	73
2.1. Objetivos Específicos.....	73
3. JUSTIFICATIVA.....	74
5. METODOLOGIA.....	80
5.1- Grupo de Estudo.....	81
5.2- Critério de Inclusão e Exclusão.....	81
5.3- Instrumentos para avaliação neurocognitiva.....	83
5.3.1 – Mini-Exame do Estado Mental.....	83
5.3.2 – Inventário Neuropsiquiátrico.....	85
5.4- Avaliação bioquímica.....	85
5,4,1- Procedimentos para análise da Acetilcolinesterase.....	86
5,4,2. Para Análise da Butirilcolinesterase.....	89
5.4.3. Procedimentos para análise da Acetilcolina.....	90
5.5- Comitê de Ética.....	91
5. 6- Análise dos dados.....	92

6. RESULTADOS.....	93
6.1- Caracterização dos Grupos de Estudo.....	94
6.2. Avaliação Neurocognitiva.....	94
6.2.1 – Resultados das avaliações pelo teste do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e pelo Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) no início do experimento.....	94
6.2.2- Avaliação do Mini Exame do Estado mental e do Inventário Neuropsiquiátrico após 180 dias da administração do tartarato de Rivastigmina.....	97
6.3 – Avaliação Bioquímica.....	100
6.3.1 - Resultados da avaliação biológica da acetilcolinesterase nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.....	100
6.3.2 - Resultados da avaliação biológica dos níveis de butirilcolinesterase nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.....	104
6.3.3 - Resultados da avaliação biológica dos níveis de acetilcolina nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.....	108
7. DISCUSSÃO.....	112
8. CONCLUSÃO.....	125
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
ANEXOS.....	159

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

Foi no dia 4 de Novembro de 1906, que Alois Alzheimer apresentou no 37º Encontro de Psiquiatras do Sudeste da Alemanha, um caso raro que daria origem a uma das maiores descobertas da Medicina do mundo moderno e que tinha como título: “Uma Doença peculiar dos neurônios do córtex cerebral” (MAURER et al., 1997)

Alzheimer descrevia o caso de uma mulher de 51 anos, Frau August D., cuja autópsia demonstrava atrofia cerebral generalizada, com macro lesões visíveis, inclusive nas artérias. Ela havia sido admitida no Frankfurt Hospital em 25 de Novembro de 1901.

Segundo Alzheimer, a paciente apresentava declínio progressivo das funções cognitivas, sintomas focais, alucinações, ilusões e comprometimento psicossocial, conforme descrito anos posteriores por MAURER et al., 1997.

Somente em 1910, Emil Kraepelin na 8ª edição de seu livro: “***Psyquiatrie: Ein Lehrbuch fur Studierende und Artze***”, denominou este caso como uma patologia, a Doença de Alzheimer (DA).

Em 1911, Alzheimer descreve um segundo caso, desta vez apresentando “apenas” a presença de placas senis, sem a presença de novos neurofibrilares. A Ciência começava a desvendar esta implacável doença. Passaram-se muitos anos para que os cientistas voltassem a estudar esta estranha patologia.

O desenvolvimento da DA é marcado por uma deterioração gradual ou progressiva da função intelectual, um declínio acentuado da capacidade de realizar atividades do cotidiano e de lidar com as alterações na personalidade e no comportamento, provocando um comprometimento da memória, afazia

(distúrbio da linguagem no qual o paciente deixa de falar), déficits visuais, espaciais (delírios, alucinações e desorientação ambiental) e comprometimento da capacidade de fazer cálculos e abstrações. As alterações da personalidade são um achado freqüente e que indicam em certos casos a terapia a ser administrada ao paciente. Os pacientes se tornam cada vez mais passivos e mais agressivos na demonstração de emoções além de menos espontâneos (ASSAL, 2002; CANINEU, 2005; DINIZ, 2006; SOUZA, 2007; CASTRO, 2008).

Em relação ao tratamento dos pacientes com DA, CANINEU et al. (2008) descrevem que atualmente existem duas categorias de medicamentos para tratar pacientes com demência: os anticolinesterásicos, que tentam repor uma substância chamada Acetilcolina, mediadora da memória; e os antiglutamatérgicos, que diminuem a sobrecarga de cálcio. Ambos interferem na memória e no aprendizado. Podem funcionar muito bem quando associados, ou mesmo separados. Entretanto, verificam-se resultados ainda mais positivos quando combinados às terapias não farmacológicas.

O tartarato de Rivastigmina, apresentado pelo nome comercial de EXELON® é fabricado pelo laboratório farmacêutico Novartis Biociências S.A., e foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em abril de 2000. Este medicamento vem se apresentando como um inibidor eficaz da enzima acetilcolinesterase do tipo carbamato, admitindo-se ainda, mesmo carecendo de maiores estudos, que facilita a neurotransmissão colinérgica pelo atraso na degradação da acetilcolina liberada pelos neurônios colinérgicos funcionalmente intactos.

Sobre os avanços que vêm se buscando para elucidar a DA, notícias do “Congresso Internacional da Doença de Alzheimer” , que reuniu mais de 5000

cientistas de todo o mundo, apontam para muitas conquistas a longo prazo na guerra contra esta doença(COMER, 2008).

FRISONI et al. (2008) citam que nos Estados Unidos há cerca de 60 Centros Acadêmicos que durante os últimos 20 anos desenvolveram procedimentos comuns e estudos clínicos com ensaios multicêntricos.

A ALZHEIMER`S ASSOCIATION, em 2008, apresentou as seguintes questões sobre a Doença de Alzheimer:

- Será uma proteína responsável pelo desenvolvimento de placas e emaranhados?
- Quais os fatores de risco mais rigorosos que podem prever o desenvolvimento da demência?
- Como o estilo de comunicação dos cuidadores pode afetar a qualidade de vida dos indivíduos com Doença de Alzheimer?

Estas e outras questões, abordando as drogas, ensaios à genética, neuroimagem, diagnóstico, questões sociais e comportamentais da Doença de Alzheimer, além de outras formas de demência, foram discutidas na Conferência Internacional sobre a Doença de Alzheimer em Julho de 2008 nos Estados Unidos.

Acredita-se que à medida que novos medicamentos sejam desenvolvidos, a DA possa passar de status de doença incurável para doença crônica manejável, cujo início consiga ser retardado ou manejado. Este é um dos grandes desafios para a busca de novos tratamentos, por isso questiona-se qual o foco das pesquisas:

- Prevenir o surgimento da doença?
- Retardar as suas conseqüências?
- Curar a demência do tipo Doença de Alzheimer?

O tempo de desenvolvimento para drogas que possam modificar as doenças deve ser reduzido, e a interação entre indústria e academia é útil a esse respeito (IVINSON et al., 2008).

Ainda sobre a introdução de novas drogas, FILLIT (2008) afirma que nos últimos 30 anos houve enorme progresso na pesquisas, e mais de 100 drogas foram submetidas a ensaios clínicos.

Posteriormente neste trabalho, há um breve comentário sobre estas perspectivas, as quais giram em torno de algumas hipóteses, não estando somente ligada à teoria colinérgica, uma das mais importantes e que atualmente vem sendo utilizada para explicar a patologia.

1.1 Classificação das Demências e seus aspectos clínicos.

A causa mais comum de demência hoje em idosos é a do tipo conhecida como Doença de Alzheimer (DA) tratando-se de uma patologia neurodegenerativa que afeta mais de 10 milhões de pessoas adultas mundialmente (CUMMINGS, 2004).

O termo demência descreve várias desordens neurovegetativas relacionadas à cognição, incluindo a DA demência vascular e outras (SWANSON, 2007).

Demência é uma das mais incapacitantes doenças que afligem os idosos, com escalonamento emocional e impacto econômico importante (NAGARAJA E SRIKANTH, 2005).

A demência é uma doença por definição, e, ao contrário do que muitos pensam, não está necessariamente associada ao envelhecimento normal, embora GORDILHO et al. (2000) afirmem que a demência, junto com a incontinência urinária, instabilidade postural e quedas, delírio e depressão, constituam-se nos “*pilares*” da geriatria.

A afirmativa acima certamente pode ser confirmada nos dias atuais, e dentro de poucos anos a DA se tornará uma das patologias de maior prevalência em indivíduos com mais de 60 anos de idade em todo mundo.

Além da perda de memória, a DA leva a um declínio na capacidade do indivíduo realizar suas atividades de vida diária, inclusive com mudanças de personalidade e do comportamento, com eventual morte.

Caracteriza-se pelo início gradual de sintomas cognitivos e um declínio progressivo em áreas múltiplas de funcionamento (CANINEU, 2005).

Além das conseqüências acima citadas, a DA reduz a capacidade intelectual do indivíduo afetado.

Parte significativa dos idosos apresenta problemas de memória, os quais em muitas ocasiões são decorrentes do próprio avanço da idade, mas em boa parte das situações pode ser devido à demência do tipo Alzheimer.

Nervosismo, tensão e depressão caracterizam o diagnóstico de demência (ALMEIDA, 1999).

No curso da demência, transtornos comportamentais não-cognitivos são altamente prevalentes. Esses Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência (SPCD) são mais importantes no dia-a-dia quando comparados aos déficits cognitivos, tanto para o paciente quanto para o cuidador, no que se refere à angústia e incapacitação causadas. Os SPCD freqüentemente levam à institucionalização (TAMAI, 2002).

Sendo a demência a principal característica de um paciente com Doença de Alzheimer, os transtornos não cognitivos comportamentais tornam-se também importantes quanto à possível institucionalização dos pacientes, pois não somente a cognição é levada em consideração no tratamento.

De acordo com CARVALHO (2000) e WANNMACHER (2005), as demências podem ser reversíveis ou irreversíveis, apresentando-se da seguinte forma:

Demências Reversíveis:

- Psiquiátricas: Depressão e Síndrome de Ganser;
- Tóxicas: Causadas por Medicamentos (sedativos, benzodiazepínicos, outros), Álcool e por Intoxicação (metais e solventes);
- Metabólicas: Azotemia, hiponatremia, encefalopatia hepática, Síndrome de Cushing, Doença de Wilson e porfiria intermitente aguda;
- Anemia;
- Desordens do Sistema Nervoso Central (acidente vascular cerebral, traumatismo crânio-encefálico), infecção pelo HIV, outras infecções (Neurosífilis, Meningite Crônica), Neoplasmas, esclerose múltipla entre outras.

WEINER & GRAY (1996) afirmam que reversível não significa totalmente reversível. Pode-se concluir, portanto, que algumas das demências acima apresentam dificuldade de tratamento o que pode torná-las de difícil manejo.

Avaliar patologias como Meningite crônica, anemias, esclerose múltipla, dentre outras, é algo que ultrapassa apenas o enfoque neurológico.

Demências Irreversíveis: São várias, sendo a mais comum a do tipo Doença de Alzheimer e Doença Cerebrovascular (“Demência Vascular”).

Outros tipos de demências irreversíveis incluem:

- Demências dos Corpos de Lewy;
- Doença de Parkinson;
- Doença de Pick
- Doença de Huntington

Pacientes com demência do tipo Doença de Alzheimer e pacientes com Doença de Parkinson apresentam perfis de metabolização cerebral distintos. Os achados em pesquisas feitas até o momento sugerem que a comparação de perfis cerebrais através das demências fornece direcionamento útil para estudos futuros (GRIFFITH et al., 2008).

A doença de Huntington é caracterizada por uma tríade de sintomas, incluindo distúrbios motores, perturbação, alterações na cognição e funcionalidades, além de problemas psiquiátricos (PAULSEN et al., 2001).

Alguns destes sintomas estão presentes também na DA, tais como: agitação, ansiedade, irritabilidade, mas são doenças com cursos diferentes. Demência com corpos de Lewy e Doença de Parkinson são formas comuns de demência que afetam substancialmente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. O curso destas patologias inclui sintomas motores, cognitivos, de atenção e psiquiátricos, fazendo destas formas de demência algo desafiador em termos da qualidade de vida dos pacientes, envolvendo os cuidados adequados, a necessidade de admissão para centros de vivência e os custos de saúde relacionados (LIPPA et al., 2007).

NITRINI (1999) afirma que a DA transformou-se, dos anos 70 para cá, de relativamente rara, para uma das demências mais freqüentes e que mais

preocupação tem despertado na população. Afirmar ainda, que duas são as causas para que isso ocorra: envelhecimento da população e a extensão do conceito da Doença de Alzheimer.

A prevalência da mortalidade da Doença de Alzheimer a posiciona como a quarta ou quinta causa mais comum de morte nos Estados Unidos, isso dentro um total de 263 causas (KATZMAN, 2008).

A DA, outrora vulgarmente chamada de “caduquice” ou “esclerose”, afeta em geral as capacidades inerentes ao ser humano, dentre as quais a mais importante, a do indivíduo cuidar de si próprio, causando dependência de cuidados dos entes mais próximos ou cuidadores contratados para tal.

O viés ligado ao avanço da expectativa de vida das pessoas de uma forma geral é o da detecção e reconhecimento de doenças até então desconhecidas e consideradas pouco comuns, sendo isto em decorrência do avanço das ciências como um todo.

Tal afirmativa sustenta-se pelo fato de que quanto mais a ciência encontra formas de preservação da vida, busca da longevidade, diagnósticos precisos para doenças há pouco sem perspectivas de cura, alimentos modificados, dentre outros, será comum as patologias ligadas ao envelhecimento, se manifestarem de forma mais prevalente.

A Doença de Alzheimer se enquadra neste cenário, já que possui a idade ainda como principal fator de inclusão, e vem sendo cada vez mais popularizada após os aumentos registrados na expectativa de vida das pessoas, principalmente em países industrializados, onde os acessos à informação cultura e saúde possuem maior amplitude e significância.

A Doença de Alzheimer representa cerca da metade dos casos de demência em idosos, sendo a idade considerada como um dos principais fatores de risco.

Sua prevalência passa de 0,7% aos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005).

ALMEIDA (2005) afirma que em 2030 existirão no mundo 63 milhões de pessoas com demência. Um número de grande relevância para os sistemas de saúde mundiais.

DANILOW et al. (2007) estimam que em 2020, 13% da população brasileira será de idosos.

Um estudo feito em 2005, estimou que em 1970 os idosos constituíam 3,1% da população brasileira, em 1995 este número subiu para 4,9%. Calcula-se que será de 18,4% em 2050 (WANNMACHER, 2005).

Quando foi realizado o último censo populacional no Brasil, existiam no país naquele ano 8.182.035 de indivíduos com idade entre 60 e 69 anos e 6.353.994 com mais de 70 anos de idade (CENSO 2000).

Conclui-se, portanto, que há 9 anos já falávamos de uma população de cidadãos com mais de 60 anos de idade, estimada em quase 15 milhões de idosos.

PACHECO (2004) afirma que no Brasil a rapidez do envelhecimento é notável, podendo-se dizer que o Brasil já não é mais um país de jovens.

Estima-se, segundo a OMS, que até o ano de 2025, a população idosa no Brasil crescerá 16 vezes, contra cinco vezes da população total. Isto classificará o Brasil como a sexta população do mundo em idosos,

correspondendo a 32 milhões de pessoas com 60 anos ou mais (ESTEVEES, 1998).

O Brasil enfrenta no momento um crescente aumento da quantidade de pessoas idosas, modificando sua pirâmide populacional (SANTOS, 2006).

O envelhecimento necessita ser compreendido de modo interdisciplinar, precisa ser percebido no próprio ser humano em uma questão ecológica, considerando questões como gênero, geração, classe social e etnia (TIER et al., 2008).

De uma forma didática e resumida, podemos descrever a evolução da demência do tipo Doença de Alzheimer da seguinte forma:

- 1) Dificuldade para lembrar-se de fatos recentes e nomes de pessoas, inclusive do próprio convívio;
- 2) “Desligamento” da realidade: desorientação, confusão e grave distúrbio de memória.

Queixas comuns dos pacientes:

“Eu sempre me esqueço...”.

“Onde mesmo eu deixei...”.

“Não me lembro do número do telefone, do nome de...”.

- 3) O indivíduo perde a capacidade de interpretar as coisas ao seu redor: sentimentos, visão, audição;
- 4) Apresenta dificuldades para alimentar-se, vestir-se e tomar banho;

- 5) Apresenta dificuldades para escolher trajes apropriados, usar telefone, dirigir automóvel, etc.;
- 6) Sintomas associados à dificuldade de reter a urina e fezes;
- 7) Comportamento alterado: depressão, agitação, etc.

À medida que a população continuar a envelhecer, a prevalência da Doença de Alzheimer vai aumentar. Mesmo com novos agentes terapêuticos sendo desenvolvidos, os serviços de Saúde Mental precisam acompanhar o envelhecimento da população (GALVIN et al., 2008).

1.2 Conceitos, Diagnóstico e Aspectos Neurocognitivos da Doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa complexa com grandes características histológicas, incluindo placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares, e uma variedade de déficits neuroquímicos que afetam os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos (CUMMINGS, 2000).

Trata-se de uma progressiva desordem demencial que pode vir a ser detectada clinicamente somente em sua fase final. Um diagnóstico definitivo baseado em informações clínicas é muito difícil (BRAAK et al., 1999).

A ALZHEIMER'S SOCIETY publicou em 2007 algumas informações importantes e que muitas contribuições trouxeram para a compreensão da DA:

- A prevalência da demência aumenta com o avançar da idade, entre os 30 e 95 anos,
- A DA corresponde a aproximadamente 62% de todas as demências, sendo mais prevalente nas mulheres (67%) do que nos homens (55%).

K. ZIEGLER-GRAHAM et al. (2008) afirmam em trabalho realizado sobre a prevalência da Doença de Alzheimer em diversos países do mundo (Estados Unidos, Canadá e Europa), que o risco de DA cresce exponencialmente com a idade, duplicando aproximadamente 5 ou 6 anos depois. Embora as formas das curvas de incidência sejam semelhantes, existe uma considerável variação na incidência absoluta das taxas em todo o mundo.

Atualmente, existem dados epidemiológicos limitados para idades mais avançadas, e mais estudos são necessários para definir com precisão a incidência para idades acima da curva dos 90 anos.

A Etiologia da Doença de Alzheimer é definida em termos biomédicos, ocorrendo três principais mudanças orgânicas a nível cerebral:

- Formação de placas amilóides;
- Formação de emaranhados neurofibrilares;
- Prejuízo do Sistema Colinérgico e outros sistemas neurotransmissores.

Existem três sistemas mais usados para classificação da Doença de Alzheimer.

- Classificação Estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à Saúde (CID-10) (WHO, 2007);
- Manual Diagnóstico e de Estatística de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV-TR) (APA, 1994);
- Critérios desenvolvidos pelo Instituto Nacional das Doenças Neurológicas dos Estados Unidos (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN et al., 1984).

A tabela 1 abaixo mostra os critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer de acordo com CID-10, DSM-IV-TR, NINCDS-ADRDA. *

Fonte: SUNDERLAND et al., 2006.

	CID-10	DSM-IV-TR	NINCDS-ADRDA
Idade	Precoce (abaixo dos 65 anos), tardio (acima dos 65 anos)	Precoce (65 anos e abaixo) e tardio (após os 65 anos)	Entre 40 e 90 anos, com mais frequência após 65 anos
Curso da Doença	Início gradual e declínio cognitivo contínuo	Início gradual e declínio cognitivo contínuo	Deterioração progressiva da memória e de outras funções cognitivas
Duração	Presença dos sintomas por pelo menos 6 meses	Não requerido	Não requerido
Comprometimento Cognitivo	Declínio da memória e de outras habilidades cognitivas	Vários déficits cognitivos: memória, afasia, apraxia, agnosia, distúrbios nas funções executivas	Déficits de dois ou mais danos cognitivos
Danos nas Atividades de Vida Diária	Danos nas atividades de vida diária, tais como, lavar, vestir, comer e higiene pessoal	Danos das funções ocupacionais atribuídos aos déficits cognitivos	Não é claro, apenas com o auxílio do diagnóstico DA provável

Consciência	Ausência de perturbação da consciência	Não ocorrem apenas em associação com <i>delirium</i>	Não apresenta
Critérios de Exclusão	Não há evidência de história, exame físico, ou investigações especiais para qualquer outra causa de demência, álcool ou uso de drogas	Exclusão de outras condições do SNC, causando déficits progressivos na memória e cognição.	Crises epiléticas ou convulsões nos estágios iniciais da doença

* Nota: CID-10, Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; DSM-IV-TR, Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana; NINCDS-ADRDA, Critérios desenvolvidos pelo Instituto Nacional das Doenças Neurológicas dos Estados Unidos;

Ao longo do curso evolutivo, diferentes mecanismos de neurodegeneração preponderam nas distintas regiões cerebrais acometidas, de acordo com a idade do paciente e dos fatores de risco presentes.

As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na DA.

As alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo b-amilóide.

Os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau. Estas

alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória (CUMMINGS, 2005, 2008).

A proteína Tau tem a função de estabilizar os microtúbulos dos axônios; estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contatos interneurônicos (MAGNANI et al. 2007).

Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos. Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos b-amiloide e seu respectivo acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas (KANAPP, 1994 e NARAHASHI, 2004).

Portanto, paralelamente à progressão do processo patogênico, ocorre conversão do comprometimento cognitivo leve para os estágios iniciais da demência. Na demência moderada e avançada, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgico, serotoninérgico e glutamatérgico. Essa heterogeneidade biológica correlaciona-se com o tipo e a intensidade das manifestações psíquicas e cognitivas (KANAPP, 1994 e NARAHASHI, 2004).

Portanto, a DA cursa com redução da função colinérgica central, principalmente em áreas límbicas e temporo-parietais. Observa-se degeneração

das projeções colinérgicas oriundas do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal, bem como redução da atividade da enzima Colina-acetiltransferase, responsável pela síntese de Acetilcolina. Tal disfunção acomete predominantemente o nível pré-sináptico, com relativa preservação da neurotransmissão pós-sináptica (partindo do hipocampo em direção às demais estruturas temporais, límbicas e neocorticais). Esse é o racional da terapêutica com drogas que aumentam a disponibilidade sináptica de acetilcolina como preconizado por FORLENZA et al. (2006).

Ainda nesta linha de pensamento sabemos que a Doença de Alzheimer (DA) é uma mistura de doenças neurodegenerativas. A Doença de Alzheimer pode ser caracterizada patologicamente pela presença de placas-amilóide, emaranhados neurofibrilares e por perda de neurônios, além de uma progressiva perda de capacidade cognitiva (TANG, 1996).

Evidências epidemiológicas apontam para as doenças vasculares, como hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia entre outros, sendo apontadas como um risco ao desenvolvimento da doença. Uma grande quantidade de evidências sugere uma ligação entre o mecanismo do colesterol no metabolismo do cérebro e da formação das placas amilóide para o desenvolvimento da doença.

Do ponto de vista clínico, o colesterol e as estatinas claramente modulam a proteína precursora amilóide (APP) em experimentos de cultura celular e modelos animais. As estatinas não apenas reduzem a síntese do colesterol endógeno, mas também podem exercer outros efeitos como a isoprelinação das proteínas beta amilóides. Através destes efeitos, para estes autores, a estatina

pode modular uma variedade de funções celulares envolvendo tanto colesterol (membrana e conjugados) e isoprenilação (PALOP e MUCKE, 2009).

Embora claramente outros fatores, tais como inflamações vasculares, estresse oxidativo e fatores genéticos, estejam intimamente ligados com a progressão da Doença de Alzheimer, esta revisão incide sobre os resultados da investigação descrevendo o efeito de colesterol e conjugados da membrana e a isoprenilação. Atualmente muitos protocolos clínicos utilizam drogas que tem como principal objetivo, reduzir os níveis de beta amiloide cerebral, decorrentes de um tipo de excitação neuronal. A proposta destas drogas anti beta amiloide seria um complemento à estratégia de tratamento com outras drogas (PALOP e MUCKE, 2009).

Segundo dados recentes, a demência leve ou moderada (Doença de Alzheimer) continua apresentando elevadas taxas de morbidade, além dos enormes custos socioeconômicos e a falta de tratamentos específicos, com isso podemos enfatizar a importância de investigação sobre novas formas de terapias farmacológicas contra a doença de Alzheimer. Entre estas está uma linha de pensamento na estratégia de imunização anti-amiloide que tem demonstrado em testes pré-clínicos bons resultados que podem no futuro delinear o desenho de estudos clínicos (KANAPP, 1994 e NARAHASHI, 2004).

Referindo-se à possibilidade de constatação cada vez mais freqüente da doença, Cortes (2008) relata em pesquisa realizada por 2 anos, com 686 pacientes, alta incidência de institucionalização de pacientes com DA diagnosticada, bem como casos de óbito. Além disso, quase 12% dos pacientes apresentaram rápido declínio cognitivo neste período.

O diagnóstico de comprometimento cognitivo é tarefa complexa e ainda não bem sistematizada na população de idosos. Os quadros leves de comprometimento cognitivo são freqüentes, passando muitas vezes despercebidos, e há necessidade de distinguir (o que muitas vezes é difícil) entre manifestações iniciais de doença e modificações associadas com o processo normal de envelhecimento (ENGELHARDT et al., 1998).

A DA é primariamente uma desordem do neocórtex sendo que o córtex somatossensorial está relativamente preservado. Além disso, é pouco provável que os núcleos talâmicos estejam significativamente afetados na DA (COSTA et al., 2004).

FORSTL (2005) afirma que os sintomas da DA são variados, podendo oscilar de acordo com a progressão da doença. Incluem:

- Problemas de cognição (prejuízo da memória, perda da memória recente, problemas na aquisição de novos conhecimentos, dificuldade no planejamento, julgamento e organização);
- Afastamento do convívio social;
- Depressão;
- Problemas na comunicação;
- Desorientação espacial;
- Prejuízo de tarefas motoras.

O diagnóstico para a Doença de Alzheimer é criterioso, efetuado por uma seqüência de informações baseadas na evolução do quadro clínico do

paciente. Avalia-se a história: quando e onde os eventos se iniciaram, como se dá sua progressão (lenta ou gradual), e finalmente se é estável ou não.

BIDIN e BASTOULY (2004) afirmam que o diagnóstico para a DA é questão de julgamento clínico, obtido a partir de uma história cuidadosa e um exame criterioso do estado mental, devendo-se excluir outras causas que levem à demência.

Além das avaliações comportamentais (questionários) como MEEM, etc. citam:

- Exame de líquido para detecção de proteína amiloide e da proteína Tau pode aumentar a probabilidade diagnóstica, mas não é válido na detecção da doença;
- Tomografia computadorizada também deve estar relacionada com o estado físico e mental, por si só não é conclusiva;
- Eletroencefalograma: pouco colabora no diagnóstico;
- A presença do alelo APOE4 torna muito provável uma demência do tipo DA, mas não também não é suficientemente comprovada ainda como meio de detecção;
- Procura-se excluir outras patologias, sendo assim alguns exames podem cooperar para esta conclusão:
 - o Hemograma completo;
 - o VHS;
 - o Uréia, Creatinina;
 - o Eletrólitos: Cálcio;
 - o Função hepática
 - o Níveis séricos de Vitamina B12;

- o Folato;
- o Função tireoidiana;
- o Sorologia para Sífilis;
- o RX tórax;
- o Tomografia computadorizada sem contraste;

O acúmulo extracelular de A β peptídeo no núcleo da placa senil, o acúmulo intracelular da proteína Tau, a formação dos emaranhados neurofibrilares e os fios no Neuropil, atualmente são considerados como assinaturas morfológicas e moleculares da Doença de Alzheimer, obrigatórias para seu diagnóstico

(BALL et al., 1997).

Algumas pesquisas têm sugerido que a inflamação possa induzir a DA através do peptídeo beta amilóide encontrado nas placas senis, ou pela hiperfosforilação da proteína Tau, pelos emaranhados neurofibrilares, ou decorrentes de componentes da degeneração neuronal (KAMER et al., 2008).

A perda neuronal não pertence ao critério diagnóstico da DA, mas este evento vem sendo considerado um importante componente patológico que deve ser aplicado em modelos de estudo da DA (DUYCKAERTS et al., 2008).

Há estudos que investigam se o RNA poderia ser um marcador para a Doença de Alzheimer.

SPERANÇA et al. (2008) propõem que alterações na expressão do RNA ribossômico podem ocorrer em determinados tecidos na Doença de Alzheimer, mas não é identificável no total de células sanguíneas. Uma significativa redução na função ribossômica tem sido observada em várias áreas corticais

de pacientes com transtorno cognitivo leve na DA, que está associada a uma redução da taxa de síntese de proteínas, diminuição do RNA ribossômico e níveis do RNA transportador, além de aumento da oxidação de RNA.

A Ressonância Magnética de alta resolução detecta mudanças estruturais no cérebro in vivo. Atrofia significativa na formação do hipocampo pode ser demonstrada por meio da ressonância magnética, mesmo em fases de pré Doença de Alzheimer, podendo prever para mais tarde o surgimento da doença com 80% de acurácia (HAMPEL et al., 2008).

Alguns esforços vêm sendo empregados para que a análise dos níveis de peptídeo beta amilóide seja utilizada como biomarcador ou para definição de escala de estágio da doença. A longa faixa de impacto da imunoterapia beta amilóide nas fontes periféricas desta proteína também deve ser considerada (ROHER et al., 2009) .

São muitos os trabalhos que indicam para uma provável relação entre fatores ligados à dieta como precursores de diversas desordens neurológicas, talvez a própria DA.

Apontam para a geração do estresse oxidativo como sendo o principal fator desencadeante, com a possibilidade do envolvimento do Alumínio e de dietas ricas em açúcar e gordura saturada. O Alumínio pode alterar a estrutura lipídica de membranas celulares, afetando o transporte de íons, desta forma alterando a atividade de enzimas dependentes de íons. Além disso, sabe-se que o Alumínio interage com o sistema colinérgico, agindo como uma colinotoxina. Tudo isso dependerá do tempo de exposição e concentração do metal (KAISER, 2008).

Muitas são as hipóteses que relacionam patologias em geral aos fatores ligados à hereditariedade.

Não poderia ser diferente para a Doença de Alzheimer, principalmente porque se trata de uma enfermidade onde muitas dúvidas ainda pairam sobre sua origem e os fatores que podem desencadeá-la.

As suspeitas recaem sobre o “modo de vida” das pessoas, onde alterações em hábitos alimentares, influência de agentes externos, uso de medicamentos, dentre outras, podem produzir alterações na “carga genética” dos indivíduos.

É importante citar que a variação genética pode interferir na ação das drogas no organismo. A ação das drogas não se dá somente pelas propriedades físico-químicas das mesmas, mas também pela atividade das moléculas endógenas (NOGUEIRA et al., 2006).

O fator etnicidade inclui cultura, história, língua, religião e outras várias características (WEINER, 2008).

As complexas interações entre raças, costumes, estilo de vida e fatores ligados ao desenvolvimento, como clima e dietas, requerem estudos da incidência da DA em populações específicas (grupos étnicos e raciais).

Analisando a proposta sugerida no estudo acima, podem ser desenvolvidas várias vertentes, já que muito se questiona sobre o surgimento da DA frente ao estilo de vida.

Alguns poucos fatores podem estar relacionados à etnicidade.

Como exemplo, a perda de engajamento social produz grandes efeitos na habilidade cognitiva, maiores para brancos do que para negros.

Também a ingestão maior de gorduras saturadas produz interferência semelhante na cognição (DILWORTH-ANDERSON et al., 2008).

De acordo com HOENICKA (2005), até o momento, foram identificados 3 genes cujas lesões causam *doença familiar de Alzheimer*:

- APP (cromossomo 21) que codifica a proteína precursora do peptídeo beta amilóide;
- PSEN1 (cromossomo 14) que codifica a presenilina 1;
- PSEN2 (cromossomo 1) que codifica a presenilina 2;

A causa genética da Doença de Alzheimer pode ser determinada com clareza porque o modo de transmissão é compatível com as Leis da herança mendeliana, e através da clonagem posicional tem sido possível detectar o *locus* implicando em um grande percentual de casos.

Estudos multicêntricos sobre a incidência dos padrões de transmissão familiar da DA. demonstram o aumento de sua incidência quando comparados à população em geral. As taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos com DA são da ordem de 40 – 60%, sugerindo forte influência genética sobre a doença, porém não absoluta. Quatro genes são ligados a expressão da DA, dentre eles o cromossomo 21 que carrega o gene que codifica o precursor do beta- amilóide, a proteína amilóide precursora. O gene foi clonado em 1987 após a observação da grande prevalência de DA na população adulta com síndrome de Down, e achados histopatológicos similares à DA nas suas

respectivas necrópsias. A descoberta de mutações no gene da proteína amilóide precursora, em famílias com DA familiar com início precoce (30 - 65 anos), sugere que o excesso de produção beta-amilóide é associado a alguns casos de DA (BIDIN e BASTOULY, 2004).

O risco genético para Doença de Alzheimer pode ser confirmado através da susceptibilidade do polimorfismo da Apoliproteína E, onde o alelo 4 aumenta o risco de desenvolvimento tardio do início da doença de Alzheimer. Entretanto não significa um preditor da doença, ou por mutações dominantes autossômicas, a qual quase inevitavelmente resulta no início precoce de DA (CASSIDY et al.. 2008).

A Apoliproteína E está localizada no cromossomo 19, trata-se de uma proteína sintetizada por astrócitos e tem um importante papel no metabolismo do colesterol.

No cérebro a APOE se liga ao colesterol no espaço extracelular e é então incorporada na membrana celular e às estruturas de mielina. O metabolismo do colesterol contribui para um mecanismo de sinaptogênese, e a APOE poderia ter um papel especial na reparação do tecido nervoso lesionado (HAN e BONDI, 2008).

Algumas correntes defendidas por pesquisadores apontam que o hábito da leitura deva ser estimulado para os indivíduos que fazem parte do grupo de inclusão da DA, já que a intelectualidade “promovida” pela leitura poderia servir como uma espécie de proteção contra o surgimento da doença. Não existem estudos conclusivos sobre a hipótese.

Do ponto de vista sócio-econômico, supõe-se que deficiências alimentares possam contribuir para o avanço da DA.

Seria correto afirmar que em países onde a distribuição de renda seja desigual, com parcela importante da população se alimentando inadequadamente, exista uma maior prevalência da Doença de Alzheimer. Entretanto não existem pesquisas que possam atestar essa hipótese, até mesmo porque ainda não se sabe que nutrientes estejam imperativamente envolvidos na epidemiologia da doença, se é que estão.

KARLAWISH et al. (2008) apontam resultados de uma pesquisa onde sugerem em seus resultados morbidades não relacionadas a DA, tais como osteoartrite e depressão.

K. ZIEGLER-GRAHAM et al. (2008) discorrem sobre a possível relação entre a prevalência da Doença de Alzheimer e fatores como pobreza, cultura, costumes, história, religião; afirmam que talvez a mais importante consideração seja a de que alguns grupos raciais/étnicos estudados são constituídos de pessoas que vivem em pobreza, e como consequência, tem pouca educação, pouco acesso à informação e cuidados médicos precários, com pequena probabilidade de serem incluídos na investigação médica (WEINER, 2008).

1.3 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO TARTARATO DE RIVASTIGMINA E OUTRAS DROGAS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.

1.3.1 Hipótese Colinérgica e a Neurotransmissão

A neurotransmissão é um processo dinâmico, sustentado por um ciclo permanente de liberação de neurotransmissores, havendo a liberação de mais de um neurotransmissor em resposta à estimulação. O ATP é liberado juntamente com a ACh, sendo inativado na fenda sináptica pela enzima AChE (KAISER, 2008).

O sistema colinérgico origina-se no prosencéfalo e se projeta difusamente para o córtex cerebral. Na DA, há uma perda acentuada de neurônios no núcleo do prosencéfalo basal, que geralmente excede 75% do total da população de neurônios no momento da autópsia.

A morte de neurônios colinérgicos conduz a reduções da enzima Colina acetiltransferase no hipocampo e córtex temporal. Há também em toda a parte perda de AChE no cérebro dos pacientes com DA (LANCTÔT et al., 2003).

Uma das estratégias terapêuticas que visam melhorar as condições clínicas do paciente com doença de Alzheimer, visa restaurar a neurotransmissão colinérgica nas partes do cérebro com o uso de inibidores da colinesterase, com objetivo de atrasar a degradação da acetilcolina liberada nas fissuras sinápticas (BIRKS e COLBAS, 2000).

A Acetilcolina (ACh) foi identificada por Henry Hallet Dale em 1914, trata-se de uma amina, assim como a Dopamina, Adrenalina, Histamina e a Serotonina.

Reconhecida como um neurotransmissor sintetizado pela célula transmissora ou pré-sináptica, ela é armazenada em vesículas sinápticas até que um potencial de ação leve a uma despolarização da membrana plasmática das células pré-sinápticas. Isto resulta na entrada de Cálcio seguida pela fusão de vesículas sinápticas com a membrana plasmática.

Em seguida, a Acetilcolina é liberada na fenda sináptica e se difunde até o receptor, a célula pós-sináptica, que pode atuar como um canal catiônico.

O receptor sofre uma mudança conformacional logo após se ligar à Acetilcolina. Esta mudança na estrutura tridimensional resulta em uma entrada de Sódio, que despolariza a membrana plasmática na célula pós-sináptica. Tem início um potencial de ação. É necessário que a Acetilcolina seja removida da fenda sináptica antes que a sinapse seja capaz de responder a outro sinal. Isto requer a ação da Acetilcolinesterase, que catalisa a reação abaixo:

- $\text{Acetilcolina} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{colina} + \text{acetato}$
- A colina é absorvida pelas células pré-sinápticas e usada na síntese de mais acetilcolina. O acetato é transportado para outros tecidos e metabolizado.

A baixa disponibilidade de Acetilcolina na transmissão nervosa, precisamente na fenda sináptica, pode estar relacionada aos sintomas desencadeados pela DA, por isso, acredita-se que inibindo a enzima que catalisa a hidrólise da ACh para Colina e Acetato, possa ser possível impedir tais manifestações características do Sistema Colinérgico.

- A enzima colina acetiltransferase age na síntese de Ach, a partir da Colina e da Acetil-CoA.

Os neurônios colinérgicos são aqueles responsáveis pela síntese e liberação de Acetilcolina.

- A Acetilcolinesterase encontrada nas terminações nervosas está ancorada à membrana plasmática através de um glicolípido.

A Acetilcolinesterase está localizada na junção colinérgica e colinoceptiva (não colinérgica) dos neurônios (RINNE et al., 2003).

A degeneração neuronal no prosencéfalo basal, córtex cerebral e outras áreas do cérebro, diminuem a concentração de Acetilcolina e de Acetiltransferase, causando alterações características da doença (BIDIN e BASTOULY, 2004).

Entre um dos possíveis agentes envolvidos no mecanismo fisiopatológico da Doença de Alzheimer, a colinesterase tem um papel de destaque principalmente por ser a enzima responsável pela hidrólise (destruição) da Acetilcolina.

Encontra-se presente nas sinapses (terminações nervosas), servindo como mediadora química da transmissão de impulsos nervosos através de fibras pré-ganglionares parassimpáticos e pós-ganglionares simpáticas. A Acetilcolina, quando em excesso, é prejudicial. Para evitar isso, a colinesterase sangüínea quebra a acetilcolina quase instantaneamente, inativando-a, à medida que ela vai sendo elaborada. Essa reação química dá origem à colina e ao ácido acético, ambos inofensivos para o organismo. Existem dois tipos de colinesterases: Acetilcolinesterase ou Colinesterase verdadeira (eritrocitária)

existente nas hemácias, no tecido nervoso e nos músculos estriados, sendo esta a de maior importância na destruição da acetilcolina; e a pseudocolinesterase ou inespecífica, presente em quase todos os tecidos, principalmente no fígado, no plasma, pâncreas e no intestino delgado, estando em menor concentração no sistema nervoso central e periférico. A pseudocolinesterase encontrada no soro diminui antes daquela encontrada nas hemácias, sendo, portanto, indicador biológico da exposição a inseticidas organofosforados (KANAPP, 1994 e NARAHASHI, 2004).

Há 02 colinesterases no Sistema Nervoso Central, a Acetilcolinesterase e a Butirilcolinesterase, sendo esta última também encontrada no fígado e no plasma (CUMMINGS, 2000).

A Acetilcolinesterase (AChE) e a Butirilcolinesterase (BuChE) são esterases do tipo B. A AChE é responsável pela hidrólise rápida e efetiva do neurotransmissor acetilcolina. Esta enzima participa do processo de transmissão do impulso nervoso nas fendas sinápticas. Sua atividade decompõe as moléculas de Acetilcolina que são liberadas no momento da estimulação nervosa nas junções neuromusculares, nas sinapses das fibras pré-ganglionares simpáticas e parassimpáticas, nas sinapses dos terminais das fibras nervosas pós-ganglionares parassimpáticas e nas sinapses do sistema nervoso central. A inibição da AChE produz acúmulo de acetilcolina nas sinapses (MARRS, 1993).

Os receptores de ACh, conhecidos como Colinoreceptores (mAChR) são canais de cátions controlado por ligantes, composto por quatro unidades subpeptídicas dispostas na forma [(a₂)(b)(g)(d)].

Duas classes principais de receptores de ACh foram identificadas com base em sua reatividade ao alcalóide *muscarina*, encontrada no cogumelo, e à nicotina, respectivamente, os receptores muscarínicos e os receptores nicotínicos. Ambas as classes de receptores são abundantes no cérebro humano.

Os receptores nicotínicos ainda são divididos conforme os locais onde são encontrados nas junções neuromusculares e aqueles encontrados nas sinapses neuronais.

Existem dois tipos de receptores pós-sinápticos: os ionotrópicos, localizados em um canal iônico como comporta, e os *metabotrópicos*, que não são canais iônicos. A formação do complexo neurotransmissor-receptor, inicia reações bioquímicas que culminam com a abertura indireta dos canais iônicos. Neste caso, o receptor pós-sináptico ativa a proteína G, que por sua vez aciona outra proteína efetuidora, que vai mudar a conformação de um canal iônico ou uma enzima-chave que modifica o metabolismo do neurônio pós-sináptico.

Estudo piloto mostra que pacientes em tratamento colinérgico tem melhor preservação do receptor tipo M1, quando comparado a um placebo, sendo assim, é sugerido um possível papel de neuroproteção para tratamento colinérgico na Doença de Alzheimer (KEMP et al., 2003).

Foram identificados cinco tipo de receptores muscarínicos, dentre os quais o M1, que se encontra na membrana pós-sináptica (BODICK et al., 1997).

1.3.2. Farmacoterapia: Inibidores de Acetilcolinesterase e Antagonista do Receptor de Glutamato.

Nos últimos anos, as pesquisas científicas realizadas com o objetivo de buscar avanços no tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer obtiveram importante avanço.

O diagnóstico pode ser feito já na fase inicial da doença, e as terapias com anticolinesterásicos e antagonistas não-competitivos dos receptores NMDA trouxeram melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Poucas drogas podem melhorar os sintomas de pacientes com Doença de Alzheimer. Os inibidores da colinesterase podem inicialmente apresentar melhora moderada dos sintomas de pacientes com Doença de Alzheimer, seja no estágio leve ou moderado (FARLOW MR e CUMMINGS, 2007).

Os inibidores da Colinesterase, Tacrina, Donepezil, Rivastigmina e Galantamina, foram as primeiras drogas aprovadas e amplamente prescritas para o tratamento da Doença de Alzheimer (SELTZER, 2007).

Os IACHes e a Memantina (antagonista do Receptor de Glutamato) são drogas aprovadas para pacientes com DA (CUMMINGS et al., 2008).

Há um notável número de pacientes, sob cuidados paliativos, notificados com diagnóstico de demência, que têm prescritas drogas da categoria IACHes ou uma terapia com receptor antagonista de NMDA (Memantina). Estudos são necessários para melhor definir o papel destes agentes, bem como o impacto

da descontinuação destes medicamentos em pessoas no estágio final de demência (WESCHULES et al., 2007).

O tratamento da Doença de Alzheimer com IChEs é conhecido por melhorar a performance do domínio da cognição, funcionamento global e atividades da vida diária (FARLOW et al., 2003).

Os inibidores da Colinesterase melhoram a cognição e o comportamento para pacientes com Doença de Alzheimer (LANCTÔT et al., 2003).

Os inibidores das colinesterases são as principais drogas atualmente licenciadas para o tratamento específico da DA. Seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de Acetilcolina, que ocorre através da inibição das suas principais enzimas catalíticas: Acetil e a Butirilcolinesterase. Têm efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência (FORLENZA, 2005).

São representados por diversos agentes (CUMMINGS, 2000):

- Fisostigmina é um Carbamato;
- Tacrina e Velnacrina são Acridinas;
- Donepezil pertence à classe das Piperidinas;
- Rivastigmina e Eptastigmina são Carbamatos;
- Metrifonato é um Organofosfato;
- Galantamina: é um tipo de Alcalóide.

As substâncias acima diferem principalmente no tipo de ligação com a Acetilcolinesterase.

Tacrina, Velnacrina e o Donepezil têm alta afinidade, apresentam inibição não covalente.

O Metrifonato forma uma irreversível ligação covalente com o Substrato enquanto a Tacrina e a Velnacrina são inibidores não-competitivos.

O Donepezil possui propriedades competitivas e não-competitivas, enquanto a Galantamina é um inibidor competitivo

A Rivastigmina possui um mecanismo pseudo-irreversível de inibição, pois na interação da enzima com a Rivastigmina, que ocorre na fenda sináptica, ocorre a formação de um produto de clivagem fenólico com atividade farmacológica mínima e rápida excreção, além de um complexo carbamilado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição competitiva e duradoura, porém reversível.

Com isso, os efeitos inibidores perduram após a eliminação da droga-mãe e seus metabólitos, reduzindo assim os riscos de interações medicamentosas (FORLENZA, 2005).

Em pacientes com demência leve, moderada ou grave devido à Doença de Alzheimer, tratados por períodos de 6 meses e 1 ano, o tratamento com Donepezil, Galantamina ou Rivastigmina na dose recomendada, produziu melhorias na função cognitiva (BIRKS, 2008)

Eficácia

Os IACHes são drogas consideradas *Standard* no tratamento da Doença de Alzheimer (CUMMINGS, 2002).

Estudo realizado por TRINH et al. em 2003, concluiu que os IChEs produzem um modesto impacto no tratamento da DA com melhoria nos resultados neuropsiquiátricos.

CUMMINGS (2006) demonstra que o Donepezil reduz significativamente o INP ao final de 20 semanas de terapia com esta droga.

Os resultados das análises do presente estudo sugeriram uma redução dos sintomas relacionados ao comportamento, particularmente humor e delírios, em pacientes com DA relativamente severa.

Arsenal Farmacoterapêutico.

Rivastigmina:

O Tartarato de Rivastigmina faz parte de uma nova geração de drogas que trouxeram importantes resultados quanto à qualidade de vida dos pacientes com DA. em todo o mundo.

A Rivastigmina é uma das drogas anticolinesterásicas de maior uso e com os resultados mais animadores que se conhece até então.

A Rivastigmina é classificada como um inibidor pseudo-irreversível da Acetilcolinesterase cerebral, composto do tipo carbamato que inibe seletivamente esta enzima. Sendo assim, pela diminuição da degradação da Acetilcolina liberada nas terminações nervosas, melhora a neurotransmissão colinérgica.

É indicada para demência leve a moderadamente severa tipo Doença de Alzheimer, tendo sua síntese realizada pelo Laboratório Farmacêutico

NOVARTIS é protegida sobre a patente: sua fórmula estrutural é representada abaixo:

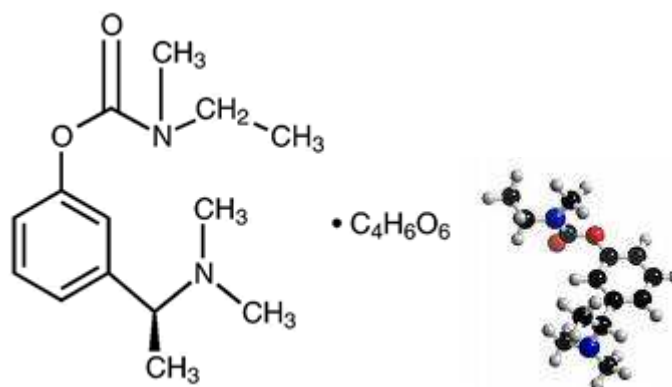


Figura 1: Estrutura da Rivastigmina. (NOVARTIS, 2007)

Estudos com animais de laboratório indicam que a Rivastigmina inibe preferencialmente a Acetilcolinesterase cerebral 16. Além disso, a droga parece atuar de forma adequada no hipocampo e córtex cerebral, que são áreas significativamente comprometidas em pacientes com doença de Alzheimer.

Os dados disponíveis até o momento quanto à eficácia clínica da Rivastigmina ainda são preliminares.

ANAND et al.(1996) relataram os achados referentes a 516 pacientes tratados com o medicamento. Doses entre 6 e 12 mg diários produziram melhora clínica de acordo com o “Clinical Global Impression of Change” (CGIC), e em alguns subtestes cognitivos como a “Substituição de Dígitos por Símbolos”. Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de Rivastigmina foram cefaléia, náusea, tontura e diarreia.

A dose oral eficaz (determinada através de experimentações clínicas controladas) varia de 6,0 a 12,0 mg/dia, devendo ser administrada duas vezes ao dia, junto com as duas principais refeições do dia (almoço e jantar).

A dose inicial recomendada é de 1,5 mg duas vezes ao dia.

Se essa dose for bem tolerada após pelo menos duas semanas de tratamento, poderá ser aumentada para 3,0 mg duas vezes ao dia.

Aumentos subseqüentes para 4,5 mg e 6,0 mg duas vezes ao dia também devem estar baseados na boa tolerabilidade à dose corrente e podem ser considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose. Trata-se de droga altamente lipossolúvel.

Tendo seu uso por via oral anteriormente aprovado e baseado nas doses acima, o laboratório farmacêutico NOVARTIS aprovou junto ao Food And Drug Administration (FDA) a forma transdérmica (patch) da Rivastigmina.

Portanto, deste agosto de 2007 os pacientes com DA provável diagnosticada, têm a sua disposição este novo recurso nas ações de combate ao avanço da Doença de Alzheimer. De maneira diferente da forma oral, a forma transdérmica liberta 4,6 mg ou 9,5 mg de Rivastigmina através da pele ao longo de 24 horas. No caso dos sistemas transdérmicos, a dose inicial corresponde ao sistema de 4,6 mg/24 horas, devendo ser aumentada para o sistema de 9,5 mg/24 h após um intervalo mínimo de quatro semanas, se a dose mais baixa tiver sido bem tolerada. Recomenda-se que os sistemas sejam colados em pele limpa, seca, sem pêlos e intacta nas costas, na zona superior do braço ou no peito e devem ser substituídos de 24 em 24 horas. Não devem ser colocados na pele irritada ou vermelha, na coxa ou no abdômen (barriga), ou em zonas onde possam sofrer fricção devido à roupa apertada. Os sistemas podem ser utilizados durante o banho ou sob clima quente. O tratamento pode ser trocado das cápsulas ou solução oral para os sistemas transdérmicos (NOVARTIS, 2007).

A Rivastigmina tem se mostrado mais eficaz do que o placebo no controle dos sintomas. Nos três estudos em que foi utilizado o Exelon® na forma de cápsulas em doentes com demência de Alzheimer, aqueles que tomaram doses entre 6 e 9 mg por dia, tiveram um aumento médio de 0,2 pontos nos sintomas cognitivos (partindo de um valor de 22,9 pontos no início do estudo). Isto em uma escala onde o valor inferior é indicativo de um melhor desempenho. O resultado acima foi comparado com um aumento de 2,6 pontos (partindo de um valor inicial de 22,5) nos doentes que tomaram placebo.

No que se refere à classificação global do estudo, os doentes que tomaram as cápsulas de Exelon® apresentaram um aumento de 4,1 pontos nos sintomas, comparativamente a um aumento de 4,4 pontos nos doentes que tomaram o placebo. Os sistemas transdérmicos de Exelon foram igualmente mais eficazes do que o placebo na prevenção do agravamento da demência (WINBLAD, 2007).

Por tratar-se de um inibidor da Acetilcolinesterase, produz seus efeitos apoiando-se na hipótese farmacológica chamada de *Déficit Colinérgico*.

Trata-se da terceira droga IChE, tornando-se disponível na Europa em 1997, no Brasil em 1998 (liberada pela ANVISA), e somente no ano 2000 foi aprovada para uso nos Estados Unidos. Essa droga tem uma vantagem adicional, que é a inibição também da butirilcolinesterase (BuChE).

Acredita-se que, à medida que a DA evolui, maior é a participação da BuChE na degradação enzimática da Acetilcolina na fenda sináptica.

Também se entende que a inibição da BuChE possa significar uma diminuição da toxicidade da proteína amiloide nas placas senis (GOMES e KOSZUOSKI, 2005).

A inibição reversível da BuChE no cérebro por análogos da *Cymserina*, pode representar um modelo de tratamento para a Doença de Alzheimer, com ações na aprendizagem, memória, provavelmente mediada por Acetilcolina e menores níveis de beta amiloide (GREIG et al., 2005).

A Rivastigmina é um carbamato que inibe reversivelmente a AChE e a BuChE, mostrando também efeitos favoráveis nas atividades diárias de pacientes com DA leve ou moderada (LANCTÔT et al., 2003) e (GAUTHIER et al., 2007).

A Rivastigmina apresentou efeitos benéficos nas manifestações cognitivas para tratamentos acima de 2 anos em pacientes com diagnóstico de DA, quando comparados com placebo (GROSSBERG et al., 2003).

Trata-se de uma droga bem tolerada e efetiva (ROSLER et al., 1999).

Administrada duas ou três vezes ao dia apresenta significativo benefício cognitivo nas atividades funcionais e desempenho global em pacientes com DA (FELDMAN e LANE, 2007).

Donepezil:

Foi a segunda droga com ação anticolinesterásica a surgir, aprovada pelo FDA em 1996 e pela ANVISA em 2000.

A principal vantagem desta droga é a posologia cômoda de uma tomada única ao dia, porém, por ter meia-vida muito longa, que pode chegar até 73 horas, acaba este diferencial sendo apontado como desvantajoso, por ser usada em paciente idoso (GOMES e KOSZUOSKI, 2005).

Um trabalho conduzido por BOHNEN et al. (2004), demonstrou que o Donepezil induz a inibição de AChE nas regiões corticais. Foi demonstrado que este mecanismo ocorre com um modesto grau de inibição da AChE cortical em indivíduos com DA leve. Este grau de inibição da enzima AChE está relacionado com a redução pouco significativa das ações executivas e funções ligadas à atenção.

Nem todos pacientes com Doença de Alzheimer apresentam melhora na cognição ou em seu comportamento com a terapia de IChEs, entretanto uma revisão da terapia com Donepezil indicou uma proporção de pacientes com DA na qual pôde se observar um significativo aumento na cognição, não inferior a 40% (21%-38%), mesmo com 11%-18% destes tendo recebido placebo e também com aumento registrado (LANCTÔT et al., 2003).

Galantamina:

É a droga mais recente no grupo das IChEs, aprovada pela FDA nos Estados Unidos e pela ANVISA no Brasil em 2001. Trata-se de um alcalóide fenantrênico que inibe a AChE reversivelmente e competitivamente, sendo também um modulador nicotínico (LANCTÔT et al., 2003).

FARLOW (2008) aponta em estudo realizado, que a prevalência de efeitos adversos e mortes foram mais comuns no grupo Galantamina do que no grupo Placebo, entretanto afirma que a segurança e tolerabilidade foi equivalente ou superior a que se reporta nos ensaios para Doença de Alzheimer leve ou moderada quando comparados aos ensaios de outros inibidores da colinesterase em pacientes no estágio severo da doença.

Memantina:

A Memantina trouxe resultados positivos em ensaios de pacientes na fase moderada ou severa da doença (WINBLAD e PORITIS, 1999).

É necessário lembrar que a Memantina não se trata de droga anticolinesterásica.

A Memantina integra uma nova classe de drogas usadas para o tratamento de pacientes com DA. Trata-se um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato, chamado NMDA. Seu uso é recomendado principalmente nos estágios moderado a grave, possui mecanismo de ação que visa restabelecer a transmissão neuronal glutamatérgica em um nível fisiológico e impedir os efeitos dos níveis patologicamente elevados de glutamato sináptico, que podem conduzir à disfunção neuronal (DANYS W et AL, 2000).

Em estudo realizado por CUMMINGS et al. (2007) o tratamento com Memantina reduziu a agitação e a agressão, irritabilidade e também o apetite para pacientes com DA em nível moderado. Nesta mesma pesquisa de campo, os pacientes tratados com a Memantina, quando comparados a um placebo tiveram redução drástica dos Escores de INP.

AARSLAND et al. (2009), afirmam que pacientes com demência com Corpos de Lewy e Doença de Parkinson podem beneficiar-se pelo tratamento com Memantina, a qual na pesquisa realizada foi bem tolerada.

Seus benefícios mais contundentes são produzidos em pacientes com Doença de Alzheimer moderadamente avançada ou avançada (BAYÓN, 2006).

Tacrina:

A Tacrina foi a primeira droga a ser testada e clinicamente usada para tratamento da DA.

Essa droga foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1993 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1994.

O grande inconveniente dessa droga é a complexa posologia de quatro tomadas diárias e a toxicidade hepática, que fez com que ela caísse em desuso a partir do surgimento dos IChEs de gerações mais novas (GOMES e KOSZUOSKI, 2005).

Outras drogas:

Várias drogas vêm sendo estudadas para o tratamento da DA, algumas delas já existentes, outras inovadoras.

No ano de 2006, EUBANKS et. al demonstraram que o *THC* (tetraidrocanabinol) inibe de forma competitiva a AChE e ainda pode diminuir a agregação de beta amiloide. Notavelmente o THC também se mostra consideravelmente mais efetivo como inibidor da deposição de beta amiloide induzida pela AChE que o Donepezil e a Tacrina.

O estudo conclui que THC, Donepezil, Tacrina e seus análogos, promovem um aumento dos níveis de Acetilcolina reduzindo a agregação de beta amiloide.

Uma das drogas que mais tem trazido esperança para o tratamento da DA é o *Dimebon*®.

Trata-se de uma droga usada há alguns anos na Rússia com ação antihistamínica e que passou a ser usada em desordens neurodegenerativas. Demonstrou eficácia em estudos clínicos fase II de DA, e Doença de

Huntington. O mecanismo responsável por esta atividade permanece pouco esclarecido, sugerindo-se que o Dimebon® faça bloqueio de receptores de NMDA ou Canais de Cálcio, e pode interferir na permeabilidade do poro mitocondrial(WU J et al., 2008).

O acúmulo excessivo de beta-amilóide no cérebro caracteriza a doença de Alzheimer. O Dimebon® inibiu efeitos tóxicos da beta-amilóide em cultura de neurônios. Preparações com Dimebon® e Tacrina melhoraram a sobrevivência destes neurônios (LERMONTOVA et al., 2001).

O que chama a atenção nesta droga é que a mesma difere das até então utilizadas, as quais possuem apenas ação sintomática sobre a doença. O Dimebon® pode agir interferindo na evolução da Doença de Alzheimer, retardando-o, além disso, quando comparado à Memantina, mesmo em baixas concentrações, potencializou atividade de receptores AMPA (receptor de Glutamato) em neurônios cerebelares de Purkinje de ratos.

Nos receptores NMDA, a ação de bloqueio pelo Dimebon não foi observada (GRIGOR'ÉV et al., 2003).

Estudos divulgados em 2008, apontam para o uso da *Curcumina*, substância presente em significativas concentrações no “Curry vermelho”, como auxiliar no tratamento de DA. A provável viabilidade se dá, tendo em vista as evidências encontradas em populações da Ásia, as quais relacionam o consumo desta substância a um provável efeito protetor contra a DA, desta forma, procura-se propor uma nova terapêutica, a partir de uma substância chamada *bisdemetoxicurcumina*.

A administração de bisdemetoxicurcumina em células mononucleares de pacientes com DA foi associada como acessória na fagocitose de beta-amilóide e no aumento da expressão de MGAT3 e TLR na maioria dos pacientes.

Nota: MGAT3 e TLR são cruciais para a função dos macrófagos (CASHMAN et al. 2008).

Existem várias abordagens para modular o metabolismo de beta amilóide, as quais tiveram sucesso variável.

Após resultados positivos em ratos, uma vacina experimental com AN-1792 passou para testes em 80 pessoas. No entanto, esta pesquisa teve de ser interrompida após 6% dos participantes desenvolverem meningoencefalite (BURNS, 2008).

O uso de antioxidantes, como as Vitaminas E e C, além do emprego de antiinflamatórios não esteroidais, pode estar relacionado a um menor declínio cognitivo entre idosos. Observou-se que a administração foi especificamente benéfica e ocorreram efeitos nos resultados de MEEM, entretanto não há explicações biológicas plausíveis para estas ações frente à neurodegeneração, estresse oxidativo e inflamação (FOTUHI et al., 2008).

1.4 – CUIDADORES E TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS

A institucionalização de pacientes portadores da DA aumenta à medida em que os diagnósticos se tornam cada vez mais conclusivos, além disso no tratamento desta patologia, são mais imperativas as intervenções não-farmacológicas, envolvendo assim outros profissionais de saúde junto ao paciente e à incessante busca da melhora de seu quadro. Destacam-se neste papel:

- Terapeutas-ocupacionais
- Fisioterapeutas
- Enfermeiros
- Psicólogos
- Nutricionistas clínicos
- Farmacêuticos
- Fonoaudiólogos
- Assistentes Sociais
- Cuidadores com preparo para lidar com a DA

No Brasil, há um tipo de Instituição definida pela Portaria SEAS nº 2874/2000, tratam-se das ILPI's, Instituições de Longa Permanência para Idosos. São especializadas na institucionalização de pacientes portadores de demências.

O funcionamento das ILPI's foi normatizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da Resolução RDC 283/2005, seguindo diretrizes da Política Nacional do Idoso.

A RDC 283 (resolução de Diretoria colegiada) classifica estas instituições de acordo com a complexidade dos cuidados prestados.

As ILPI's são consideradas unidades de saúde de baixa complexidade que desempenham a função de atendimento do idoso desprovido de condições de auto-gestão da vida (DANILOW, 2007).

Na Espanha, 2/3 dos pacientes desta modalidade de instituição de saúde, têm diagnóstico de demência, e o subtratamento desta doença é comum (MONGIL et al., 2008).

A institucionalização pode desencadear doenças, dentre elas a depressão, sendo que a complexidade deste tipo de abrigo proporciona àqueles que cuidam dos pacientes um tipo de abordagem mais global (TIER et al., 2008).

Algumas medidas não-medicamentosas, adotadas em muitas ILP's, com resultados bastante satisfatórios:

- Bom relacionamento entre profissionais de Saúde, familiares e cuidadores envolvidos no atendimento aos pacientes, promovendo um trabalho integrado;
- Orientação e treinamento de cuidadores e familiares para atendimento ao paciente, por meios de programas de educação e apoio;
- Rotinas estabelecidas para o paciente: deambulação, exercícios físicos, atividades sociais e intelectuais, dentro do possível;
- Adequação do ambiente à realidade do estado do paciente;
- Modulação dos estímulos ambientais, pois sua escassez pode levar ao isolamento e seu excesso pode piorar a confusão mental;

- Acompanhamento por terapeutas ocupacionais e/ou fisioterapeutas;
- Intervenções usando abordagem cognitiva e/ou comportamental

(WANNMACHER, 2005).

Idosos institucionalizados têm necessidade de intervenções visando prevenção, proteção, promoção e possível reabilitação da saúde (QUADROS et al., 2008).

As intervenções na população idosa são vistas cada vez mais como fator de prevenção e promoção da saúde nesta faixa da população, a qual cresce cada vez mais. O aumento da expectativa de vida é resultante também desta atenção dada ao idoso.

Entretanto é preciso aliar longevidade à qualidade de vida. Para um paciente portador de algum tipo de demência, como é o caso da Doença de Alzheimer, é imprescindível que seu tratamento lhe proporcione o máximo de segurança e eficiência, de forma que possa realizar suas atividades diárias com acompanhamento de cuidados apropriados.

A DA não pode trazer ao paciente a sensação de final da vida, em meio a outras doenças prevalentes e características desta faixa etária, por isso institucionalizar significa desospitalizar, incrementar as possibilidades de viver melhor para os pacientes acometidos de DA.

Mas é importante deixar claro que nem todas as ILP's atendem às recomendações previstas em lei e protocolizadas pelos profissionais de saúde, por isso nem sempre o resultado obtido será o mesmo nas várias instituições existentes.

PORCU et al. (2002) afirmam que no Brasil os idosos institucionalizados apresentam maiores escores depressivos quando comparados com idosos não institucionalizados.

Depressão em pacientes com demência avançada pode ser uma condição difícil de detectar, especialmente na presença de distúrbio de linguagem e comunicação, ou se as demais funções cognitivas estiverem gravemente acometidas (FORLENZA, 2000).

A depressão é um dos grandes desafios para os pacientes com Doença de Alzheimer internados nestas instituições, por isso a diversidade de ações empreendidas nesta “estada” devem ser do maior âmbito terapêutico possível.

As capacidades funcionais podem não sofrer danos tão expressivos. Dividem-se em atividades de vida diária (AVD's), atividades instrumentais de vida diária (AIVD's) ou extensão das atividades de vida diária (EAVD's). Como AVD's destacam-se comer, vestir-se, tomar banho; AIVD's ou EAVD's são atividades que denotam independência, como preparar uma refeição, tomar um medicamento e realizar atividades caseiras e financeiras (DIAS et al., 2007).

O tratamento de pacientes acometidos da DA exige dos cuidadores, sejam estes familiares ou não, uma dedicação quase que exclusiva, a tal ponto que em certas situações o atendimento do médico abrange também os cuidadores.

A carga de responsabilidade destes cuidadores é enorme, pois eles devem administrar os medicamentos nos horários preconizados, além dos cuidados específicos de cada tipo de paciente dada o estágio alcançado pela doença.

No restante do dia, os afazeres destes cuidadores poderão incluir atividades básicas dos pacientes como vestir-se, alimentar-se, tomar banho, fazer suas necessidades básicas, dentre outras, chegando a 70% dos cuidados (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2006).

Existe uma grande discussão sobre a definição do cuidador, podendo ser considerado um membro da família que presta cuidados ao paciente, ou mesmo o indivíduo que reside com o paciente e que atua no cuidado por mais de seis meses, ou mesmo aquele responsável por prover ou coordenar recursos requeridos pelo paciente (GARRIDO e ALMEIDA, 1999).

No complexo sistema da doença de Alzheimer, familiares cuidadores podem ser visualizados como co-clientes, assim como co-trabalhadores. Enquanto co-clientes requerem por parte da enfermeira, atenção, cuidado e suporte profissional, pois estão sujeitos a um significativo estresse tanto psicológico quanto físico, tendo sua qualidade de vida bastante alterada (PELZER, 2002).

CASTELLÓN e FERRER (2004) destacam algumas habilidades e atitudes que deve possuir um cuidador deste tipo de enfermo, o paciente com demência do tipo DA.

Abaixo seguem algumas importantes:

- Atitude de empatia, paciência, amabilidade, carinho;
- Entender as causas e os significados do comportamento;
- Atitudes pausadas e sem pressa;
- Personalidade flexível no trato com o paciente;
- Adaptabilidade e capacidade de aceitar as mudanças diárias do paciente;

- Manter expectativas realistas sobre as capacidades;
- Relativa tolerância para condutas problemáticas que podem se tornar repetitivas;
- Compromisso de manter envolvido o paciente com atividades cotidianas;
- Fomentar o sentimento de individualismo no paciente;
- Desenvolver e manter uma estrutura de apoio emocional;
- Capacidade de análise e detecção de fatores desencadeantes de transtornos e incidentes;

Trabalho realizado demonstra que pessoas tratadas em centros tendo os cuidados à sua volta, pode reduzir o consumo de antipsicóticos em pessoas com demência, mas o mesmo estudo também aponta significativo aumento da agitação (BALLARD e AARSLAND, 2009).

A complexidade e a variedade de medicamentos administrados exigem atenção máxima, pois na faixa etária a qual a DA se apresenta como mais prevalente, é comum os pacientes fazerem uso de outros tipos de medicamentos, tais como: antihipertensivos, antilipêmicos, antidiabéticos, psicotrópicos, dentre outros.

Não existe comprovação científica sobre a relação entre outras doenças e a DA tais como hipertensão, diabetes e dislipidemias.

Com a apresentação deste Cenário, evidencia-se como extremamente útil, uma forma farmacêutica capaz de otimizar a administração diária de uma das drogas mais utilizadas no tratamento de DA nos estágios inicial e moderado, a Rivastigmina.

Os cuidadores de pacientes com Doença de Alzheimer preferem o uso do patch de Rivastigmina (adesivo transdérmico) ao uso das cápsulas. Esta preferência pode resultar em aumento da adesão ao tratamento, bem como aumentar os benefícios clínicos da terapia (WINBLAD et al., 2007).

Demonstraram-se satisfeitos com esta forma facilitada de oferecer o medicamento ao paciente, e algumas razões foram destacadas na pesquisa:

- Facilidade na aplicação;
- Instruções fáceis de serem seguidas;
- Facilidade na administração;
- Pouca interferência na vida diária.

Os familiares de um paciente com DA ficam vulneráveis ao surgimento de um estresse crônico, tendo em vista as manifestações físicas, psíquicas e sociais que estão envolvidas no cuidado. Torna-se uma relação bastante complicada, principalmente pelo comprometimento cognitivo que interfere decisivamente nas atividades de vida diária (AVDS).

Tendo em vista a evolução do quadro clínico do paciente e o desgaste do cuidador, é vital a presença de um profissional especializado para tal, devendo-se estabelecer estratégia adequadas a cada paciente e o nível (estágio) da patologia.

Um familiar que assume a condição de cuidador pode sofrer abalos psicológicos conseqüentes do estresse provocado pelo cuidado. Da mesma forma que um cuidador deve ter todo o preparo para tal.

As intervenções não-farmacológicas são consideradas ferramentas extremamente importantes no tratamento, devendo estar associadas às ações farmacológicas (farmacoterapia).

1.5 - FARMACOECONOMIA

No ano fiscal de 2007-2008, a Associação de Alzheimer (Estados Unidos), financiou mais de US\$ 26 milhões em iniciativas de investigação, o maior montante anual da Associação, em 26 anos de história de investigação e financiamento de Alzheimer. Esta associação proporciona financiamento para investigação mais do que outra empresa privada, mesmo sendo uma organização sem fins lucrativos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2008).

A Farmacoeconomia é um termo relativamente recente que se refere à aplicação da economia ao estudo dos medicamentos (TONON et al., 2008).

As primeiras abordagens sobre este tema surgiram há pouco tempo atrás, tendo sido iniciadas nos países considerados “desenvolvidos”.

Boa parte dos profissionais que atuam na área de saúde desconhece os custos que envolvem as suas atividades e o impacto causado na vida dos pacientes.

Os estudos farmacoeconômicos abrangem a identificação, o cálculo e a comparação dos custos, riscos e desfechos (clínicos, econômicos e humanísticos) de programas serviços ou terapias e a determinação de alternativas que produzem os melhores resultados diante dos recursos utilizados (BASKIN, 1998).

A demência conhecida como Doença de Alzheimer tem como característica marcante o fato de que a maioria dos pacientes é tratada em seus próprios domicílios, desta forma, mesmo a economia da família sofre alterações.

Veras (2007) observa que os gastos com o tratamento da DA pode chegar a 66% da renda familiar.

Os gastos que uma família empenha para tratar um idoso com algum tipo de demência são bastante significantes, seja pelo valor de referência das drogas específicas em uso, bem como pelo custo do tratamento que compreende o suporte e cuidadores.

Veras (2007) afirma que síndromes demenciais podem ser revertidas com tratamento adequado, entretanto quando existe um processo degenerativo, a intervenção medicamentosa apresentará limites quanto à sua eficácia.

Outro custo indireto atribuído ao tratamento da doença diz respeito ao fato de que o cuidador, muitas vezes, necessita desligar-se de suas atividades profissionais para exclusivamente dedicar-se ao doente.

Estudo de HUXT et al. (1998) mensura os gastos para estágios iniciais da doença em US\$ 9.451,00, na fase intermediária US\$ 25.723,00 e no estágio avançado US\$ 36.794,00. Neste mesmo trabalho, afirmam que os custos sociais referente aos cuidados de pacientes com DA crescem significativamente com a evolução da gravidade da doença e a institucionalização é o maior componente destes custos.

Pacientes com doença de Alzheimer geralmente apresentam maiores custos na atenção à Saúde e maior risco de resultados adversos graves quando comparados a um grupo que não possua a DA (FRYTAK et al., 2008).

Projeta-se que os gastos para tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer e com a demência tipo Doença de Parkinson irão duplicar nos próximos 8 anos. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2007)

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Confirmar a ação biológica e neurocognitiva da administração do Tartarato de Rivastigmina, nas formas oral e transdérmica, em indivíduos com demência do tipo Doença de Alzheimer, na busca de um possível indicador para o acompanhamento clínico, através dos resultados bioquímicos e das avaliações comportamentais para o uso racional deste medicamento.

2.2. Objetivos específicos

3.1.1. Avaliar através dos testes do Mini-Exame de Estado Mental (MEEM) e por meio do Inventário neuropsiquiátrico, os efeitos da administração do Tartarato de Rivastigmina nas formas oral e transdérmica, quanto a uma estabilização ou declínio do quadros da Doença de Alzheimer diante da posologia indicada.

3.1.2. Avaliar os níveis de Acetilcolinesterase, Butirilcolinesterase e de Acetilcolina destes indivíduos, e as relações com a administração do tartarato de rivastigmina nas formas oral e transdérmica.

JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

Através das atividades profissionais que desenvolvo como Farmacêutico Hospitalar, em Centro de Vivência para idosos com Doença de Alzheimer e outras demências nos últimos 2 anos, vislumbrei a oportunidade para desenvolver o estudo.

Quão interessante pode ser o uso de uma droga tão fundamental em forma farmacêutica de fácil manuseio como a transdérmica, com intervalo posológico de 24 horas, que possa manter níveis de concentração plasmática constantes e satisfatórios, além de propiciar elevada adesão ao tratamento por parte do paciente e contar com a preferência dos cuidadores para esta via de administração?

Nosso grupo procurou focar a qualidade de vida dos familiares e dos pacientes com Doença de Alzheimer estabelecida.

O uso da droga em estudo na forma patch, demonstra de forma preliminar o avanço no controle da doença e a fácil adesão ao tratamento pela via transdérmica, isso motivou-nos a iniciar os trabalhos.

Segundo levantamento bibliográfico realizado, a Rivastigmina possui sua comercialização aprovada no Brasil, Estados Unidos e em outros países, integrando de forma bastante satisfatória, protocolos de tratamento clínico para a doença de Alzheimer.

Em adição, há pontos de estudo a serem explorados pela comunidade científica, principalmente em relação a ação coadjuvante da Rivastigmina na supressão da terapia auxiliar de drogas que possuam ação no Sistema Nervoso Central, como tranquilizantes, antidepressivos, sedativos, dentre

outros. Sabe-se que a Rivastigmina reduz, ou em muitos casos, elimina a necessidade de tomada destes outros medicamentos.

FORLENZA (2005), afirma que os anticolinesterásicos da segunda geração, Rivastigmina, Donepezil e Galantamina, apresentam as mesmas propriedades farmacológicas e seus efeitos colaterais são semelhantes: náuseas, vômitos, diarreia, aumento de secreção ácida, dispepsia, anorexia e dor abdominal.

A observação pertinente recai sobre a grande possibilidade de queda na prevalência destes sintomas, já que medicamentos que não atravessam os processos farmacocinéticos iniciais, como a liberação no estômago ou intestino, e tem seu mecanismo de absorção alterado ou suprimido, certamente não trarão transtornos normais a esta etapa.

Trata-se de mais um ponto a ser explorado em futuros trabalhos, a minimização, ainda não comprovada, dos efeitos colaterais do tipo gastrintestinais provocados pela droga na sua forma oral.

Sendo administrada por via transdérmica, a Rivastigmina não sofre o metabolismo de primeira passagem, não passa pelo sistema Porta, sua biotransformação não é hepática, portanto não há participação da fração microssomal P450. Mecanismos de inibição ou indução enzimática frequentes com outros fármacos, não ocorrem com esta droga.

Não detectou-se para a Rivastigmina, via metabólica única na pele humana (NOVARTIS, 2009).

A pesquisa apresenta-se como uma oportunidade para demonstrar que uma droga, neste caso o Tartarato de Rivastigmina, que apresenta eficácia comprovada no tratamento da DA, possa desempenhar, independente da

forma farmacêutica, os mesmos efeitos, com o diferencial de resultados clínicos mais efetivos sendo estes demonstrados por ensaios bioquímicos e questionários comportamentais.

Outrossim, o estudo na sua essência, visa demonstrar que a Rivastigmina na forma transdérmica (patch) possui a mesma eficácia que a oral, podendo levar a uma melhor qualidade de vida, os pacientes que fazem uso da forma transdérmica. Através dos resultados apurados, pesquisas futuras poderão evidenciar uma das propriedades atribuídas à Rivastigmina, que é a de diminuir o uso de drogas psicotrópicas pelos pacientes com demência leve ou moderada.

Desta forma, teremos um estudo inovador diante de nosso objetivo, que causará importantes mudanças na prática clínica do geriatra, do psiquiatra e da equipe de cuidadores deste paciente

Para que possamos trazer tais evidências quanto à eficácia da forma transdérmica *versus* a forma oral, avaliaremos qualitativamente e quantitativamente a atividade da Rivastigmina pela sua utilização na terapia das demências leves e moderadas, compondo os achados clínicos feitos pelo levantamento neuropsiquiátrico em comparação com os níveis biológicos da Acetilcolinesterase, Acetilcolina, e Butirilcolinesterase.

A quantificação biológica destas substâncias, além de sua atividade, poderá estabelecer parâmetros de concentração da Rivastigmina para ensaios posteriores de atividade redutora de eventos psicóticos associados a esta doença (ALEXOPOULOS, 1997; ALMEIDA, 1999; ASSAL & CUMMINGS, 2002).

TRINH et al., afirmaram em 2008, que as pesquisas no tratamento da DA vinham sendo focadas na redução do declínio cognitivo com inibidores da colinesterase.

CUMMINGS e demais pesquisadores, alguns anos antes, precisamente em 2003, ratificavam a condição dos anticolinesterásicos como sendo considerada a primeira classe de medicamentos usados correntemente para este propósito (TRINH et al..2008 e CUMMINGS 2003).

O advento da Rivastigmina na forma transdérmica, denominada “patch”, trouxe grande significância no tratamento da Doença de Alzheimer.

As razões que podem ser atribuídas à vantagem do uso desta especialidade farmacêutica se resumem a:

- Intervalo posológico mais estendido se comparado ao Uso Oral, reduzindo a quantidade de drogas administradas durante o dia (na DA é comum a associação de drogas de suporte);
- Menor risco de transtornos gastrintestinais, pelo fato da droga não sofrer liberação e absorção nos compartimentos do Trato Digestivo;
- Possibilidade de redução nas Interações medicamento / alimento e medicamento / medicamento na porção gástrica;
- O “compliance” é mais efetivo na Farmacoterapia transdérmica.
- A relação Custo-benefício se apresenta mais vantajosa, pois a variedade e quantidade de drogas usadas no combate dos efeitos adversos são reduzidas;
- A formulação patch libera de forma controlada o volume de princípio ativo no organismo do paciente, mantendo-o em concentrações uniformes durante 24 horas quando comparado ao uso oral;

Como não foram identificados ainda trabalhos que evidenciem as alterações obtidas no escore neuropsiquiátrico frente a administração das forma oral e transdérmica da Rivastigmina, bem como os padrões bioquímicos da enzimas envolvidas na patologia, este projeto apresenta-se importante do ponto vista clínico.

Poderá servir como suporte aos médicos brasileiros que prescrevem o medicamento, além de fornecer elementos ao laboratório fabricante, o qual poderá utilizar-se destas informações para otimizar a forma de indicação/uso do medicamento, como por exemplo, uma patente de adição, já que os estudos de comparação entre os dois sistemas e sua performance na melhora de vida do paciente com Doença de Alzheimer ainda não foram bastante esclarecidos.

Nossa pesquisa, em sua essência, visa demonstrar se existe uma relação pré-diagnóstica para a DA entre os níveis sanguíneos da Acetilcolinesterase, da Butirilcolinesterase, e da Acetilcolina. Também busca detectar se estes níveis estão envolvidos no processo de acompanhamento desta demência, e se os “escores” cognitivos apurados nos pacientes com DA diagnosticada sofreram mudanças quando da administração do tartarato de rivastigmina. Visamos portanto, oferecer subsídios para o uso da forma que traga maior qualidade de vida ao paciente.

METODOLOGIA

5. METODOLOGIA

5.1 Grupo de Estudo

Para o presente estudo foram avaliados 40 indivíduos, voluntários, de ambos os sexos, oriundos da Clínica Santa Terezinha (Sorocaba-SP-Brasil), da Instituição Aldeia de Emaús e da Clínica Med Center (Santos-SP-Brasil), todos com demência do tipo Alzheimer diagnosticada.

Os voluntários foram divididos neste experimento de acordo com as características clínicas avaliadas pelos médicos integrantes do estudo e por já estarem em uso da Rivastigmina no momento do início do estudo. A escolha da forma de tratamento com o tartarato de Rivastigmina dividiu-se em 2 grupos:

- Grupo Oral (GO) – 20 pacientes com uso da droga em cápsulas.
- Grupo Patch (GP) – 20 pacientes com uso da em patch.

Ambos foram submetidos aos levantamentos neurocognitivos e às análises biológicas do sangue durante um período de 180 dias.

Os pacientes do GO já utilizavam a Rivastigmina quando da 1ª coleta, o mesmo ocorrendo para aqueles integrantes do GP.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão utilizados no experimento

Para os critérios de inclusão e exclusão foi utilizado o roteiro do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA, 2008).

Critérios de Inclusão:

1. Demência estabelecida por exame clínico: Documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ou similar e confirmado por avaliação neuropsicológica.
2. Déficit em duas ou mais áreas da cognição.
3. Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas.
4. Sem distúrbio da consciência.
5. Início entre 40 e 90 anos de idade.
6. Ausência de doenças sistêmicas ou cerebrais que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição.
7. Sintomas associados como alteração do comportamento, distúrbio do sono e perda de peso;
8. Outras anormalidades neurológicas como alguns sinais motores, tais como: hipertonia, mioclonias, alteração da marcha na fase avançada da doença;

Critérios de Exclusão:

1. Demência não estabelecida por exame clínico: Documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ou similar e confirmado por avaliação neuropsicológica.
2. Avaliação, por parte do médico, que o paciente apresentará má aderência ao tratamento;
2. Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultâneas não compensadas;

3. Insuficiência cardíaca grave ou arritmia cardíaca;
4. Pacientes na fase grave da demência de Alzheimer.

5. 3. Instrumentos utilizados para avaliação neurocognitiva durante o período do experimento:

Os instrumentos descritos abaixo foram utilizados pelos geriatras das Instituições colaboradoras do projeto, no início do experimento e após 180 dias. Dia zero e dia 180, respectivamente.

5. 3.1 – Mini Exame de Estado Mental (MEEM).

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi projetado para ser uma avaliação clínica prática de mudança do estado cognitivo em pacientes geriátricos.

Examina questões como orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção), evocação, cálculo, praxia e habilidades de linguagem e viso - espaciais.

Este teste pode ser usado como instrumento de rastreio para perda cognitiva ou como avaliação cognitiva. O MEEM inclui 11 ítems, dividido em 2 seções.

A primeira exige respostas verbais a questões de orientação, memória e atenção, enquanto a segunda avalia leitura e escrita e cobre habilidades de nomeação, seguida de comandos verbais e escritas, tais como escrever uma frase e copiar um desenho (polígonos) 1. Todas as questões são realizadas na

ordem listada e podem receber escore imediato somando os pontos atribuídos a cada tarefa completada com sucesso. O escore Maximo é 30. (Anexo 1)

5.3.2- Inventário neuropsiquiátrico

Desenvolvido para apontar a severidade e a frequência das principais alterações comportamentais, próprias dos quadros demenciais como: apatia, euforia, ansiedade, agitação, depressão, desinibição, irritabilidade, alucinações, delírios, comportamento motor aberrante e alterações do sono e apetite.

A pontuação de 0 a 144, é calculada pela multiplicação da frequência pela intensidade dos sintomas (delírios, alucinações, agitação psicomotora, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, comportamentos noturnos e alterações alimentares). Quanto maior a pontuação, maior a intensidade e frequência dos mesmos (CUMMINGS, 1994). (Anexo 2)

5.4 Avaliação Bioquímica

Todos os exames laboratoriais foram realizados pelo Centro de Diagnóstico BIOFAST de acordo com as normas PALC (Programa de Acreditação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e da SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas).

A coleta do material biológico ocorreu no início do experimento (dia 0) e após 90 e 180 dias. Todas as coletas foram realizadas pelo pesquisador com o auxílio de uma Enfermeira habilitada, e com o consentimento dos indivíduos ou de seus responsáveis através de termo assinado.

As coletas foram realizadas nos locais descritos acima, utilizando-se equipamentos adequados e de acordo com as normas da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), sendo que todas as amostras foram

acondicionadas em tubos contendo EDTA e em tubos secos, com capacidade para 5 mL de sangue. Durante seu transporte até o laboratório de apoio, o material de análise foi acondicionado em geladeira portátil para as devidas análises posteriores.

No experimento laboratorial para a dosagem de Acetilcolinesterase, Butirilcolinesterase e para a colina, foram utilizados kits de análise, os quais usam sistema *colorimétrico* para a determinação destes parâmetros biológicos no soro ou plasma (heparina).

Os equipamentos necessários para a análise são os seguintes:

- Espectrofotômetro ou Fotocolorímetro com capacidade para medir absorbância em 410nm ou filtro azul,;
- Tubos Vacunteiner para coleta de material, pipetas graduadas, pipetas semi-automáticas 20 µL e Banho-maria (37°C);
- Água deionizada ou destilada;
- Ponteiras descartáveis e Cronômetro.

5.4.1 – Procedimento para análise da Acetilcolinesterase.

a) Armazenamento e estabilidade dos reagentes

Substrato (liofilizado): Deve ser armazenado à temperatura de 2- 8°C. Apresenta-se estável até a data de vencimento indicada no rótulo do frasco. Após a reconstituição, o reagente permanece estável por 30 dias, à temperatura de 2-8°C.

Reagente de cor: Armazenar à temperatura de 2-8°C e ao abrigo da luz, pois o reagente de cor é fotossensível. Mantém-se estável até a data de vencimento indicada no rótulo do frasco.

Solução inibidora: Armazenar à temperatura de 2-8°C. Mantém-se estável até a data de vencimento indicada no rótulo do frasco.

Solução padrão 7 U.I./mL (liofilizado): Armazenar à temperatura de 2-8°C. Mantém-se estável até a data de vencimento indicada no rótulo do frasco. Após a reconstituição, o padrão permanece estável por 30 dias, caso seja mantido congelado.

b) Amostra

Soro ou Plasma (heparina). Não usar amostras hemolisadas, pois as hemácias são ricas em Acetilcolinesterase. Mantém-se estável por 7 dias, se armazenada entre 2-8°C.

c) Preparo do substrato para uso:

Adicionar 6,5mL de água destilada ou deionizada ao frasco que contém o liofilizado. O reagente permanece estável por 30 dias, à temperatura de 2-8°C.

Preparo do padrão para uso:

Reconstituir a solução com a adição de 3mL de água destilada. O padrão permanece estável por 30 dias, se mantido congelado.

Determinação do Fator

Rotular um tubo de ensaio com B (branco) e 3 tubos de ensaio com P (padrão).

Proceder da seguinte forma:

	Branco	Padrão	Padrão	Padrão
Água destilada	4,0 mL	4,0mL	4,0mL	4,0ml
Solução Padrão	-	20ul	20ul	20ul
Reagente de Cor	3,0ml	3,0ml	3,0ml	3,0ml

Homogeneizar e ler as absorbâncias do T (teste) em Espectrofotômetro ou Fotocolorímetro, em 410nm ou filtro azul, acertando o zero com o branco.

d) Determinação da amostra

	B	T
Substrato	1,0mL	1,0mL
Reagente de cor	3,0mL	3,0mL

- Identificar 2 tubos de ensaio com B (branco) e T (teste), colocar em banho-maria, 37°C, durante 3 minutos.
- Manter a estante dentro do banho-maria. Adicionar 20ul de amostra do tubo T e incubar por 2horas e 30min.
- Adicionar 3 ml de solução incubadora no tubo T
- Retirar os tubos do banho-maria e adicionar 3 mL de solução incubadora e 20 uL no tubo B

- Homogeneizar e ler
- Fazer as curvas de calibração do produto
- Resultados:

Homens	Mulheres
5,0 - 10,5 UI/mL	6,1 – 12,1UI/mL

5.4.2- Para Análise da Butirilcolinesterase

a) Apresentação:

Preparação: Proteína-A/G purificada

Conteúdo: Disponível em 200 µL e 1 mL

Concentração: 1 mg/mL

Solvente: 0.01 M tampão fosfato, pH 7.4, com 0.5 M NaCl e 15mM de azida sódica

b) Armazenamento: Deve acontecer no escuro de 4-8°C

Butirilcolinesterase (Butyrylcholinesterase / BuChE, EC 3.1.1.8.) é sintetizado no fígado, sendo encontrada em sua maioria no soro, fígado e pâncreas. Butirilcolinesterase é uma glicoproteína tetramérica (massa molecular de 350 kDa), constituída de quatro subunidades, cada uma com massa molecular de 90 kDa (1).

c) Especificidade:

Butirilcolinesterase isolada de plasma humano. HAH 002-01 possui especificidade para butirilcolinesterase em soro/plasma humano.

d) Reatividade:

HAH 002-01 reage com BuChE em soro normal quando testado em ELISA sanduíche, com a utilização de um anticorpo policlonal contra BuChE como

anticorpo de captura, e em imunoeletroforese cruzada seguida de incubação do gel com HAH 002-01.

Homens	Mulheres
5000- 10500 U/L	6100 – 13000 U/L

5.4.3- Procedimentos para análise da Acetilcolina

Prova da colina: dissolver a colina em 220 µl de DMSO anidro.

Colina padrão: dissolver em 100 UI de colina.

Tampão para gerar 50 nmol / ml de solução-padrão de colina.

Composição Protocolo:

Curva padrão da preparação: Para o ensaio colorimétrico, diluir a Colina Standard de 0,5 nmol / µl diluindo-se 10 ml de Colina do Padrão em 990 µl de Tampão de colina, misture bem. Acrescentar 0, 2, 4, 6, 8, 10 ml de colina do padrão diluída em cada poço individualmente. Ajustar o volume de 50 l / poço com colina Tampão para gerar 0, 1, 2, 3, 4, 5 nmol / poço da Colina Standard. Para o ensaio fluorométrico, diluir a Colina Standard para 50 pmol / ml. Em seguida, siga o mesmo procedimento com o ensaio colorimétrico, adicione 0, 2, 4, 6, 8, 10 µl em cada poço individualmente. Ajustar o volume de 50 UI / poço com colina Tampão para gerar 0.100, 200, 300, 400, 500pmol/ml da Colina Padrão: Se um teste mais sensível é desejado, diluir ainda mais o padrão 10 vezes mais, então siga o mesmo procedimento para fazer a curva padrão em 0, 10, 20, 30, 40, 50 pmol / bem. O ensaio fluorométrico é de 10 a 100 vezes mais sensível que o ensaio colorimétrico.

Preparação da Amostra: Preparar amostras de 50mL / Colina com Tampão de Ensaio em uma placa de 96 poços. 1-10 ul / ensaio de soro humano (soro humano contém ~ 10µM colina). Tecidos ou células podem ser lisadas no tampão de colina em gelo por 10 minutos ou por homogeneização, seguida de centrifugação para remover detritos. O lisado pode ser testado diretamente. Adicionar 50 l da mistura de reação a cada poço contendo as normas de colina ou amostras de teste, misturar bem. Incubar à temperatura ambiente por 30 min, proteger da luz.

Medida O.D. a 570 nm para o ensaio colorimétrico ou de fluorescência medida em Ex / Em = 535/590 nm em um leitor de placas de micro-ensaio de fluorescência.

Subtrair o valor de fundo (0 controle e 0 colina) de toda a amostra padrão e leituras. Traçar nmol curva padrão / bem vs OD570nm ou leituras de fluorescência. Em seguida, aplique as leituras da amostra com a curva padrão para se obter quantidade de colina nos poços da amostra. Calcular a concentração de colina das amostras de ensaio:

- Resultados:

Valores de referencia:

- normais < que 0,20 nmol/l
- outras doenças autoimunes distintas da miastenia gravis: < que 0,50 nmol/l

5.5. Comitê de Ética

O presente projeto bem como seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade bandeirante de São Paulo –UNIBAN BRASIL com o protocolo nº 292/08.(Anexo 3 e 4 .)

5.6. Análise dos dados

A análise de nossos resultados estão expressos em tabelas e gráficos utilizando testes estatísticos como o ANOVA, o teste t de Student e de Krusk-Wallis e a montagem de gráficos para exposição dos resultados comparativos entre as duas amostras. Todos os resultados serão tratados nos software Graph Pad 5 Prisma e Graph Pad InStat 20.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Os resultados obtidos serão expostos em gráficos e tabelas sendo divididos na avaliação dos questionários neurocognitivos e pelos resultados bioquímicos.

6.1- Caracterização dos Grupos de Estudo

Para esta avaliação foram pesquisados 40 pacientes, distribuídos da seguinte forma: 23 (57,5 %) do sexo feminino e 17(42,5 %) do sexo masculino, com idade média de $80,3 \pm 1,7$ para o sexo feminino e $76,6 \pm 3,9$ para sexo masculino sendo que $p= 0,3547$ (Figura 2)

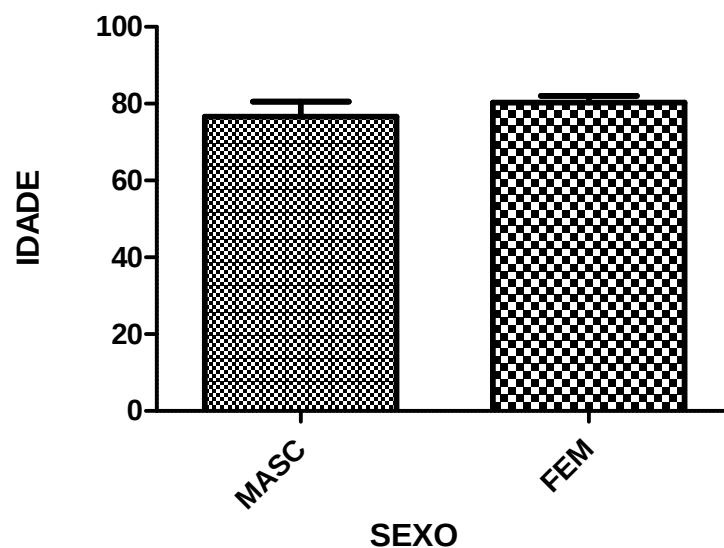


Figura 2- Distribuição por sexo e idade dos pacientes .

6.2- Avaliação Neurocognitiva

6.2.1 – Resultados da avaliação pelo teste do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e pelo Inventário Neuropsiquiátrico (INP) no início do experimento

Antes do início do experimento todos os pacientes foram avaliados clinicamente pelos geriatras das instituições colaboradoras, Dr Paulo Roberto Canineu e Weldon Lima, dentro dos critérios de inclusão e exclusão já descritos. Ainda de acordo com a forma de tratamento utilizada, foram divididos em dois grupos: o Grupo Oral (GO) – constituído de pacientes que fazem uso do tartarato de Rivastigmina na dosagem de 4,5 mg a cada 12 horas, e de um Grupo Patch(GP) – pacientes que fazem uso do adesivo transdérmico de tartarato de Rivastigmina na dosagem de 9,5 mg a cada 24 horas. Na análise preliminar do estado destes pacientes encontramos uma semelhança entre os estados neurocognitivos.

De acordo com os dados levantados pelo MEEM, estes pacientes não apresentaram diferenças significativas com um $p= 0,3024$ (figura 3).

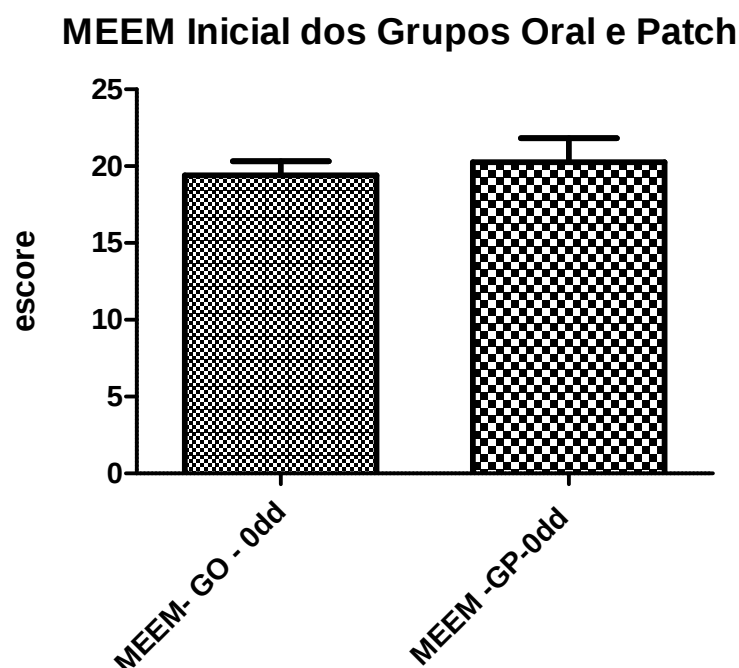


Figura 3- Avaliação inicial do Mini Exame do Estado Mental nos Grupos Oral e Patch no início do experimento.

Para o INP também não foram observadas diferenças significativas com um $p=0,4315$, com isso notamos que os pacientes apresentavam-se clinicamente semelhantes ao início do experimento, já que nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos (figura 4),

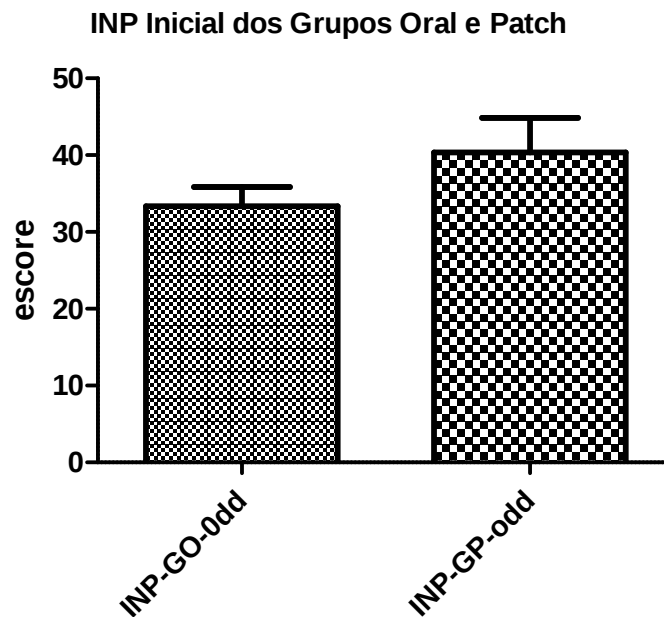


Figura 4- Avaliação inicial do Mini Exame do Estado Mental nos Grupos Oral e Patch no início do experimento.

Os pacientes analisados apresentaram características cognitivas muito próximas durante a primeira avaliação. O escore do grupo oral (GO) foi de 19.4 pontos e do grupo patch (GP) 20.20 pontos, sendo que esta diferença de 1,6 pontos mostrou-se não significante tendo $p= 0.6346$, e a média de 0.85 entre os grupos.

6.2.2- Avaliação do Mini Exame de Estado mental e do Inventário Neuropsiquiátrico após 180 dias da administração do tartarato de rivastigmina.

Após 180 dias da primeira análise, foi realizada uma nova avaliação dos pacientes que resultou em uma diferença significativa nos pacientes que fazem uso da forma patch do medicamento, como mostra a tabela 2.

Tabela 2: Mini-exame do Estado Mental Avaliado em Diferentes Períodos.

	Dia 0 (zero)	Dia 180
Oral	19,4 ± 4.1(NS)	14,1 ± 7.0***
Patch	20,2 ± 7.0(NS)	16,2 ± 6.8**

***P<0,0002 diminuição em relação ao grupo Dia zero (teste "t" pareado).

**P<0,0006 diminuição em relação ao grupo Dia zero (teste "t" pareado).

NS – não significante entre o dia 0 e dia 180

Da mesma forma quando comparamos os dados do inventário neuropsiquiátrico, podemos observar que existe uma diferença significativa entre o dia zero e o dia 180 de p menor que 0,01 e que no dia 180 em relação ao dia 0 houve uma diminuição do escore sendo $p < 0,0001$.

Tabela 3: Inventário Neuropsiquiátrico Avaliado em Diferentes Períodos.

	0 (zero)	Dia 180
Oral	33,4 ± 11.2	27,1 ± 12.3*
Patch	40,4 ± 20.2	29,3 ± 18.0**

*P<0,01 diminuição em relação ao grupo Dia zero (teste "t" pareado).

**P<0,001 diminuição em relação ao grupo Dia zero (teste "t" pareado).

Com isso podemos perceber que mesmo com o uso de formas diferentes do tartarato de Rivastigmina as diferenças entre os dois tratamentos em longo prazo não foi significativa ($p>0,005$). Mostra ainda que ocorre um aumento em relação aos 180 dias entre o oral e a forma patch de forma significativa ($P<0,001$), demonstrando uma melhora da cognição nestes testes.

Na figura 5 podemos observar que o INP no dia zero quando comparado com o dia 180, apresentou queda significativa dos escores, sendo que $P<0,0001$, mostrando uma diferença extremamente significativa, como já demonstrado na tabela 3 .

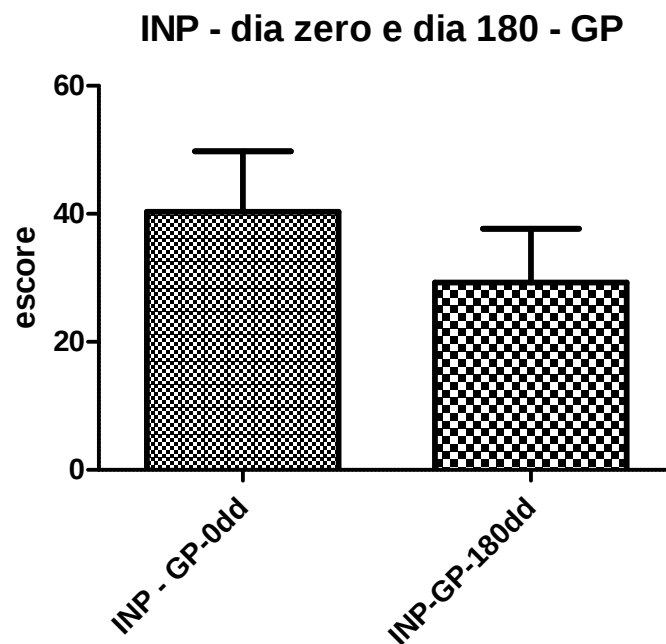


Figura 5 – Comparação pelo teste t dos escores iniciais e dos escores finais no inventário neuropsiquiátrico.

Na figura 6 podemos observar a representação por colunas da tabela 3, onde o desvio padrão do INP no dia zero quando comparado com o dia 180, mostra uma queda em média de 6, 053 nos escores com $p < 0,0001$.

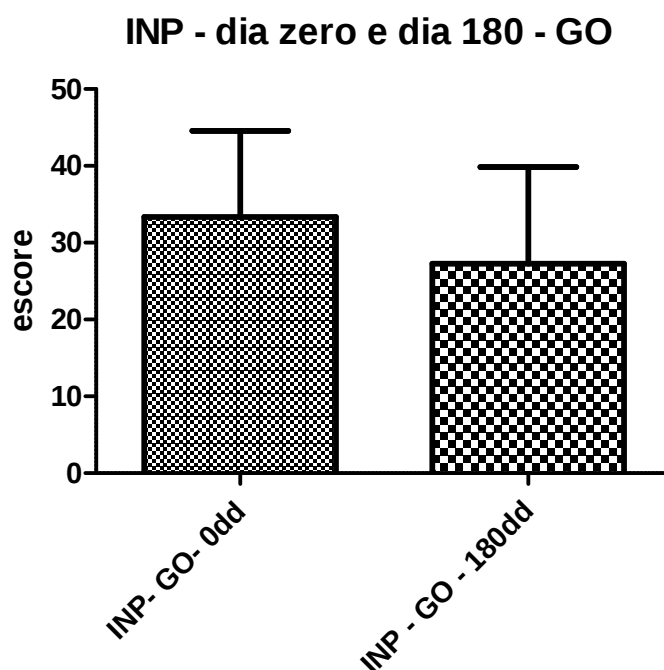


Figura 6 - Comparação pelo teste t dos escores iniciais e dos escores finais no grupo oral do uso de tartarato de Rivastigmina pelo inventário neuropsiquiátrico ($p < 0, 0001$).

Através da análise dos gráficos e tabelas acima, podemos concluir que estatisticamente, o tartarato de Rivastigmina apresenta no decorrer do experimento alguma diferença entre o escore do MEEM e do INP. Evidencia uma pequena melhora na neurocognição dos pacientes do grupo patch, mesmo com declínio no MEEM, o que é evidente no caso da demência do tipo Doença de Alzheimer. Com isso obtivemos escores finais do mini-exame do estado mental de $27,1 \pm 12,3$ para o grupo oral e de $29,3 \pm 18,0$ para o grupo patch. Já em relação ao inventário neuropsiquiátrico, ao final do experimento

uma média de $14,1 \pm 7,0$ para o grupo oral e $16,2 \pm 6,8$ para grupo patch, indicando nos dois casos que a forma patch apresenta diferenças em relação a administração do tartarato de Rivastigmina na forma patch..

6.3 – Avaliação Bioquímica

6.3.1 - Resultados da avaliação dos níveis de Acetilcolinesterase (AChE) nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.

Os resultados obtidos serão expressos na tabela 4 e ilustrados nas figuras 7, 8, 9, 10 e 11 onde podemos observar que os níveis de Acetilcolinesterase não se mostram alterados do dia 0 até o final do experimento pelo teste de ANOVA , não sendo observada nenhuma alteração significativa ($p > 0.05$).

Tabela 4: Avaliação dos níveis de AChE em diferentes períodos

	0dd	90dd	180dd
Oral	$3,20 \pm 0,58$	$2,99 \pm 0,87$	$3,39 \pm 0,69$
Patch	$3,25 \pm 0,62$	$3,31 \pm 0,52$	$3,47 \pm 0,49$

(Teste “t” não pareado – não significativa)

Estes achados mostram que as ações do medicamento na forma oral e na forma patch não interferem no metabolismo da enzima Acetilcolinesterase eritrocitária

Acetilcolinesterase - Grupo Oral 0-90-180dd

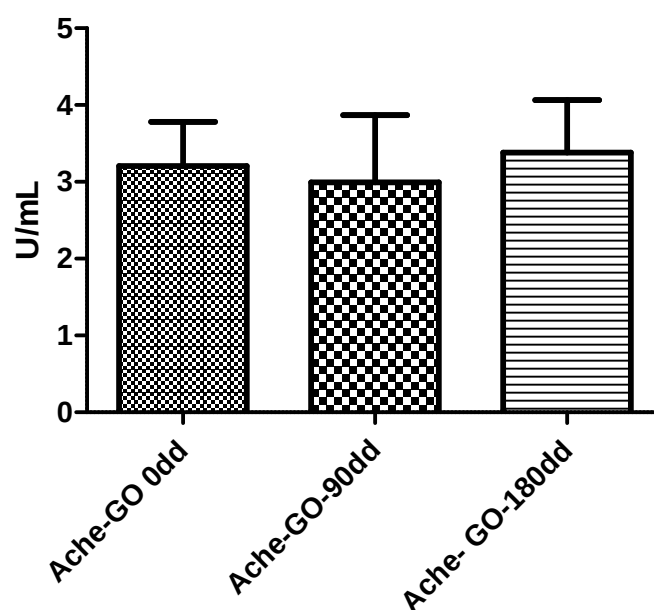


Figura 7 - Comparação pelo teste de ANOVA dos valores sanguíneos da Acetilcolinesterase nas três coletas realizadas no grupo oral durante o uso do tartarato de Rivastigmina

Acetilcolinesterase Grupo Patch 0-90-180dd

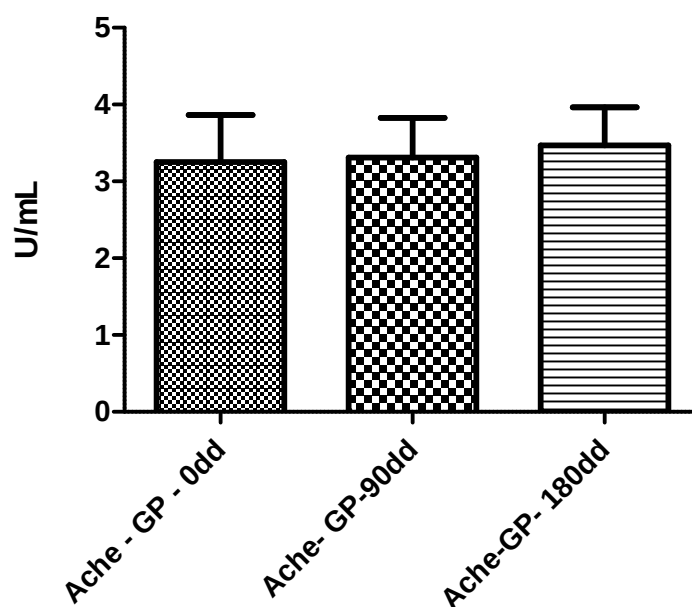


Figura 8- Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de Acetilcolinesterase nas três coletas realizadas no grupo patch durante o uso do tartarato de Rivastigmina.

Acetilcolinesterase GO X GP - 0dd

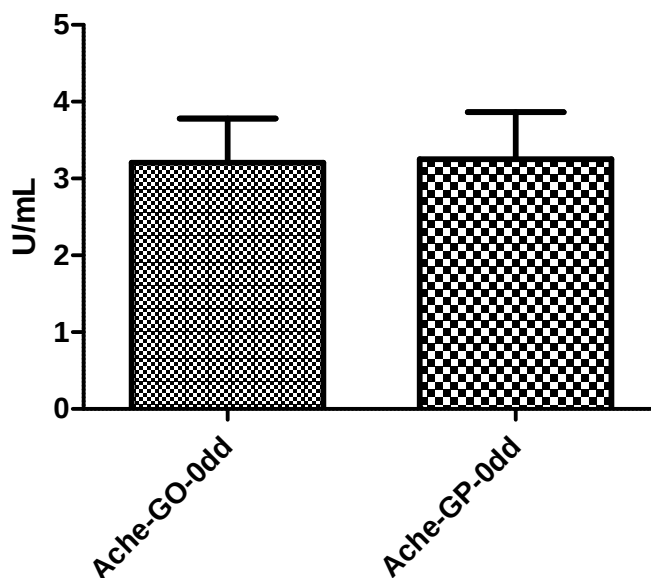


Figura 9- Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase na fase inicial, antes do tratamento com o tartarato de Rivastigmina, mostrando que não existe alteração significativa .

Acetilcolinesterase GO X GP - 90dd

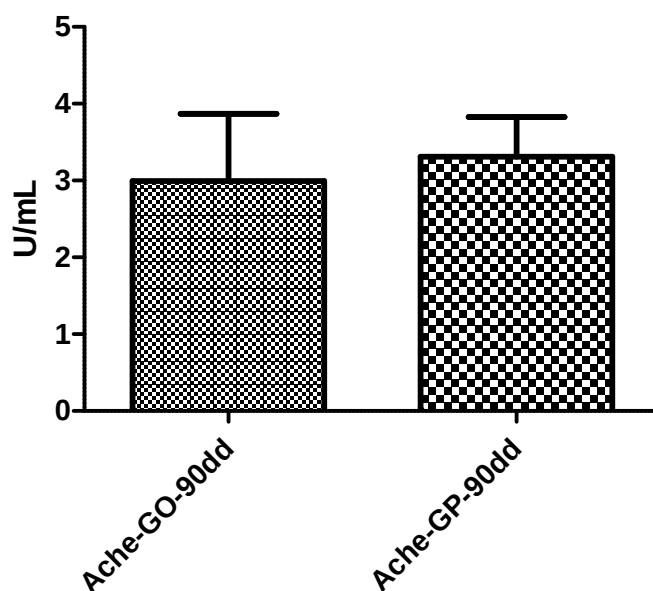


Figura 10- Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase após 90 dias de tratamento com tartarato de Rivastigmina, mostrando que na fase intermediária do experimento a forma patch apresenta uma pequena alteração não sendo considerado como significativo com $p=0,1764$

(teste “t” não paramétrico)

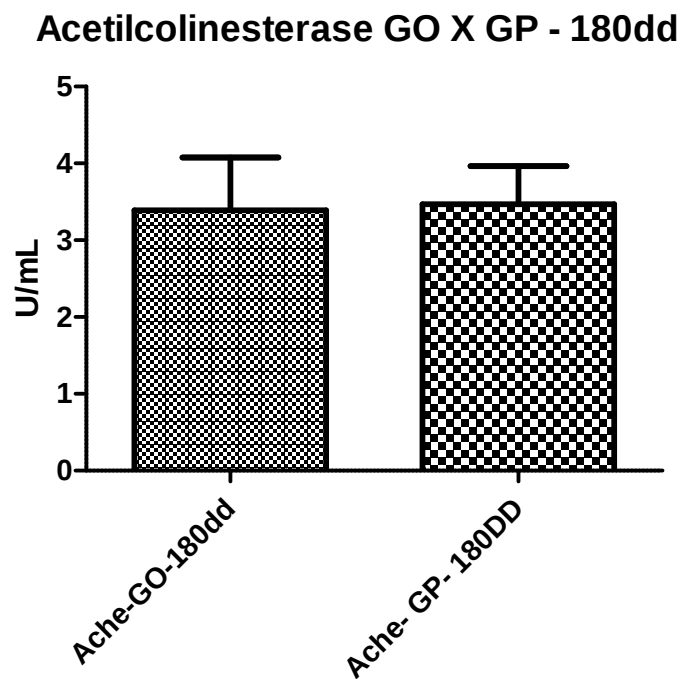


Figura 11- Comparação dos níveis de Acetilcolinesterase após 180 dias de tratamento com tartarato de Rivastigmina, mostrando que na fase final do experimento não ocorreram alterações entre a forma oral e a forma patch, sendo a diferença entre ambos considerada como não significativa com $p= 0, 6750$ (teste “t” não paramétrico)

6.3.2 - Resultados da avaliação biológica dos níveis de Butirilcolinesterase nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.

Os resultados obtidos serão expressos na tabela 5 e ilustrados nas figuras 12, 13, 14, 15 e 16 onde podemos observar que os níveis de Butirilcolinesterase mostraram-se alterados do dia 0 até o final do experimento pelo teste de ANOVA e sendo observadas alterações significativas no dia zero para os pacientes analisados com um $p < 0,003$ em relação ao dia zero.

Tabela 5: Avaliação dos níveis de BuChE em diferentes períodos (valores em U/L)

	Odd	90dd	180dd
Oral	4179,5 ± 1799,2	3782,9 ± 1798,1	5544,6 ± 2109,5*
Patch	6618,2 ± 2095,6**	6165,5 ± 2090,5***	6339,4 ± 2451,1

* $p < 0,05$ em relação a 90dd do Grupo Oral (teste de ANOVA)

** $p < 0,003$ em relação ao Odd no Grupo Oral (teste “t” não pareado)

*** $p < 0,0004$ em relação a 90dd do Grupo Oral (teste “t” não pareado)

Butirilcolinesterase - Grupo Oral - 0-90-180dd

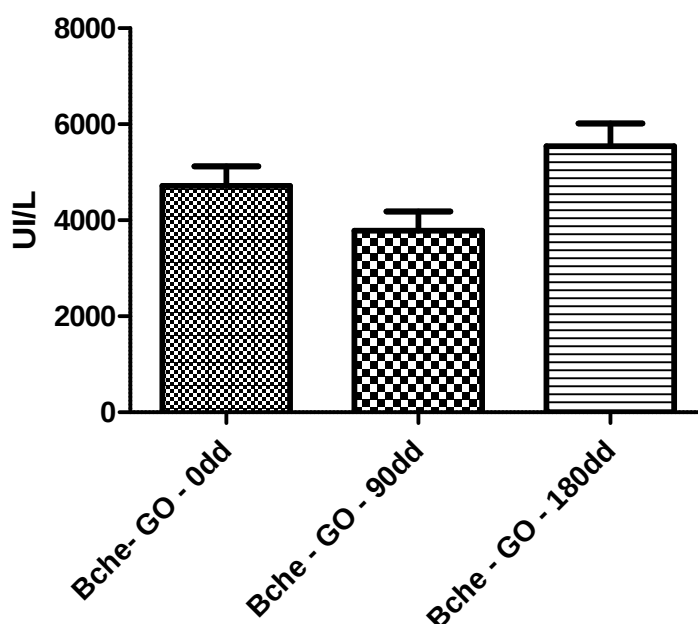


Figura 12– Comparação dos níveis plasmáticos de Butirilcolinesterase no soro dos pacientes que fazem uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral mostrando que a BuChE mostrou-se aumentada de forma significativa ao final do experimento em relação a forma oral.

Butirilcolinesterase - Grupo Patch - 0-90-180dd

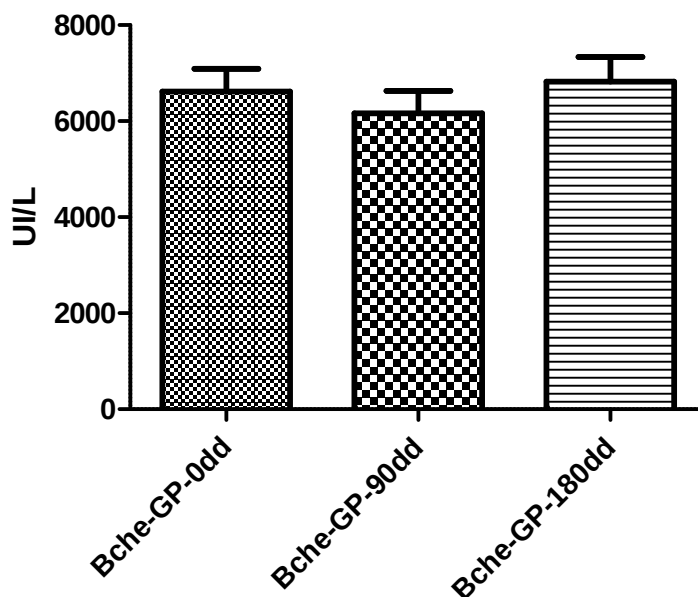


Figura 13 - Comparação dos níveis plasmáticos de Butirilcolinesterase no soro dos pacientes que fazem uso do tartarato de Rivastigmina na forma patch, mostrando que a BuChE mostrou aumentada de forma significativa ao final do experimento.

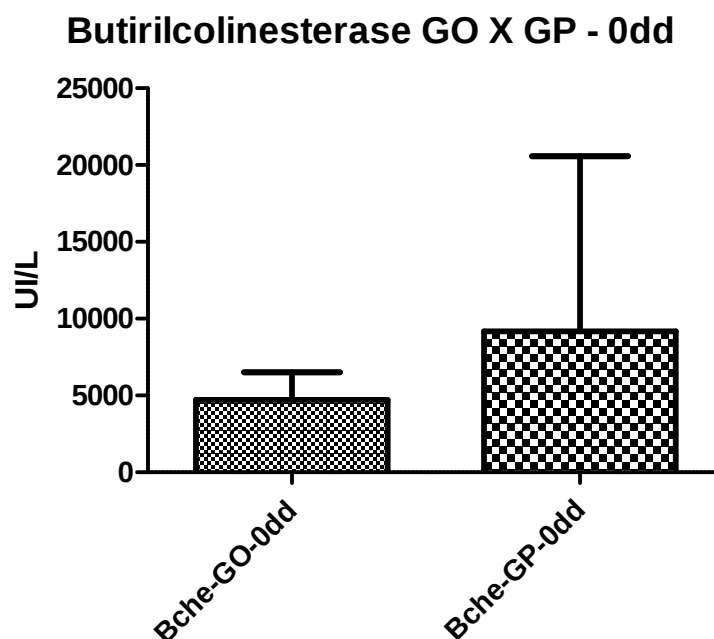


Figura - 14 Comparação dos níveis plasmáticos de Butirilcolinesterase no soro dos pacientes antes do início do uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a BuChE mostrou-se aumentada de forma significativa no Grupo Patch com um valor de $p < 0,0004$. (teste Mann-Whitney)

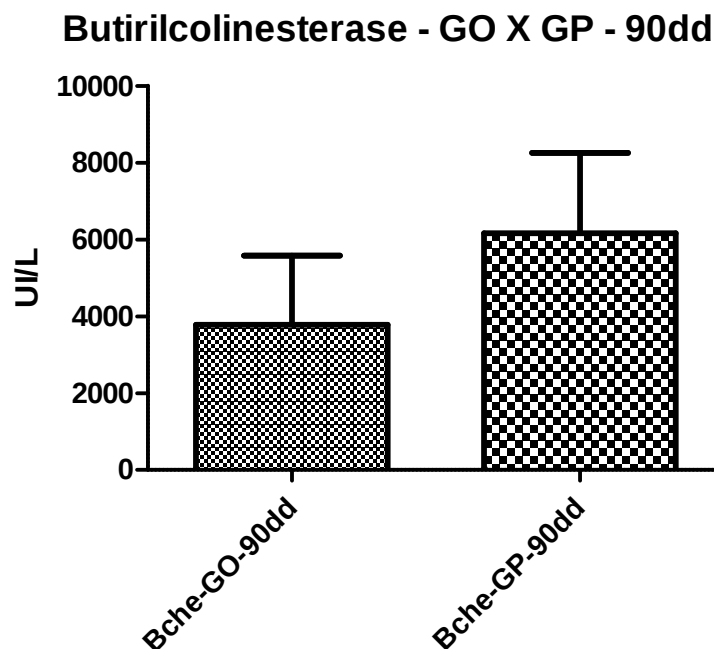


Figura 15- Comparação dos níveis plasmáticos de Butirilcolinesterase no soro dos pacientes aos 90 dias de tratamento com o uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a BuChE mostrou-se aumentada de forma significativa no Grupo Patch com um valor de $p < 0,0010$. (teste Mann-Whitney)

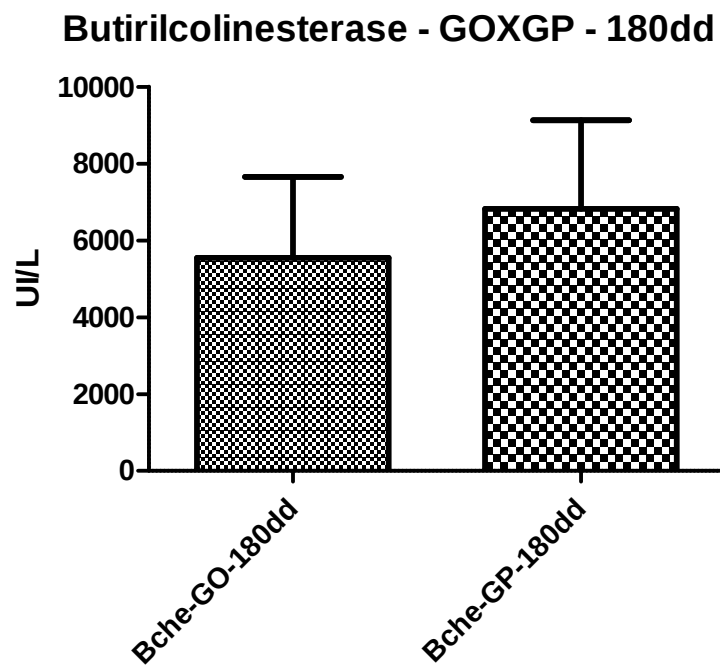


Figura 16- Comparação dos níveis plasmáticos de Butirilcolinesterase no soro dos pacientes aos 180 dias de tratamento com o uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a BuChE não mostrou-se alterada nesta fase do experimento com um valor de $p < 0,0010$. (teste Mann-Whitney)

6.3.3 - Resultados da avaliação biológica dos níveis de acetilcolina nos pacientes do Grupo Oral e do Grupo Patch no dia zero, dia 90 e dia 180.

Os resultados obtidos serão expressos na tabela 6 e ilustrados nas figuras 16, 17, 18, 19 e 20, onde podemos observar que os níveis de Acetilcolina mostraram diferença significativa após 90 dias de tratamento com tartarato de Rivastigmina em relação a forma patch, apresentando uma alteração significativa com $p < 0,04$. Em relação aos 180 dias de tratamento, também apresentou uma alteração significativa com um $p < 0,005$ em relação ao dia zero.

Tabela 6: Avaliação dos níveis de Ach em diferentes períodos

	0dd	90dd	180dd
Oral	0,22 ± 0,068	0,22 ± 0,066	0,23±0,063
Patch	0,23 ± 0,075	0,26 ± 0,068*	0,29± 0,059**

* $p < 0,04$ em relação a 90dd do Grupo Oral (teste “t” não pareado)

** $p < 0,005$ em relação ao 180dd no Grupo Oral (teste “t” não pareado)

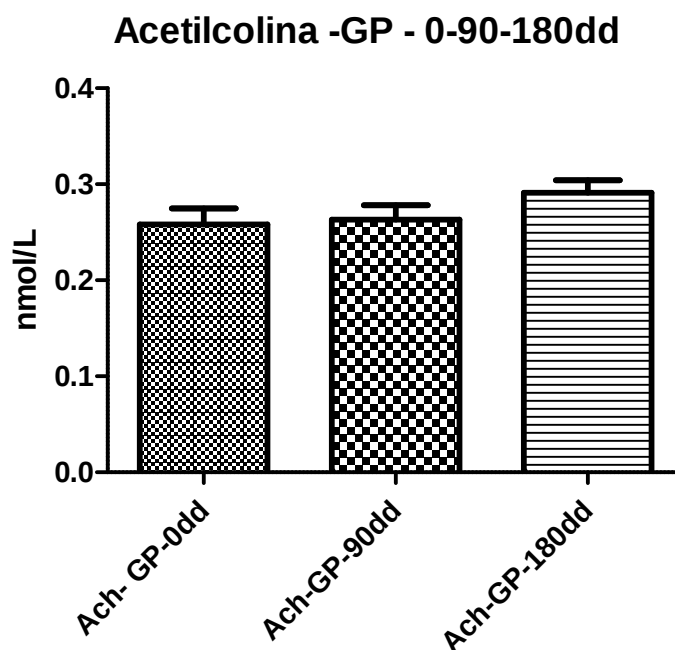


Figura 17- Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de Acetilcolina durante as três coletas realizadas no grupo patch durante o uso do tartarato de Rivastigmina. Não foram encontradas alterações significantes .

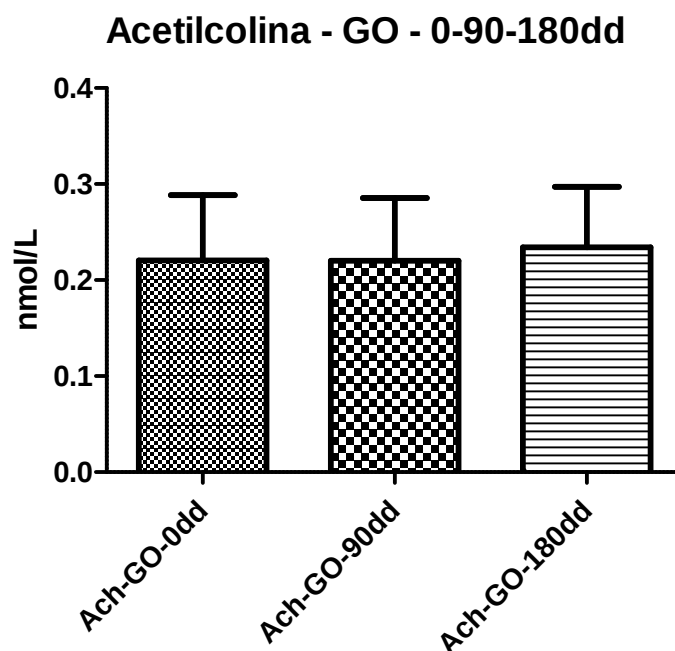


Figura 18- Comparação pelo teste de ANOVA dos valores de Acetilcolina durante as três coletas realizadas no grupo oral com o uso do tartarato de Rivastigmina. Não foram encontradas alterações significantes sendo $p > 0,05$.

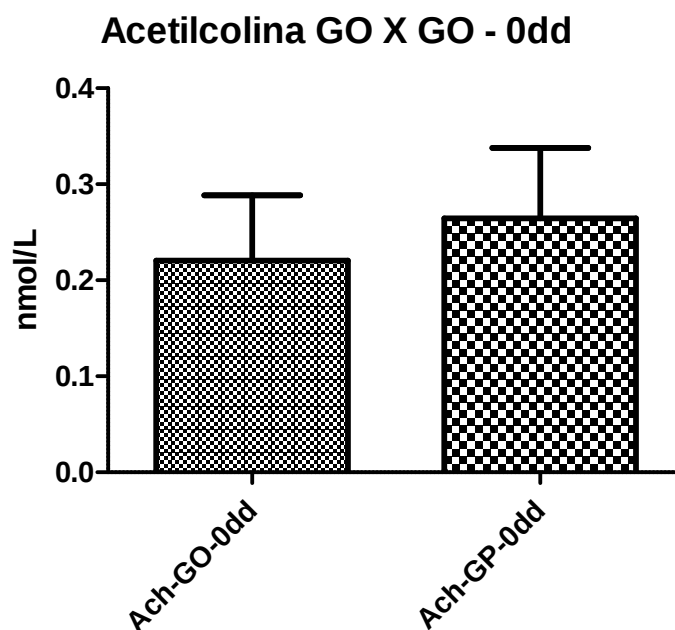


Figura 19- Comparação dos níveis plasmáticos de Acetilcolina no soro dos pacientes antes do tratamento com o uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a ACh mostrou-se significativa nos pacientes selecionados para o grupo patch, nesta fase do experimento com um valor de $p < 0,05$.

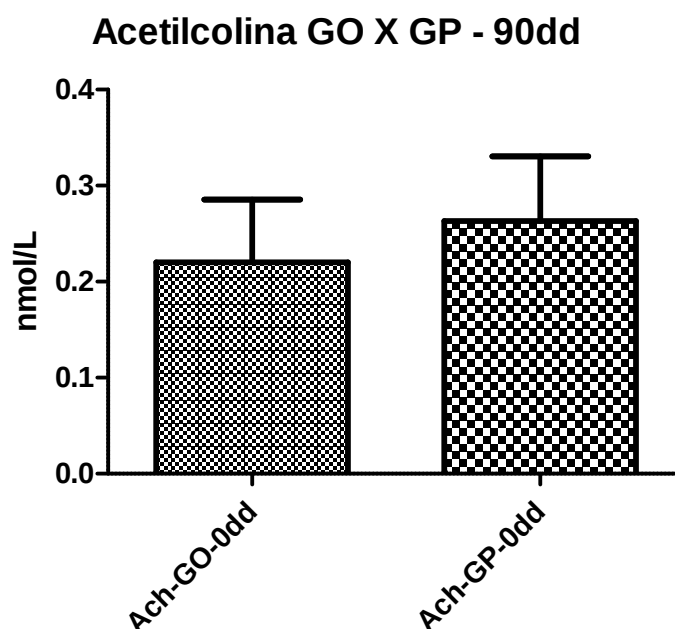


Figura 20- Comparação dos níveis plasmáticos de Acetilcolina no soro dos pacientes com 90 dias de tratamento com o uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a ACh mostrou-se significativa nos pacientes selecionados para o grupo patch nesta fase do experimento com um valor de $p < 0,05$.

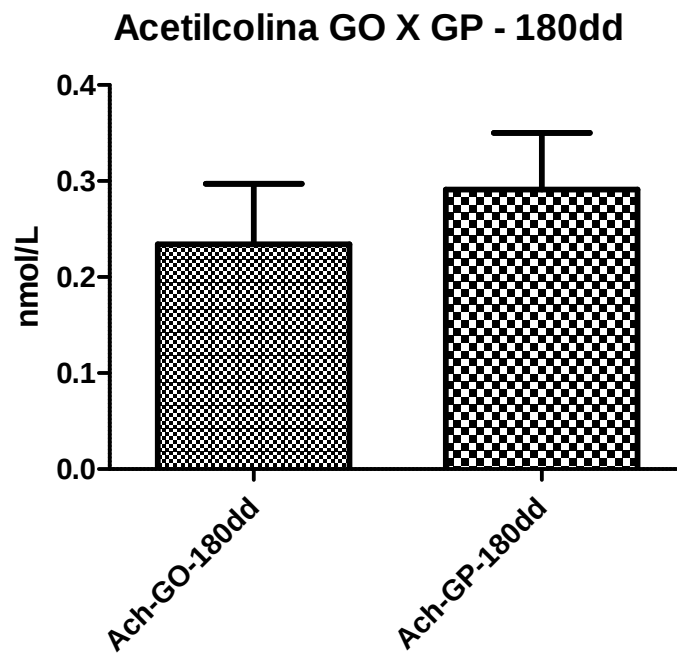


Figura 20- Comparação dos níveis plasmáticos de Acetilcolina no soro dos pacientes em 180 dias de tratamento com o uso do tartarato de Rivastigmina na forma oral e patch, mostrando que a ACh apresentou-se elevada nos pacientes com a forma patch, sendo esta diferença extremamente significativa em relação ao grupo oral com um valor de $p < 0,005$.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Cem anos após Alois Alzheimer identificar e caracterizar a “doença peculiar dos neurônios do córtex cerebral”, o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer (DA) ainda representa um grande desafio na prática médica.

O envelhecimento populacional, com o conseqüente aumento da prevalência de DA nas próximas décadas, aponta para proporções epidêmicas desta patologia em todo o mundo. Esse cenário só poderá ser modificado com o advento de terapêuticas capazes de prevenir ou modificar a história natural da doença, bloqueando suas principais cascatas patogênicas. Talvez seja o caso das terapias antiamilóides e das drogas que impedem a hiperfosforilação da proteína Tau. Estes são eventos patogênicos ligados, respectivamente, à formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares, incluindo-se o diagnóstico presumível da doença de Alzheimer firmado pelo quadro clínico já descrito e pela exclusão de outras causas de demências através de exames clínico, laboratorial e de diagnóstico por imagem (CANINEU, 2005; DINIZ, 2006; SOUZA, 2007; CASTRO, 2008).

Partindo da premissa de que os avanços para melhor compreensão da DA são essenciais, nosso grupo de pesquisadores buscou encontrar relação entre os resultados dos escores apurados nas avaliações neurocognitivas e os níveis das principais enzimas envolvidas no processo de degeneração neuronal e da amina ACh.

Desta forma, buscamos oferecer uma importante contribuição para o clínico à fim de propiciar um melhor acompanhamento da doença, bem como um diagnóstico mais preciso da DA. Os escores são oriundos da avaliação feita através do MEEM e do INP (métodos aprovados por pesquisadores

nacionais e internacionais), enquanto as enzimas estudadas foram a AChE e a BuChE, além do neurotransmissor ACh.

Buscamos efetivamente, contribuir para o uso racional de medicamentos em um sentido amplo através da garantia de que um produto em determinada forma farmacêutica, como a transdérmica, possa reduzir quantidades ingeridas, aumentar espaço entre tomadas do medicamento (aprazamento) e melhorar a adesão ao tratamento.

Os pacientes dentro do grupo estudado, foram observados por 180 dias, utilizando a forma oral ou transdérmica do tartarato de Rivastigmina.

Ao final deste trabalho, descrevemos os achados laboratoriais e comportamentais, e os comparamos com a literatura levantada para um maior aprofundamento de nossas sugestões.

Nossos resultados mostraram que ao início do tratamento, os grupos estudados apresentavam conforme a tabela 1, no dia zero, uma média de escore de 19,4 pontos para os pacientes que usavam a forma oral do medicamento, e 20,2 pontos para o uso patch, denotando um status de pacientes com situação clínica bastante equilibrada.

Estes valores são concordantes com aqueles já descritos por ALMEIDA e CROCCO (2003) quando analisaram idosos institucionalizados na Santa Casa de São Paulo onde o escore médio dos pacientes no MEEM foi 14,93 (IC=12,68 a 17,18).

Já ÁVILA (2003), realizando um estudo preliminar no Projeto Terceira Idade para avaliar os efeitos de um grupo de reabilitação neuropsicológica em pacientes com demência, pesquisou nove indivíduos (7 com DA e 2 com demência vascular). Seus familiares foram atendidos em 2 grupos,

semanalmente, por 6 meses, observando-se estabilidade ou no máximo pequeno declínio em algumas das escalas e testes quando reaplicados após 6 meses de acompanhamento. Neste caso o escore médio do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) aumentou de 22,38 para 24,75 pontos neste período (“effect size” = 0,46), sugerindo que estes pacientes estavam clinicamente estáveis e nem o tratamento farmacológico foi alterado, indicando um efeito positivo do treinamento cognitivo realizado. Com isso nossos resultados ao final de seis meses mostraram que o declínio ocorre gradualmente, conforme descrito por FORLENZA (2005).

Em nossa última avaliação os pacientes apresentavam escores de 27.1 pontos para a forma oral e 29.3 para forma patch, considerados maiores do que aqueles encontrados na literatura.

Em adição, é importante citar que são poucos os trabalhos que tratam da ação das duas formas do medicamento, avaliando no máximo somente uma ou outra forma dentro do mesmo período.

Nos achados do grupo que fez uso da forma oral do medicamento, apenas 2% mostraram um aumento de 10% no MEEM e 25% dos pacientes apresentaram valores acima da média quando comparados ao dia zero quando avaliados pelo INP.

Em relação às diferenças ligadas ao sexo, o MEEM, mostrou que 15,4% das mulheres apresentaram valores acima da média quando comparados com o dia zero do tratamento, sendo que nenhum homem apresentou valores acima da média quando comparados ao mesmo dia zero. Em relação à avaliação pelo INP, 23,1% das mulheres apresentaram valores acima da

média de pontos e 28,6% dos homens apresentaram valores acima da média quando comparados com o início do tratamento (dia zero).

Na literatura consultada a maioria dos pacientes não se beneficiou com o tratamento, sendo que um percentual de 10% a 20% parece mostrar evidências de melhora, mesmo com a tolerância dos efeitos colaterais. Assim, essa pequena melhora pode, por outro lado, contribuir para estabilização do estado do paciente, por um período de vários meses. Todavia, não existem evidências de que tragam benefícios nos estágios mais avançados da doença.

Na tabela 2 os resultados do INP dos pacientes apresentaram no início do tratamento para o grupo oral 33.4 pontos, e para o grupo patch 40.4 pontos, também demonstrando equilíbrio na situação cognitiva.

Ao final de 180 dias, e fazendo uso do inibidor de AChE obtivemos uma pontuação de 27.1 para o grupo oral e 29.9 para o grupo patch.

Mesmo não considerada significativa do ponto de vista estatístico, existe uma diferença de 2.8 pontos a longo prazo, que pode representar para alguns pesquisadores, melhorias na cognição de pacientes que fazem uso do patch, sendo estas perceptíveis no dia-a-dia de um paciente com DA.

Estudos duplo-cegos controlados que analisaram os inibidores da Acetilcolinesterase, demonstraram que seu uso estava associado a uma melhora atribuída aos cuidados administrados, com uma aparente redução da taxa de declínio das pontuações em testes cognitivos por um período de até dois anos, algo que em nossos resultados pode ser observado já nos seis meses da avaliação.

Entre os poucos estudos encontrados, merece citação o de BREUIL et al.(1994) que avaliou os resultados de um programa de estimulação cognitiva para pacientes com demência.

Vinte e nove pacientes foram submetidos a 10 sessões de estimulação durante 5 semanas, sendo comparados a 27 pacientes não estimulados, sendo estes utilizados como controles. As avaliações, feitas na primeira e na sétima semanas, mostraram melhora significativa no MEEM ($p<0,01$), em Teste de Memória Verbal ($p=0,09$) e em uma bateria neuropsicológica adicional ($p<0,01$). Entretanto, não foram observadas diferenças no teste de Fluência Verbal e na escala de atividades de vida diária (ADL).

ALMEIDA e CROCCO (2000) realizaram um estudo para investigar a concordância entre pacientes e cuidadores na avaliação de dificuldades cognitivas e alterações do comportamento associadas à DA. Trinta pacientes com diagnóstico de DA (DSM-IV) atendidos consecutivamente no ambulatório de saúde mental da Santa Casa de São Paulo foram recrutados para inclusão no estudo. Um cuidador foi também selecionado para cada paciente. A concordância entre pacientes e cuidadores quanto às dificuldades cognitivas e alterações comportamentais foi avaliada através da versão ampliada do questionário para demência–anosognosia (QD). As habilidades cognitivas de pacientes e cuidadores foram avaliadas através do mini exame do estado mental (MEEM). A idade média dos pacientes e cuidadores era 71,38 (IC=68,23 a 74,53) e 52,48 anos (IC=47,11 a 57,86) respectivamente. O escore médio dos pacientes no MEEM foi 14,93 (IC=12,68 a 17,18). A concordância entre pacientes e cuidadores para os escores de itens individuais do QD, de acordo com o índice Kappa ponderado, variou de 0 a 0,67, embora valores

menores do que 0,40 fossem observados para 39 dos 42 itens. O escore total dos pacientes na seção do QD que avalia habilidades cognitivas (QD-A) foi significativamente menor do que para os cuidadores ($p < 0,001$). Estes resultados indicam que os pacientes têm percepção limitada dos déficits cognitivos e alterações de comportamento associadas à DA. Além disso, eles sugerem que a baixa autocrítica dos pacientes não é influenciada de forma importante pela gravidade do quadro demencial ou pela presença de sintomas depressivos.

Nem todos pacientes com Doença de Alzheimer apresentam melhora na cognição ou em seu comportamento com a terapia de IChEs, contudo, por exemplo, uma revisão da terapia com Donepezil indicou uma proporção de pacientes com DA na qual pode se observar um significativo aumento na cognição, não inferior a 40%, mesmo com 11%-18% destes tendo recebido placebo e também com aumento registrado. (LANCTÔT et al., 2003)

A evolução da doença de Alzheimer é lenta e progressiva, com períodos de sintomas permanentes por mais de dez anos. Assim, todos os recursos possíveis para a remissão ou controle da enfermidade deverão ser procurados.

Neste caso nossos objetivos reuniram esta orientação, procurando dentro da administração de uma droga conhecida, padrões que pudessem ajudar na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Muitos estudos observacionais e controlados estão em andamento, contudo, somente alguns apresentam resultados esperançosos.

Um impasse contemporâneo é diferenciar as alterações cognitivas próprias do envelhecimento normal das manifestações típicas das fases iniciais dos transtornos demenciais, particularmente DA. Entre diversas propostas

conceituais, destaca-se o comprometimento cognitivo leve (CCL) (PETERSEN et al., 1999). Embora o CCL seja uma categoria heterogênea do ponto de vista do prognóstico, nele se encontram os indivíduos com alto risco de evoluírem para demência nos anos subseqüentes a esse diagnóstico. Por essa razão, o CCL tem recebido grande destaque nas pesquisas que envolvem as manifestações pré-clínicas da DA (PETERSEN, 2003).

A caracterização do CCL é um procedimento clínico complexo, que depende da avaliação do desempenho do paciente em testes neuropsicológicos, devidamente aferidos segundo a faixa etária e o nível de instrução dos pacientes. Não obstante estar associada a risco aumentado para uma importante deterioração cognitiva, a caracterização do CCL não é sinônimo de DA: uma proporção significativa dos pacientes com CCL retorna à função cognitiva normal na evolução, enquanto outros se mantêm estáveis nos seus déficits, não evoluindo para demência.

Os tratamentos iniciais para Doença de Alzheimer foram preconizados na forma oral de administração dos medicamentos. Tanto os AChEs quanto os antagonistas de Receptores de Glutamato (NMDA) foram introduzidos no mercado na forma de cápsulas ou comprimidos.

Qual seria a grande vantagem se os pacientes com demência do tipo DA pudessem utilizar seus medicamentos de forma mais fácil e com menor implicação de efeitos adversos, bem como com um intervalo posológico maior, como por exemplo, a cada 24 horas?

Um trabalho conduzido por BOHNEN et al. (2004), demonstrou que o Donepezil induz a inibição de AChE nas regiões corticais. Foi demonstrado que

esta inibição ocorre com um modesto grau de inibição da AChE cortical em indivíduos com DA leve.

Este grau de inibição da enzima AChE está relacionado com a redução modesta das ações executivas e funções ligadas à atenção.

NORDBERG A et al (2009), comparou os efeitos de diferentes inibidores da Acetilcolinesterase avaliando bioquimicamente a AChE e a BuChE e os níveis destas no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA. Os testes foram realizados em pacientes com idade 50-85 anos para tratamento aberto com Rivastigmina oral, Donepezil e Galantamina por 13 semanas. Os autores concluíram que a Rivastigmina apresentou uma diminuição da atividade da AChE de 42,6% e uma diminuição da atividade da BuChE de 45,6%, sendo que estes resultados sugerem alterações promovidas pela uso da Rivastigmina, pelo Donepezil e pela Galantamina. Com isso fortalece a teoria de que a Rivastigmina promove uma inibição da AChE e BuChE, enquanto o donepezil e a galantamina não inibem BuChE, o que nos achados estão de acordo com os resultados apresentados.

Nesse contexto, justifica-se a pesquisa de biomarcadores para o diagnóstico precoce da DA. Os biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro são aqueles determinados no líquido cefalorraquidiano (LCR): títulos do peptídeo beta-amilóide (AB42) e da proteína Tau (total e fosforilada).

Nos pacientes com DA, observam-se diminuição dos níveis de AB42 e aumento dos títulos de Tau total e fosfo-Tau em relação aos idosos cognitivamente normais. A combinação dessa análise laboratorial com o diagnóstico clínico demonstrou boa sensibilidade e especificidade para

identificar, entre os indivíduos com CCL, aqueles que evoluirão para DA (HANSSON et al., 2006). Em outras palavras, os pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos para CCL na avaliação inicial e que apresentavam uma combinação desfavorável desses biomarcadores no LCR, com níveis baixos de AB42 e níveis elevados de Tau total e fosfo-Tau, apresentaram risco 17 vezes maior de desenvolver DA do que aqueles que não tinham alterações nos níveis dessas proteínas no liquor.

Além disso, a combinação desses três diferentes marcadores mostrou-se mais sensível para prever a evolução para DA que cada um isoladamente. Achados semelhantes foram constatados por outros autores (HERUKKA et al., 2007).

BOUWMAN et al. (2006) demonstraram que a combinação do uso desses marcadores líquóricos de DA com a avaliação estrutural do SNC, especialmente volumetria de hipocampo, é ainda melhor do que cada avaliação isoladamente, na busca de fatores preditivos da conversão do CCL para DA. Por outro lado, esses marcadores líquóricos têm menor poder de discriminar entre os diferentes quadros demenciais (BLENNOW e HAMPEL, 2003). Em adição, é importante frisar que sua aplicabilidade na rotina clínica de avaliação de quadros cognitivos depara-se com a necessidade de punção lombar para a coleta do LCR. Há também questões metodológicas inerentes aos procedimentos laboratoriais para a dosagem dessas proteínas. Dentro de uma mesma categoria diagnóstica (por exemplo, DA), há variabilidade de resultados (isto é, dos títulos dos marcadores), de acordo com os diferentes protocolos utilizados para a realização do exame. Isso dificulta a generalização dos achados e o estabelecimento dos pontos de corte (LEWCZUCK et al.,

2006). A introdução de novas tecnologias para dosar essas proteínas pode ajudar a diminuir tais dificuldades.

Com estes achados da literatura observamos viabilidade em nossos questionamentos relativos à avaliação bioquímica do sangue de pacientes com DA, já que o uso dos inibidores de AChE e da BuChE constitui-se na primeira escolha de tratamento.

Os IACHEs podem alterar significativamente estas enzimas no organismo de pacientes com demência, mostrando um possível caminho para o acompanhamento laboratorial desta enfermidade.

Nos pacientes avaliados foi observado que quando comparamos os níveis sanguíneos da AChE, nenhuma alteração significativa foi encontrada, sendo que os valores permaneceram estáveis, com uma diferença percentual de 0.79 pontos entre as três coletas realizadas para a forma oral e 0.22 pontos para as três coletas realizadas no paciente com patch.

Na análise da AChE dos pacientes tratados com a forma oral do medicamento durante seis meses, as diferenças encontradas mostram um valor de $p < 0,05$, com indicadores de que a AChE nos pacientes que fazem uso da forma oral tiveram um pequeno decréscimo dos níveis sanguíneos de AChE ao redor dos 90 dias de tratamento.

Em relação à forma transdérmica do medicamento, os resultados evidenciaram diferenças encontradas com um valor de $p < 0,05$, mostrando que houve um pequeno decréscimo após 180 dias do tratamento. Na avaliação da BuChE, relacionada na tabela, 4 os níveis desta enzima no dia zero mostraram-se extremamente significantes, sendo que nos pacientes que iriam fazer uso da forma transdérmica do medicamento ocorreu uma diferença de $p <$

0,0004 em relação aos pacientes que fariam uso da forma oral. No decorrer do experimento podemos observar que os pacientes que fizeram uso da forma transdérmica aos noventa dias, continuaram a apresentar uma diferença estatística com $p < 0,003$, e ao final do experimento os dois grupos apresentaram valores estatisticamente próximos, o que pode ser resultado da inibição feita pelo tartarato de rivastigmina, com uma forte influência sobre os níveis de BuChE.

Como não existem artigos semelhantes ao nosso experimento, futuramente faremos uma avaliação por cromatografia de líquida de alto desempenho, com o objetivo de verificar o tempo de retenção deste medicamento juntamente com estas enzimas.

Em continuidade aos nossos resultados bioquímicos, finalizamos nossa análise com a avaliação da presença de ACh nos pacientes estudados. Foi possível determinar que no dia zero, antes do tratamento com o tartarato de Rivastigmina, os pacientes apresentavam uma concentração de ACh, de 0,22 nmol para o grupo oral e 0,26 nmol para o grupo transdérmico (patch), mostrando que estes níveis nos pacientes estudados se apresentam semelhantes estatisticamente.

Entretanto com o passar do experimento, na avaliação feitas aos 90 dias, podemos observar que ocorreu um aumento da presença de ACh nos pacientes que fizeram uso da forma transdérmica. Esta diferença se manteve igual nos pacientes, apresentando-se estatisticamente relevante com um $p < 0,04$ em relação ao dia noventa da forma oral. Ao final do experimento observamos que o aumento de ACh nos pacientes da forma transdérmica foi

significante, com diferença encontrada de $p < 0,0005$ em relação aos pacientes da forma oral.

Estes resultados do estudo se mostraram interessantes, principalmente por seu ineditismo na literatura científica, pois não há artigos que fazem esta relação, avaliação cognitiva e avaliação bioquímica das enzimas e da ACh.

Foi importante observar estas pequenas oscilações demonstradas pelo teste do MEEM e pelo INP, mesmo não tendo sido apresentadas diferenças cognitivas interessantes. Realizamos cruzamento destes dados com a análise bioquímica da BuChE e da ACh, pressupondo a possibilidade de utilizar estes parâmetros como indicadores de acompanhamento deste medicamento.

Foi observado que a BuChE foi a que mais se aproximou dos quadros representados na avaliação neurocognitiva, sendo que os níveis de ACh, mostram a possibilidade de monitoramento dos inibidores da Acetilcolinesterase. Nosso trabalho não termina com estas observações, mas mostra que ainda existem estudos a serem realizados e que a pesquisa dos marcadores biológicos e neurocognitivos requer ainda maiores estudos.

CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

Após a coleta de dados dos instrumentos de avaliação neurocognitivos e da análise dos resultados dos testes laboratoriais, chegamos ao seguinte conjunto de conclusões:

- 1- Tanto a forma oral como a forma transdérmica do medicamento tartarato de Rivastigmina se mostraram semelhantes estatisticamente no que diz respeito a cognição dos pacientes após 180 dias de tratamento;
- 2- Tanto a forma oral como a forma transdérmica apresentaram valores bioquímicos relativos aos níveis de Acetilcolinesterase iguais, sendo que não foram encontradas diferenças estatísticas significantes que pudessem fazer referência a um possível acompanhamento do quadro demencial com este exame.
- 3- Já os valores de Butirilcolinesterase mostraram-se significativamente mais elevados nos pacientes que fazem uso da forma transdérmica durante todo o experimento.
- 4- Os níveis de Acetilcolina também mostraram elevação estatisticamente relevante durante o período do experimento, na forma transdérmica (patch).
- 5- Com esses achados podemos supor que estes valores sofrem alteração pela aplicação da forma transdérmica (patch), o que pode ser interessante clinicamente no futuro para um acompanhamento da dosagem administrada e possivelmente em estudos de mais amplo espectro se tornarem marcadores deste desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFÊRÊNCIAS

AARSLAND D et al., Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with lewy-bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. www.thelancet.com/neurology, vol.8 July 2009.

ALEXOPOULOS G.S; MEYERS B.; YOUNG R.C.; CAMPBELL S.; Silbersweig D.; Charlson M. – Clinically defined vascular depression. **Am J Psychiatry** , v.154, p.562-565, 1997a.

ALEXOPOULOS G.S; MEYERS B.; YOUNG R.C.; CAMPBELL S.; SILBERSWEIG D.; CHARLSON M. – Vascular depression hypotheses. **Arch Gen Psychiatric**, v.54, p.915-922, 1997b.

ALMEIDA OP Podemos prevenir a Doença de Alzheimer?
Rev.Bras.Psiquiatr., v.27, n.4, p.264-5, 2005

ALMEIDA OP. Biologia molecular da doença de Alzheimer: Uma luz no fim do túnel? **Rev Assoc Méd Brás.** v.43, p.77-81, 1997

ALMEIDA OP. Sintomas Psiquiátricos entre Pacientes com Demência atendidos em um Serviço Ambulatorial. **Arq Neuropsiquiatr.** v.57, n.4, p. 937-943, 1999;

ALMEIDA OP e CROCCO EI. Percepção do Déficits Cognitivos e alterações do Comportamento em Pacientes com Doença de Alzheimer. **Arq. Neuropsiquiatr** , v.58, n.2-A, p. 292-299, 2000.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION UPDATE. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p. 373-376, 2008a.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION UPDATE. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p. 447-448, 2008b

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's disease facts and figures: 2007**. Washington, DC: Alzheimer's Association;2007.

ALZHEIMER'S SOCIETY WITH KING'S COLLEGE LONDON AND LONDON SCHOOL OF ECONOMICS (2007) Dementia UK. Alzheimer's Society, London.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed, Text Revision. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.

ANAND R, GHARABAWI G, ENZ A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon™ (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. **J Drug Dev Clin Pract**. v.8, p.1-8, 1996.

ANAND R, GHARABAWI G. Clinical development of Exelon™ (ENA-713): the ADENA® programme. **J Drug Dev Clin Pract**, v.8, p.9-14,1996.

APA. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

ASSAL F.;CUMMINGS J.L. – Neuropsychiatric symptoms in the dementias. **Curr Opin Neurol** v.15, p.445-450, 2002.

AUGUSTO CCA., et al. Avaliação da Dor em Idosos com Doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. **Textos sobre Envelhecimento**, Rio de Janeiro, v.7, n.1, p. 1-10, 2004

BALL AM e SMITH KM.,Optimizing Transdermal drug therapy. *Am J Health-Syst Pharm*. v.65, p.234-238, 2008.

BALL M, BRAAK H, COLEMAN P, DICKSON D, DUYCKAERTS C, GAMBETTIP, HANSEN L, HYMAN B, JELLINGER K, MARKESBERY W, PERL D,POWERS J, PRICE J, TROJANOWSKI JQ, WISNIEWSKI H, PHELPS C,KHACHATURIAN Z .Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging** v.18, n. S1-S2, 1997.

BALLARD C et al., The dementia antipsychotic withdrawal trial (daRT-AD): long term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet Neurology**, v.8, n.2, p.151-157, February, 2009.

BASKIN LE. What is the difference between pharmacoeconomics and outcomes research? In: Baskin LE. Practical pharmacoeconomics: how to design, perform and analyze outcomes research. Indianapolis (OH/USA): **Advanstar Communications**; 1998.p.1-4.

BASTOULY V. e BROOKS BBJ. “Doença de Alzheimer”: uma visão histórica, genética, clínica e terapêutica. [http://www.revistamedicaanacosta.com.br/9\(3\)/index.htm](http://www.revistamedicaanacosta.com.br/9(3)/index.htm) produzido em 2004 (acessado Agosto 2009)

BAYÓN AR. Acción de la Memantina sobre la alteración cognitiva del paciente com demência: reflexiones tras dos anos de experiencia en Espana. **REV NEUROL** , v.42, n.5,p.288-296,2006;

BECKER RE, COLLIVER JA, MARKWELL SJ, MORIEARTY PL, UNNI LK, VICARI S. Effects of metrifonate on cognitive decline in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled, 6 month study. **Alzh Dis Assoc Disord**, v.12, p.54-57,1998

BIRGE SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. **Neurology**, v.48, Suppl 7, p.36-41,1997

BIRKS et al. **Rivastigmine for Alzheimer's Disease. The Cochrane Library**, Issue 4, 2008.

BLAZER D.G.; BURCHETT B.; SERVICE C.; GEORGE L.K. – The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. **J Gerontology** , v.46, n.6, p. M210-215, 1991.

BOAZ C et al., Instrumentos de Investigação Cognitiva em Idosos na Avaliação de Demências. www.psicologia.com.pt, documento produzido em 26-09-2008 (acessado Agosto 2009).

BODICK NC, Offen WW, Levey AI et al. Effects of xanomelina, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. **Arch Neurol**, v.54, p.465-473, 1997.

BOHNEN NI et al. Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by Donepezil treatment in Alzheimer's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** v.76, p.315-319, 2005.

BONNER L.; PESKIND D. – Pharmacologic treatment of dementia. **Med Clin North Am**, v.86, n.3, p.657-674, 2002.

BRAAK et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci** v.249, Suppl. 3, p.III/14-III/22, 1999.

BRASIL. MPAS. Política Nacional do Idoso. Brasília, 1994. BRASIL. Estatuto do Idoso. Lei nº 10.471 de 1 de Outubro de 2003.

BREUIL V, DERETROU J, FORETTE F. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. **Int J Geriatr Psychiatry** v.9, p.211-17, 1994.

BROWN J et al. Self administered cognitive screening test: (TYM) for detection of Alzheimer's disease: cross sectional study. **BMJ**, v.338, p.2030-39, 2009

BUTTERS M.A.; WHYTE E.; NEBES R.D.; BEGLEY A.E.; DEW M.A.; MULSANT B.H. et al. – The nature and determinants of Neuropsychological functioning in late-life depression. **Arc Gen Psychiat** , v.61,n.6, p.587-595, 2004.

CANINEU, P. R.; CANINEU, R. F. B.; CANINEU, P. R. B.; SILVA, M. C. Terapia Multidisciplinar: uma proposta de tratamento global do idoso, **Mundo saude** v.29, n.4, p.662-665,2005.

CANINEU, PR. **Doença de Alzheimer**. In: CAOVIALLA, V.P.; CANINEU, PR. Você não está sozinho. São Paulo : **Abraz**, 2002.p. 12-13.

CANONICI AP et al. Análise Comparativa da capacidade funcional de idosos esquizofrênicos institucionalizados. **Revista Movimenta**; v.1,n.1, p.11-15, 2008.

CARAMELLI P, NITRINI R., Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental de um paciente? **Revista da Associação Médica brasileira**, v.46, n.4 , p.301, 2000.

CARVALHO, ALINE DE MESQUITA. Demência como fator de risco para queda seguida de fratura grave em idosos. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 82 p.

CASHMAN JR et al. Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development. **BMC Neuroscience** , v.9, s.2, p.S13, 2008

CASSIDY MR et al. Comparing test-specific distress of Susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia** 4 (2008) 406-413.

CASSIS SVA et al., Correlação entre o Estresse do Cuidador e as características clínicas do paciente portador de Demência. **Rev Assoc Med Bras** 2007;53(6): 497-501.

CENSO 2000. <http://www.ibge.gov.br/censo> (acessado Julho/ 2009)

CHAVES MLF., Teste de Avaliação Cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental.
http://cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf (acessado julho 2009).

CHRISTOFOLETTI G et al. Effects of Motor Intervention in Elderly Patients with Dementia: An Analysis of Randomized Controlled Trials. Topics in Geriatric Rehabilitation. **Function and Cognition**. v.23, n.2, p.149-154, 2007.

CID 10. http://www.psicologia.com.pt/instrumentos/dsm_cid/ (acessado agosto 2009).

COMER M. Early Alzheimer's disease diagnostics: Wait! Wait! Don't tell me! **Alzheimer's & Dementia** , v. 4, p.368–370, 2008

CONNOR DJ et al., Comment on administration and scoring of the Neuropsychiatric Inventory in Clinical Trials. **Alzheimer's & Dementia** , v. 4 p.390-394, 2008.

CORTES F et al. Prognosis of Alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. **Alzheimer's & Dementia** , v.4, p.22-29, 2008

COYLE JT, PRICE DL, DELONG MR. Alzheimer's disease: a disorder of cholinergic innervation. **Science**; v.219, p.1184-1190, 1983

CUMMINGS JL et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving Donepezil treatment. **Neurology**; v67, p.57-63, 2006

CUMMINGS JL et al., Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: A descriptive review. **Alzheimer's & Dementia** v.4 , p.49-60, 2008.

CUMMINGS JL et al., Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Dementia and Severe Behavioral Disorders. **Am J Geriatr Psychiatry** v.14, p.605-612, 2006.

CUMMINGS JL, CYRUS PA, BIEBER F, et al. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. **Neurology** v.50, p.1214-1221, 1998;

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**; v.44, p.2308-31, 1994

CUMMINGS JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**; v.44, p.2308-14, 1994

CUMMINGS JL,. Use of Cholinesterase Inhibitors in Clinical Practice. **Am J Geriatr Psychiatry** v.11, p.131-145, 2003.

CUMMINGS JL. Cholinesterase Inhibitors: A New Class of Psychotropic Compounds. **Am J Psychiatry** , v.157, n.1, p.4-15, 2000.

DANILOW et al. Perfil epidemiológico, sociodemográfico e psicossocial de idosos institucionalizados do Distrito Federal. **Comunicação em Ciências da Saúde**; v.18, p.1, 9-16, 2007.

DANYSZ W, PARSONS CG, MOBIUS H-J, et al. Neuroprotective and Symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease a unified hypothesis on the mechanism of action. **Neurotoxicity Res**; v.2, p.85-97, 2000

DAVIS KL, POWCHIK P. Tacrine. **Lancet** v.345, p.625-630, 1995;.

DESAI AK, GROSSBERG GT. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. **Neurology**.v.64, p.S34-S39, 2005

DIAS AM et al., A aplicação do índice de Barthel em idosos institucionalizados.

DILWORTH-ANDERSON et al. Diagnosis and assessment of Alzheimer's disease in diverse populations. **Alzheimer's & Dementia** , v.4, p.305-309, 2008.

DORAIS PM et al., Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease. Does early initiation of therapy offer sustained benefits?

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry v.26, p.705-712, 2002.

DRACHMAN DA, LEBER P. Treatment of Alzheimer's disease: searching for a breakthrough, settling for less. **N Engl J Med** v.347, p.1245-1247, 1997.

DSM-IV http://www.psicologia.com.pt/instrumentos/dsm_cid/ (acessado agosto 2009).

DUYCKAERTS et al. Alzheimer Disease models and human neuropathology: similarities and differences. **Acta Neuropathol** v.115, p.5-38, 2008.

ENGELHARDT E et al. Idosos Institucionalizados: rastreamento cognitivo. **Rev. Psiquiatr.clin.** (São Paulo); v.25, n.2, p.74-9, 1998.

ERKINJUNTTI T. – Treatment options: the latest evidence with galantamine. **J Neurol Sci**, v.203-204, p.125-130, 2002.

ESTEVES, B. O Brasil de cabelos brancos. **Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, v. 23, n.137, p. 18-21, 1998.

EUBANKS LM et al. A Molecular Link between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. **Molecular Pharmaceutics** , v.3, n.6, p.773-777, 2006

FARLOW M., Analysis of Outcome in Retrieved Dropout Patients in a Rivastigmine vs Placebo, 26-Week, Alzheimer Disease Trial. **Arch Neurol.**;v.60, p.843-848, 2003.

FARLOW MR, CUMMINGS JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. **Amer J Med**; v.120, p.388-97, 2007

FARLOW MR, LAHIRI DK, POIRIER J, DAVIGNON J, SCHNEIDER L, HUI SL. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. **Neurology** v.50, p.669-677, 1998;

FELDMAN HH; LANE R. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**; v.78, p.1056-1063, 2007

FINKEL S.I.; MINTZER J.E.; DYSKEN M.; KRISHNAN K.R.; BURT T.; MCRAE T. – A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. **Int J Geriatr Psychiatry**. v.19, n.1, p.9-18, 2004.

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR, "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinican, **J Psychiatr Res**; v.12, p.189-98, 1975.

FORLENZA OV. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. **Rev.Psiq.Clín.** v.32, n.3, p.137-148, 2005.

FORSTL^a H et al. The Alzheimer variant of Lewy Body Disease: A Pathologically Confirmed Case-Control Study. **Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders.** v..20, p. 2-3, 2005.

FOTUHI et al. Better cognitive performance in elderly taking antioxidant vitamins E and C supplements in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The Cache County Study. **Alzheimer's & Dementia** v.4 p.223-227, 2008.

FRISONI et al. The pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative of the European Alzheimer's Disease Consortium. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.255–264, 2008.

FRYTAK JR et al. Health service utilization among Alzheimer's disease patients: Evidence from managed care. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.361-367, 2008.

GALVIN et al. Psychosocial determinants of intention to screen for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v.4 , p.353-360, 2008.

GARRIDO R, ALMEIDA OP. Distúrbios de comportamento em pacientes com demência. **Arq Neuropsiquiatri.**; 57: 427-34. 1999

GAUTHIER S et al., EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. **Int J Clin Pract**, June, 61,6,886-8952007.

GOEDERT M. Neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. **Neuroscientist** v;n3:p131-141. 1997

GOMES AM; KOSZUOSKI R. Evidências atuais do impacto terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular. **Ver Psiquiatr** RS maio/ago;27(2):197-205. 2005

GORDILHO, A. et al.. Desafios a serem enfrentados no Terceiro Milênio pelo setor na Atenção ao Idoso. Rio de Janeiro: UnATI, 2000.

GREIG NH et al., Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer beta-amilóide peptide in rodent. <http://www.pnas.org/cgi/dol/10.1073/pnas.0508575102> (acessado julho 2009).

GRIFFITH et al. Brain Metabolism differs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v.4, p.4421-427, 2008.

GRIGOR'EV et al. Comparative Study of Action Mechanisms of Dimebon and Memantine on AMPA-and NMda-subtypes Glutamate Receptors in Rat Cerebral Neurons. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, N° 5, 2003
PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY.

GROSSBERG GT et al. **Int J Geriatr Psychiatry**; v.15, p.242-7, 2000

HAMPEL et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.38-48,2008

HAN DS e BONDI MW. Revision of the apolipoprotein E compensatory mechanism recruitment hypothesis. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.251-254, 2008.

HANSSON, O. et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimers disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. **Lancet Neurol** v.5, p.228-234, 2006.

HANNA KADUSZKIEWICZ, THOMAS ZIMMERMANN, HANS-PETER BECK-BORNHOLDT AND HENDRIK VAN DEN BUSSCHE; Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of elas oral clinical trials **BMJ**, v.321, p.321-327, 2005.

HENDERSON VW. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. **Neurology** v.48, s.7, p.27-35, 1997.

HERUKKA, S.K. et al. CSF A β 42, Tau and phosphorylated Tau, APOE e4 allele and MCI type in progressive MCI. **Neubiol Aging** v.28, p. 507-514, 2007.

HESTON LL (ed). Progress in Alzheimer's disease and similar conditions. Washington DC: American Psychiatric Press,;p.223-2371997

HOENICKA J. Genes de la enfermedad de Alzheimer. **Rev Neurol**; v.42, n.5, p. 302-305, 2006

HUX, M.J., O`BRIEN., ISKEDIJIAN, M., GOEREE, R., GAGNON, M., GAUTHIER, S.,. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. **CMAJ** v.159, p.457-465, 1998

IVINSON et al. Partnership between academia and industry for drug discovery in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p. 80–88, 2008

JACOB V,; HYMAN M. S, -Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease, **Journal of Neurochemistry**, v.102, p.1727–1737, 2007

JONES RN, GALLO JJ, Dimensions of the Mini-Mental State Examination among community dwelling older adults, **Psychol Med** v.30, p.605-18, 2000;

JUNIOR ACQ et al., Estudo do Nível de atividade física, independência funcional e estado cognitivo de idosos institucionalizados: análise por gênero.

Brazilian Journal of Biomotricity, v.2, n.1, p.39-50, 2008.

KAISER RR. Sistemas Purinérgico e Colinérgico e perfil oxidativo no encéfalo de roedores: influência do alumínio e de diferentes dietas. Santa Maria,RS,Brasil, 2008, 21p. Dissertação (Doutorado). Centro de Ciências Naturais e Exatas / Universidade Federal de Santa Maria / Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica.

KAMER et al. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. **Alzheimer's & Dementia** v. 4, p. 242-250, 2008.

KARLAWISH JH et al., Preference-based quality of life in patients with Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.193-202, 2008.

KATZMAN R. Alzheimer's disease. **N Engl J Med** v.314, p.964-973, 1986;

KATZMAN R. The prevalence and Malignancy of Alzheimer Disease a Major Killer. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.4378-380, 2008

KAUFER D. – Beyond the cholinergic hypothesis: the effect of metrifonate and other cholinesterase inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **Dement Ger Cogn Disord** v.9, s.2, p.8-14, 1998.

KAUFER DI, CUMMINGS JL, CHRISTINE D. Effect of tacrine on cholinergic oral symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. **J Geriatr Psychiatry Neurol**; v.9, p.1-6, 1996

KAWAS C, RESNICK S, MORRISON A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore longitudinal study of aging. **Neurology**; v.48, p.1517-1521, 1997.

KEMP PM et al., A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**; v.74, p.1567-1570, 2003

KIM J.S.; CHOI-KWON S. – Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. **Neurology** v.54, p.1805-1810, 2000.

KNAPP MJ, KNOPMAN DS, SOLOMON PR, PENDLEBURY WW, DAVIS CS, GRACON SI. A 30-Week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. **J Am Med Assoc**; v.271, p.985-991, 1994

KNOPMAN D, SCHNEIDER L, DAVIS K, et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. **Neurology**; v.47, p.166-177, 1996

KNOPMAN DS. Current treatment of mild cognitive impairment and alzheimer's disease. v.6, n, 5, p.363-371, 2006.

KRISHNAN K.R.; HAYS J.C.; BLAZER D.G. – MRI-defined vascular depression. **Am J Psychiatry** v.154, p.497-501, 1997.

Krishnan K.R.; McDonald W.M. – Arteriosclerotic depression. **Med Hypotheses**; v.44, n.2, p.111-115, 1995.

LAKS et al.. O Mini Exame do Estado Mental em idosos de uma comunidade – Dados parciais de Santo Antônio de Pádua, Rio de Janeiro. **Arq Neuropsiquiatr** v.61, n. 3-B, p.782-785, 2003;

LANCTÔT et al. Correlates of response to acetylcholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. **J Psychiatry Neurosci**; v.28, n.1,p.13-26, 2003

LERMONTOVA NN et al. Dimebon and Tacrine Inhibit Neurotoxic Action of beta-Amyloid in Culture and Block L-type Ca²⁺ Channels. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, Nº 5, 2001 PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY.

LIPPA CF, DUDA JE, GROSSMAN M, et al. DLB and PPD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. **Neurology**; v.68, p.812-19, 2007

MAGNANI E et al. Interaction of Tau protein with the dynactin complex. **EMBOJ**, v.26, n.21, p.4546-4554, 2007.

MALLOY P.; KOHN R.; GILLARD E.; DUFFY J.; ROGG J.; et al. – MRI and neuropsychological differences in early and late-life-on set geriatric depression. **Neurology** v.46, n.6, p.1567-1574, 1996.

MARRS, T. C. Organophosphate Poisoning. **Pharmac. Ther.** v.58, p.51-66, 1993

MAURER K; VOLK S; GERBALDO H. Auguste D and Alzheimer's disease. **Lancet**; v. 349, p.1546-49, 1997

MCGONIGAL-KENNEY,M. L., SCHUTTE, D. L., ADAMS, S., TITLER, M. G. Evidence-based guideline: nonpharmacologic management of agitated behaviors in persons with Alzheimer's disease and other dementing conditions. **Journal of Gerontological Nursing** v.9, p 11-14, 2006

MCKHANN G et al., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology** ; v.34, n.7, p.939-44. 1984

MCKHANN, G.D., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D. & STADLAN, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the

NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. **Neurology**, v.34, p.939-944, 1984.

MESULAM M, GUILLOZET A, SHAW P, QUINN B, .Widely Spread Butyrylcholinesterase Can Hydrolyse Acetylcholine in the Normal and Alzheimer Brain. **Neurobiology of Disease**; v.9, n.1,p.88-93, 2001.

MONGIL RL., Prevalencia de Demencia en pacientes institucionalizados: estudio RESYDEM. **Revista española de geriatría y gerontología**, v.44, n.1, p.5-11, 2009.

MORRIS JC, CYRUS PA, ORAZEM J, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. **Neurology** v.50, p.1222-1230, 1998.

MORRIS JH. **Alzheimer's disease**. In Esiri MM, Morris JH (eds). The neuropathology of dementia. Cambridge: Cambridge Univ Press,:70-121, 1997

NAGARAJA AV,. SRIKANTH S, A prospective study of reversible dementias: Frequency, causes, clinical profile and results of treatment. **Neurology India**, v. 53, n.3, p. 291-294, 2005,

NARAHASHI T.; MORIGUCHI S.; ZHAO X.; MARSZALEC W.; YEH J.Z. – Mechanisms of action of cognitive enhancers on neuroreceptors. **Biol Pharm Bull** v.27, n.11, p.1701-1706, 2004;

NITRINI R. Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. **Rev.Psiq.Clin.** v.26, n.5, p.262-7, 1999.

NOGUEIRA BF et al. Farmacogenética de Doenças Neurológicas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.39, n.4, p.562-9, 2006.

NORDBERG A, DARREH-SHORI T, PESKIND E, SOINIEN H, MOUSAVI M, EAGLE G e LANE R. Different cholinesterase inhibitor effects on CSF cholinesterases. **Current Alzheimer research** , v.6, n.1, p. 4-14, 2009.

NOVARETTI T.M.S.; MARCOLIN M.A.; MEIRA JR. S.; ELAS P.L.; BAUDELIN C.G.R.; BOTTINO C.M.C. – Hipersinais subcorticais no exame de ressonância magnética. **Arq Neuropsiquiatr** v.59, n.3B, p.754-760, 2001.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. Exelon® patch (Rivastigmine transdermal system): US prescribing information [on-line]. Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exelonpatch.pdf> [Acessado em 2009 Jul 17].

NUSSBAUM RL, ELLIS CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **N Engl J Med.** v.348, p.1356-1364, 2003.

ODDOZE C, MICHEL BF, BERTHÉZÈNE P, CLAVEL C, LUCOTTE G. Apolipoprotein E e4 allele predicts a positive response to tacrine in Alzheimer's disease. **Alzh Reports;** v.1, p.13-16,1998

PACHECO RO e SANTOS SSC. Avaliação Global de Idosos em unidades de PSF. **Textos envelhecimento** , v.7, n. 2, p. 23-27, 2004.

PALOP JJ; MUCKE L. Epilepsy and Cognitive Impairments in Alzheimer Disease. **Arch Neurol,** v.66, n.4, p.435-40, 2009

PAREKH D et al., Transdermal Patch Medication Delivery Systems and Pediatric Poisonings, 2002-2006. **Clinical Pediatrics,** v. 47, n.7, p.659-663, 2008.

PAULSEN et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatric;**v.71, p.310-14, 2001

PELZER MT. A Enfermagem e o idoso portador de Demência tipo Alzheimer: desafios do cuidar no novo milênio. **Estud. Interdiscip. Envelhec.,** Porto Alegre, v.4, p.97-111, 2002.

PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, FERRIS S, GALASKO D, JIN S, KAYE J, LEVEY A, PFEIFFER E, SANO M, VAN DYCK CH, THAL LJ et al., Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. **N Engl J Med**; v.352, n.23, p.2379 -88, 2005.

POIRIER J, DELISLE MC, QUIRION R, et al. Apolipoprotein e4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. **Proc Nat Acad Sci**, v.92, p.12260-12264, 1995

PORCU, M., SCANTAMBURLO, V.M, ALBRECHT, N.R., SILVA, S.P., VALLIM, F.L., ARAÚJO, C.R., DELTREGGIA, C. & FAIOLA, R.V. Estudo comparativo sobre a prevalência de sintomas depressivos em idosos hospitalizados, institucionalizados e residentes na comunidade. **Acta Scientiarum**, v24, n.3, p.713-717, 2002.

POST F. – **The significance of affective symptoms in old age**. Institute of Psychiatry. Maudsley Monographs No. 10. London: Oxford University Press, 1962.

POTKIN SG et al., Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** , v.26, p. 713-720, 2002.

RINNE JO et al., Brain Acetylcholinesterase activity in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.74, p.113-115, 2003.

ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R, FRIEDHOFF LT, The Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. **Neurology**, v.50, p.136-144, 1998

ROGERS SL, FRIEDHOFF LT, The Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Dementia**; v.7, p.293-303, 1996

ROHER et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v.5, p.18-29, 2009.

ROSENBLATT A. The art of managing dementia in the elderly. **Cleveland Clinic J Med**;v.72, p.S3-S13, 2005.

ROSLER M et al., Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. **BMJ**; v.318, p.633-640,1999.

SANTOS GAA et al., Interações Medicamentosas envolvendo Fármacos para tratamento de demências e antipsicóticos atípicos: Revisão. **Revista da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar**. Dezembro, 2008.

SANTOS SSC. O Ensino da Enfermagem geronto geriátrica e a complexidade. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.40, n.2, p.228-35, 2006

SCHNEIDER LS, FARLOW MR, HENDERSON VW, POGODA JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. **Neurology**, v.46, p.1580-1584,1996

SCHNEIDER LS, FORETTE F. Alzheimer's disease symptomatic drugs: tacrine. In Gauthier S (ed). **Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease**. London: Martin Dunitz,: p.221-237,1996

SCHRÖDER H, WEVERS A. Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Dis Rev**, v.3, p.20-27,1998

SELTZER B., Is Long-Term Treatment of Alzheimer's Disease with Cholinesterase Inhibitor Therapy Justified? **Drugs Aging**, v.24, n.11, p.881-890, 2007.

SPERANÇA et al. Can the rDNA methylation pattern be used as a marker for Alzheimer's disease? **Alzheimer's & Dementia**, v.4 , p.438-442, 2008.

SUMMERS WK, MAJOVSKI LV, MARSH GM, TACHIKI K, KLING A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia Alzheimer type. **N Engl J Med**, v.315, p.1241-1245, 1986

SUNDERLAND, T., HAMPEL, H., TAKEda, M., PUTNAM, K.T., COHEN, R.M. Biomarkers in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Are We Ready? **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v19, p.172-179, 2006.

SWANSON KA, Dementia and Comorbidities: An Overview of Diagnosis and Management. **Journal of Pharmacy Practice**, v.20, n.4, p. 296-317, 2007

TAMAI S. Tratamento dos Transtornos do Comportamento de pacientes com Demência. **Rev Bras Psiquiatr**, v.24, s.l, p.15-21, 2002

TANG MX, JACOBS D, STERN Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. **Lancet**, v.348, p.429-432, 1996

THOMSEN T et al., Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and Tacrine. [tp://www.degruyter.de/journals/cclm/](http://www.degruyter.de/journals/cclm/) acessado (agosto 2009).

THOMSEN T., KADEN B., FISCHER JP., BICKEL U, BARZ H., GUSZTONY G., et al. Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and

erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. **Eur J Clin Chem Clin Biochem**, v.29, n.8, p.487-92, 1991

TIEMEIER H.; VAN DIJCK W.; HOFMAN A.; WITTEMAN J.C.; STIJNEN T.; BRETELER M.M. – Relationship between atherosclerosis and late-life depression: The Rotterdam Study; **Arch Gen Psychiatry**, v.61, n.4, p.369-376, 2004.

TIER CG et al. Cuidado ao idoso deprimido e institucionalizado à luz da complexidade. **Revista Eletrônica de Enfermagem.**, v.10, n.2, p.530-536, 2008

TIER et al. Cuidado ao idoso deprimido e institucionalizado à luz da complexidade. **Revista Eletrônica de Enfermagem.** v.10, n.2, p.530-536. 2008.

TONON et al.. Farmacoeconomia: Análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da Enfermeira. **Texto Contexto Enferm**, v.17, n.1, p.177-82, 2008

TRINH et al,. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289/2/210> (2003)

VERAS RP e al. Avaliação dos Gastos com o cuidado do idoso. Demência.**Rev. psiquiatr. Clin.** v.34, n.1, p. 5-12, 2007.

WANNMACHER L. **Demência: evidências contemporâneas sobre a eficácia dos tratamentos.** Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados Demência 2005.

WANNMACHER L. Demência: evidências contemporâneas sobre a eficácia dos tratamentos. **Uso Racional de Medicamentos:** temas seleccionados v.2 n.4. p.16-20, 2005.

WATKINS PB, ZIMMERMAN HJ, KNAPP MJ, GRACON SI, LEWIS KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. **J Am Med Assoc**, v.271, p.992-998,1994

WEINER MF. Perspective on race and ethnicity in Alzheimer's disease research. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.233-238, 2008.

WEINER, M.F., GRAY, K.F., 1996. Differential Diagnosis. In: Dementias. Diagnosis, Management and Research, (M. F. Weiner), pp 101-138, Washington, DC: American Psychiatric Press.

WESCHULES DJ et al., Acetylcholinesterase Inhibitor and N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist Use among Hospice Enrollees with a Primary

Diagnosis of Dementia. **Journal of Palliative Medicine**, v.11, n.5, p.478-487, 2008.

WIMO A, KARLSSON G, NORDBERG A, WINBLAD B. Treatment of Alzheimer disease with tacrine: a cost-analysis model. **Alzh Dis Assoc Disord**, v.11, p.191-200. 1997

WINBLAD B et al., Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**; v.22, p.485-491,2007

WINBLAD B, CUMMINGS JL, ANDREASEN N, et AL. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. **Int J Geriatr Psychiatry**; v.22, n.5, , p.456-67, May 2007

WINBLAD B, PORITIS N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). **Intl Geriatric Psych** v.14, p.135-46, 1999;

WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization, 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>>. Acessado em: Jul. 2009.

WOODS, D.L., DIMOND, M. The effect of therapeutic touch on agitated behavior and cortisol in persons with Alzheimer's disease. **Biological Research in Nursing**, v.4, n. 2, p.104-114, 2002

WU J et al. Evaluation of Dimebon in cellular model of Huntington's disease. **Mol Neurodegener**; v.3, p.15-20, 2003

YANKNER BA. New clues to Alzheimer's disease: unraveling the roles of amyloid and tau. **Nature Med**, v.2, p.850-851. 1996

ZHANG L.; ZHOU F.M.; DANI J.A. – Cholinergic drugs for Alzheimer's disease enhance in vitro dopamine release. **Mol Pharmacol** v.66, n.3, p.538-544, 2004.

ZIEGLER-GRAHAM K et al., Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. **Alzheimer's & Dementia** v.4, p.316-323, 2008

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1- Mini Exame de Estado Mental

AVALIAÇÃO COGNITIVA

Mini-Mental de Folstein (1975), adaptado por Brucki et al (2003)			
Orientação Temporal (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Ano		
	Mês		
	Dia do mês		
	Dia da semana		
	Semestre/Hora aproximada		
Orientação Espacial (05 pontos) <i>Dê um ponto para cada item</i>	Estado		
	Cidade		
	Bairro ou nome de rua próxima		
	Local geral: que local é este aqui (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)		
	Andar ou local específico: em que local nós estamos (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão)		
Registro (3 pontos)	Repetir: GELO, LEÃO e PLANTA		
Atenção e Cálculo (5 pontos) <i>Dê 1 ponto para cada acerto. Considere a tarefa com melhor aproveitamento.</i>	Subtrair $100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 - 7 = 72 - 7 = 65$		
	Soletrar inversamente a palavra MUNDO=ODNUM		
Memória de Evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?		
Nomear dois objetos (2 pontos)	Relógio e caneta		
Repetir (1 ponto)	"NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ"		
Comando de estágios (3 pontos) <i>Dê 1 ponto para cada ação correta)</i>	"Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão"		
Escrever uma frase completa (1 ponto)	"Escreva alguma frase que tenha começo, meio e fim"		
Ler e executar (1 ponto)	FECHE SEUS OLHOS		
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção		
PONTUAÇÃO FINAL (escore = 0 a 30 pontos)			

Anexo 2- Inventário Neuropsiquiátrico

INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO (INP – CUMMINGS <i>et al.</i> , 1994)									
Intensidade: 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave; Frequência: 1 = ocasionalmente, menos de uma vez por semana; 2 = pouco frequentemente, cerca de uma vez por semana; 3 = frequentemente, várias vezes por semana, mas não todo dia; 4 = Muito frequentemente, uma ou mais vezes por dia ou continuamente									
SINTOMATOLOGIA	NÃO	SIM							
		INTENSIDADE			FREQUÊNCIA				
		1	2	3	1	2	3	4	
Delusão: idéias de cunho persecutório, de furto ou infidelidade.									
Alucinações: visuais/ auditivas/ táteis/ olfativas									
Agitação, inquietude, agressividade									
Disforia: baixa de humor, tristeza									
Ansiedade									
Euforia									
Apatia: comportamento passivo, falta de iniciativa,									
Desinibição									
Irritabilidade/Labilidade emocional									
Atividade motora aberrante: perambulação,...									

Anexo 3- Certificado da Comissão de ética



UNIVERSIDADE BANDEIRANTE DE SÃO PAULO
CONSELHO DA PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA

Aprovado em: 19 de novembro de 2008

Número CP: 20080011

Tipo de projeto: Projeto de Mestrado

PARECER FINAL

O projeto de Pesquisa “**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA RIVASTIGMINA NAS FORMAS ORAL E TRANSDÉRMICA EM PACIENTES COM DEMÊNCIA**” protocolado sob o nº **290 - 08**, de responsabilidade do aluno de Mestrado em Farmácia GUSTAVO ANDRADE ALVES DOS SANTOS, sob orientação do (a) Prof. (a) PAULO CELSO PARDI, após avaliação e deferimento pela Comissão de Ética foi considerado aprovado e passa a constituir o rol de projetos de pesquisa da UNIBAN BRASIL. O pesquisador responsável compromete-se a seguir o cronograma proposto, emitir os relatórios parciais e final e a divulgar os resultados.

SÍNTESE Este estudo busca avaliar a ação de uma das mais importantes drogas utilizadas no tratamento das demências em geral, com destaque para a doença de Alzheimer: o tartarato de Rivastigmina. Tem como objetivo comprovar a eficácia, tanto na forma oral como na forma transdérmica da Rivastigmina, utilizando-se para isto de avaliações neuropsiquiátricas e biológicas

Prof. Dr. Camillo Anauate Netto
Coordenação de Pesquisa
UNIBAN BRASIL

Anexo 4- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos participantes



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

LEIA ATENTAMENTE

A paciente esta sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:

“Avaliação dos efeitos da rivastigmina nas formas oral e transdérmica em pacientes com doença de Alzheimer”

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS: Este trabalho busca avaliar a ação de uma das mais importantes drogas utilizadas no tratamento das demências em geral, com destaque para a Doença de Alzheimer: o tartarato de Rivastigmina. A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência hoje em idosos, tratando-se de uma patologia neurodegenerativa que afeta mais de 10 milhões de pessoas adultas mundialmente, as alternativas de tratamento farmacológico resumem-se basicamente a dois tipos de drogas: os anticolinesterásicos e os antiglutamatérgicos. Ambos podem funcionar bem quando associados ou de forma isolada, sendo a Rivastigmina uma droga de 1ª escolha para as demências consideradas leves ou moderadas. Recentemente foi introduzida no mercado uma nova apresentação farmacêutica desta droga, o adesivo transdérmico. Este, por características peculiares à sua conformidade possui benefícios importantes para o paciente que dele faz uso. O estudo tem como objetivo comprovar a eficácia tanto na forma oral como na transdérmica da Rivastigmina, utilizando-se para isso de avaliações neuropsiquiátricas e biológicas. A importância da pesquisa concentra-se em medir o potencial da drogas em ambas as apresentações, relacionando seus mecanismos de ação de acordo com a forma farmacêutica, relatando a efetividade nas diferentes vias (oral e transdérmica), bem como mensurar valores biológicos que são afetados pelos dois sistemas. Os procedimentos de coleta de material serão realizados uma vez por mês, portanto faz-se necessário ressaltar que não haverá desconforto provocado pela metodologia. A invasividade será natural ao procedimento de coleta. Os benefícios decorrentes da pesquisa inquestionavelmente retornarão aos pacientes na forma de avanços na terapêutica, principalmente na Farmacoterapia de escolha. Os pacientes submetidos à pesquisa serão aqueles já em tratamento nas instituições parceiras do projeto, por isso, terão ampla assistência, de acolhimento e vivência assistida. Todos os exames serão acompanhados pelo médico do paciente, se houver problema o medico responsável será



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

avisado. Vale ressaltar que os resultados das coletas pertinentes à pesquisa em nada irão interferir a conduta do paciente, visto que sua aplicabilidade será restrita ao estudo. Os resultados obtidos serão trabalhados e analisados, para em seguida serem inseridos no corpo do Projeto, e de acordo com a resolução do CNS 196/96.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados das coletas serão de uso exclusivo dos pesquisadores e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na Comissão de Ética da UNIBAN.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente voluntário e não ocorrerá nenhuma compensação financeira. Estes pacientes já estarão no ambiente onde será coletado o material, não havendo gastos com transporte, hospedagem, creche, alimentação e outros.

Não obstante às informações prestadas, não haverá também compensação por danos ou algum tipo de seguro, desnecessário no âmbito deste tipo e pesquisa.



TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: (para indivíduos vulneráveis como crianças, adolescentes, presidiários, índios, pessoas com capacidade mental ou com autonomia reduzida devem ter um representante legal, sem prejuízo de sua autorização).

Eu, _____ RG(_____
) e CPF (_____) responsável, pelo
paciente _____ fui informada (o) dos
objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas.
Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha
decisão se assim o desejar. O(a) professor(a) orientador(a) **Prof. Dr. Paulo Celso
Pardi – RG 15470099 E CPF 089.878.328.30** e o(a) Farmacêutico(a) **Gustavo
Andrade Alves dos Santos RG 18.771.625 E CPF 106.433.758.99** certificaram-me
de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso
existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em
caso de dúvidas poderei chamar o professor orientador Prof. Dr. Paulo Celso Pardi
nos telefones (11)96572863, (13) 35919841, (11) 29679093 e o Farmacêutico.
Gustavo Andrade Alves dos Santos no telefones (11) 3905 8361 e (11) 9939 0574 ou
na Comissão de Ética da UNIBAN- Campus Marte sito Av. Braz Leme, 3.029 São
Paulo - SP, CEP: 02022-011 - Tel.: (11) 2972-9021 – São Paulo, SP.

Declaro que concordo na participação deste estudo. Recebi uma cópia deste termo de
consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as
minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)