



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**JOÃO VÍTOR COUTINHO SILVA**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA EM AMBULATÓRIO EM  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR – BAHIA**

**2023**

**JOÃO VÍTOR COUTINHO SILVA**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA EM AMBULATÓRIO EM  
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Dra. Manuela Oliveira de Cerqueira Magalhães

**SALVADOR - BAHIA**

**2023**

## RESUMO

**Introdução:** A demência é uma síndrome neurológica que gera declínio das funções cognitivas, dependência funcional e compromete atividades do dia a dia. A Doença de Alzheimer é uma doença degenerativa do cérebro responsável pelo maior número de casos da síndrome demencial. Entretanto, o cenário farmacológico para a Doença de Alzheimer está estagnado há anos, e consiste em drogas que não retardam a evolução natural da doença, apenas podem controlar alguns de seus sintomas de comportamento, cognição, memória ou humor. Além disso, o conhecimento acerca da efetividade dessas drogas é escasso, e há heterogeneidade na resposta dos pacientes a elas. **Objetivo:** Analisar a resposta de pacientes com Doença de Alzheimer ao tratamento com donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina. **Metodologia:** Trata-se de um estudo primário individuado, de caráter clínico, analítico e de corte longitudinal, com amostra selecionada por conveniência composta por pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer que iniciaram terapia medicamentosa com donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina entre 2019 e 2022. A coleta de dados consiste em retirar dados dos prontuários dos pacientes, expostos posteriormente de forma descritiva, sendo as variáveis relacionadas ao desfecho (relatos da evolução dos sintomas e score do Mini Exame do Estado Mental) submetidas à análise estatística. **Resultados:** 16 pacientes tiveram seus dados extraídos de prontuários. Desses, 12 permaneceram no estudo após aplicação dos critérios de exclusão relativos ao número mínimo de consultas. 5 pacientes do sexo masculino (41,67%) e 7 do sexo feminino (58,33%). A maioria (83,33%) começou a apresentar os sintomas entre 1 e 5 anos antes da primeira consulta. Houve grande variabilidade de relatos de sintomas, com predominância de queixa de memória, que estava presente em todos os pacientes ao longo de todas as consultas. Não foi demonstrada diferença com significância estatística nos relatos de evolução dos sintomas de cognição, comportamento, memória ou humor ao longo de 3 consultas após a introdução dos medicamentos. Houve significância estatística na análise da diferença dos scores do Mini Exame do Estado Mental ao longo das consultas. **Conclusão:** Nas três consultas após introdução dos medicamentos donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina nos pacientes do estudo, não houve alteração na sintomatologia nos quatro quesitos avaliados, como era esperado.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Tratamento farmacológico. Evolução clínica. Demência.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dementia is a neurological syndrome that causes a decline in cognitive functions, functional dependence and impair daily activities. Alzheimer's disease is a degenerative brain disease responsible for most cases of dementia. However, the pharmacological scenario for Alzheimer's disease has been stagnant for years, consisting of drugs that do not slow down the natural progression of the disease but can only control some of its behavioral, cognitive, memory or mood symptoms. In addition, knowledge about the effectiveness of these drugs is scarce, and there is heterogeneity in patients' response to them. **Objective:** To analyze the response of patients with Alzheimer's disease to treatment with donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine. **Methodology:** This is an individualized, clinical, analytical, and longitudinal study with a convenience sample composed of patients diagnosed with Alzheimer's disease who started drug therapy with donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine between 2019 and 2022. Data collection involves extracting patient data from medical records, which will be subsequently presented descriptively. Variables related to the outcome (symptom evolution reports and Mini-Mental State Examination scores) will be submitted to statistical analysis. **Results:** Sixteen patients had their data extracted from medical records. Of these, 12 remained in the study after applying exclusion criteria related to the minimum number of consultations. Five male patients (41.67%) and seven female patients (58.33%). Most (83.33%) started presenting symptoms between 1 and 5 years before the first consultation. There was a great variability of symptom reports, with memory complaints predominating, present in all patients throughout all consultations. No statistically significant difference was demonstrated in the reports of evolution of cognition, behavior, memory, or mood symptoms over 3 consultations after the introduction of the drugs. There was a statistically significant difference in the analysis of the Mini-Mental State Examination scores over the consultations. **Conclusion:** In the 3 consultations after the introduction of the drugs donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in the study patients, there was no change in the symptomatology in the 4 evaluated items, as expected.

**Keywords:** Alzheimer disease. Drug therapy. Clinical evolution. Dementia.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos.....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho de estudo.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2</b>	<b>Amostra estudada.....</b>	<b>12</b>
<b>4.3</b>	<b>Local e período do estudo.....</b>	<b>12</b>
<b>4.4</b>	<b>Critérios de inclusão.....</b>	<b>12</b>
<b>4.5</b>	<b>Critérios de exclusão.....</b>	<b>12</b>
<b>4.6</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>12</b>
<b>4.7</b>	<b>Variáveis utilizadas.....</b>	<b>13</b>
<b>4.8</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>14</b>
<b>4.9</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>14</b>
<b>4.10</b>	<b>Riscos Associados.....</b>	<b>14</b>
<b>4.11</b>	<b>Benefícios Associados.....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5.1</b>	<b>Caracterização da amostra.....</b>	<b>16</b>
<b>5.2</b>	<b>Sintomas relatados e medicamentos em uso.....</b>	<b>17</b>
<b>5.3</b>	<b>Relatos de melhora, estacionamento ou piora dos sintomas após introdução da terapia medicamentosa.....</b>	<b>20</b>
<b>5.4</b>	<b>Mini Exame do Estado Mental e Índice de Barthel.....</b>	<b>24</b>
<b>5.5</b>	<b>Efeitos colaterais.....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
	<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome de deterioração das funções cognitivas ou declínio cognitivo que afeta a autonomia do indivíduo<sup>1</sup>. Seu diagnóstico exige o comprometimento de domínios como memória, linguagem, resolução de problemas, humor e comportamento em relação ao estado prévio do próprio paciente<sup>2</sup>.

A Doença de Alzheimer é uma doença degenerativa do cérebro responsável pelo maior número de casos da síndrome demencial. Na população brasileira acima de 65 anos, detectou-se uma prevalência de demência em torno de 7,1%, sendo que nestes casos a proporção de Doença de Alzheimer foi de 55,1%<sup>3</sup>. Entretanto, estudos mundiais apontam uma taxa ainda maior, cerca de 60% a 80% dos quadros demenciais são atribuídos à Doença de Alzheimer<sup>4</sup>.

A associação entre demência e Doença de Alzheimer ocorre por conta do dano ou destruição ocasionado aos neurônios das partes do cérebro envolvidas com a cognição, gerando um declínio da memória, linguagem, resolução de problemas, comprometendo as atividades do dia a dia<sup>4</sup>.

Pressupõe-se que a disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina em pacientes com Doença de Alzheimer está relacionada com os sintomas da demência<sup>5</sup>. Sendo assim, a principal classe de medicamentos utilizada hoje no combate às manifestações sintomáticas da Doença de Alzheimer é a dos anticolinesterásicos, que inibe a enzima acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade sináptica do neurotransmissor. Além dessa classe, um inibidor do glutamato, a memantina, também é comumente utilizado. Seu uso justifica-se por sua efetividade em inibir esse neurotransmissor que encontra-se elevado em pacientes com Doença de Alzheimer e que age como uma excitotoxina. Dessa forma, o glutamato contribui para a fisiopatologia do Alzheimer, uma vez que causa morte neuronal quando liberado de forma prolongada<sup>6</sup>.

O tratamento farmacológico de pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer propõe o uso de medicações para tentar melhorar o grau de execução de algumas das funções cognitivas e comportamentais afetadas pela demência, mas as drogas disponíveis hoje limitam-se a uma ação de melhora temporária e de retardo da

evolução natural da doença<sup>6</sup>. Entretanto, os anticolinesterásicos e inibidores do glutamato, medicamentos analisados por esse estudo, não possuem benefício no que diz respeito à progressão para incapacitação funcional e institucionalização, apenas para os sintomas cognitivos, comportamentais e de humor<sup>7</sup>, estando mais relacionados com a melhora dos sintomas do que com o retardo da progressão da doença<sup>6,7</sup>.

Existem terapias experimentais e investimento no desenvolvimento de novas drogas e tratamentos alternativos para a Doença de Alzheimer, mas o cenário farmacológico está estagnado há anos na disponibilidade dessas drogas para os pacientes<sup>6,8</sup>. Porém, nem por isso médicos, residentes, estudantes, cientistas, pacientes e familiares possuem conhecimento acerca da efetividade do tratamento farmacológico disponível para a doença<sup>9</sup>.

O presente estudo tem como objetivo descrever a resposta às drogas citadas, em pacientes com diagnóstico de demência por doença de Alzheimer, oferecendo seus dados para a comunidade científica e à sociedade. Como hipótese, pressupõe-se que os pacientes com Doença de Alzheimer que são submetidos à terapia com anticolinesterásicos ou com inibidores do glutamato controlem sintomas cognitivos e/ou comportamentais, mas não tenham modificação no curso da doença.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar a resposta de pacientes com Doença de Alzheimer ao tratamento com donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina.

### **2.2 Específicos**

- Comparar a resposta quanto a sintomas cognitivos e comportamentais com o uso de anticolinesterásicos e inibidores da memantina para o tratamento da Doença de Alzheimer.
- Descrever os efeitos colaterais descritos, pelo paciente e/ou cuidadores, após a exposição aos medicamentos utilizados.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

A descrição de uma síndrome de manifestações neurológicas com distúrbios de funções cotidianas e comportamentais com maior prevalência em idosos é documentada desde que dados médicos começaram a ser registrados<sup>10</sup>. Considera-se que sua nomenclatura como a conhecemos hoje começou a ser cunhada apenas em 1776, com primeira menção ao termo “demência”, na época ainda associada como “demência senil”, pelo patologista William Cullen. Desde então, vários conceitos vigoraram em períodos diferentes da história médica para tentar abranger esses sintomas de comprometimento cognitivo. Hoje, a demência é vista como uma síndrome de deterioração das funções cognitivas ou declínio cognitivo que afeta a autonomia do indivíduo<sup>1</sup>.

Segundo Cheng<sup>11</sup>, o acometimento pela demência é um conjunto de contribuição de três processos. O primeiro é decorrente de um declínio cognitivo natural associado ao envelhecimento, envolvendo funções cognitivas tais como velocidade de pensamento, volume de processamento, atenção, memória e capacidade de realizar múltiplas tarefas. Outro estudo também mostra o impacto fisiológico da evolução da idade na cognição, em funções como linguagem, funções executivas, visuoespaciais e resolução de problemas, podendo haver diferentes graus de comprometimentos em todas elas<sup>12</sup>. Tais domínios seriam afetados desde o início da fase adulta, com leve declínio progressivo ao longo da vida<sup>11</sup>.

Esse declínio, inclusive, possui fundamentação biológica, uma vez que o cérebro humano apresenta redução de substância cinzenta com o envelhecimento, mesmo em indivíduos assintomáticos, com significativa atrofia do hipocampo, núcleo caudado, cerebelo, putâmen e do córtex pré-frontal<sup>13,14</sup>. Também há perda de substância branca, interferindo na integração funcional do encéfalo<sup>12,13</sup>. É importante ressaltar que a perda de volume cortical no envelhecimento fisiológico não é justificada pela morte neuronal, como em algumas patologias, mas sim por alterações na morfologia celular dos neurônios dessas regiões com uma conseguinte redução do volume e da capacidade sináptica<sup>12</sup>.

O segundo processo citado como responsável por contribuir com a síndrome demencial são as alterações patológicas oriundas de doenças neurológicas e que geram um declínio cognitivo mais exacerbado do que o fisiológico<sup>11</sup>. No caso da

Doença de Alzheimer, por exemplo, objeto desse estudo e principal causa de demência<sup>1-3,15,16</sup>, ocorrem duas principais alterações cerebrais: o depósito de peptídeos beta-amiloide em placas no espaço extracelular e uma alteração morfológica da proteína Tau dentro dos neurônios<sup>15</sup>.

As bases dessas alterações estruturais anatômicas e histológicas cerebrais que ocorrem na Doença de Alzheimer começaram a ser descritas pelo próprio médico que originou o nome da síndrome. Alois Alzheimer foi um psiquiatra alemão que reportou, em novembro de 1906, as alterações encontradas na autópsia de Auguste Deter, uma paciente que, aos 50 anos, iniciou um quadro de paranoia, déficit de memória, distúrbio de sono, agressividade, alterações de humor e confusão progressiva, com rápida progressão e deterioração. Auguste faleceu 5 anos após o início dos sintomas e seu caso foi estudado e analisado pelo Dr. Alzheimer, gerando as bases dessa patologia que conhecemos hoje<sup>17</sup>.

Atualmente já é entendido que a patogenicidade do acúmulo de placas de beta-amiloide no encéfalo dá-se pelo recrutamento e ativação de micróglia, células da imunidade inata do sistema nervoso central, que geram uma resposta de defesa através de uma reação inflamatória, favorecendo a neurotoxicidade<sup>16,18</sup>.

Além disso, uma série de proteínas quinases são liberadas por conta da presença das placas de beta-amiloide no ambiente extracelular, e ao entrar em contato com a proteína Tau intracelular, que fisiologicamente estabiliza os microtúbulos dos axônios, promovem uma hiperfosforilação dessa proteína, tornando-a inativa. O microtúbulo, então, torna-se instável e perde a sua função, inviabilizando a sinapse. A proteína Tau hiperfosforilada, por sua vez, tende a agregar-se, formando emaranhados neurofibrilares, que acumulam-se no citoplasma, ocupam grande volume e interferem na comunicação intercelular, levando eventualmente à apoptose da célula<sup>15,16,19</sup>.

Dessa forma, esses dois processos principais, aliados a vários outros complexos mecanismos aos poucos descobertos que compõem a fisiopatologia da Doença de Alzheimer<sup>16</sup>, são exemplos de alterações patológicas que geram declínio cognitivo acelerado e contribuem para um quadro de demência<sup>11</sup>.

O terceiro e último fator que teria como consequência a síndrome demencial na visão de Cheng<sup>11</sup> é o grau de reserva cognitiva do indivíduo. Reserva cognitiva é um

conceito abstrato que abrange a capacidade do cérebro de se adaptar às perdas, tanto fisiológicas do envelhecimento, com atrofia e gradual lentificação das funções cognitivas, quanto patológicas, como a neurotoxicidade das alterações promovidas pela Doença de Alzheimer e a subsequente morte neuronal, seguindo nosso exemplo<sup>11,20</sup>. Ou seja, o que justificaria indivíduos com o mesmo grau de comprometimento patológico e com padrões cerebrais parecidos possuírem quadros clínicos distintos seria como o cérebro deles adaptou-se individualmente frente às alterações neuronais, redirecionando as funções dos neurônios incapacitados para outros neurônios funcionantes<sup>11</sup>.

Finalizando a equação com as consequências fisiológicas do envelhecimento, os desdobramentos patológicos das alterações morfológicas neuronais e a individualidade da reserva cognitiva, temos a demência no paciente com Doença de Alzheimer como um fator limitante de sua autonomia, podendo interferir precocemente na realização de atividades cotidianas e evoluir para diferentes graus de dependência e comprometimento cognitivo<sup>2,15,21</sup>. Diante desse cenário clínico, surge a questão: como tratar esse paciente?

O tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer parte do racional de que os seus mecanismos neurodegenerativos geram um comprometimento neuroquímico, especialmente dos sistemas colinérgicos e glutamatérgicos, a partir de estudos que perceberam uma redução na disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina (Ach), importante para as sinapses, e uma elevação do glutamato, que age como uma excitotoxina quando liberada por longos períodos<sup>6</sup>.

Hoje, a principal classe de medicamentos utilizada para pacientes com Doença de Alzheimer é a dos anticolinesterásicos<sup>6,8,15,22</sup>. O objetivo dessa droga é impedir o catabolismo da Ach para, assim, aumentar a sua disponibilidade nesses pacientes e corrigir o déficit colinérgico<sup>22</sup>. Entretanto, por mais que sejam amplamente utilizados, são medicamentos que não possuem eficácia comprovada para redução da progressão natural da doença<sup>7</sup>, e portanto são considerados medicamentos apenas para os sintomas da Doença de Alzheimer<sup>8,22</sup>. Os medicamentos dessa classe aprovados para uso são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina, e seus benefícios sintomáticos podem incluir melhora nos parâmetros clínicos relacionados à cognição, comportamento e humor<sup>8</sup>.

A outra classe de medicamento que também é frequentemente utilizada em pacientes com demência por Doença de Alzheimer, e que também é objeto de análise desse estudo, é a de inibidores do glutamato, representada pela memantina<sup>6,8,15,22</sup>. Uma revisão da Cochrane<sup>23</sup> sobre a memantina na Doença de Alzheimer identificou que não há evidência de benefícios da droga para casos leves, mas há melhora clínica nos sintomas cognitivos em pacientes com doença nas fases moderada a grave em relação ao placebo.

A escolha da terapia farmacológica depende do estágio leve, moderado ou grave da doença, sendo a introdução de um dos anticolinesterásicos recomendada nos casos de leve a moderada com a adição da memantina nos pacientes de moderada a grave<sup>22</sup>. A melhora das funções cognitivas com o uso desses medicamentos de forma regular e nas doses prescritas costuma ocorrer entre três meses<sup>6,8</sup>, com pico entre seis meses a um ano, estabilizando seus efeitos a partir de então<sup>8,22</sup>. Por conta desse período prolongado para apresentação de melhora, e da heterogeneidade que existe nos resultados do tratamento<sup>6</sup>, é necessário um trabalho de adequação de expectativas com o paciente e seus familiares, para evitar frustrações e otimizar adesão à terapia<sup>8</sup>.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo primário individuado, de caráter clínico, analítico e de corte longitudinal. Além disso, assume uma direcionalidade retrospectiva e os dados serão avaliados de forma descritiva.

### **4.2 Amostra estudada**

A amostra foi selecionada por conveniência. Trata-se dos pacientes com Doença de Alzheimer atendidos no Núcleo de Avaliação Cognitiva (NAC) do Centro de Geriatria de Gerontologia Júlia Magalhães (CGGJM) das Obras Sociais Irmã Dulce (OSID) entre 2019 e 2022 e que iniciaram a terapia farmacológica com donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina nesse período.

### **4.3 Local e período do estudo**

O trabalho foi realizado a nível ambulatorial no NAC – CGGJM/OSID, na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. O período do estudo consiste nos prontuários produzidos entre 2019 e 2022, extraídos 6 meses após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

### **4.4 Critérios de inclusão**

Pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, atendidos no NAC, que tenham recebido diagnóstico de demência por Doença de Alzheimer e estejam em uso de terapia com donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina iniciada entre 2019 e 2022.

### **4.5 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes que tiveram menos de 3 consultas posteriores à introdução da medicação ou aqueles que tinham prontuários com dados incompletos.

### **4.6 Coleta de dados**

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, a coleta dos dados foi feita pelo pesquisador no prontuário eletrônico das OSID. Para localizar os pacientes que se enquadravam na pesquisa, foram pesquisados no prontuário os nomes

dos pacientes que tinham assinado o livro da enfermagem do protocolo de solicitação de medicação ao CREASI (Centro de Referência Estadual de Atenção à Saúde do Idoso), pois dessa forma era possível filtrar os pacientes que iniciaram a medicação daqueles que apenas estavam renovando a receita médica. Posteriormente, as evoluções e anamneses eram lidas para verificar se estavam com os dados necessários para a coleta.

As informações colhidas, todas as variáveis de interesse dos prontuários dos pacientes, foram transcritas para o computador pessoal do pesquisador no software *Microsoft Excel*, e posteriormente os dados foram transferidos para o programa de análise estatística *Stata* para a análise dos dados.

#### **4.7 Variáveis utilizadas**

- Sexo (nominal/dicotômica)
  - Feminino
  - Masculino
- Faixa etária (categórica/ordinal/politômica)
  - 60 a 69
  - 70 a 79
  - 80 a 89
  - Maior que 90
- Escolaridade (categórica/ordinal/politômica)
- Tempo de início do sintoma (numérica/contínua)
- Tempo de diagnóstico (numérica/contínua)
- Sintomas descritos (categórica/nominal)
- Evolução dos sintomas (categórica/ordinal/politômica)
  - Melhora
  - Estacionamento
  - Piora
- Mini Exame do Estado Mental (quantitativa/discreta)
- Índice de Barthel (categórica/ordinal/politômica)
  - Independente
  - Dependência leve
  - Dependência moderada
  - Dependência grave
  - Dependência total

#### **4.8 Análise estatística**

Inicialmente, foi feita análise descritiva com distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas. Em seguida, para analisar os relatos de evolução dos sintomas (variável categórica ordinal), o teste não paramétrico de Friedman foi aplicado. Além disso, realizou-se o teste ANOVA de medidas repetidas com as variáveis quantitativas de distribuição normal. Para checar a normalidade de distribuição foi feito o teste de Shapiro-Wilk.

Para o teste de Friedman e o ANOVA de medidas repetidas, foram considerados os resultados com significância estatística e associação com o desfecho aqueles com erro tipo  $\alpha$  com  $p < 0,05$ . Foi realizado cálculo da razão do risco relativo bruto e ajustado, com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para o processamento e a análise dos dados, o software estatístico de escolha será o Stata versão 17.

#### **4.9 Aspectos éticos**

O estudo respeitou e seguirá respeitando os aspectos bioéticos da resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, assegurando a todos o direito de que nomes e informações pessoais não serão publicados ou compartilhados para além dos integrantes do estudo, para não comprometer a confidencialidade e a privacidade dos pacientes. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa das Obras Sociais Irmã Dulce, por se tratar de uma pesquisa com seres humanos, e aprovado com o nº do CAAE 59886722.2.0000.0047 (ANEXO A). Uma vez que o estudo não teve intervenção e foi realizado através dos prontuários dos pacientes, foi solicitada e concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **4.10 Riscos Associados**

O risco desse estudo para os participantes será mínimo e consiste na possibilidade de exposição e rompimento da confidencialidade dos dados dos prontuários dos pacientes. Para minimizar esse risco, os dados foram coletados e armazenados unicamente em computador próprio do pesquisador e não serão compartilhados com quem não estiver envolvido no estudo, além de não possuir nenhuma informação pessoal para evitar a exposição dos pacientes.

#### **4.11 Benefícios Associados**

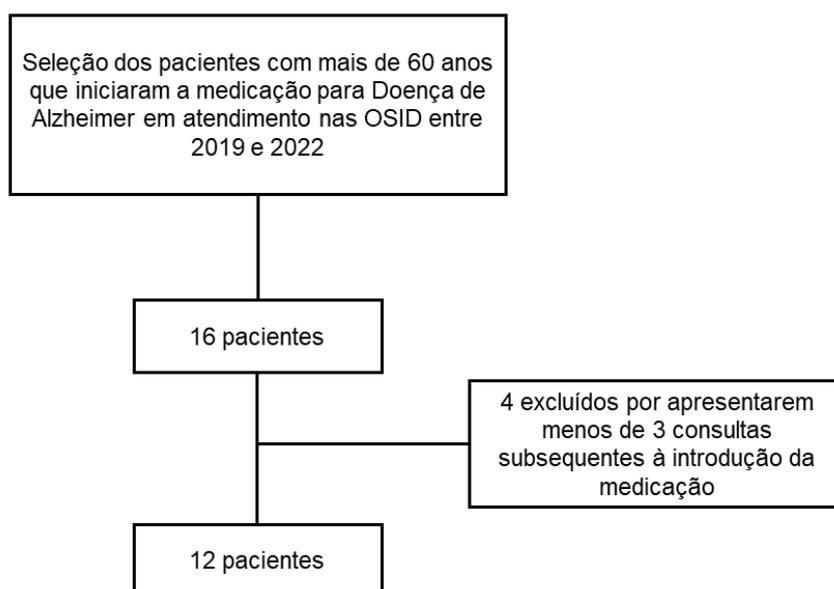
Por não se tratar de um estudo intervencionista, não há benefício direto para os participantes da pesquisa com o estudo realizado. Contudo, há um ganho indireto, considerando o benefício associado com o conhecimento adquirido e compartilhado com a comunidade científica, que consiste no maior conhecimento acerca da comparação entre os diferentes medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer e seus efeitos nos parâmetros clínicos dos pacientes.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da amostra

A amostra foi selecionada por conveniência, de acordo com os pacientes atendidos no Núcleo de Avaliação Cognitiva (NAC) do Centro de Geriatria de Gerontologia Júlia Magalhães (CGGJM) das Obras Sociais Irmã Dulce (OSID) em Salvador-BA entre 2019 e 2022 que iniciaram terapia medicamentosa para Doença de Alzheimer nesse período. Com essa seleção, foi verificado que 16 pacientes correspondiam a esse perfil, tinham mais de 60 anos e possuíam prontuários corretamente preenchidos para permitir a coleta das variáveis. Desses 16 pacientes, quatro possuíam apenas duas consultas subsequentes à introdução do medicamento, e portanto foram excluídos, restando 12 pacientes. (Figura 1)

**Figura 1** – Representação da seleção da amostra e da aplicação dos critérios de elegibilidade.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Dos 12 pacientes incluídos, todos receberam o diagnóstico de Doença de Alzheimer com menos de 1 ano em relação à introdução da terapia medicamentosa. A maioria (83,33%) começou a apresentar sintomas de um a cinco anos antes da consulta. Apenas dois pacientes estudaram por mais de 12 anos, tendo os outros 10 restantes estudado menos de oito anos. Por fim, houve maior número de pacientes do sexo feminino (sete) do que do sexo masculino (cinco). (Tabela 1)

**Tabela 1** – Caracterização da amostra.

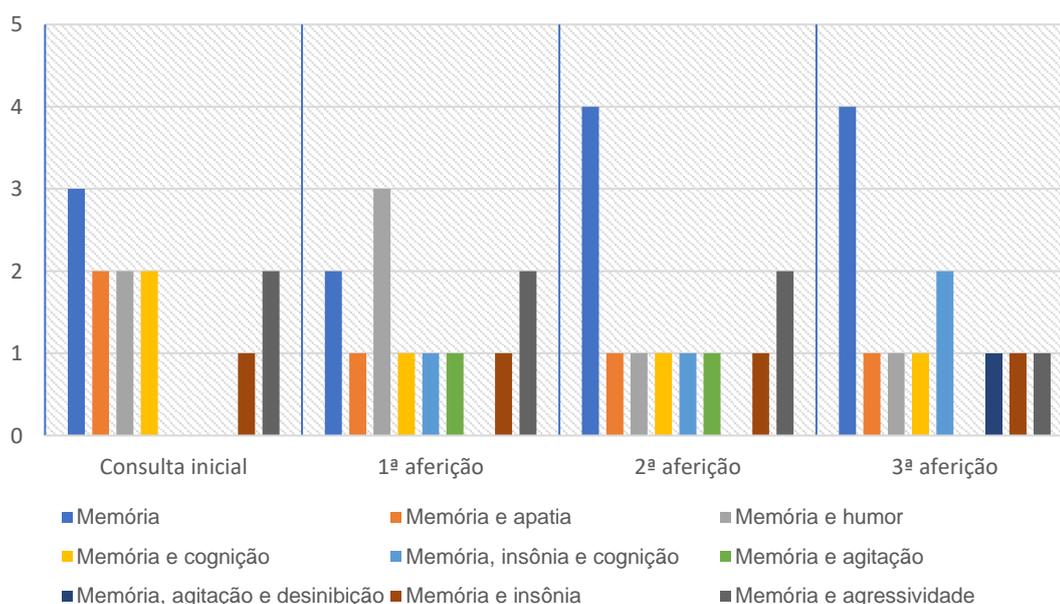
<b>Variáveis</b>	
<b>Sexo</b>	
Masculino	n (%)
	5 (41,67%)
Feminino	7 (58,33%)
<b>Escolaridade</b>	
Analfabeto	2 (16,67%)
Menos de 4 anos	2 (16,67%)
De 4 a 8 anos	6 (50,0%)
De 8 a 12 anos	0 (0%)
Acima de 12 anos	2 (16,67%)
<b>Tempo de Sintomas</b>	
Menos de 1 ano	1 (8,33%)
De 1 a 5 anos	10 (83,33%)
De 5 a 10 anos	1 (8,33%)
<b>Tempo de Diagnóstico</b>	
Menos de 1 ano	12 (100%)
Mais de 1 ano	0 (0%)

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

## 5.2 Sintomas relatados e medicamentos em uso

Na consulta em que se optou pela introdução da terapia medicamentosa para Doença de Alzheimer, todos os pacientes apresentavam queixa de memória, mas apenas três relataram esse sintoma isoladamente. Dentre os outros nove, houve duas menções a apatia, humor, cognição e agressividade além do déficit da memória, e uma associação com insônia. (Gráfico 1)

**Gráfico 1** - Sintomas relatados por pacientes e familiares na consulta inicial e nas três aferições subsequentes.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Na primeira aferição após introdução de terapia medicamentosa para Doença de Alzheimer, os sintomas relatados pelos pacientes e acompanhantes continuaram incluindo alterações de memória em 100% dos casos, sendo que nesse momento apenas dois pacientes apresentavam o sintoma isolado. Demais queixas associadas incluem humor (três pacientes), agressividade (dois pacientes), cognição, insônia, insônia acrescida de déficit cognitivo, e agitação (um paciente cada). (Gráfico 1)

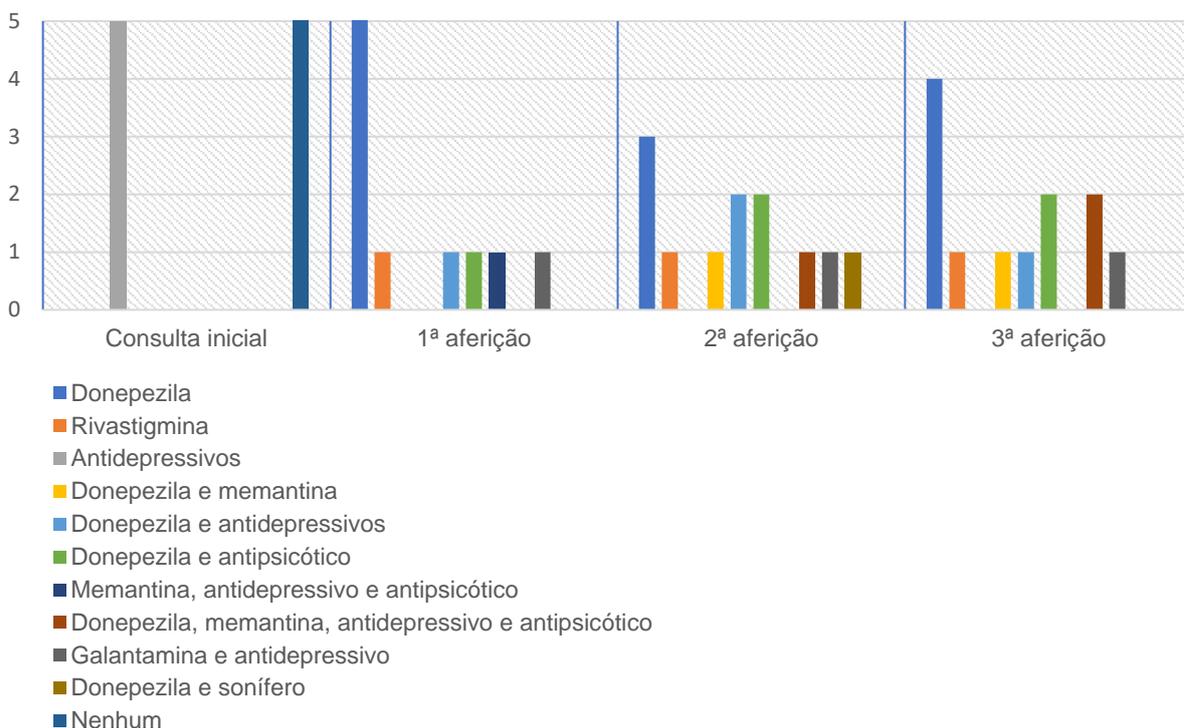
Em relação aos sintomas apresentados na segunda consulta já com uso da medicação, novamente não houve paciente que não se queixasse de memória, mas nesse momento esse foi o único sintoma apresentado por quatro (33,33%) dos pacientes. Além disso, apenas um paciente relatou queixa de humor, frente aos três da primeira consulta de retorno. Dois pacientes relataram agressividade associada a queixa da memória e os demais pacientes tiveram queixas individuais variadas, como apatia, insônia e cognição. (Gráfico 1)

Já na última aferição, o perfil de queixas de sintomas sofreu pouca variação, permanecendo com todos os 12 pacientes relatando alteração de memória, sendo quatro com a queixa isolada e os demais com sintomas associados, como apatia, humor, cognição, insônia, agressividade, agitação e desinibição. (Gráfico 1)

Em relação aos medicamentos em uso no momento da consulta inicial e relevantes para o estudo, como não estava sendo feita nenhuma terapia específica para Alzheimer, apenas antidepressivos foram notificados em sete pacientes, enquanto os cinco restantes não estavam em uso de nenhum medicamento observado para o estudo. (Gráfico 2)

A partir da primeira consulta de retorno já encontramos anticolinesterásicos e/ou inibidores do glutamato, além de outros medicamentos sintomáticos que foram incluídos na consulta anterior e que são relevantes em nosso estudo por interferirem em sintomas como humor, sono, comportamento, dentre outros. Nove pacientes encontravam-se em uso de donepezila, sendo sete em uso exclusivo, um associado com antidepressivos e um com antipsicóticos. Os três pacientes restantes utilizavam medicamentos diferentes entre si, sendo eles: rivastigmina; memantina, antidepressivos e antipsicóticos; galantamina e antidepressivos. (Gráfico 2)

**Gráfico 2** – Medicamentos em uso na consulta inicial e nas três aferições subsequentes.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

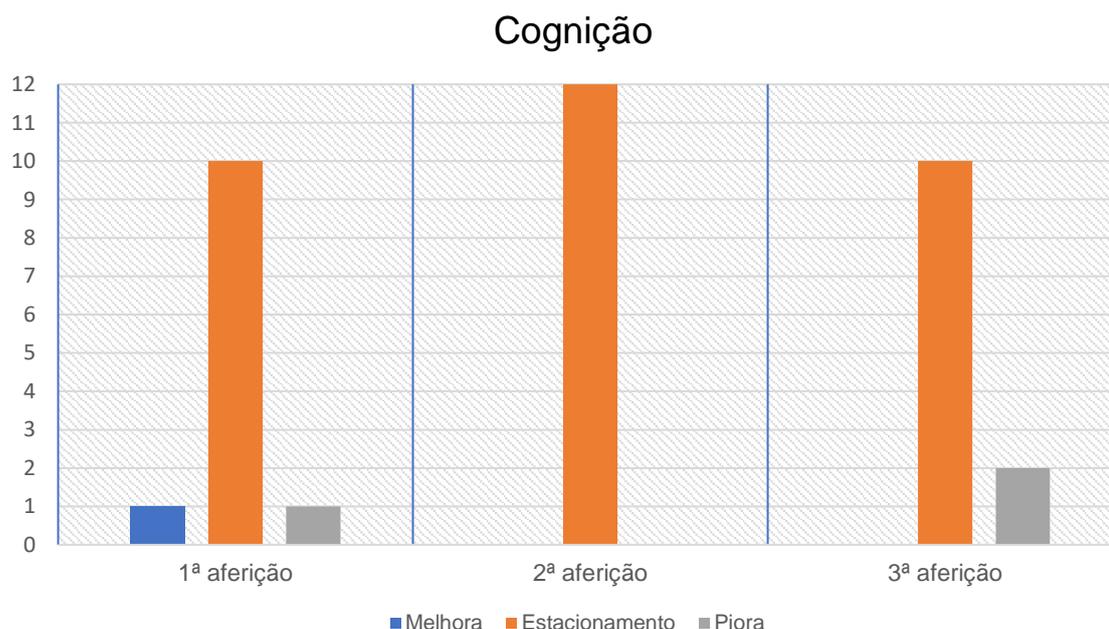
Mais medicamentos diferentes foram encontrados nos prontuários da segunda consulta após a introdução da terapia medicamentosa para Doença de Alzheimer, com destaque para as primeiras combinações entre anticolinesterásicos e inibidores do glutamato em dois pacientes, no caso a donepezila e a memantina, e de medicamentos para insônia associados a donepezila para um paciente. Destaque também para a presença de um paciente com polifarmácia para os sintomas observados, em uso de donepezila, memantina, antidepressivos e antipsicóticos simultaneamente. (Gráfico 2)

Na terceira e última aferição, houve pouca alteração nas prescrições dos pacientes em relação à consulta anterior, com destaque apenas para a retirada do medicamento para insônia e do aumento do número de pacientes em polifarmácia (donepezila, memantina, antidepressivo e antipsicótico) para dois. O principal medicamento em uso seguiu sendo a donepezila, com quatro pacientes em uso isolado, um em associação única com memantina, um em associação com antidepressivos, um com antipsicóticos e dois na polifarmácia. Os demais anticolinesterásicos, rivastigmina e galantamina, estavam em uso por um paciente cada. (Gráfico 2)

### 5.3 Relatos de melhora, estacionamento ou piora dos sintomas após introdução da terapia medicamentosa

Após a prescrição de donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina para os pacientes, estes foram examinados a cada consulta subsequente para saber se houve melhora, estacionamento ou piora dos quadros cognitivo, de humor, comportamental e da memória. Em relação à cognição, na primeira aferição já com os medicamentos havia 10 pacientes em estacionamento, um com melhora e outro com piora dos sintomas. Já na consulta seguinte, todos os 12 pacientes relataram manutenção do quadro como estava. Por fim, na terceira consulta, dois pacientes relataram piora, enquanto os outros 10 continuaram com os sintomas cognitivos estagnados. (Gráfico 3)

**Gráfico 3** – Relatos de melhora de sintomas relacionados à cognição nas 3 consultas após introdução da terapia medicamentosa.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

No teste de Friedman, a hipótese de que houve diferença com significância estatística entre as três consultas após a introdução da terapia farmacológica no que se refere aos sintomas de cognição foi afastada, com valor de  $p$  de 0,264. O teste de comparações múltiplas de Durbin-Conover corrobora com essa informação, visto que nenhuma comparação entre duas consultas resultou em uma diferença significativa ( $p=1,000$  entre as duas primeiras,  $p=0,165$  entre a segunda e a terceira e  $p=0,165$  entre a primeira e a terceira). (Tabela 2)

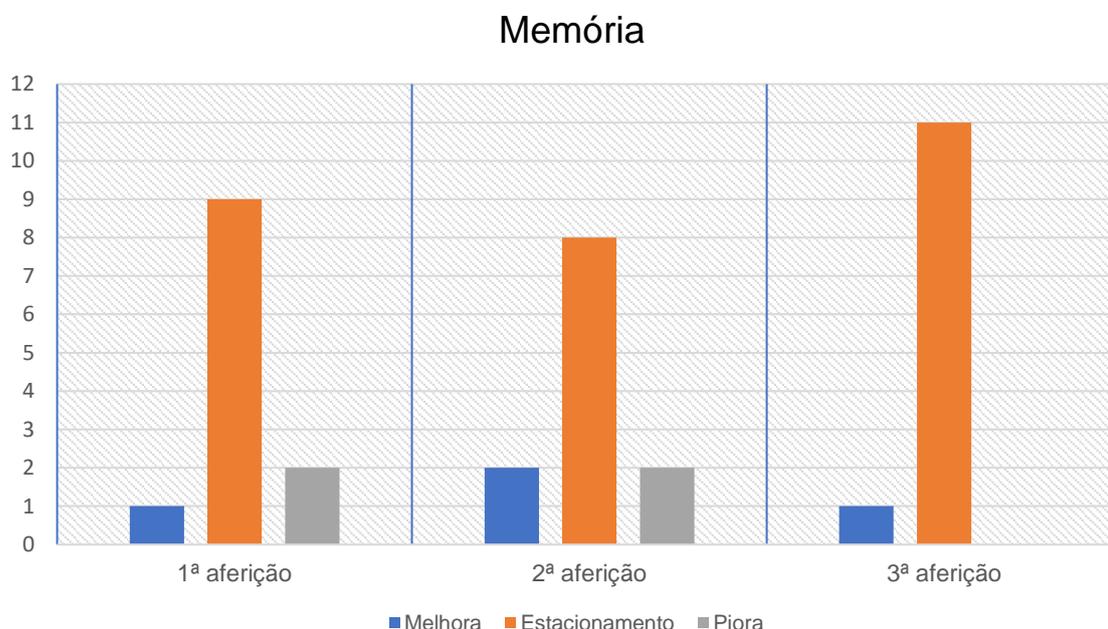
**Tabela 2** – Teste de Friedman e comparações múltiplas para análise das diferenças das respostas na avaliação dos sintomas de cognição.

<b>Teste de Friedman</b>		
Cognição (1ª, 2ª e 3ª aferição)	$\chi^2$ 2,67	Valor de p 0,264
<b>Comparações Múltiplas (Durbin-Conover)</b>		
1ª aferição – 2ª aferição		Valor de p 1,000
2ª aferição – 3ª aferição		0,165
1ª aferição – 3ª aferição		0,165

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Já no quadro de sintomas relacionados à memória, houve maior oscilação entre as aferições. Na primeira consulta de retorno, nove pacientes relataram estacionamento dos sintomas, dois tiveram piora e o paciente restante relatou melhora da memória. Na segunda aferição, ainda eram dois pacientes pontuando piora dos sintomas, assim como dois disseram que houve melhora, com os oito demais pacientes sem alteração do quadro. Na última consulta, o número de pacientes com sintomas de memória estacionados subiu para 11 e o paciente restante relatou melhora. (Gráfico 4)

**Gráfico 4** – Relatos de melhora de sintomas relacionados à memória nas 3 consultas após introdução, o da terapia medicamentosa.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Na análise da progressão dos sintomas de memória, o teste de Friedman também não apontou diferença com significância estatística na diferença dos resultados das três consultas ( $p=0,607$ ), assim como o teste de comparações múltiplas de Durbin-

Conover revelou que não há diferença entre nenhum par das consultas ( $p=0,630$  entre a primeira e a segunda e também entre a segunda e a terceira e  $p =0,339$  entre a primeira e a terceira). (Tabela 3)

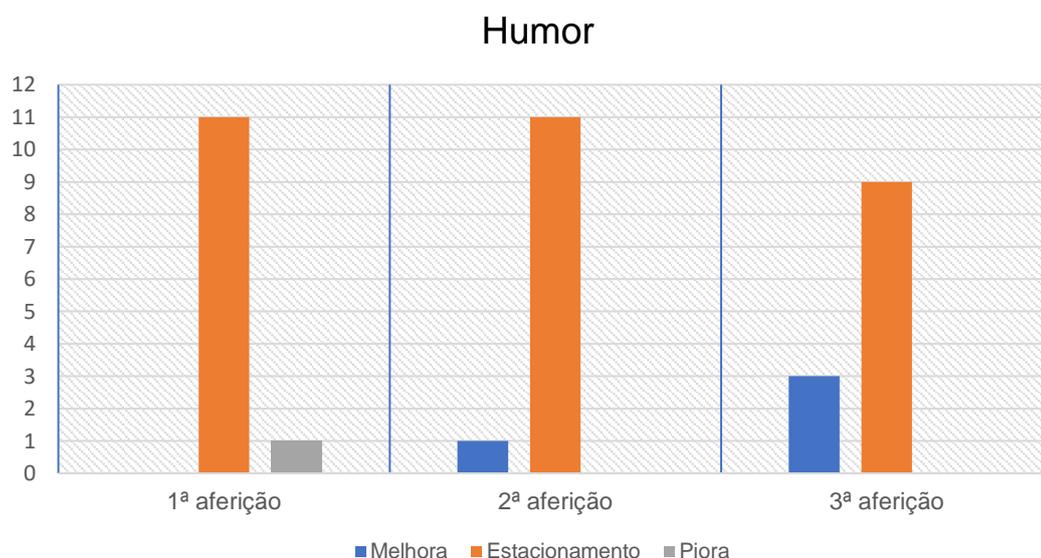
**Tabela 3** – Teste de Friedman e comparações múltiplas para análise das diferenças das respostas na avaliação dos sintomas de memória.

<b>Teste de Friedman</b>		
	$\chi^2$	Valor de p
Memória (1ª, 2ª e 3ª aferição)	1,00	0,607
<b>Comparações Múltiplas (Durbin-Conover)</b>		
		Valor de p
1ª aferição – 2ª aferição		0,630
2ª aferição – 3ª aferição		0,630
1ª aferição – 3ª aferição		0,339

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

O quadro clínico de alterações de humor apresentou estacionamento em 11 pacientes na primeira aferição após introdução dos medicamentos e piora em um paciente. Na segunda consulta, ainda eram 11 pacientes com os sintomas estagnados, mas um relatou melhora. Por fim, na terceira aferição, três pacientes já relataram melhora do quadro, estando os outros nove restantes com os sintomas estacionados. (Gráfico 5)

**Gráfico 5** – Relatos de melhora de sintomas relacionados ao humor nas 3 consultas após introdução da terapia medicamentosa.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Ao realizar o teste de Friedman para avaliar as diferenças entre os sintomas relacionados ao humor entre as três aferições, a hipótese nula (de que não há diferença entre os três tempos) foi aceita novamente, com valor de p de 0,097. Nas

comparações múltiplas de Durbin-Conover, porém, foi observado que entre a primeira e a terceira consulta há diferença com significância estatística, estando essa comparação com  $p=0,034$ . (Tabela 4)

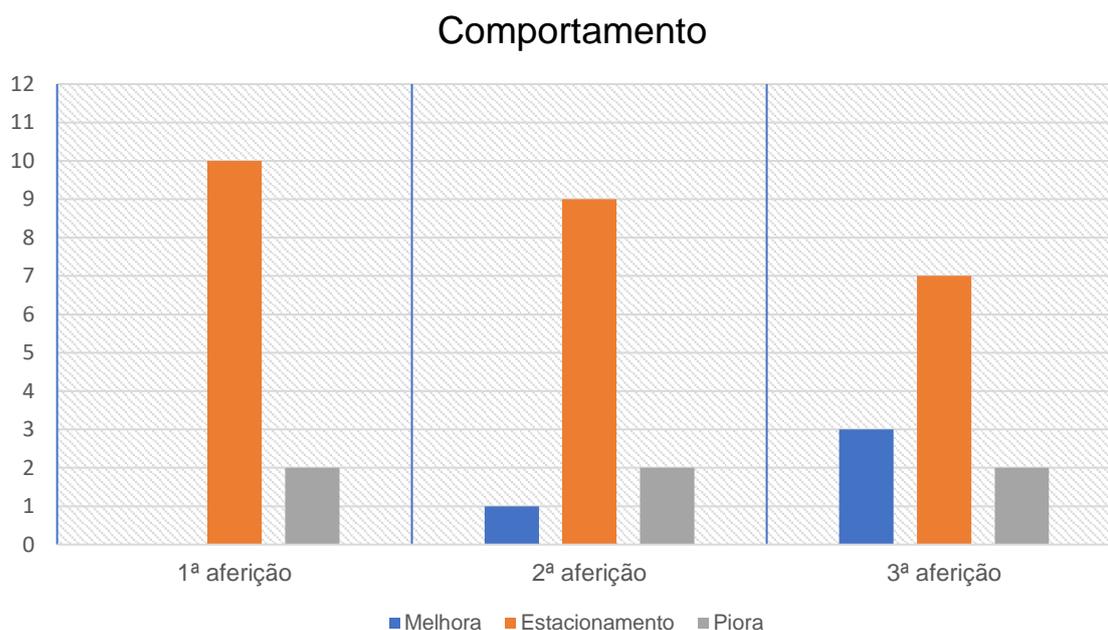
**Tabela 4** – Teste de Friedman e comparações múltiplas para análise das diferenças das respostas na avaliação dos sintomas de humor.

<b>Teste de Friedman</b>		
	$\chi^2$	Valor de p
Humor (1ª, 2ª e 3ª aferição)	4,67	0,097
<b>Comparações Múltiplas (Durbin-Conover)</b>		
		Valor de p
1ª aferição – 2ª aferição		0,459
2ª aferição – 3ª aferição		0,146
1ª aferição – 3ª aferição		0,034

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital

A última esfera de sintomas avaliados incluía alterações no comportamento. Na primeira aferição já com os medicamentos, foi relatada a piora do comportamento de dois pacientes e estacionamento dos sintomas nos outros 10. Na segunda aferição, nove pacientes relataram manutenção do quadro, um relatou melhora e o número de pacientes com piora permaneceu em dois. Já na última aferição, desceu para sete o número de pacientes com quadro estacionado, enquanto houve três relatos de melhora, ainda com dois pacientes com piora de comportamento. (Gráfico 6)

**Gráfico 6** – Relatos de melhora de sintomas relacionados ao comportamento nas 3 consultas após introdução da terapia medicamentosa.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital

O teste de Friedman, quando aplicado para a evolução dos sintomas de comportamento ao longo das três consultas, não demonstrou diferença significativa dentro do período, com valor de p igual a 0,472. O mesmo foi observado na comparação entre os pares de consulta com o teste de Durbin-Conover, expressando um valor de p de 0,551 na análise entre a primeira e a segunda e também entre a segunda e a terceira aferição, além de um p de 0,239 entre a primeira e a terceira aferição. (Tabela 5)

**Tabela 5** – Teste de Friedman e comparações múltiplas para análise das diferenças das respostas na avaliação dos sintomas de comportamento.

<b>Teste de Friedman</b>		
	$\chi^2$	Valor de p
Comportamento (1ª, 2ª e 3ª aferição)	1,50	0,472
<b>Comparações Múltiplas (Durbin-Conover)</b>		
		Valor de p
1ª aferição – 2ª aferição		0,551
2ª aferição – 3ª aferição		0,551
1ª aferição – 3ª aferição		0,239

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital

#### 5.4 Mini Exame do Estado Mental e Índice de Barthel

Como é feito em todas as consultas do NAC, a escala do Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental) foi aplicada na consulta inicial dos pacientes. Nesse momento, notou-se grande amplitude do score do Mini Mental, variando de 8 a 29 com apenas dois scores repetidos, sendo eles 18 e 22. Além disso, essa consulta possuiu uma média de score de 18. (Tabela 6) (Gráfico 7)

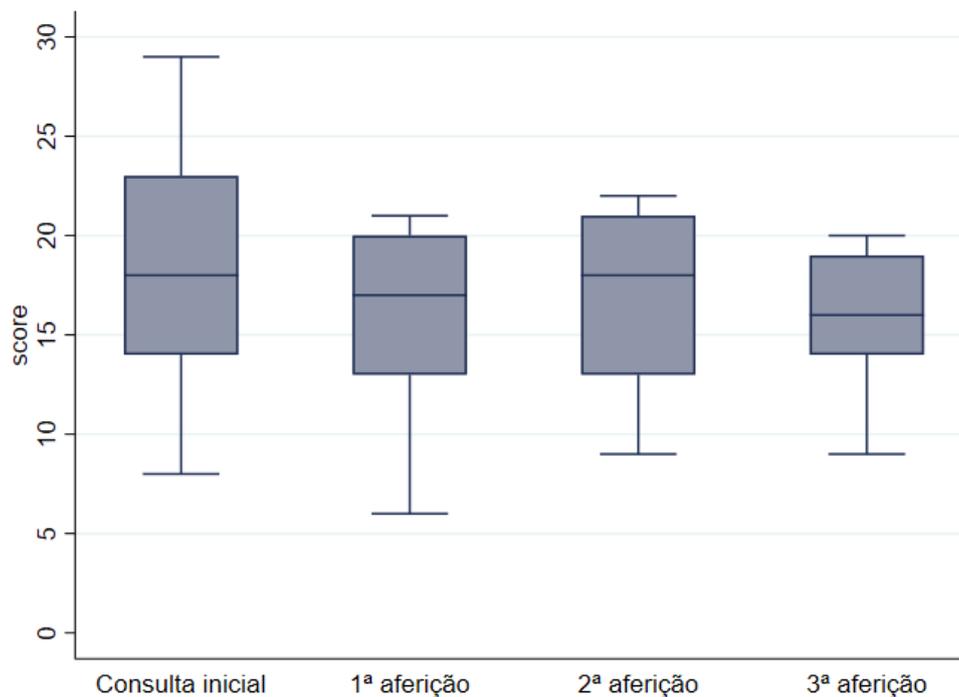
Na primeira consulta de retorno, houve uma redução da diversidade de resultados e maior concentração (25%) no score 17. A média de score dessa consulta foi de 15,7, sendo que foi a consulta com maior número de registros ausentes nos prontuários, com três pacientes sem o dado. Já na segunda aferição de retorno, o Mini Mental voltou a ter maior heterogeneidade dos resultados, com variabilidade entre os scores, oscilando entre 9 e 22. O score 17 e o 21 foram os únicos encontrados em dois pacientes (16,67% cada), sendo que a média da consulta foi de 16,7. Por fim, na última consulta, houve ligeiras mudanças nas frequências dos scores. Os resultados variaram de 9 a 20, com dois registros dos scores 15 e 20 e média da consulta de 15,9. (Tabela 6) (Gráfico 7)

**Tabela 6** – Distribuição da frequência dos scores do Mini Exame do Estado Mental na consulta inicial e nas três aferições subsequentes.

<b>Score Mini Mental</b>	<b>n (%)</b>
<b>Consulta inicial</b>	
8	1 (8,33%)
9	1 (8,33%)
14	1 (8,33%)
15	1 (8,33%)
18	2 (16,67%)
19	1 (8,33%)
22	1 (8,33%)
23	2 (16,67%)
29	1 (8,33%)
Não encontrado	1 (8,33%)
<b>1ª aferição</b>	
6	1 (8,33%)
9	1 (8,33%)
13	1 (8,33%)
17	3 (25,0%)
20	1 (8,33%)
21	2 (16,67%)
Não encontrado	3 (25,0%)
<b>2ª aferição</b>	
9	1 (8,33%)
11	1 (8,33%)
13	1 (8,33%)
14	1 (8,33%)
17	1 (8,33%)
18	2 (16,67%)
20	1 (8,33%)
21	2 (16,67%)
22	1 (8,33%)
Não encontrado	1 (8,33%)
<b>3ª aferição</b>	
9	1 (8,33%)
12	1 (8,33%)
14	1 (8,33%)
15	2 (16,67%)
17	1 (8,33%)
18	1 (8,33%)
19	1 (8,33%)
20	2 (16,67%)
Não encontrado	2 (16,67%)

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

**Gráfico 7** – Distribuição de scores do Mini Exame do Estado Mental na consulta inicial e nas 3 consultas após introdução da terapia medicamentos.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

O teste ANOVA de medidas repetidas foi utilizado (após confirmação de normalidade da distribuição através do teste de Shapiro-Wilk) para analisar a diferença entre os scores dos pacientes ao longo das quatro consultas em que o Mini Mental foi aplicado. Sendo a consulta a variável de repetição, o valor de F encontrado foi de 3,48 com um valor de p de 0,0302. Assim, anulou-se a hipótese nula, tornando possível considerar que há significância estatística na diferença entre os scores ao longo das consultas. (Tabela 7)

**Tabela 7** – Teste ANOVA de medidas repetidas com os scores do Mini Mental de cada paciente através das consultas.

Teste Shapiro-Wilk	Observações	Valor de p
Scores do Mini Mental	41	0,4911
ANOVA de medidas repetidas (score)		
Consulta	F 3.48	Valor de p 0,0302

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

O Índice de Barthel foi outro instrumento aplicado em todas as consultas, categorizando os pacientes de acordo com seu grau de dependência: independentes ou dependência leve; dependência moderada; dependência grave ou total. Em todas as consultas, com exceção da 1ª aferição após a introdução dos medicamentos, cinco pacientes foram avaliados como independentes ou grau leve, dois pacientes com grau

moderado, um paciente com grau grave ou total e quatro pacientes não possuíam a informação desse índice no prontuário da consulta correspondente. A diferença desses resultados para os da 1ª consulta de retorno se dá por conta de um paciente a mais com o resultado não encontrado, totalizando cinco, e apenas um paciente com grau moderado. (Tabela 8)

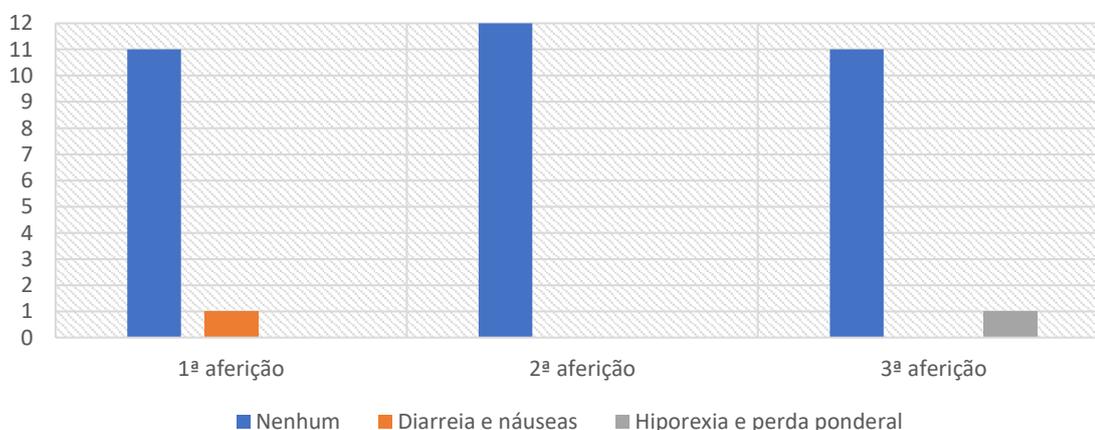
**Tabela 8** – Distribuição da frequência da classificação do Índice de Barthel na consulta inicial e nas três aferições subsequentes.

<b>Índice de Barthel</b>	<b>n (%)</b>
<b>Consulta inicial</b>	
Independente ou leve	5 (41,67%)
Moderada	2 (16,67%)
Grave ou total	1 (8,33%)
Não encontrado	4 (33,33%)
<b>1ª aferição</b>	
Independente ou leve	5 (41,67%)
Moderada	1 (8,33%)
Grave ou total	1 (8,33%)
Não encontrado	5 (41,67%)
<b>2ª aferição</b>	
Independente ou leve	5 (41,67%)
Moderada	2 (8,33%)
Grave ou total	1 (8,33%)
Não encontrado	4 (41,67%)
<b>3ª aferição</b>	
Independente ou leve	5 (41,67%)
Moderada	2 (8,33%)
Grave ou total	1 (8,33%)
Não encontrado	4 (41,67%)

Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

## 5.5 Efeitos colaterais

**Gráfico 8** – Distribuição da frequência dos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados por consulta de retorno.



Fonte: Prontuário eletrônico do hospital.

Os efeitos colaterais relatados por pacientes ou acompanhantes nas consultas (Gráfico 8) foram náuseas e diarreia, por um paciente que estava utilizando donepezila na primeira aferição, e hiporexia e perda ponderal em outro paciente na terceira aferição, sem outra causa aparente além da introdução da galantamina, já em uso de antidepressivo. Apenas a galantamina foi suspensa após o relato do efeito colateral.

## 6 DISCUSSÃO

O trabalho se propôs a fazer uma análise da resposta clínica dos pacientes com Doença de Alzheimer submetidos ao esquema farmacológico mais utilizado nesse perfil de pacientes: anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina ou galantamina) associados ou não com um inibidor do glutamato (memantina). De forma geral, foi observado que não houve alteração no quadro clínico dos pacientes em relação aos sintomas de memória, comportamento, cognição ou humor, embora tenha sido notada uma diferença entre duas consultas no quadro de humor e também nos scores do Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental).

O cenário farmacológico atual para a Doença de Alzheimer não possui eficácia comprovada na redução da progressão natural da doença, estando limitado para o controle ou até mesmo para evitar a piora dos sintomas relacionados a doença<sup>6-8,22</sup>. Sendo assim, a falta de uma melhora ou piora significativa nos relatos dos sintomas dos 12 pacientes avaliados vai ao encontro da hipótese do presente estudo de que haveria, no máximo, controle dos sintomas apresentados pelos pacientes.

Dentre os sintomas típicos da Doença de Alzheimer, manifestações de declínio cognitivo, como piora da memória, são mais dificilmente contornáveis, sendo esperado um controle maior de sintomas de humor ou comportamento<sup>6,8</sup>, como agressividade, desinibição, agitação psicomotora, psicose, dentre outros. Nesse estudo, embora todos os domínios avaliados não tenham apresentado diferença com significância estatística entre as três consultas de retorno, a evolução dos sintomas relacionados ao humor apresentou diferença significativa quando analisada a primeira com a terceira consulta no teste de comparações múltiplas, sendo o maior período possível de análise e justamente em um dos sintomas em que é possível haver maior controle sintomatológico, especialmente com outras medicações associadas (antidepressivos, antipsicóticos, dentre outros).

Em relação ao score do Mini Mental, houve diferença com significância estatística entre as quatro consultas em que foi aplicado (consulta inicial e as três de retorno), com redução do score médio da primeira até a última consulta. Dessa forma, seria possível considerar que, nessa amostra, houve mais declínio cognitivo do que estagnação ou melhora. Porém, sete registros de scores do mini mental estavam ausentes do prontuário, o que interfere na precisão da análise.

Os fármacos anticolinesterásicos e inibidores do glutamato, quando utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer, costumam ter um mecanismo de ação que apenas começa a fazer efeito na sintomatologia do paciente a partir de 12 a 18 semanas<sup>6</sup>. É importante ressaltar que as consultas no Núcleo de Avaliação Cognitiva (NAC) do Centro de Geriatria de Gerontologia Júlia Magalhães (CGGJM) eram realizadas, de forma geral, a cada 3 meses, quando não havia necessidade de consulta mais breve ou quando não havia atrasos por conta de cancelamentos ou da própria logística dos atendimentos durante a pandemia da COVID-19. Dessa forma, a avaliação da primeira consulta de aferição após a introdução da terapia medicamentosa carrega o viés do paciente ter entrado na janela terapêutica recentemente.

Dentre as limitações do presente estudo, destaca-se o baixo n amostral, que foi selecionado por conveniência e, dentro das condições envolvidas para o trabalho, resultou em uma amostra pequena para o desenho do estudo proposto, que teria dados mais significativos com a coleta de mais pacientes.

Outas limitações estiveram relacionadas à disponibilidade de informação nos prontuários dos pacientes, visto que estes são preenchidos por diferentes médicos especialistas e residentes das Obras Sociais Irmã Dulce (OSID) e, portanto, nem sempre seguem a mesma padronização. Essa dificuldade resultou em dados não encontrados, como do Mini Mental e do Índice de Barthel, exclusão de outras escalas de avaliação funcional e da avaliação clínica da demência do estudo após perceber que não seriam encontrados os dados necessários, bem como um baixo n amostral.

Também é uma limitação do estudo a avaliação da melhora, estacionamento ou piora dos sintomas dos pacientes apenas por relatos destes ou de seus acompanhantes, registrados em prontuário e por médicos diferentes que atendem no NAC.

Como forma de contribuir para os objetivos levantados minimizando essas limitações, seria de grande valia um estudo com maior tempo de análise, realizado de forma prospectiva, com maior n amostral, padronizando as escalas de avaliação e de registro dos dados, bem como intervalos de consulta, questões abordadas na anamnese e profissionais envolvidos no atendimento.

## **7 CONCLUSÕES**

Este estudo analisou a resposta de pacientes em tratamento ambulatorial para Doença de Alzheimer ao tratamento farmacológico com donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina, tendo encontrado um panorama de comportamento sintomatológico frente às drogas que corrobora com o que era esperado pela literatura, sem aparente alteração na evolução natural da doença, mas com controle sintomatológico, evitando declínios.

O presente trabalho acrescenta à literatura do tema mais dados sobre o efeito das drogas citadas nos pacientes com Doença de Alzheimer, contribuindo para o entendimento do tratamento farmacológico de uma síndrome altamente prevalente, de alto impacto na vida dos pacientes e familiares e que, portanto, requer muita atenção dos serviços de saúde e da comunidade científica.

## REFERÊNCIAS

1. Sacuiu SF. Dementias. *Handb Clin Neurol*. 2016;138:123–51.
2. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* [Internet]. 1995 Feb 1;45(2):211–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.45.2.211>
3. Apolinário D, Araújo L, Chaves M, Lopes L, Okamoto I, Ramos A, et al. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar: Doença de Alzheimer - Diagnóstico. *Acad Bras Neurol Soc Bras Geriatr e Gerontol e Soc Bras Med Família e Comunidade*. 2011;1–24.
4. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016;12(4):459–509. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
5. Câmara AB. Neural receptors and alzheimer's disease: A systematic review of the literature on receptor families most associated with the disease, their functions and expression areas. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(3):161–76.
6. Forlenza O V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2005;32(3):137–48.
7. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105–15.
8. Massoud F, Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56(10):579–88.
9. Amado DK, Brucki SMD. Knowledge about alzheimer's disease in the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(11):775–82.
10. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173–89.
11. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016;18(9):85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
12. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*. 2015;36(3):111–21.
13. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005;15(11):1676–89.
14. Tamnes CK, Walhovd KB, Dale AM, Østby Y, Grydeland H, Richardson G, et al. Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage* [Internet]. 2013;68:63–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.039>
15. Gaugler J, James B, Johnson T, Reimer J, Weuve J. 2021 Alzheimer's disease

- facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2021;17(3):327–406.
16. Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Adriana Y NM. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2019;Jul 2019(14):5541–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650620/>
  17. Hippus H, Neundörfer G. Alzheimer and the discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2003;5(1):101–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181715/>
  18. Sarlus H, Heneka MT, Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3240–9.
  19. Brion JP. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 1998;40(3):130–40.
  20. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC, Moghekar A, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2017;60:164–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>
  21. Abreu ID de, Forlenza OV, Barros HL de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2005 Jun;32(3):131–6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000300005&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300005&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)
  22. Apolinário D, Araújo L, Chaves M, Lopes L, Okamoto I, Ramos A, et al. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar: Doença de Alzheimer - Prevenção e Tratamento. *Acad Bras Neurol Soc Bras Geriatr e Gerontol e Soc Bras Med Família e Comunidade*. 2011;1–20.
  23. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3):1–446.

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da resposta terapêutica em ambulatório em pacientes com Doença de Alzheimer

**Pesquisador:** Manuela Oliveira de Cerqueira Magalhães

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59886722.2.0000.0047

**Instituição Proponente:** Hospital Santo Antônio/ Obras Sociais Irmã Dulce

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.563.221

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo primário individuado, de caráter clínico, observacional e de corte transversal. Além disso, assume uma direcionalidade retrospectiva e os dados serão avaliados de forma descritiva. Será uma amostra selecionada por conveniência. Consistirá nos pacientes com Doença de Alzheimer atendidos no Núcleo de Avaliação Cognitiva

(NAC) do Centro de Geriatria de Gerontologia Júlia Magalhães (CGGJM) das Obras Sociais Irmã Dulce (OSID) entre 2019 e 2022 e submetidos à terapia farmacológica com donepezila, rivastigmina, galantamina ou memantina. Serão selecionados por pesquisa direta nos prontuários de acordo com a elegibilidade para a pesquisa. O trabalho será realizado a nível ambulatorial no NAC – CGGJM/OSID, na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. O período do estudo consistirá nos prontuários produzidos entre 2019 e 2022, extraídos 6 meses após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, a coleta dos dados será feita pelo pesquisador no prontuário eletrônico das OSID. As informações colhidas, que consistem nas variáveis de interesse, serão transcritas para o computador pessoal do pesquisador no software Microsoft Excel, e posteriormente os dados serão transferidos para o programa de análise estatística Stata para a análise dos dados. As variáveis categóricas utilizadas serão: sexo, faixa etária, escolaridade, sintomas descritos, Escala de Avaliação Clínica da Demência – CDR, Escala de Depressão Geriátrica – GDS, Índice de Barthel e Escala de Lawton & Broad. As variáveis numéricas utilizadas serão tempo de início de sintoma, tempo de diagnóstico e Mini Exame do Estado Mental.

**Endereço:** Av. Luiz Tarquínio, s/nº, portão 9, 1º andar, sala 1

**Bairro:** Roma

**CEP:** 40.414-120

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3310-1335

**Fax:** (71)3310-1335

**E-mail:** cep@irmadulce.org.br

Continuação do Parecer: 5.563.221

Inicialmente, será feita análise descritiva com distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas. Em seguida, será realizada uma análise bivariada para observar as possíveis associações entre as variáveis independentes e a variável desfecho, utilizando o teste <sup>2</sup> de Fischer. A análise multivariada será feita por regressão logística multinomial, adotando-se o procedimento forward stepwise para introdução das variáveis no modelo. Para tanto, serão selecionadas na análise bivariada as variáveis independentes que tiveram associação com o desfecho com uma significância  $p < 0,20$ , permanecendo apenas aquelas com  $p < 0,05\%$ . Após a introdução de cada variável, assim como na avaliação do modelo final, será realizado teste de bondade do ajuste (BIC) para determinar a contribuição de cada uma delas. Foi realizado cálculo da razão do risco relativo bruto e ajustado, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Toda a análise será estratificada por sexo. Para o processamento e a análise dos dados, o software estatístico de escolha será o Stata versão 12. O estudo respeitará os aspectos bioéticos da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, assegurando a todos o direito de que nomes e informações pessoais não serão publicados ou compartilhados para além dos integrantes do estudo, para não comprometer a confidencialidade e a privacidade dos pacientes. O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa das Obras Sociais Irmã Dulce por ser uma pesquisa com seres humanos. Uma vez que o estudo será observacional e realizado através dos prontuários dos pacientes, será solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Estudar a resposta de pacientes com Doença de Alzheimer aos 4 medicamentos disponíveis para o tratamento.

Objetivo Secundário:

- Investigar resposta quanto a sintomas cognitivos e comportamentais com as duas classes medicamentosas utilizadas para o tratamento da Doença de Alzheimer.
- Avaliar os efeitos colaterais descritos, pelo paciente e/ou cuidadores, após a exposição aos medicamentos utilizados.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O risco desse estudo para os participantes será mínimo e consiste na possibilidade de exposição e rompimento da confidencialidade dos dados dos prontuários dos pacientes. Para minimizar esse risco, os dados serão coletados e armazenados unicamente em computador próprio do

**Endereço:** Av. Luiz Tarquínio, s/nº, portão 9, 1º andar, sala 1

**Bairro:** Roma

**CEP:** 40.414-120

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3310-1335

**Fax:** (71)3310-1335

**E-mail:** cep@irmadulce.org.br

Continuação do Parecer: 5.563.221

pesquisador e não serão compartilhados com quem não estiver envolvido no estudo, além de não compartilhar nenhuma informação pessoal para evitar a exposição dos pacientes.

**Benefícios:**

Por não se tratar de um estudo intervencionista, não há benefício direto para os participantes da pesquisa com o estudo realizado. Contudo, há um ganho indireto, considerando o benefício associado com o conhecimento adquirido e compartilhado com a comunidade científica, que consiste no maior conhecimento acerca da comparação entre os diferentes medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer e seus efeitos nos parâmetros clínicos dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa apresenta consistência teórica, assim como todas as informações exigidas pela Resolução CNS 466/12, que regulamenta sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os Termos em acordo com a Resolução CNS 466/12.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A partir da análise dos documentos submetidos à este CEP, a pesquisa em questão respeita todas as normas e diretrizes que orientam a pesquisa com seres humanos. Desta forma, não apresenta nenhuma pendência ou inconsistência ética para sua realização.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo “relatório” para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Resolução CNS nº 466/12, item XI.2.d e Resolução CNS nº 510/16, art. 28, item V..

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1963844.pdf	20/06/2022 22:28:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pedido_de_dispensa_TCLE.pdf	20/06/2022 22:27:30	JOAO VITOR COUTINHO SILVA	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_anuencia.pdf	20/06/2022 22:26:48	JOAO VITOR COUTINHO SILVA	Aceito

**Endereço:** Av. Luiz Tarquínio, s/nº, portão 9, 1º andar, sala 1  
**Bairro:** Roma **CEP:** 40.414-120  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 5.563.221

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	20/06/2022 22:24:24	JOAO VITOR COUTINHO SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_do_TCC.docx	17/06/2022 15:40:13	JOAO VITOR COUTINHO SILVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 04 de Agosto de 2022

---

**Assinado por:**  
**Igor de Matos Pinheiro**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Luiz Tarquínio, s/nº, portão 9, 1º andar, sala 1  
**Bairro:** Roma **CEP:** 40.414-120  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3310-1335 **Fax:** (71)3310-1335 **E-mail:** cep@irmadulce.org.br