



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

FRANCISCO JOSÉ OLIVEIRA DE PONTES

**PERFIL DA DISTRIBUIÇÃO E CUSTOS DOS MEDICAMENTOS DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA
DOENÇA DE ALZHEIMER NO ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2015

FRANCISCO JOSÉ OLIVEIRA DE PONTES

PERFIL DA DISTRIBUIÇÃO E CUSTOS DOS MEDICAMENTOS DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA
DOENÇA DE ALZHEIMER NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho.

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- P858p Pontes, Francisco José Oliveira de.
Perfil da distribuição e custos dos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica para doença de Alzheimer no estado do Ceará / Francisco José Oliveira de Pontes. – 2015.
67 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Mestrado em Saúde Pública, Fortaleza, 2015.
Orientação: Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho.
1. Doença de Alzheimer. 2. Custos e Análise de Custo. 3. Inibidores da colinesterase.
I. Título.

CDD 616.831

FRANCISCO JOSÉ OLIVEIRA DE PONTES

PERFIL DA DISTRIBUIÇÃO E CUSTOS DOS MEDICAMENTOS DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PARA
DOENÇA DE ALZHEIMER NO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública, da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do Título
de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em: 31/08/2015.

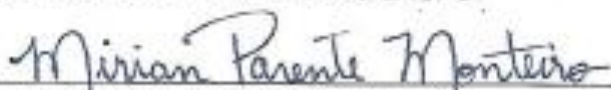
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Luciano Lima Correia
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dra. Mirian Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha família: pais, irmãos e sobrinhas e a meus amigos, por compreenderem os momentos de ausência, sonhando e ajudando na concretização de cada novo projeto meu.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por manter sobre mim o seu olhar, mesmo quando em meio aos agitados dias pareço não o perceber.

Ao Professor João Macedo Coelho Filho, pelo auxílio na minha formação acadêmica desde a graduação, e pelos ensinamentos adicionais em mais esta etapa.

Aos colaboradores, Nívia Tavares Pessoa e Cristiano Magalhães Clemente pela ajuda na compilação e análise de dados com ideias relevantes para o desenvolvimento do projeto.

Aos professores Luciano Lima Correia e Mirian Parente Monteiro por sua disponibilidade e incentivo na fase final de organização do trabalho.

RESUMO

Doença de Alzheimer é uma importante causa de perda da funcionalidade e aumento de gastos diretos e indiretos no mundo inteiro. Com o avançar da doença para formas mais graves, torna-se mais proeminente o déficit colinérgico nas áreas corticais, sendo esse um dos alvos da terapêutica medicamentosa com inibidores da acetilcolinesterase. No Brasil, em 2002, a Portaria GM/MS nº 703-02 instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer. O objetivo deste trabalho é caracterizar o perfil de distribuição e custos dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer (CEDA) no Estado do Ceará. Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo com utilização de dados secundários provenientes da Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará – COASF-SESA acerca da distribuição e custos de medicamentos do componente especializado da Assistência Farmacêutica para a Doença de Alzheimer de 2002 a 2013. A partir de informações do sistema HORUS, foram avaliados o perfil de sexo, idade e tipo de medicamento utilizado pelos pacientes com cadastro ativo em maio de 2015. Resultados: Em maio de 2015, 5.403 pacientes mantinham cadastro ativo referente ao período de 90 dias para recebimento de anticolinesterásicos. Destes, 3.791 (70%), eram do sexo feminino. As faixas etárias 70 a 79 anos e 80 a 89 anos concentravam o maior número de pacientes, 37% e 43%, respectivamente. A média de idade foi de 79,4 anos (DP = 9,56). A maioria dos pacientes (55%) fazia uso de donepezila. Estimou-se a cobertura da distribuição de medicamentos pelo programa em 25,36%. Fortaleza se manteve como principal centro de distribuição de anticolinesterásicos no estado no período de 2002 a 2013. A partir de 2002 os valores se mostraram ascendentes, com maior custo em 2010 (8 milhões de reais). Desde então, o valor despendido com a distribuição dos fármacos tem sido reduzido paulatinamente, atingindo a marca de 3,8 milhões de reais em 2013. No total, foram dispendidos 53 milhões de reais na distribuição de anticolinesterásicos, no período de 2002 a 2013. Conclusão: a distribuição de medicamentos do CEDA, no Ceará, apesar do crescimento nos últimos anos, mantém uma baixa cobertura abaixo da esperada e centralizada na capital do estado e os custos têm-se reduzido.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Custos. Inibidores da colinesterase

ABSTRACT

Alzheimer's disease is an important cause of loss of functionality and increase in direct and indirect costs worldwide. As the disease progresses to more severe forms, it becomes more prominent the cholinergic deficit in cortical areas, that is one of the targets of drug therapy with acetylcholinesterase inhibitors. In 2002, the Brazilian government created the Program of Assistance to patients with Alzheimer's Disease. The objective of this study is to characterize the distribution and costs of the Specialized Component of the Pharmaceutical Assistance for Alzheimer Disease in the state of Ceará. Methodology: This is a descriptive study that used secondary data about the distribution of high-cost drugs from Pharmaceutical Care Coordination Ceará – of the State Health Secretariat COASF-SESA and HORUS System. Program costs with anticholinesterasics were evaluated from 2002-2013, the profile of gender, age and type of medication used by patients with active registration in May 2015 were also analysed. Results: In May 2015, 5,403 patients were registered in the program for the period of 90 days to receive cholinesterase inhibitors. 3,791 (70%) were female. The age group 70 to 79 years and 80 to 89 years had the highest number of patients, 39% and 43%, respectively. The average age was 79.4 years (SD = 9.56). We estimated to 25.36% the coverage of the distribution of drugs by the program. Most patients (55%) used donepezil and Fortaleza remained as the main anticholinesterase distribution center in the state from 2002 to 2013. From 2002 the costs have risen up to 8 million reais in 2010. Since then, the amount spent with the distribution of drugs has been reduced gradually, reaching 3.8 million reais in 2013. In total, it was spent 53 million reais in distribution of anticholinesterasics from 2002 to 2013. Conclusion: the distribution of anticholinesterasics in Ceará, despite the growth in recent years, maintains a low coverage, centered on the state capital.

Key words: Alzheimer's disease. Costs. Cholinesterase Inhibitors

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição de pacientes com cadastro ativo no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer em uso de anticolinesterásicos em maio de 2015 por sexo e tipo de medicamento no Ceará.....	25
Gráfico 2	Distribuição dos pacientes em uso de anticolinesterásicos com cadastro ativo no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer em maio de 2015 por faixa etária e sexo no Ceará.....	26
Gráfico 3	Número de unidades de anticolinesterásicos distribuídos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 no Ceará.....	27
Gráfico 4	Número de unidades de anticolinesterásicos distribuídos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 no Ceará.....	28
Gráfico 5	Custo da distribuição de medicamentos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2103 no Ceará.....	30
Gráfico 6	Custo com anticolinesterásicos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 no Ceará.....	31
Gráfico 7	Custo por medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 no Ceará.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de unidades de anticolinesterásicos distribuídos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 de acordo com as instituições de saúde que desenvolvem o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer em Fortaleza.....	28
Tabela 2	Número de unidades de anticolinesterásicos distribuídos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer por microrregional de 2002 a 2013 no Ceará.....	29
Tabela 3	Valor gasto em reais com a distribuição de anticolinesterásicos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de acordo com as instituições de saúde que desenvolvem o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 em Fortaleza	32
Tabela 4	Valor gasto em reais com a distribuição de anticolinesterásicos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer por microrregionais de 2002 a 2013 no Ceará.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COASF- Coordenadoria de Assistência Farmacêutica

CEDA - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer

CEMJA- Centro de Especialidades Médicas José de Alencar

DA- Doença de Alzheimer

HGCC – Hospital Geral César Cals;

HGF – Hospital Geral de Fortaleza;

HSM – Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto

HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídio;

PAPDA- Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer

SESA- Secretaria de Saúde do Estado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	A doença de Alzheimer.....	14
2.2	O tratamento com Anticolinesterásicos.....	15
2.3	Programa de atendimento a Pacientes com Doença de Alzheimer.....	17
2.4	Justificativa.....	21
3	OBJETIVOS.....	22
3.1	Objetivo principal.....	22
3.2	Objetivos Secundários.....	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
5	RESULTADOS.....	25
6	DISCUSSÃO.....	35
7	CONCLUSÕES.....	42
8	RECOMENDAÇÕES.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	ANEXOS.....	53

1 INTRODUÇÃO

Com o incremento da expectativa de vida nos últimos anos, estima-se que no próximo século a população de idosos experimente um crescimento sem precedentes. Nos EUA, os indivíduos com mais de 65 anos representarão cerca de 20,5% da população em 2035 (DAY, 1996).

No Brasil, segundo dados do IBGE, a população com mais de 60 anos no ano de 2013 era de cerca de 26 milhões de idosos. Desses, 1 milhão habitava o Ceará, o que equivale a 13,2 % do número de habitantes do estado (IBGE, 2013).

Nesse contexto, as doenças crônico-degenerativas e relacionadas ao envelhecimento, como a demência, tornam-se uma preocupação crescente na sociedade. Calcula-se, por exemplo, que haja mais de 35 milhões de casos de demência no mundo, com custos globais de U\$ 604 bilhões ao ano, ultrapassando os gastos com doenças cardíacas e câncer. Gastos esses que se têm estendido também aos países em desenvolvimento (PRINCE; WIMO, 2010; MOSCHETTI *et al.*, 2012).

Em 2010, nos Estados Unidos, havia 4,7 milhões de indivíduos acima de 65 anos com Doença de Alzheimer. Em 2015, a projeção é para que esse número alcance 13,8 milhões, com 7 milhões com idade acima de 85 anos. Com esse aumento, o impacto na mortalidade é substancial e está em crescimento (HEBERT *et al.*, 2013; JAMES *et al.*, 2014).

Na América Latina, a prevalência estimada de demência em indivíduos com mais de 65 anos em seis países foi de 7,1%, sendo a Doença de Alzheimer a causa mais frequente (NITRINI *et al.*, 2009).

No Brasil, um estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva obteve a mesma prevalência de 7,1%. A incidência em 5 anos, entre indivíduos acima de 65 anos, foi de 7,7 casos por mil habitantes em um estudo posterior. Constatou-se, também, que a prevalência de demência foi de 1,3% dos 65

aos 69 anos, elevando-se para 36,9% nas idades superiores a 84 anos (HERRERA JUNIOR, 1998; NITRINI *et al.*, 2004).

Com o avançar da Doença de Alzheimer para formas mais graves, torna-se, do ponto de vista fisiopatológico, mais proeminente o déficit colinérgico nas áreas corticais, sendo esse um dos alvos da terapêutica medicamentosa (DAVIS *et al.*, 1999).

A Academia Brasileira de Neurologia recomenda o uso de inibidores da acetilcolinesterase, da memantina e de intervenções não farmacológicas como terapêutica dos transtornos cognitivos de acordo com a fase da demência em que o paciente se encontra, mostrando benefícios na funcionalidade do paciente ao lentificar a progressão da doença (VALE *et al.*, 2011).

Quando avaliados os gastos diretos e indiretos com a Doença de Alzheimer mundialmente, estima-se que o custo é 50 vezes maior em países mais ricos, alcançando o valor anual de 48 mil dólares por paciente na América do Norte em 2010. Os altos custos nos países de maior renda se devem, em grande parte, a cuidados diretos com assistência domiciliar e institucional de longa permanência, enquanto nos países de menor renda esse cuidado é mais informal (PRINCE; WIMO, 2010).

Poucos são os estudos que avaliaram gastos com a Doença de Alzheimer no Brasil após a implementação do Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer (PAPDA) em 2002, e desconhece-se a sua evolução no Ceará em custos do Componente Especializado para Doença de Alzheimer (CEDA) e em número de pacientes atendidos atualmente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é o principal tipo de demência, representando cerca de 59,8% dos casos no Brasil (BOTTINO *et al.*, 2008). Ela é uma condição neurodegenerativa caracterizada por perda progressiva de funções cognitivas e que ocasiona grande redução de peso e volume cerebral, afetando algumas áreas cerebrais mais que outras. Tal comprometimento funcional e cognitivo atinge domínios como memória, função executiva, linguagem, habilidade visuo-espacial e alteração da personalidade, e evolui em três fases: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve e demência (FROTA NAF, 2011).

Se considerada especificamente a fase de demência, pode-se dividi-la em leve, moderada e grave de acordo com classificações obtidas através de testes cognitivos. Estima-se que na Inglaterra, por exemplo, a proporção de pacientes com demência grave varia de 6,2 % entre 65 e 69 anos a 24,2% aos 95 anos (KNAPP;PRINCE, 2007).

A patogênese da doença está relacionada a alterações microtubulares e acúmulo de proteína TAU fosforilada que não se dilui no citosol celular, levando à formação de emaranhados neurofibrilares e morte neuronal. Já no extracelular, ocorre a deposição de proteína beta amilóide (BRAAK; DEL TREDICI, 2012).

Além do declínio cognitivo, são também manifestações clínicas da Doença de Alzheimer os distúrbios neuropsiquiátricos como delírios, alucinações e apatia (GAUTHIER *et al.*, 2006).

O declínio funcional pode ocorrer como resultado de vários fatores, como condições médicas, transtornos do humor e comprometimento cognitivo. Tal diminuição da capacidade funcional no idoso tem grande impacto sobre pacientes e cuidadores e está associada a maior ocorrência de institucionalização (BROWN *et al.*, 2011).

Pacientes com Doença de Alzheimer têm maior risco de sofrerem eventos agudos que são de elevado custo médico, tais quais quedas, fraturas, ferimentos, infecções e envenenamento, como também têm altas taxas de doenças cerebrovasculares e diabetes, o que contribui para maior mortalidade (MALONE *et al.*, 2009; RICE *et al.*, 2001).

Além disso, a presença de sintomas psicóticos, em adição ao impacto da idade e gênero, e pior desempenho em testes de aprendizado são indicadores de prognóstico desfavorável (RUSS; BATTY; STARR, 2012).

A sobrevivência após o diagnóstico de demência varia consideravelmente e depende de vários fatores em complexa interação, de forma que a expectativa de vida diminui quanto maior a idade no diagnóstico, e quanto maior a gravidade e perda de funcionalidade. A mortalidade está associada a menores escores nos testes cognitivos, à institucionalização e a maior número de medicamentos em uso (BRODATY; SEEHER; GIBSON, 2012; GARCIA-PTACEK *et al.*, 2014).

2.1 O Tratamento com anticolinesterásicos

Atualmente, os fármacos utilizados para o tratamento têm como mecanismos a inibição da acetilcolinesterase, a fim de aumentar os níveis de acetilcolina e o antagonismo dos receptores NMDA do glutamato que preveniriam uma hiperestimulação neuronal (CUMMINGS, 2004).

Apesar das diferenças de opinião sobre a terapia com anticolinesterásicos, alguns aspectos podem ser considerados no manejo da Doença de Alzheimer. O tempo de detecção e diagnóstico, por exemplo, é essencial. Quanto antes o tratamento for instituído, por maior tempo o paciente poderá manter-se próximo ao seu funcionamento normal e, a partir de então, deverá permanecer em tratamento por longo tempo na dose ótima atingida (SMALL; BULLOCK, 2011).

Um estudo de 4 anos de acompanhamento de pacientes com Doença de Alzheimer identificou que o declínio cognitivo era menor naqueles que faziam uso de anticolinesterásicos, com cerca de 11,4% da população estudada sem apresentar

alteração significativa nos testes cognitivos no período (GILLETTE-GUYONNET *et al.*, 2011).

Tal fato se comprova também em estudos que avaliaram os benefícios no desempenho em testes como o Mini Exame do Estado Mental, no qual pacientes em tratamento para Doença de Alzheimer por 6 meses apresentaram melhora de 1,4 pontos quando comparados com aqueles em uso do placebo. Além disso, escalas que examinaram atividades da vida diária e alterações comportamentais mostraram resultados favoráveis com uso dos anticolinesterásico, como diminuição da progressão da perda cognitiva e aumento do fluxo sanguíneo regional cerebral, principalmente no lobo frontal (BIRKS, 2006; SHIMIZU *et al.*, 2015).

Dessa forma, quanto mais os pacientes persistirem com o tratamento com anticolinesterásicos, melhores serão os desfechos cognitivos, globais e funcionais (ROUNTREE *et al.*, 2009).

No entanto, apesar desses benefícios, os anticolinesterásicos parecem não prolongar o tempo total de vida com a Doença de Alzheimer, como também não previnem que indivíduos com comprometimento cognitivo leve convertam para a doença (CHAPMAN *et al.*, 2013; ROUNTREE *et al.*, 2012).

Cerca de 13% dos pacientes abandonam ensaios clínicos com anticolinesterásicos por conta de efeitos adversos. Os mais comuns incluem náusea, vômitos, diarreia, anorexia, insônia, câibras, bradicardia, síncope e fadiga. Tais efeitos são minimizados com a titulação lenta da dose e diminuem no decorrer do tratamento de manutenção (CUMMINGS, 2003;2004; HANSEN *et al.*, 2008).

A adesão e persistência no tratamento após um ano do início variam de 34% a 94% e de 35% a 60%, respectivamente. Em geral, 50% dos pacientes descontinuam o uso de anticolinesterásicos no primeiro ano de uso, sem diferença entre os medicamentos. Seriam causas: os fatores individuais, como idade e gravidade da doença, os relacionados aos fármacos e os associados ao sistema de saúde e políticas de regulação (HAIDER *et al.*, 2014; MAXWELL *et al.*, 2014).

Pacientes que não toleram ou não respondem a um primeiro agente podem se beneficiar da troca por outro anticolinesterásico. No entanto, a diminuição da resposta após um ano de uso do fármaco pode ser decorrente do curso natural da doença, não havendo, assim, indicação de substituição (MASSOUD; DESMARAIS; GAUTHIER, 2011).

Segundo um consenso de especialistas canadenses, seriam indicações de descontinuação do uso dos anticolinesterásicos após tratamento de longo prazo: a discordância de pacientes ou cuidadores quanto ao uso após serem esclarecidos os riscos; piora do declínio cognitivo e funcional após o uso; pontuação em escala de deterioração global igual a 7; paciente com dificuldade de deglutição; reações adversas gastrointestinais significativas (HERRMANN *et al.*, 2011).

O tratamento combinado com anticolinesterásicos e memantina faz parte de programas em que os pacientes têm os custos reembolsados em diversos países da Europa, como Alemanha, França, Espanha e Portugal. Em 2012, um estudo que estimou custos dessa abordagem com relação à monoterapia na Suíça, onde não havia reembolso na combinação, concluiu que, embora com aumento dos custos inicialmente, a relação custo efetividade a longo prazo era favorável quando se consideravam custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes (PFEIL; KRESSIG; SZUCS, 2012).

2.3. Programas de assistência a portadores da Doença de Alzheimer no Brasil e em outros países

Uma avaliação realizada em 2010, tendo como base o banco de dados nacional francês de Alzheimer, constatou que 76,9% dos casos eram tratados com drogas específicas; sendo que a monoterapia com anticolinesterásicos era feita em 48,3% dos casos, monoterapia com memantina em 14,2 % e a terapia dual era administrada em 14,4% dos pacientes. As prescrições que não estavam de acordo com os protocolos de tratamento francês estavam relacionadas a baixas pontuações nos testes cognitivos e ao uso de antidepressivos, ansiolíticos e antipsicóticos (TIFRATENE *et al.*, 2012).

O programa de distribuição de medicamentos gratuitos para Alzheimer do Reino Unido segue protocolos e inclui pacientes diagnosticados inicialmente por especialistas, sejam eles psiquiatras, neurologistas ou geriatras, que atuam na rede de atendimento. Tais pacientes são periodicamente reavaliados quanto à cognição, comportamento e funcionamento global (NICE, 2011).

No Brasil, em 2002, a Portaria GM/MS 703-02 instituiu, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer (PAPDA) e definiu que ele fosse desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios em cooperação com as respectivas Redes Estaduais de Assistência à Saúde do Idoso e seus Centros de Referência em Assistência à Saúde do Idoso (BRASIL, 2002).

O pacto pela saúde de 2006 garantiu a implementação de ações para compor a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, buscando a atenção integral e o desenvolvimento de ações que visem a qualificar a dispensação e o acesso da população idosa a medicamentos. (BRASIL, 2006).

A Portaria SAS/MS nº 491 estabeleceu parâmetros sobre a Doença de Alzheimer no Brasil e diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, aprovando também o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer e tornou obrigatória a sua observância para fins de dispensação de medicamento nele previsto (BRASIL, 2010b). Para serem incluídos no protocolo do componente especializado, os pacientes devem obedecer aos seguintes critérios:

1. Diagnóstico de DA provável segundo os critérios diagnósticos do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) seguintes: presença de síndrome demencial, déficit em 2 ou mais áreas da cognição, piora progressiva da memória e de outra função cognitiva, início entre os 40 e 90 anos de idade, ausência de doenças sistêmicas que podem causar a síndrome (MCKHANN *et al.*, 1984).

2. Mini Exame do Estado Mental – MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade. O Mini Exame do Estado Mental é o teste de rastreio mais utilizado. Ele avalia orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem e visuoespaciais. Sua pontuação para auxílio no diagnóstico para Doença de Alzheimer, proposta inicialmente pelos seus elaboradores, foi de 24 pontos dentro de 30 possíveis. (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). No entanto, por sofrer influência de fatores educacionais e culturais, vários estudos foram realizados a fim de buscar pontos de corte mais adequados à população brasileira. Em uma das versões mais atuais, os seguintes valores de desempenho, de acordo com os anos de escolaridade, foram propostos: Analfabetos – 20 pontos; de 1 a 4 anos – 25 pontos; de 5 a 8 anos – 26; de 9 a 11 anos – 28; acima de 12 anos – 29 (BRUCKI *et al.*, 2003).

3. Escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada). A escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating – CDR) é utilizada para avaliar e classificar estágios da Doença de Alzheimer. Esse instrumento abrange seis domínios: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais. As suas categorias são: 0 - Nenhum déficit; 0,5 – déficit questionável; 1 – déficit leve; 2 – déficit moderado e 3 – déficit grave (HUGHES *et al.*, 1982; MONTANO; RAMOS, 2005).

4. Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

São critérios de exclusão do programa: identificação de incapacidade de adesão ao tratamento; evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);

insuficiência ou arritmia cardíaca graves ou hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos (BRASIL, 2010b).

Os anticolinesterásicos fazem parte do grupo 1 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEDA) , sendo seu financiamento responsabilidade exclusiva da União. A sua inclusão se justifica por ser a Doença de Alzheimer um agravo prevalente que requer diagnóstico por especialista e que não tem o tratamento disponível na atenção básica. O CEDA distribui 3 medicamentos, cujas apresentações são as seguintes: donepezila - 1A (comprimidos de 5mg; 10 mg), galantamina – 1B (cápsulas de 8mg; 16mg; 24mg), rivastigmina - 1A (Cápsulas de 1,5mg; 3mg; 4,5mg; 6mg; solução 2mg/ml). Dentre eles, a galantamina foi o medicamento com entrada mais tardia no elenco (2008) e, ao contrário dos outros 2, que estão no grupo 1 A e têm aquisição centralizada pelo Ministério de Saúde, o seu financiamento tem transferência do Fundo Nacional de Saúde para o Fundo Estadual de Saúde (grupo 1B). Não é disponibilizada a apresentação transdérmica da rivastigmina (BRASIL, 2010a).

Em avaliação do Programa de Assistência aos Portadores de Doença de Alzheimer em 2008, Moraes e cols estimaram que o Brasil possuía 779.220 pessoas com DA provável ou possível, sendo a meta tratar metade desses, considerando que deveriam ser excluídos os pacientes em fase avançada da doença que não teriam indicação para medicação, como também aqueles que abandonam o tratamento por efeitos adversos. No entanto, a taxa de cobertura do programa era de 12%. Naquele ano, o custo para tratar os 47.886 pacientes em uso dos medicamentos foi de R\$ 99.747.356,53, ou R\$ 2.083 por paciente (HANSEN *et al.*, 2008; KNAPP, 2007; MORAES *et al.*, 2013).

No Ceará, o programa foi implantado inicialmente no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC em 2002, o qual foi o único centro de distribuição dos anticolinesterásicos no estado até 2005. Com as novas políticas, ano após ano o fornecimento se expandiu para outras regiões do estado (COASF, 2014).

A implantação do sistema HÓRUS tem propiciado o início da integração das informações das unidades de distribuição em todo o Brasil e já está em funcionamento em grande parte do estado do Ceará, principalmente a partir de 2013. Trata-se de um Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, tendo sido configurado para gerenciar e reunir as informações dos três componentes da assistência farmacêutica no País: o Componente Básico, o Componente Estratégico e o Componente Especializado. Seu objetivo é contribuir para a qualificação da gestão da assistência farmacêutica nas três esferas de governo (federal, estadual e municipal) e, com isso, promover melhor atendimento à população e o conseqüente aumento da resolutividade das ações em saúde, especialmente aquelas relacionadas à assistência farmacêutica. O sistema é fruto da parceria estabelecida em 2009 entre o Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (DAF/MS), a Secretaria Municipal de Saúde de Recife (SMS/PE), a Empresa Pública de Informática do Recife (Emprel), o Departamento de Informática do SUS (DataSUS/MS), o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) (BRASIL, 2014).

2.4 Justificativa

Não dispomos de estudos sobre abrangência e custos com medicamentos do Componente especializado para Doença de Alzheimer no Ceará atualmente. Este trabalho se propõe a descrever características da distribuição desses medicamentos, de forma que a obtenção desses dados poderá guiar ações de melhoria no diagnóstico e formulação de novas políticas, além de auxiliar a expansão das já existentes.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Descrever o perfil de distribuição e custos dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer (CEDA) no estado do Ceará

3.2. Objetivos secundários

- Descrever características sociodemográficas básicas dos pacientes em uso de anticolinesterásicos atendidos pelo Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer (PAPDA) no estado do Ceará.
- Estimar a cobertura da distribuição de medicamentos do CEDA no estado do Ceará

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo descritivo com utilização de dados secundários.

4.2. Local do estudo

Os dados foram coletados na Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará COASF/SESA.

4.3. População do Estudo

5.403 pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer que fazem parte do Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer no Estado do Ceará e que recebem anticolinesterásicos através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer

4.4. Critérios de inclusão

Foram iguais aos critérios de entrada do paciente no componente especializado segundo a Portaria SAS/MS nº 491, de 23 de setembro de 2010 (Anexo B), que gerou critérios de inclusão através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer.

4.6. Coleta de dados

Foram coletados dados referentes à quantidade e valor dos medicamentos distribuídos no Ceará a partir de registros de estoque de 2002 a 2013, fornecidos pela Coordenadoria de Assistência Farmacêutica do Estado do Ceará (COASF).

A avaliação do perfil dos pacientes quanto ao sexo, idade e tipo de medicamento em uso foi obtida através de relatórios gerados pelo sistema HÓRUS,

quanto aos pacientes com cadastro ativo de recebimento no prazo de 90 dias em maio de 2015.

Para avaliar a cobertura da distribuição de anticolinesterásicos pelo CEDA no Ceará, foi utilizado o número de idosos no Ceará de acordo com os resultados da última Pesquisa Nacional por Amostras De Domicílio de 2013 (PNAD) do IBGE. Em seguida, utilizou-se a taxa de prevalência de demência em idosos, já conhecida através de estudos epidemiológicos, que é de 7,1 % para estimar o número de pacientes com demência no estado. Com esses dados, seguindo o modelo proposto por Moraes e cols, foi assumido que 60% dos pacientes com demência teriam Doença de Alzheimer e que, desses, 50% deveriam estar em tratamento. A partir disso, foi realizada comparação com dados obtidos através do sistema HÓRUS, que forneceu o número de pacientes ativos no programa em maio de 2015 (MORAES *et al.*, 2013).

4.7. Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva com utilização do programa Excel. Os dados foram tabelados e expressos em forma de frequências absolutas e relativas, médias \pm desvio padrão.

4.8 Aspectos éticos

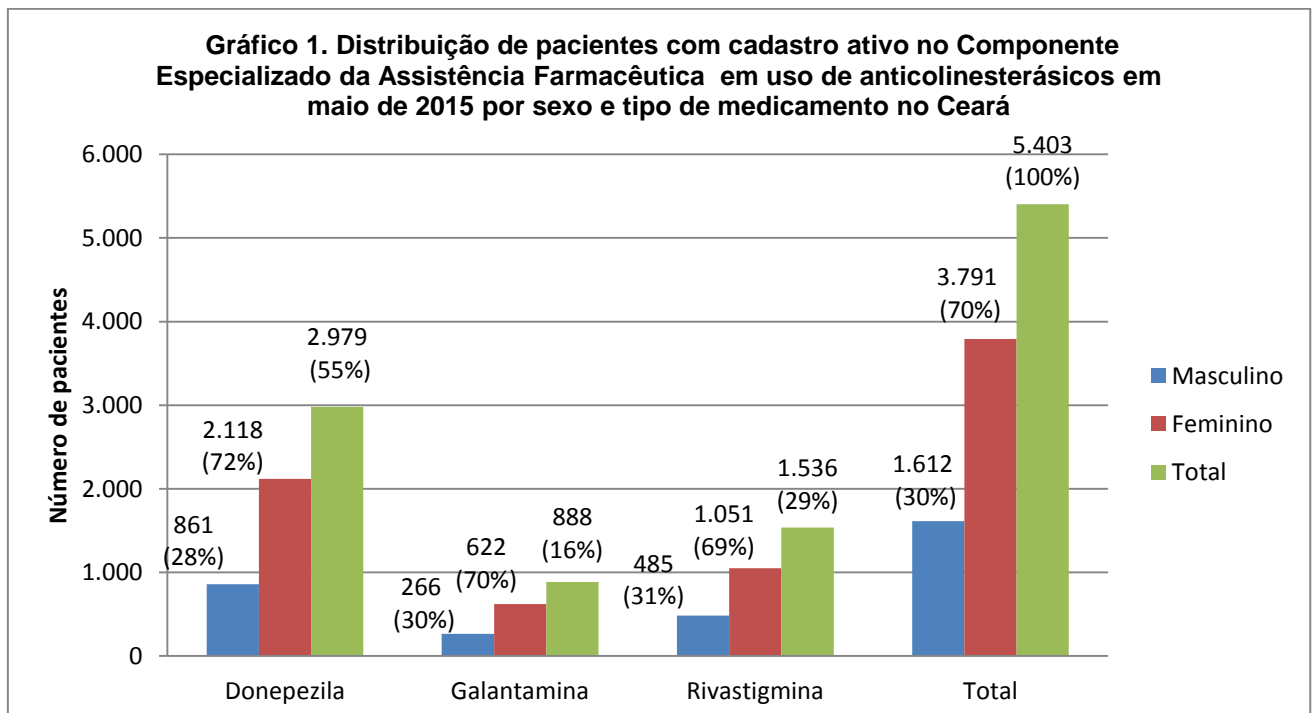
O estudo foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará através da Plataforma Brasil, sob o parecer número 1.086.277. Os dados foram coletados com anuência e aprovação de cada instituição envolvida no estudo. Foi salvaguardado, neste estudo, o anonimato dos participantes, respeitando os princípios éticos e legais.

RESULTADOS

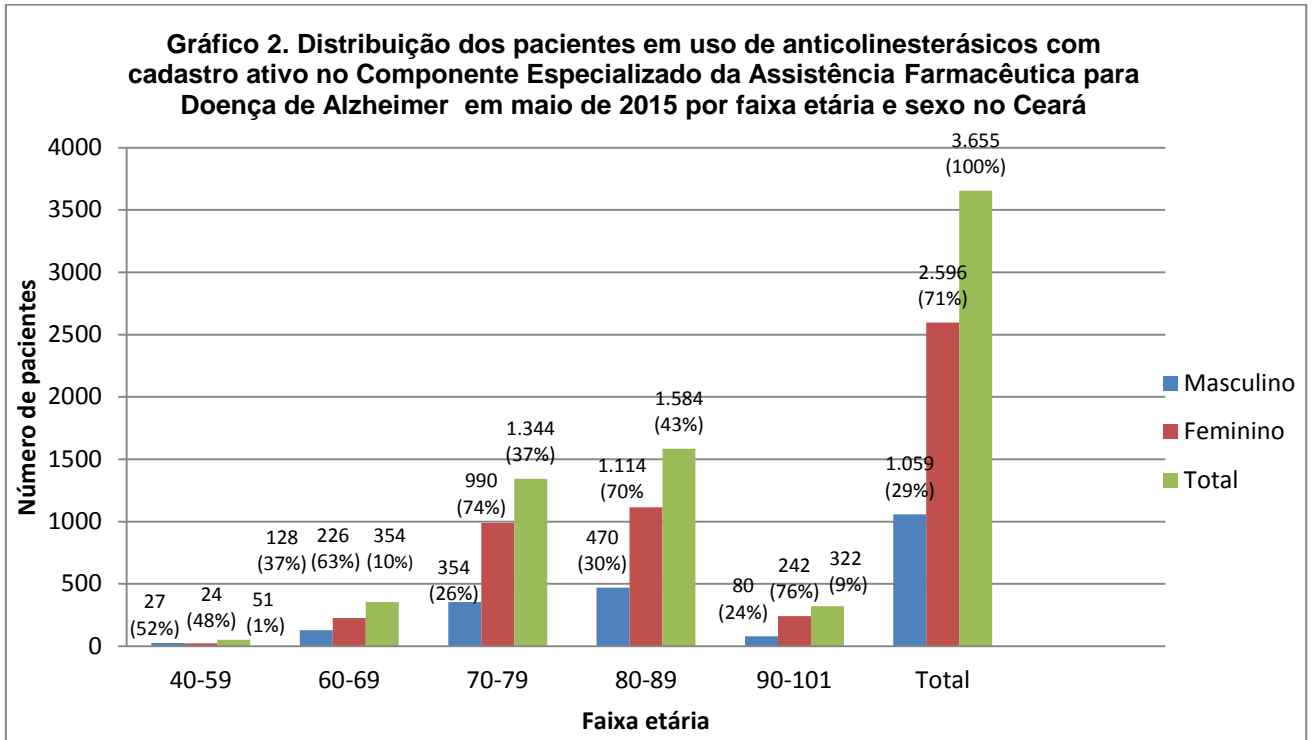
Descrição do perfil dos pacientes do programa em uso de anticolinesterásicos

A população do estudo consistiu dos pacientes cadastrados no Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer no Estado do Ceará para recebimento de anticolinesterásicos através do componente especializado da assistência farmacêutica para Doença de Alzheimer. Em maio de 2015, 5.403 pacientes mantinham cadastro ativo referente ao período de 90 dias para recebimento de anticolinesterásicos, segundo dados fornecidos através do sistema HÓRUS.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino 70% e fazia uso de donepezila 55% (Gráfico 1). A proporção entre homens e mulheres se manteve semelhante para todos os medicamentos. A faixa etária 70 a 79 anos e 80 a 89 anos concentrou o maior número de pacientes, 37% e 43%, respectivamente, quando foram excluídas as idades não informadas no sistema (Gráfico 2). A média de idade foi de 79,4 anos (DP = 9,56).



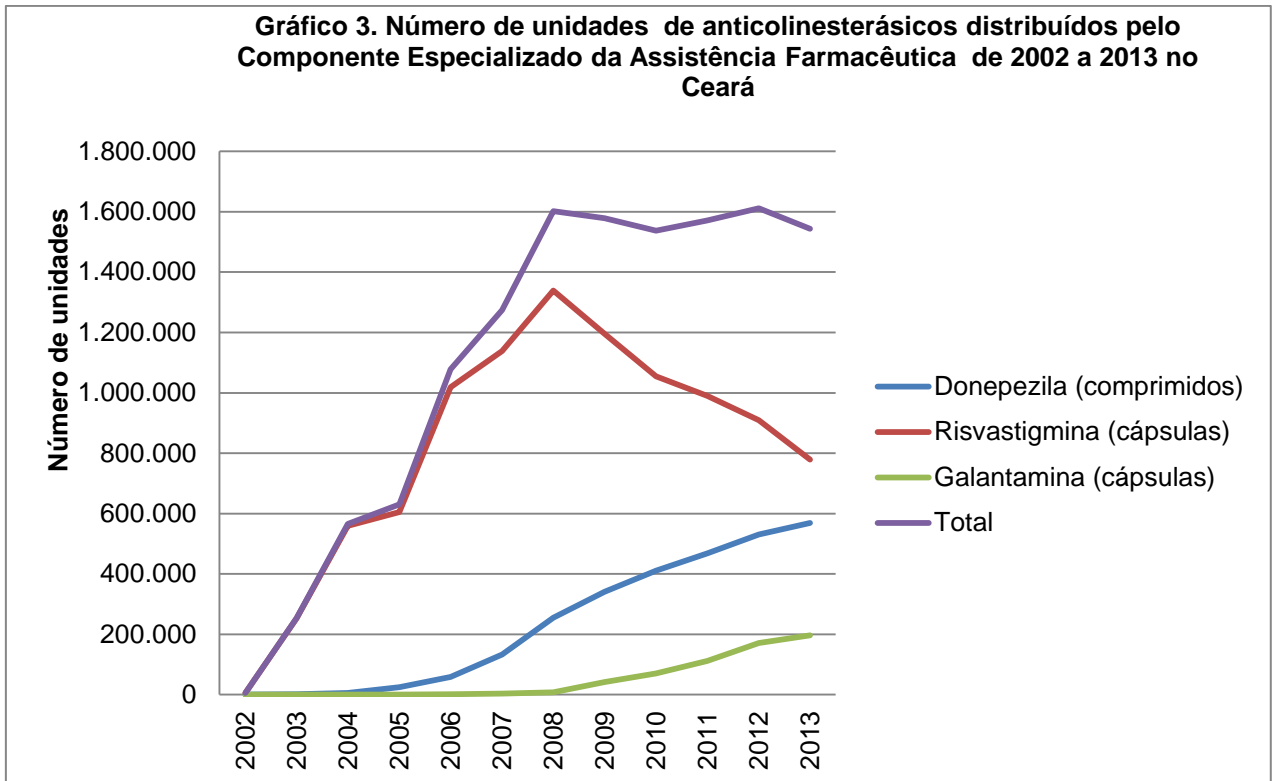
Fonte: COASF/SESA-CE



Fonte: COASF/SESA-CE

Distribuição dos anticolinesterásicos

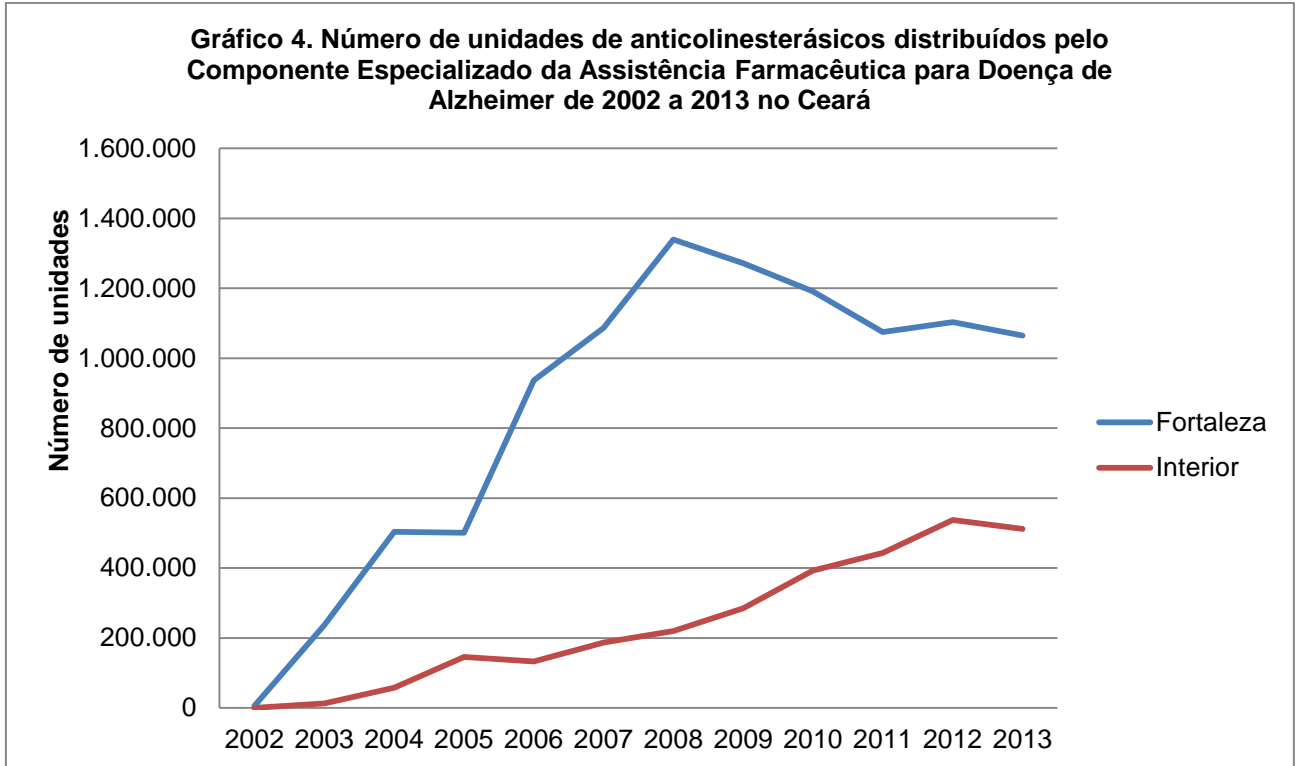
Quando foram analisados os relatórios de distribuição de medicamentos do programa no período de 2002 a 2013, notou-se que a rivastigmina foi a maior em número de unidades dispensadas (cápsulas) e o primeiro anticolinesterásico a ser distribuído a partir de 2002, seguida pelo donepezila (comprimidos) e a galantamina (cápsulas) em 2003 e 2004, respectivamente. Em 2008, no entanto, notou-se o início de uma redução progressiva na quantidade de rivastigmina distribuída, com uma concomitante ascensão dos outros medicamentos (Gráfico 3).



Fonte: COASF/SESA-CE

Fortaleza se manteve como principal centro de distribuição de anticolinesterásicos no estado no período de 2002 a 2013 (Gráfico 4). O Hospital Universitário Walter Cantídio foi a única unidade de distribuição desses medicamentos no período de 2002 a 2004, tendo distribuído 5.892.879 unidades entre 2002 e 2013, o que foi equivalente a 57% da distribuição da capital nesse período (Tabela 1).

Principalmente a partir de 2004, o interior do estado também passou a dispensar medicamentos de maneira crescente, atingindo várias microrregionais (Tabela 2). A distribuição no interior do estado foi 2.928.181 unidades de 2002 a 2013.



Fonte: COASF/SESA-CE

Tabela 1. Número de unidades de anticolinesterásicos distribuídos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 de acordo com as instituições de saúde que desenvolvem o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer em Fortaleza

Ano	CEMJA	HGCC	HUWC	HGF	HSM	Total
2002	0	0	5.600	0	0	5.600
2003	0	0	237.132	0	0	237.132
2004	0	0	503.860	0	0	503.860
2005	0	6.916	491.540	2.800	0	501.256
2006	784	73.696	825.692	36.764	0	936.936
2007	0	273.644	730.232	82.902	0	1.086.778
2008	0	448.084	752.668	138.460	0	1.339.212
2009	0	460.731	675.057	130.348	5.376	1.271.512
2010	1.316	445.570	540.096	174.837	29.397	1.191.216
2011	7.952	432.684	359.535	248.486	26.540	1.075.197
2012	12.450	403.070	391.271	258.694	37.471	1.102.956
2013	12.160	329.376	380.196	305.674	37.509	1.064.915
Total	34.662	2.873.771	5.892.879	1.378.965	136.293	10.316.570

Fonte: COASF/SESA-CE

Tabela 2. Quantidade de comprimidos de anticolinesterásicos distribuídos por microrregional pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 no Ceará

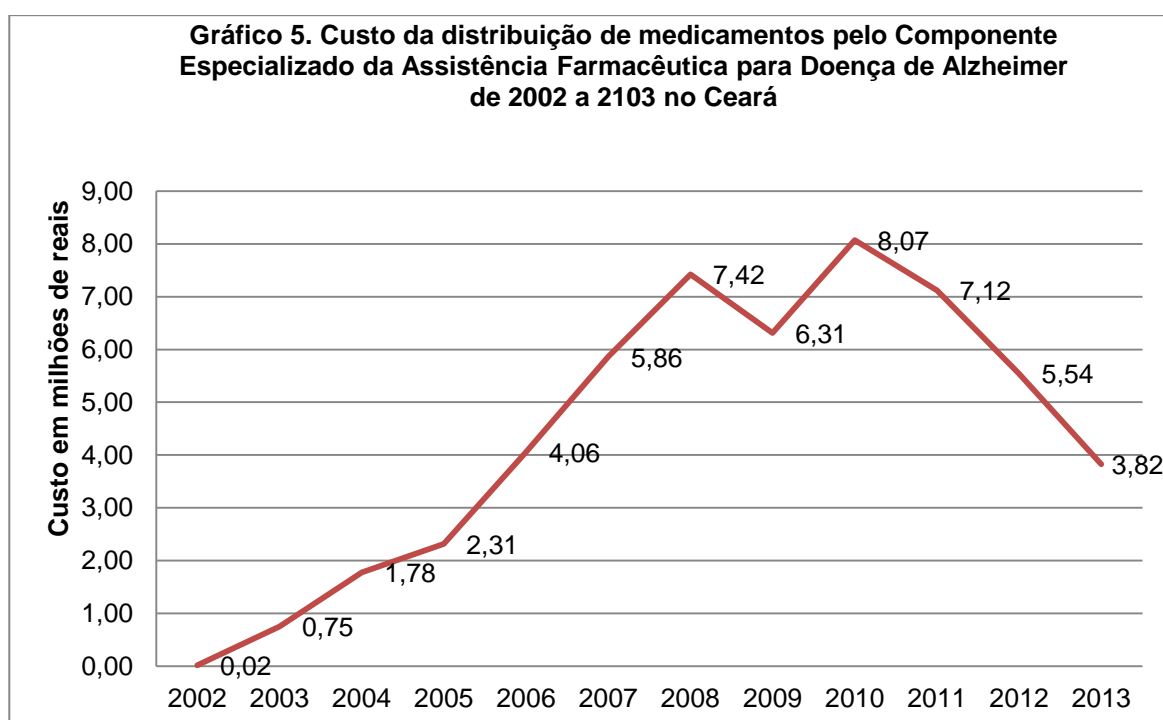
Ano	2	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Cadastro	Total
2002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0	28
2003	0	0	0	0	0	6.224	0	980	0	0	0	0	0	0	0	5.180	1.148	13.532
2004	0	0	0	0	0	33.348	0	2.324	0	0	0	0	0	0	0	15.848	6.104	57.624
2005	0	0	0	0	0	74.278	0	2.044	0	0	0	0	0	0	0	37.884	31.864	146.070
2006	0	0	0	0	0	70.168	0	5.068	0	0	0	0	0	0	0	41.748	15.946	132.930
2007	0	0	9.772	0	612	78.036	0	9.016	0	952	0	560	0	1.736	6.132	68.868	11.578	187.262
2008	0	0	20.104	0	3.668	99.260	0	9.604	0	3.584	0	10.536	56	11.174	19.096	30.326	12.656	220.064
2009	0	0	44.230	56	2.716	112.134	0	11.068	0	2.632	0	9.162	538	19.236	28.784	48.558	5.936	285.050
2010	0	84	42.310	3284	4.004	173.329	420	12.436	0	0	0	10.700	476	17.696	50.967	69.139	8.072	392.917
2011	0	2.268	60.536	6.078	3.556	145.917	6.636	24.294	0	0	532	24.543	0	28.136	51.758	79.894	9.566	443.714
2012	0	5.463	81.554	8.370	5.890	150.115	9.056	24.231	120	13.466	513	31.482	0	38.727	61.193	99.920	7.170	537.270
2013	180	8.082	68.901	4.005	7.602	152.860	11.434	10.748	120	23.365	1.152	37.895	7.369	22.988	60.960	91.317	2.742	511.720
Total	180	16.065	341.183	21.793	28.048	1.095.669	27.546	111.813	240	43.999	2.197	124.878	8.439	139.693	278.890	588.710	112.782	2.928.181

Fonte: COASF/SESA-CE

Microrregionais: 2 Caucaia; 7 Aracati; 8 Quixadá; 9 Russas; 10 Limoeiro; 11 Sobral, 12 Acaraú; 13 Tianguá; 14 Tauá; 15 Crateús; 16 Camocim; 17 Icó; 18 Iguatu; 19 Brejo Santo; 20 Crato; 21 Juazeiro do Norte.

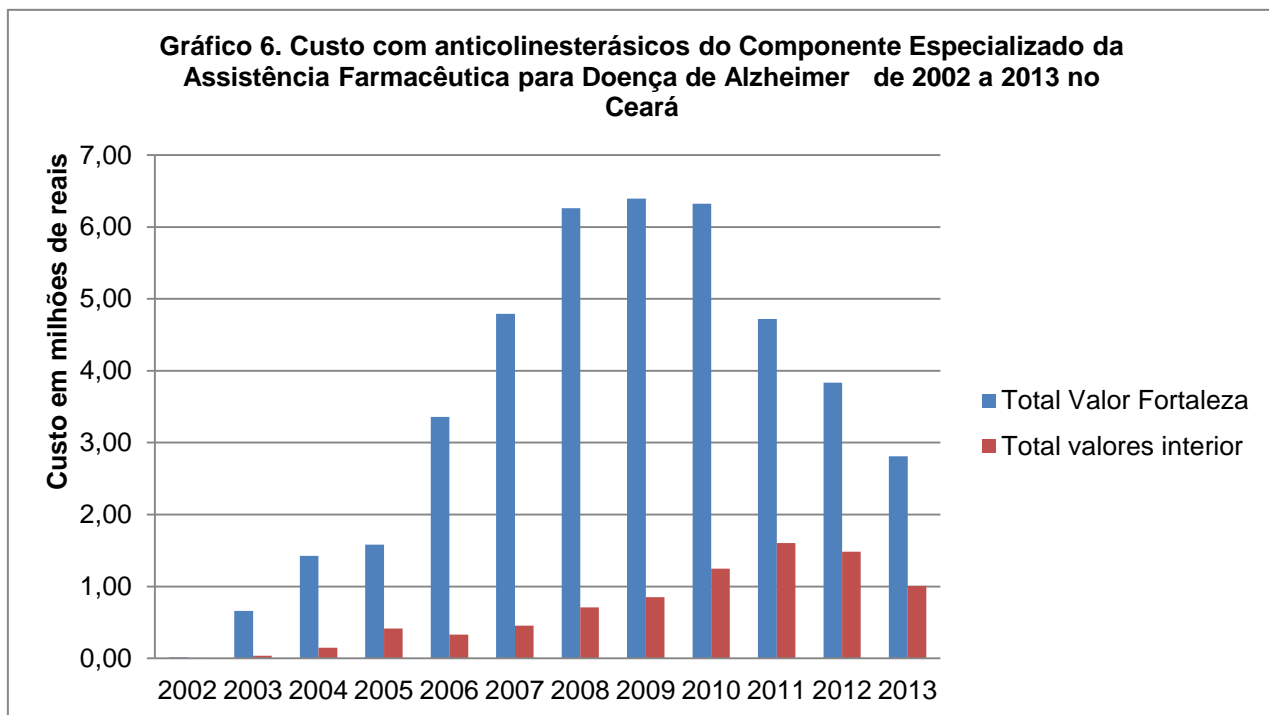
Custos dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer (CEDA)

Com relação aos gastos com os medicamentos do Programa, a partir de 2002 os valores se mostraram ascendentes, com maior custo em 2010, quando foi atingida a quantia anual de 8 milhões de reais. Desde então, o valor despendido com a distribuição dos fármacos tem sido reduzido paulatinamente, atingindo a marca de 3,8 milhões de reais em 2013 (Gráfico 5). O valor gasto com anticolinesterásicos no programa de 2002 a 2013 foi 53 milhões de reais.

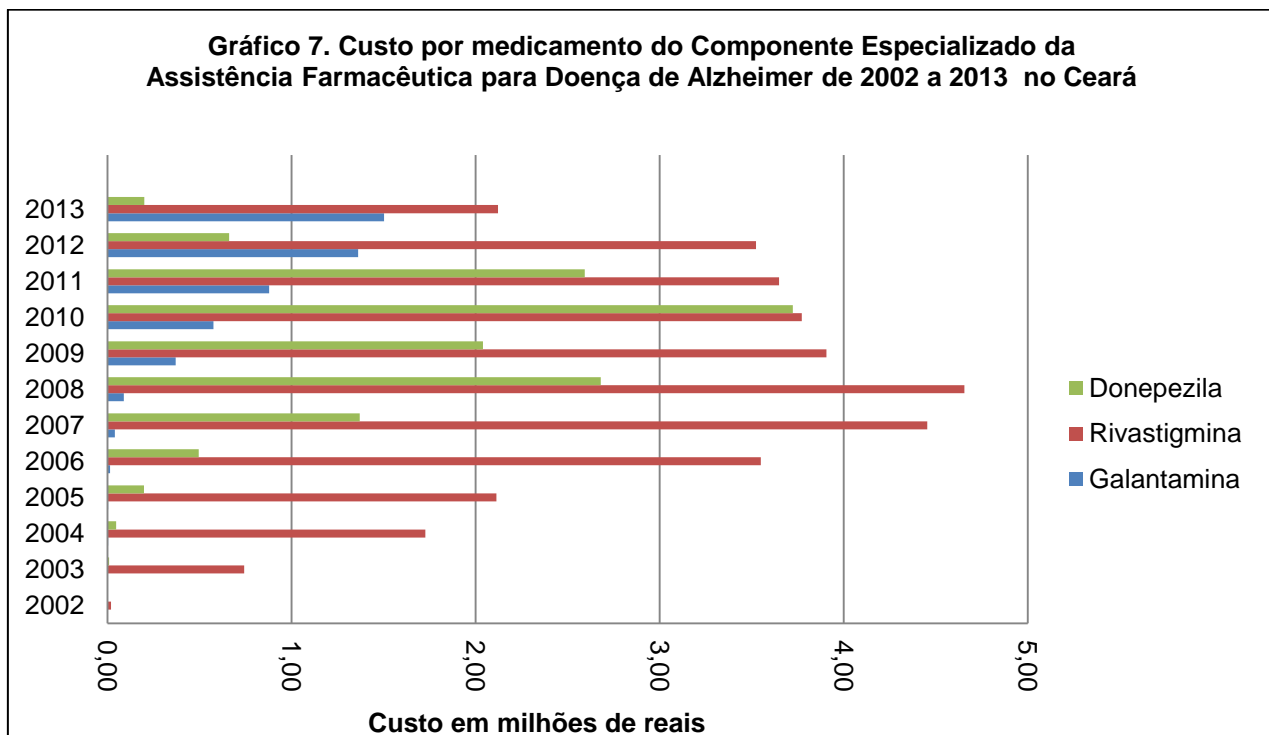


Fonte: COASF/SESA-CE

Como polo inicial de distribuição dos anticolinesterásicos, Fortaleza tem os maiores valores gastos quando comparados aos das outras microrregionais do estado. Em ambos, é observada a queda do custo após o ano de 2010 (Gráfico 6), sendo que a rivastigmina permaneceu durante todo o período como o medicamento que gerou maior custo (Gráfico 7).



Fonte: COASF/SESA-CE



Fonte: COASF/SESA-CE

Até 2004, os gastos em Fortaleza com os anticolinesterásicos se concentravam no Hospital Universitário Walter Cantídio, com valor de

R\$ 24.341.959,64 entre 2002 e 2013 (Tabela 3). Já no interior do estado, a microrregional de Sobral foi a que apresentou maior quantia, sendo de R\$ 3.242.329, seguida de Juazeiro do Norte e Crato.

Tabela 3. Valor gasto em reais com a distribuição de anticolinesterásicos de acordo com as instituições de saúde que desenvolvem o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer de 2002 a 2013 em Fortaleza

Ano	CEMJA	HGCC	HUWC	HGF	HSM	Total
2002	0	0	15.788,40	0	0	15.788,40
2003	0	0	660.555,38	0	0	660.555,38
2004	0	0	1.426.136,62	0	0	1.426.136,62
2005	0	20.765,36	1.552.498,64	8.685,60	0	1.581.949,60
2006	1.166	258.209,67	2.961.021,00	137.295,54	0	3.357.692,21
2007	0	1.098.751,08	3.295.468,16	395.936,80	0	4.790.156,04
2008	0	1.801.630,37	3.749.526,04	709.398,29	0	6.260.554,70
2009	0	1.975.029,62	3.643.389,32	740.750,32	35.808,80	6.394.978,06
2010	3.461,08	2.116.200,78	2.903.276,90	1.115.660,16	185.137,36	6.323.736,28
2011	32.031,21	1.657.683,40	1.692.395,59	1.238.344,20	102.578,16	4.723.032,56
2012	28.987,27	1.420.660,93	1.369.745,37	919.400,01	97.640,66	3.836.434,24
2013	18.936,38	741.566,13	1.072.158,22	902.722,01	77.308,48	2.812.691,22
Total	84.581,94	11.090.497,34	24.341.959,64	6.168.192,93	498.473,46	42.183.705,31

Fonte: COASF/SESA-CE

CEMJA – Centro de Especialidades Médicas José de Alencar;
 HGCC – Hospital Geral César Cals;
 HUWC - Hospital Universitário Walter Cantídio;
 HGF – Hospital Geral de Fortaleza;
 HSM – Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto

Tabela 4. Valor gasto em reais com a distribuição de anticolinesterásicos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Doença de Alzheimer por microrregionais 2002 a 2013 no Ceará

Ano	2	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Cadastro	Total
2002	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0,00	0	0	0	71,46	0,00	71,46
2003	0	0	0	0	0	16.314	0	2.455	0	0	0	0,00	0	0	0	14.079	3.444	36.292,92
2004	0	0	0	0	0	85.266	0	5.734	0	0	0	0,00	0	0	0	42.033	14.329,	147.363,86
2005	0	0	0	0	0	283.620	0	5.141	0	0	0	0,00	0	0	0	37.884	89.031	415.677,22
2006	0	0	0	0	0	214.719	0	14.038	0	0	0	0,00	0	0	0	41.748	58.715	329.221,56
2007	0	0	30.348	0	2.601	245.645	0	27.611	0	3.018	0	1.719	0	5.914	21.118	68.868	46.871	453.718,00
2008	0	0	58.624	0	9.641	264.325	0	11.612	0	13.024	0	10.536	566	34.591	51.343	216.288	38.417	708.970,00
2009	0	0	100.986	181	10.586	294.818	0	37.464	0	2.449	0	26.777	5.080	52.640	91.611	207.900	21.670	852.165,74
2010	0	1.350	118.926	10.593	9.580	455.56	1.777	42.373	0	0	0	40.352	3.301	66.694	228.147	237.413	32.368	1.248.440,34
2011	0	9.295	165.622	21.129	10.360	558.841	22.977	104.570	0	0	1.847	91.558	0	89.495	222.376	269.848	37.408	1.605.331,96
2012	0	9.476	223.897	28.763	15.988	463.582	25.888	99.668	250	42.117	1.503	80.596	0	115.348	173.881	171.972	30.537	1.483.472,85
2013	57	14.173	155.054	12.916	14.783	296.808	20.947	34.300	447	42.458	2.243	70.469	7.401	54.780	115.575	153.421	11.313	1.007.152,72
Total	57	34.296	853.460	73.583	73.541	3.242.329	71.590	384.970	698	103.068	5.595	323.497	16.350	419.463	904.052	1.461.527	384.107	8.287.878,63

Fonte: COASF/SESA-CE

2 Caucaia; 7 Aracati; 8 Quixadá; 9 Russas; 10 Limoeiro; 11 Sobral; 12 Acaraú; 13 Tianguá; 14 Tauá; 15 Crateús; 16 Camocim; 17 Icó; 18 Iguatu; 19 Brejo Santo; 20 Crato; 21 Juazeiro do Norte.

Cobertura da distribuição dos medicamentos do CEDA

Considerando a estimativa do IBGE de 1 milhão de indivíduos no Ceará acima de 60 anos em 2013, e que 7,1% deles teriam demência (71.000), e desses 60% (42.600) teriam a Doença de Alzheimer, a cobertura esperada de 50% em tratamento seria de 21.300 pacientes. Os anticolinesterásicos foram distribuídos a 5.403 pacientes, o que equivale a 25,36% da cobertura esperada.

DISCUSSÃO

Em 2015, 5.403 pacientes estavam com cadastro ativo por 90 dias no Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer no Estado do Ceará (PAPDA), desses, 70% eram do sexo feminino. A média de idade foi de 79,4 anos.

Alterações do perfil demográfico, maior procura a serviços de saúde por mulheres, e maior número de pacientes do sexo feminino que alcançam uma idade mais avançada atualmente, podem estar implicados nessas diferenças de gênero e faixa etária, já que a prevalência de demência é crescente com o avançar da idade e maior em mulheres. Em uma coorte com 240 pacientes acompanhados ambulatorialmente em uso de anticolinesterásicos na Espanha, de 2002 a 2006, a média de idade foi de 77 anos, sendo a maioria dos pacientes (66%) do sexo feminino, resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo e ao que a literatura demonstra. (CAPILHEIRA; DA SILVA DOS SANTOS, 2006; OLAZARÁN; NAVARRO; ROJO, 2013).

No mesmo período, donepezila foi o medicamento prescrito a 55% dos pacientes no programa, a maior prevalência do seu uso é semelhante a estudos em outros países, provavelmente por sua maior comodidade posológica em dose única diária, ao contrário da rivastigmina, que necessita de duas tomadas diárias e por diferentes protocolos de prescrição locais (HERRMANN *et al.*, 2007; WUBBELER *et al.*, 2015). Na avaliação do programa realizada em 2008 por Moraes *et al.*, no entanto, a rivastigmina foi o anticolinesterásico mais prescrito no Brasil (MORAES *et al.*, 2013).

Corroborando para essa mudança no padrão da distribuição dos anticolinesterásicos o fato de que, no início do programa no Ceará, apenas a rivastigmina era disponibilizada. A donepezila, que tem maior comodidade posológica e efeito comparável, só passou a ser disponibilizada anos depois, apesar de já estar elencada na lista de alto custo desde 2002. Pesam ainda a autonomia do estado na utilização dos medicamentos previstos na Portaria MS N° 703/2002, de acordo com a demanda e registro de prescrições, e, possivelmente, a força da

indústria farmacêutica na introdução da rivastigmina no mercado como primeira escolha no período.

Observamos que, mesmo considerando a diferença posológica, a quantidade de comprimidos de rivastigmina distribuída no Ceará foi crescente de 2002 até 2008, com queda nos anos posteriores, quando a donepezila e galantamina passaram a ter valores crescentes. Esse fato pode ser justificado pela disponibilização tardia desses dois últimos fármacos no programa, principalmente a partir de 2005 para a donepezila e 2008 para a galantamina, como também por sua escolha como primeira opção para novos pacientes do programa por serem administrados em dose única, ao contrário da rivastigmina, ou por flutuações no abastecimento. A partir de 2012, há tendência à diminuição no número de comprimidos distribuídos, o que se deve provavelmente à introdução de donepezila e galantamina, que são administradas em dose única diária, sendo assim teoricamente opções preferenciais aos médicos.

Em países como a Inglaterra, o aumento do número de prescrições de medicamentos em geral tem sido observado e justifica-se por fatores como aumento do tamanho da população, alteração da pirâmide etária com maior número de idosos, melhora do diagnóstico e reconhecimento de condições médicas, início precoce do tratamento e adoção de políticas públicas. De 2004 a 2014, a utilização dos anticolinesterásicos cresceu 499.7 %, os custos não acompanharam o aumento por motivo de introdução de formulações genéricas, principalmente do medicamento mais prescrito, a donepezila, mas atingiram em 2014 o valor de 45 milhões de libras (180 milhões de reais) (The Health and Social Care Information Centre, 2015).

Em 2008, na França, havia cerca de 850 mil indivíduos acima de 65 anos com Doença de Alzheimer. O plano nacional francês para Alzheimer e doenças relacionadas abrangeu custos com aspectos médico-sociais, com saúde e com pesquisa e foram estimados em 300 milhões de euros (900 milhões de reais). No mesmo período, No Brasil, estima-se que havia 779.220 pessoas com DA, e o valor gasto com o PAPDA foi de 99 Milhões de reais com a dispensação de anticolinesterásicos. Nosso estudo verificou que no Ceará o gasto foi de 7 milhões de reais em 2008. Tal fato ressalta a necessidade de crescentes investimentos em

outras estratégias de tratamento e suporte não medicamentoso (FRANÇA, 2008; INSERM,2008; MORAES *et al.*, 2013).

O fato de o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) ter sido responsável por 57% do valor gasto com medicamentos do CEDA em Fortaleza e 48% do valor do Ceará de 2002 a 2013, pode refletir o seu papel como centro de ensino e de especialidades que une práticas multidisciplinares de atendimento voltadas para o idoso, destacando-se assim como referência do estado. O mesmo se observa em outras microrregionais maiores, onde há influência do ensino universitário e assistência farmacêutica mais bem estruturada, como Juazeiro, Crato e Sobral. A implementação de estratégias de descentralização e formulação de projetos para idosos em outras microrregionais é essencial em ações futuras.

Os gastos com medicamentos do CEDA entre 2002 e 2013 foram de 53 milhões de reais. Contudo, os custos têm-se reduzido nos últimos anos, principalmente a partir de 2010, como observado no Gráfico 5. A diminuição do custo da donepezila após a quebra da patente do medicamento, e sendo esse o fármaco de maior utilização atual, podem ser fatores que justifiquem essa redução. A caixa de donepezila que custava R\$ 204,00 em 2003 foi adquirida pelo programa por R\$ 13,77 em 2013, por exemplo (COASF, 2014).

Em maio de 2015, se estivesse fora do programa, um paciente no estado do Ceará que utiliza dose máxima efetiva dos anticolinesterásicos teria que arcar com os custos mensais seguintes, considerando o preço máximo ao consumidor: donepezila 10mg/dia entre R\$ 162,61 e R\$ 377,74; galantamina 24mg/dia R\$ 376,64 reais; rivastigmina 12mg/dia entre R\$ 332,42 e R\$ 511,52, o que equivaleria a um custo anual entre R\$ 1.951,52 e R\$ 6.138,24, dependendo do fármaco em uso. (BRASIL, 2015).

O crescente uso da galantamina observado neste estudo suscita um questionamento sobre o custo e efetividade de tal produto no programa público, considerando que atualmente é o medicamento com maior valor de aquisição e que estudos não têm demonstrado superioridade entre os anticolinesterásicos quanto à efetividade. No entanto, a decisão de usar um anticolinesterásico de maior custo em

detrimento de outro com igual posologia e menos oneroso seria justificável em casos de efeitos adversos ou interações medicamentosas indesejáveis. Além disso, a escolha do prescritor por um medicamento de marca pode refletir a não confiança na eficácia de medicamentos similares ou genéricos (NICE, 2011).

O PAPDA tem importante parte de seus investimentos concentrados na terapêutica farmacológica com a dispensação dos anticolinesterásicos. Em 2013, foram gastos 3,8 milhões de reais com medicamentos do CEDA no Ceará. Estudos acerca do tratamento de outras enfermidades crônicas, como a cardiopatia isquêmica, também demonstram que os gastos com medicamentos podem ter importante impacto econômico público, podendo atingir até 80% dos custos ambulatoriais anuais com a doença (RIBEIRO *et al.*, 2005).

A Implementação de outras intervenções não farmacológicas, como psicoeducação, terapia ocupacional, estimulação cognitiva e de mudança de hábitos de vida para adultos, como também abordagem interdisciplinar ampliada a idosos frágeis, poderia também ser considerada, já que, em geral, em contraste aos medicamentos, essas medidas teriam custo menor e atuariam como adjuvantes no tratamento (OLAZARAN *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2012).

É sabido, contudo, que, por não haver cura e por ser o tratamento da Doença de Alzheimer puramente sintomático, muito dos esforços se voltam para o cuidado informal, que é, em grande parte, prestado por familiares, acarretando grande impacto financeiro e emocional (ROBINSON, 1997). Zhu *et al.* avaliaram por 6 anos os custos anuais com cuidados informais de 170 pacientes com Doença de Alzheimer na comunidade e estimaram um custo anual médio de \$25.381 (R\$ 68.274 em 2005) por paciente. De forma que, a cada ano, o número de horas despendidas com o cuidado aumentou em 9,9% (ZHU *et al.*, 2006). Portanto, mesmo considerando diferenças de gastos em países desenvolvidos, sendo escassos os estudos sobre impacto financeiro no Brasil, estima-se que cabe às famílias arcar com demais custos, que podem alcançar até 66% do seu orçamento total, sugerindo que há, ainda, deficiências significativas a serem supridas por políticas públicas no Brasil (VERAS *et al.*, 2008).

Apesar disso, as evidências favoráveis ao tratamento medicamentoso são maiores, porquanto que são escassos os estudos com boa qualidade metodológica sobre outras abordagens, e a adoção de formas alternativas de tratamento encontra barreiras na rede assistencial e nas políticas públicas (KNAPP; IEMMI; ROMEO, 2013).

Em adição, com a progressão da Doença de Alzheimer, concomitante ao declínio cognitivo, alterações comportamentais e transtornos do humor podem ser manifestações comuns (CHENG; LAM; KWOK, 2013). De modo que, quanto maior a gravidade e mais sintomáticos estiverem os pacientes, maiores serão a sobrecarga aos cuidadores e a demanda para os serviços de saúde. Assim, terapias farmacológicas e não farmacológicas precoces podem reduzir custos ao diminuir o número de sintomas e comorbidades (JONSSON *et al.*, 2006; KNAPP; IEMMI; ROMEO, 2013; SMALL *et al.*, 2002).

Outro fator importante a ser considerado integrante no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer, portanto, é a atenção aos cuidadores. Eles exercem um papel importante no bem-estar físico e psicológico dos pacientes. Todavia, esses, por sua vez, podem necessitar de auxílio médico pela sobrecarga que o exercício dessa tarefa pode ocasionar. Por essa razão, intervenções psicossociais como grupos de apoio e aconselhamento podem ser úteis na redução do estresse do cuidador, como também na sua melhor capacitação para auxiliar os pacientes no ambiente domiciliar por mais tempo, o que reduziria a institucionalização precoce e reduziria custos globais (MARTIN-CARRASCO *et al.*, 2014; MITTELMAN *et al.*, 2006; ZHU; SANO, 2006).

Neste estudo, a cobertura estimada da distribuição de anticolinesterásicos pelo programa de 25,36% em maio de 2015 no Ceará difere da encontrada por Moraes *et al.* em 2008, que era apenas de 13% e se assemelha àquela do estado de São Paulo há sete anos, que era 22,3%, de forma que muitos pacientes ainda não têm à sua disposição o tratamento. Pode-se supor que a cobertura tenha aumentado também em outros estados do Brasil, no entanto, não dispomos de estudos atuais que confirmem esta hipótese.

São necessários outros estudos que esclareçam a causa dessa baixa cobertura no Ceará, seriam hipóteses: o subdiagnóstico e o diagnóstico tardio, quando não há mais indicação de início da terapêutica. Um fator preponderante seria a baixa capacidade de rastreio na atenção básica, como já constatados em outros países, já que é nesse ambiente que ocorre o primeiro contato com o sistema de saúde de pacientes com quadros leves de demência (ADELMAN; GREENE; FRIEDMANN, 2004; LOPPONEN *et al.*, 2003).

Dentre outros fatores que podem contribuir para atrasos no reconhecimento da demência estão: déficits educacionais dos pacientes, atitude e comunicação com o paciente e familiares que percebem o declínio cognitivo como normal ao envelhecimento, limitações de recursos do sistema de saúde para a realização de rastreios mais complexos, como também pela escassez de serviços especializados e de referência para o manejo de demências. (BOUSTANI *et al.*, 2005; BRADFORD *et al.*, 2009).

Embora um tema ainda controverso, a identificação precoce de casos de demência pode evitar danos como acidentes, perdas financeiras, violência familiar e complicação de doenças clínicas, reduzindo assim a incidência desses agravos e os custos ao sistema de saúde (ASHFORD *et al.*, 2006). Para isso, quanto maior o treinamento de médicos generalistas, com apoio de especialistas, incentivos organizacionais e financeiros, maior a confiança desses no diagnóstico de demência na comunidade (BROWNE; LEE; PRABHU, 2007; PERRY *et al.*, 2011).

Dessa forma, este estudo corrobora com outros estudos que apontam a necessidade de aprimoramento do atendimento a pacientes com Doenças de Alzheimer, com a adoção de outras medidas, além da dispensação de anticolinesterásicos, tais como ampliação da rede assistencial, otimização dos serviços já existentes, ações de educação para pacientes e famílias, investimento em pesquisas e apoio de políticas públicas (GUTIERREZ *et al.*, 2014).

Este estudo conta com algumas limitações. Os dados referentes à distribuição de medicamentos de 2002 a 2013 não permitem, com exatidão, prever a quantidade de pacientes em utilização de anticolinesterásicos no período, embora

possamos inferir que a cobertura tem aumentado nos últimos anos. Além disso, os pacientes que utilizam o sistema privado de saúde não foram contemplados na análise. A utilização do sistema HÓRUS para fornecimento de informações ainda é limitada e recente, dependendo da alimentação pelos diversos serviços, além de não diferenciar pacientes que possam tomar apresentações diferentes do mesmo fármaco como a rivastigmina, por exemplo, e também fornece dados apenas dos pacientes com cadastro ativo, o que pode alterar o resultado, subestimando o número de pacientes em tratamento.

No entanto, este estudo sugere que, embora em crescimento, o PAPDA ainda é limitado em sua extensão. A implementação de políticas e serviços, desde a atenção primária ao atendimento especializado, que englobem outras dimensões além dos medicamentos, com foco também na prevenção, é um desafio para aprimorar a qualidade de vida de pacientes e cuidadores e reduzir custos globais. São necessárias mais pesquisas que avaliem gastos indiretos e cuidado informal no Ceará. O HÓRUS é um sistema que tem o potencial de compilar dados muito mais amplos, até mesmo sobre características clínicas dos pacientes (HÓRUS Clínico); novas ferramentas de alimentação do sistema e de geração de relatórios mais complexos poderiam contribuir para a melhoria da assistência futura, servindo de balizamento para intervenções.

CONCLUSÕES

A partir dos dados expostos anteriormente, pode-se concluir que a distribuição de medicamentos do Componente Especializado para Doença de Alzheimer teve crescimento no estado do Ceará desde 2002, no entanto, a cobertura de 25% ainda está abaixo da esperada de 50%.

Fortaleza permanece como polo principal de atendimento, apesar da ampliação para outras microrregionais no interior do estado. Na capital, o Hospital Universitário Walter Cantídio concentra a maior parte dos pacientes com cadastro ativo no CEDA.

Dentre os anticolinesterásicos, a donepezila tem sido a mais utilizada pelos pacientes do PAPDA. O número de pacientes em uso da galantamina também tem crescido, ao contrário da rivastigmina que demonstra queda na utilização.

O custo com medicamentos do CEDA tem-se reduzido desde 2010, provavelmente pela mudança no padrão de escolha dos anticolinesterásicos. O custo-efetividade da inclusão de galantamina como opção de aquisição no programa público necessita de maiores evidências.

RECOMENDAÇÕES

A maior atenção à distribuição de anticolinesterásicos, do ponto de vista da terapêutica sinaliza a necessidade de adoção outras linhas opcionais de cuidado não farmacológicas, incluindo atividades multidisciplinares que enfoquem mudanças de estilo de vida, prática de atividades físicas, nutrição e estimulação cognitiva, por exemplo.

A descentralização do atendimento da capital para o interior, consolidando grupos e unidades especializadas no atendimento a idosos com DA, treinamento específico no diagnóstico precoce e manejo de casos de DA poderiam fortalecer a rede assistencial,

Os custos indiretos e informais aos pacientes com DA não são cobertos pelo PAPDA, esses gastos são desconhecidos no Ceará. Portanto, outros estudos são necessários para melhor compreensão da carga financeira e psicológica implicadas no cuidado aos pacientes do Estado.

A prescrição de medicamentos de custo elevado e eficácia semelhante como a galantamina reflete necessidade de protocolos que estabeleçam mais especificamente as condutas nas escolhas do tratamento visando à melhor gerência e utilização de recursos públicos.

O HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, ainda em fase de completa implantação no estado, pode ser modelo para tecnologias capazes de formar bancos de dados que possam ser úteis a pesquisas que direcionem a formulação de políticas públicas. Através dele e da criação de outras ferramentas pode ser possível a elaboração periódica de relatórios a fim de discutir, avaliar e aprimorar o programa.

REFERÊNCIAS

- ADELMAN, R. D.; GREENE, M. G.; FRIEDMANN, E. Discussions about cognitive impairment in first medical visits: older patients' perceptions and preferences. In: **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, v. 19, n. 4, p. 233-8, Jul-Aug 2004.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. In: **Alzheimer's Disease international**. London: 2010.
- ASHFORD, J. W. et al. Should older adults be screened for dementia? In: **Alzheimers Dement**, v. 2, n. 2, p. 76-85, Apr 2006.
- BIRKS, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD005593, 2006.
- BOTTINO, C. M. et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from Sao Paulo, Brazil. In: **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 26, n. 4, p. 291-9, 2008.
- BOUSTANI, M. et al. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. In: **J Gen Intern Med**, v. 20, n. 7, p. 572-7, Jul 2005.
- BRAAK, H.; DEL TREDICI, K. Alzheimer's disease: pathogenesis and prevention. In: **Alzheimers Dement**, v. 8, n. 3, p. 227-33, May 2012.
- BRADFORD, A. et al. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. In: **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 23, n. 4, p. 306-14, Oct-Dec 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria No 703, de 12 de abril de 2002. Dispõe sobre a instituição, no âmbito do Sistema Único de Saúde, do Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abril de 2002.

_____. Ministério da Saúde. Portaria No 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. **Diário oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, de 23 de fevereiro de 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. 1ª Edição . Brasília , 2010a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria No 491, de 23 de setembro de 2010 – Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF , de 24 de setembro de 2010b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Roteiro de uso - Hórus Especializado**. Brasília, 2014.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Lista de preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Brasília, 2015.

BRODATY, H.; SEEHER, K.; GIBSON, L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. In: **Int Psychogeriatr**, v. 24, n. 7, p. 1034-45, Jul 2012.

BROWN, P. J. et al. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 6, p. 617-26, Jun 2011.

BROWNE, M. O.; LEE, A.; PRABHU, R. Self-reported confidence and skills of general practitioners in management of mental health disorders. In: **Australian Journal of Rural Health**, v. 15, n. 5, p. 321-326, Oct 2007.

BRUCKI, S. M. et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. In: **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, Sep 2003.

CAPILHEIRA, M. F.; DA SILVA DOS SANTOS, I. [Individual factors associated with medical consultation by adults]. In: **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 3, p. 436-43, Jun 2006.

CHAPMAN, R. M. et al. The impact of AD drug treatments on event-related potentials as markers of disease conversion. **Curr Alzheimer Res**, v. 10, n. 7, p. 732-41, Sep 2013.

CHENG, S. T.; LAM, L. C.; KWOK, T. Neuropsychiatric symptom clusters of Alzheimer disease in Hong Kong Chinese: correlates with caregiver burden and depression. In: **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 10, p. 1029-37, Oct 2013.

COASF.Coordenadoria de Assistência Farmacêutica. Sistema de Gestão de medicamentos. Relatório de medicamentos distribuídos, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, 2015. Gerado em 31/01/2015.

CUMMINGS, J. L. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. In: **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 11, n. 2, p. 131-45, Mar-Apr 2003.

_____. Alzheimer's disease. In: **N Engl J Med**, v. 351, n. 1, p. 56-67, Jul 1 2004.

DAVIS, K. L. et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. In: **JAMA**, v. 281, n. 15, p. 1401-6, Apr 21 1999.

DAY, J. C. **Population Projections of the United States by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin: 1995 to 2050, 1996.** CENSUS, U. S. B. O. T. Washington, DC: U.S. Government Printing Office: p. 25-1130, 1996.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975.

FRANÇA, National plan for "Alzheimer and related diseases" 2008-2012 , Fev 2008. Disponível em : < http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Alzheimer_2008-2012_uk.pdf> Acesso em : 24/10/2014

FROTA NAF, N. R., DAMASCENO BP, FORLENZA OV, DIAS-TOSTA E, SILVA AB, ET AL. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement*. In: **Neuropsychol**, v. 5, n. 3, p. 143-152, 2011.

GARCIA-PTACEK, S. et al. Mortality Risk after Dementia Diagnosis by Dementia Type and Underlying Factors: A Cohort of 15,209 Patients based on the Swedish Dementia Registry. In: **J Alzheimers Dis**, Mar 13 2014.

GAUTHIER, S. et al. Aggressive course of disease in dementia. In: **Alzheimers Dement**, v. 2, n. 3, p. 210-7, Jul 2006.

GILLETTE-GUYONNET, S. et al. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. In: **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 6, p. 579-92, Nov 2011.

GUTIERREZ, B. A. O. et al. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? In: **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4479-4486, 2014.

HAIDER, B. et al. Medication adherence in patients with dementia: an Austrian cohort study. In: **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 28, n. 2, p. 128-33, Apr-Jun 2014.

HANSEN, R. A. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: **Clin Interv Aging**, v. 3, n. 2, p. 211-25, 2008.

HEBERT, L. E. et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. In: **Neurology**, v. 80, n. 19, p. 1778-83, May 7 2013.

HERRERA JUNIOR, E. C., P.; NITRINI, R. Population epidemiologic study of dementia in Catanduva city: state of Sao Paulo, Brazil. In: **Rev. psiquiatr. clín.** (São Paulo), v. 25, n. 2, p. 70-3, 1998 1998.

HERRMANN, N. et al. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. In: **Int Psychogeriatr**, v. 23, n. 4, p. 539-45, May 2011.

HERRMANN, N. et al. A population-based study of cholinesterase inhibitor use for dementia. In: **J Am Geriatr Soc**, v. 55, n. 10, p. 1517-23, Oct 2007.

HUGHES, C. P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. In: **Br J Psychiatry**, v. 140, p. 566-72, Jun 1982.

IBGE. **PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – 2013**. Brasil, 2013.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). *Maladie d'Alzheimer—enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux* (2008) Éditions Inserm. Collection Expertise collective. Disponível em <
<http://www.inserm.fr/mediatheque/infrgrand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertisescollectives/alzheimer-enjeux-2007>> Acesso: 24/10/2015

JAMES, B. D. et al. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. In: **Neurology**, v. 82, n. 12, p. 1045-50, Mar 25 2014.

JONSSON, L. et al. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. In: **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 21, n. 5, p. 449-59, May 2006.

KNAPP, M.; IEMMI, V.; ROMEO, R. Dementia care costs and outcomes: a systematic review. In: **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 551-61, Jun 2013.

KNAPP, M.; PRINCE, M. . Dementia UK – A report into the prevalence and cost of dementia . London: Alzheimer´s Society. Londres, 2007

LOPPONEN, M. et al. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed. In: **Age Ageing**, v. 32, n. 6, p. 606-12, Nov 2003.

MALONE, D. C. et al. Burden of Alzheimer's disease and association with negative health outcomes. In: **Am J Manag Care**, v. 15, n. 8, p. 481-8, Aug 2009.

MARTIN-CARRASCO, M. et al. Interventions for caregivers of patients with dementia. In: **Actas Esp Psiquiatr**, v. 42, n. 6, p. 300-14, Nov-Dec 2014.

MASSOUD, F.; DESMARAIS, J. E.; GAUTHIER, S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. In: **Int Psychogeriatr**, v. 23, n. 3, p. 372-8, Apr 2011.

MAXWELL, C. J. et al. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: relevance of patient, provider, and system factors. In: **Can J Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 624-31, Dec 2014.

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. In: **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939-44, Jul 1984.

MITTELMAN, M. S. et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. In: **Neurology**, v. 67, n. 9, p. 1592-9, Nov 14 2006.

MONTANO, M. B.; RAMOS, L. R. [Validity of the Portuguese version of Clinical Dementia Rating]. In: **Rev Saude Publica**, v. 39, n. 6, p. 912-7, Dec 2005.

MORAES, E. N. et al. AVALIAÇÃO DO PROGRAMA PÚBLICO BRASILEIRO DE TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER, NO ANO DE 2008. In: **Revista Geriatria & Gerontologia**, v. 7, n. 1, p. 14-19, 2013.

MOSCHETTI, K. et al. Burden of Alzheimer's disease-related mortality in the United States, 1999-2008. In: **J Am Geriatr Soc**, v. 60, n. 8, p. 1509-14, Aug 2012.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London, 2011. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta217>> Acesso em: 08/11/2014

NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. In: **Int Psychogeriatr**, v. 21, n. 4, p. 622-30, Aug 2009.

NITRINI, R. et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, v. 18, n. 4, p. 241-6, Oct-Dec 2004.

OLAZARÁN, J.; NAVARRO, E.; ROJO, J. M. Persistence of Cholinesterase Inhibitor Treatment in Dementia: Insights from a Naturalistic Study. In: **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, v. 3, n. 1, p. 48-59, 2013.

OLAZARAN, J. et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. In: **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 30, n. 2, p. 161-78, 2010.

PERRY, M. et al. Effects of educational interventions on primary dementia care: A systematic review. In: **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 1-11, Jan 2011.

PFEIL, A. M.; KRESSIG, R. W.; SZUCS, T. D. Alzheimer's dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment of a cholinesterase inhibitor and memantine in Switzerland. In: **Swiss Med Wkly**, v. 142, p. w13676, 2012.

PRINCE, M.; WIMO, A. World Alzheimer Report 2010. The Global Economic Impact of Dementia. Alzheimer's Disease international. London, 2010.

RIBEIRO, R. A. et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. In: **Arq Bras Cardiol**, v. 85, n. 1, p. 3-8, Jul 2005.

RICE, D. P. et al. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. In: **Am J Manag Care**, v. 7, n. 8, p. 809-18, Aug 2001.

ROBINSON, K. M. Family caregiving: who provides the care, and at what cost? In: **Nurs Econ**, v. 15, n. 5, p. 243-7, Sep-Oct 1997.

ROUNTREE, S. D. et al. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. In: **Alzheimers Res Ther**, v. 4, n. 3, p. 16, 2012.

ROUNTREE, S. D. et al. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. In: **Alzheimers Res Ther**, v. 1, n. 2, p. 7, 2009.

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

SHIMIZU, S. et al. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial. In: **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, v. 5, n. 1, p. 135-46, Jan-Apr 2015.

SMALL, G.; BULLOCK, R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. In: **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 2, p. 177-84, Mar 2011.

SMALL, G. W. et al. The impact of symptom severity on the cost of Alzheimer's disease. In: **J Am Geriatr Soc**, v. 50, n. 2, p. 321-7, Feb 2002.

The Health and Social Care Information Centre, Prescribing and Primary Care Services. **Prescriptions Dispensed in the Community: England, Statistics for 2004 to 2014**. Jul 2015. Disponível em
<<http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB17644/pres-disp-com-eng-2004-14-rep.pdf> >
Acesso em : 29/07/2015

TIFRATENE, K. et al. Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer). In: **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 21, n. 9, p. 1005-12, Sep 2012.

VALE, FAC, et al. Tratamento da doença de Alzheimer. **Dement. Neuropsychol.** V. 5 supl.1:34-48, 2011.

VERAS, R. P. et al. Demented elderly people living at home in Rio de Janeiro, Brazil: Evaluation of expenditure on care. In: **Psychogeriatrics**, v. 8, n. 2, p. 88-95, 2008.

WUBBELER, M. et al. Antidementia drug treatment in dementia networks in Germany: use rates and factors associated with treatment use. In: **BMC Health Serv Res**, v. 15, p. 205, 2015.

YANG, Z. et al. A longitudinal analysis of the lifetime cost of dementia. In: **Health Serv Res**, v. 47, n. 4, p. 1660-78, Aug 2012.

ZHU, C. W.; SANO, M. Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. In: **Clin Interv Aging**, v. 1, n. 2, p. 143-54, 2006.

ZHU, C. W. et al. Clinical characteristics and longitudinal changes of informal cost of Alzheimer's disease in the community. In: **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 10, p. 1596-602, Oct 2006.

ANEXO A

MINISTÉRIO DA SAÚDE – GABINETE DO MINISTRO PORTARIA Nº 703, DE 12 DE ABRIL DE 2002

O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a Portaria GM/MS nº 702, de 12 de abril de 2002, que cria mecanismos para organização e implantação de Redes Estaduais de Assistência à Saúde do Idoso, no âmbito do Sistema Único de Saúde;

Considerando a Portaria SAS/MS n.º 249, de 12 de abril de 2002, que aprova as Normas para Cadastramento de Centros de Referência em Assistência à Saúde do Idoso e as Orientações Gerais para a Assistência ao Idoso;

Considerando o dever de assegurar ao idoso todos os direitos de cidadania, de defesa de sua dignidade, seu bem estar e direito à vida;

Considerando que a demência é uma síndrome clínica decorrente de doença ou disfunção cerebral, usualmente de natureza crônica e progressiva, na qual ocorre perturbação de múltiplas funções cognitivas, incluindo memória, atenção e aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento e produz um declínio apreciável no funcionamento intelectual de seus portadores e interfere com as atividades do dia-a-dia, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação, atividades fisiológicas e de toalete;

Considerando que a Doença de Alzheimer é a principal causa de demência, sendo uma doença cerebral degenerativa primária, de etiologia não totalmente conhecida, com aspectos neuropatológicos e neuroquímicos característicos;

Considerando a incidência da Doença de Alzheimer no Brasil;

Considerando que a Doença de Alzheimer, embora podendo ocorrer em pacientes de outras faixas etárias, tem sua maior incidência entre a população idosa e que esta doença compromete severamente a qualidade de vida de seus portadores, e

Considerando a necessidade de adotar medidas que permitam melhor organizar a assistência aos portadores da Doença de Alzheimer, em todos os aspectos nela envolvidos, resolve:

Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa de Assistência aos Portadores da Doença de Alzheimer.

Art. 2º Definir que o Programa ora instituído será desenvolvido de forma articulada pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios em cooperação com as respectivas Redes Estaduais de Assistência à Saúde do Idoso e seus Centros de Referência em Assistência à saúde do Idoso.

Parágrafo Único. Os Centros de Referência integrantes da Rede mencionada no caput deste Artigo são os responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, orientação a familiares e cuidadores e o que mais for necessário à adequada atenção aos pacientes portadores da Doença de Alzheimer.

Art. 3º Determinar que a Secretaria de Assistência a Saúde estabeleça o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da demência por Doença de Alzheimer, inclua os medicamentos utilizados nestes tratamentos no rol dos Medicamentos Excepcionais e adote as demais medidas que forem necessárias ao fiel cumprimento de disposto nesta Portaria.

Art. 4º **Esta Portaria entra em vigor** na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

BARJAS NEGRI

ANEXO B

MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA Nº 491, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a doença de Alzheimer no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 15, de 31 de março de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS -DOENÇA DE ALZHEIMER.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da doença de Alzheimer, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da doença de Alzheimer, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 843, de 31 de outubro de 2002, publicada no Diário Oficial da União Nº 213, de 4 de novembro de 2002, Seção 1, página 74.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DOENÇA DE ALZHEIMER

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Em-base, livros-texto de Medicina e o UpToDate (www.uptodateonline.com, versão 17.3).

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões "Alzheimer Disease"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos publicados de 2002 a 2010, com os filtros ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, foram obtidos 140 artigos.

Na base de dados Embase (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões 'alzheimer disease'/exp AND 'drug therapy'/exp e restringindo-se para artigos em humanos e em língua inglesa, publicados de 2002 a 2010, com os filtros [cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram encontrados 221 artigos.

Todos os artigos foram revisados e, quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por avaliar desfechos sem relevância ou por tratar de medicamentos não registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os artigos identificados como revisões sistemáticas, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste protocolo.

2. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.

Estudos de prevalência sugerem que no ano 2000 o número de pessoas com DA nos Estados Unidos era de 4,5 milhões. A porcentagem de indivíduos com DA duplica aproximadamente em cada 5 anos de idade a partir dos 60 anos, representando 1% aos 60 anos e em torno de 30% aos 85 anos. Sem avanços no tratamento, a previsão do número de casos sintomáticos nos EUA é aumentar para 13,2 milhões em 2050¹, sendo estimado um alto custo para o cuidado dos pacientes.

As taxas de incidência de DA têm mostrado grande variabilidade, desde 3,2 por 1.000 pessoas-ano na Índia a 25,2 em Indianópolis nos EUA. No Brasil, três estudos investigaram as prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais. A prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos⁶. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul⁸. Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa para demência é de 1,1 milhão.

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico corticobasal e da ausência de

efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados). A etiologia de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora Bamiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à superprodução desta proteína. Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta. Sabe-se que o alelo e(4) do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de 3 vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para o gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas. Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da ApoE(4) são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral. O ritmo da investigação nesta área é rápido, e é provável que as direções destas pesquisas levem a tratamentos mais efetivos no futuro.

Embora não haja cura para DA, a descoberta de que é caracterizada por deficit colinérgico resultou no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos que aliviam os sintomas e, assim, no contexto de alguns países onde esta questão é extremamente relevante, retardam a transferência de idosos para clínicas (nursing homes). Inibidores da acetilcolinesterase são a principal linha de tratamento da DA. Tratamento de curto prazo com estes agentes tem mostrado melhora da cognição e de outros sintomas nos pacientes com DA leve a moderada.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

G300 Doença de Alzheimer de início precoce G301 Doença de Alzheimer de início tardio G308 Outras formas de doença de Alzheimer

4. DIAGNÓSTICO

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DA é de exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireoide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas, como descrito nos critérios do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(20)(Quadro 1). Exames físico e neurológico cuidadosos acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os deficits de memória,

de linguagem e visoespaciais devem ser realizados. Outros sintomas cognitivos e não cognitivos são fundamentais na avaliação do paciente com suspeita de demência.

QUADRO 1 -[Elementos-chave dos] critérios para doença de Alzheimer segundo o National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [Criteria for Alzheimer Disease - NINCDS-ADRDA] DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL

Presença de síndrome demencial;

Deficits em 2 ou mais áreas da cognição;

Piora progressiva da memória e de outra função cognitiva;

Início entre os 40 e 90 anos de idade; e

Ausência de doenças sistêmicas que podem causar a síndrome.

ACHADOS QUE SUSTENTAM DA PROVÁVEL

Afasia, apraxia e agnosia progressivas (incluindo disfunção visoespacial);

Atividades de vida diária (AVDs) comprometidas e alteração comportamental

História familiar; e

Achados inespecíficos (ou exames normais) de líquido, eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio.

ACHADOS CONSISTENTES COM DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL

Platô no curso da progressão da doença.

Sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insônia, delírio, alucinações, problemas de controle comportamental, transtorno de sono e perda de peso).

Outras anormalidades neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha).

Convulsões na doença avançada.

TC normal para a idade.

AS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS REDUZEM MUITO A CHANCE DE DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL

Início súbito, apoplético;

Achado neurológico focal precoce no curso da doença; ou

4.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo as diretrizes da Academia Americana de Neurologia(21), depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada. A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação. Devido à frequência, hipotireoidismo deve ser rastreado nos pacientes idosos.

Um exame de imagem cerebral - TC ou ressonância magnética (RM) - é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para demência, como infarto cerebral, neoplasia, coleções de líquido extracerebral. O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica (incluindo a escala de avaliação clínica da demência - CDR(22,23)), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o MiniExame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL), eletrocardiografia, radiografia de tórax e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Até o momento não há evidências suficientes que sustentem a indicação de uso dos seguintes testes: medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, SPECT (tomografia computadorizada por emissão simples de fótons), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoE para DA, EEG, punção lombar (exceto na presença de câncer metastático, suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), sorologia sérica para sífilis reativa, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão, suspeita de vasculite do SNC), PET (tomografia por emissão de pósitrons), marcadores genéticos para DA não listados acima, marcadores biológicos no líquido ou outros para DA, mutações da proteína tau em pacientes com demência frontotemporal, mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência. Biópsia não é recomendada para diagnóstico.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) Criteria for Alzheimer Disease - NINCDS-ADRDA20 (ver Quadro 1);

- MEEM com score entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;

- Escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada);

- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;

- evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);

- insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou - hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.

Além dos citados, o uso de galantamina está contraindicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

7. TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.

O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Desde a introdução do primeiro inibidor da acetilcolinesterase, os fármacos colinérgicos donepezila, galantamina e rivastigmina são considerados os de primeira linha, estando todos eles recomendados para o tratamento da DA leve a moderada.

O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. É sabido há muitos anos que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da DA avançada e, em particular, contribui para os deficits característicos da cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram experimentadas como tratamento para a DA, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns compostos foram muito efêmeros em seus efeitos terapêuticos, e um problema comum e previsível foi a incidência de efeitos adversos devido à ação colinérgica periférica.

Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo. Para serem úteis, tais fármacos devem cruzar a barreira hematoencefálica; para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro. O primeiro dos inibidores a ser comercializado para o tratamento da DA foi tacrina. Embora tenha se mostrado efetiva em ensaios clínicos(24), tem uma alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios, tendo já sido superada por fármacos mais novos.

A donepezila, rivastigmina e galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida. A donepezila tem meia-vida mais longa, sendo a administração feita 1 vez ao dia.

A DA provoca comprometimento cognitivo, do comportamento e das atividades de vida diária, podendo ocasionar estresse ao cuidador. Estas alterações são o alvo do tratamento. O efeito comprovado destes medicamentos é o de modificar as manifestações da DA.

Revisões da Cochrane Collaboration de cada um dos inibidores da colinesterase já foram completadas e publicadas. Nestas revisões, todas as evidências disponíveis, publicadas e não publicadas relatando os estudos dos inibidores, foram identificadas, avaliadas e descritas. Há vinte e três estudos com donepezila (5.272 pacientes randomizados), nove com rivastigmina (3.449 pacientes randomizados) e nove com galantamina (5.194 pacientes randomizados). O objetivo da maioria destes estudos é avaliar a eficácia e a tolerabilidade do inibidor da colinesterase detectando diferenças entre a taxa de deterioração da função cognitiva entre os grupos tratados e placebo ao longo de 3 ou 6 meses. A função cognitiva é geralmente avaliada pelas medidas da ADAS-Cog (a subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer de Doenças Associadas - Alzheimer's Disease and Associated Disorders) 29 ou do MiniExame do Estado Mental - MEEM .

O diagnóstico de DA, de acordo com os critérios-padrão do National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA20, é o DSM-III R32 leve a moderado, geralmente definido por MiniExame do Estado Mental entre 10 ou 11 e 24 ou 26. Há 2 estudos de pacientes com doenças mais graves (MEEM 5 a 17) e 1 com mais doença leve. A maioria dos estudos é patrocinada por companhias farmacêuticas que fabricam e comercializam os medicamentos.

As revisões chegam a conclusões similares: em certas doses testadas, nas mais altas do que nas mais baixas, os inibidores da colinesterase mostram maior eficácia sobre a função cognitiva, atividades de vida diária, comportamento e estado clínico global comparada à do placebo bem como mais efeitos adversos, como náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal, associados com o inibidor da colinesterase do que com o placebo. Um período de escalonamento de dose de aproximadamente 3 meses é necessário para desenvolver tolerância e minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase foram, em geral, bem tolerados.

Comparados com placebo, os inibidores da colinesterase revelaram efeitos consistentes nos domínios da cognição e avaliação global, mas a estimativa

resumida mostrou pequenos tamanhos de efeito. Desfechos nos domínios de comportamento e de qualidade de vida foram menos frequentemente avaliados e indicaram efeitos menos consistentes. A maioria dos estudos avaliou os desfechos cognitivos com a escala ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale) de 70 pontos e mostrou diferenças significativas de 1,5 a 3,9 pontos a favor dos inibidores da colinesterase.

Apenas 46% dos ensaios clínicos randomizados discutiram a significância clínica dos seus resultados, sendo que a maioria das medidas de significância clínica era baseada em opinião.

A revisão encomendada pelo National Institute for Clinical Excellence (NICE)(41) a respeito dos efeitos dos inibidores da colinesterase sobre a cognição, qualidade de vida e efeitos adversos em pacientes com DA leve, moderada e grave, com o objetivo de fornecer critérios clínicos para a Inglaterra⁴⁰, concluiu que os 3 inibidores em doses mais elevadas mostraram benefício na função cognitiva, mas os efeitos do tratamento eram pequenos, na faixa de 3 a 4 pontos na escala ADAS-cog de 70 pontos²⁹.

A conclusão geral das revisões sistemáticas, mesmo considerando as limitações e os tamanhos de efeito, é a de que, para o tratamento da DA, os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos domínios cognitivos e na função global, sendo indicados em demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.

7.1 FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina: cápsulas de 1,5; 3; 4,5 e 6 mg; solução oral de 2 mg/ml.

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Donepezila - Iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

-Galantamina - Iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de liberação prolongada, devem ser

administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.

-Rivastigmina - Iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. Não é necessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela na insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser suspenso em 3 situações distintas⁴²:

-após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício);

-mesmo que os pacientes estejam em tratamento continuado, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e

acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício; de forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2;

-em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

-Redução na velocidade de progressão da doença

-Melhora da memória e da atenção

8. MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses após o início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após este período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e realização do MEEM e da Escala CDR.

DONEPEZILA

Os efeitos adversos mais comuns são insônia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares, fadiga. Menos comumente podem ocorrer

cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Como a donepezila é metabolizada por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicamentos que elevam a quantidade destas enzimas, como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, estes fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. Cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento das concentrações de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. Quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam donepezila e podem piorar o perfil de efeitos adversos.

Donepezila deve ser usada com cautela em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, com história de convulsão de asma ou DPOC e com risco de úlcera.

GALANTAMINA

Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia, sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/AST).

Succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos.

Galantamina deve ser usada com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de fármacos que atrasam a condução no nodo AS ou AV, com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

RIVASTIGMINA

Os efeitos mais comuns são tontura, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comumente podem ocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão,

dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas.

Os agentes anticolinérgicos podem reduzir seus efeitos. Outras interações significativas não foram observadas.

Rivastigmina deve ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em Neurologia, Geriatria ou Psiquiatria, para diagnóstico da doença, que também pode ser feito por médico com treinamento na avaliação de demências.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para dispensação dos medicamentos, é necessário relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos empregados.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.