**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

**ANA MARIA MOREIRA VELOSO**

**MARIANA APARECIDA BORGES DOS SANTOS**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**GOIÂNIA**

**2021**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

**ANA MARIA MOREIRA VELOSO**

**MARIANA APARECIDA BORGES DOS SANTOS**

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof. Vinicius Barreto da Silva.

**GOIÂNIA**

**2021**

**RESUMO**

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal. Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente. As funções cognitivas deterioram à medida que a doença evolui, incluindo a capacidade de fazer cálculos, as habilidades vísuo-espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas. Este estudo visa mapear interações medicamentosas dos fármacos antialzheimer, por meio do módulo “Interactions Checker” do repositório Drugs.com, com fármacos de alta relevância clínica, incluindo antifúngicos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, descrevendo possíveis efeitos nocivos importantes para guiar as condutas clínicas de profissionais de saúde. Os principais resultados encontrados no levantamento das interações medicamentosas foi a ocorrência de alterações nos níveis plasmáticos dos fármacos, redução de eficácia, aumento do risco de convulsões e as que causam efeitos cardiovasculares, como a bradicardia. Assim, os fármacos antialzheimer estão sujeitos à ocorrência de diversas interações medicamentosas que podem afetar o indivíduo portador da doença, o que requer um adequado manejo clínico da farmacoterapia.

**Palavras-chave:** polifarmácia, fármacos antialzheimer, interações farmacocinéticas, interações farmacodinâmicas.

1. **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos (HARMAN, 1996).

Caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral(SELKOE, 2001). As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novelos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação(SELKOE, 2001). Estes processos ocorrem em áreas do cérebro particularmente vulneráveis, nomeadamente nos córtices límbico e de associação e em alguns núcleos subcorticais com projeções corticais extensas. Estas áreas são responsáveis pela memória e cognição (ALVES et al, 2012).

Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades vísuo-espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas(LINDEBOOM; WEINSTEIN, 2004). O grau de vigília e a lucidez do paciente não são afetados até a doença estar muito avançada. A fraqueza motora também não é observada, embora as contraturas musculares sejam uma característica quase universal nos estágios avançados da patologia(LINDERBOOM, WEINSTEIN, 2004). Os aspectos emocionais mais frequentes da DA são: agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (ABRAZ, 2018).

Visto que a DA é uma doença de acometimento principalmente da população idosa, e que esses estão sujeitos a apresentação de inúmeras comorbidades, destaca-se, também, a vulnerabilidade dessa população a prática da polifarmacoterapia, a qual pode ser definida como o uso concomitante de dois ou mais medicamentos (HANLON et al., 1997).

A elevada incidência da polifarmácia na velhice expõe o idoso a uma terapêutica farmacológica mais complexa, exigindo maior cautela, pois está diretamente relacionada com o aumento do risco de interações medicamentosas, de reações adversas a medicamentos, de ocasionar toxicidade cumulativa, de reduzir a adesão ao tratamento farmacológico, de causar erros de medicação e aumentar a morbimortalidade. (PRYBYS et al., 2002; SECOLI, 2010) (FLORES; MENGUE, 2005).

1. **OBJETIVOS**

**OBJETIVO GERAL**

Descrever o potencial de interações medicamentosas dos tipos fármaco-fármaco para os fármacos antialzheimer comercialmente disponíveis no Brasil.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos do projeto de pesquisa compreendem:

1) Gerenciar informações sobre interações medicamentosas através de repositórios de informação sobre fármacos.

2) Traçar o perfil das interações medicamentosas clinicamente relevantes dos fármacos antialzheimer.

3) Identificar combinações potencialmente perigosas de fármacos antialzheimer com outros fármacos.

4) Divulgar para a comunidade de saúde os riscos associados às interações medicamentosas atribuídas aos fármacos antialzheimer.

1. **METODOLOGIA**

A triagem do potencial de interações medicamentosas fármaco-fármaco dos fármacos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer será realizada através do módulo “Interactions Checker” do repositório de informações farmacológicas Drugs.com (<https://www.drugs.com/drug_interactions.html>). O potencial de interações de cada fármaco será descrito com base em três níveis, incluindo o mecanismo provável da interação, o resultado clínico esperado e a conduta terapêutica. Somente serão incluídas interações documentadas que tenham relevância clínica para a prática médica e potencial danoso para os pacientes. Para as interações fármaco-fármaco, somente serão selecionadas para descrição aquelas em que os fármacos sejam comercialmente disponíveis no Brasil.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

*Indisponível.*

1. **CONCLUSÃO**

Após levantamento de dados na plataforma “drugs.com”, conclui-se que existem várias interações potencialmente prejudiciais ao paciente portador da doença de Alzheimer, desde as farmacocinéticas, onde os fármacos antialzheimer podem sofrer alterações em suas concentrações plasmáticas, assim como as farmacodinâmicas que afetam o sistema nervoso central, causando intensificação de efeitos colinérgicos e risco de convulsões e as interações que elevam o risco cardiovascular, podendo desencadear bradicardia.

1. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aciclovir: aciclovir [bula de medicamento]. Responsável técnico Flavia Regina Pegorer. São Paulo/SP: Novartis Biociências S/A; 2019.

AL-KHATIB, S. M. et al. What clinicians should know about the qt interval. JAMA, v. 289, n. 16, p. 2120-2127, 2003.

CARRILLO-ESPER, R.; RAMÍREZ-ROSILLO, F. J.; GARNICA-ESCAMILLA, M. A.; MÉNDEZ-GARCÍA, J. A.; ESQUIVEL-MÉNDEZ, S.; ROCHA-RODRÍGUEZ, M. G.; CARRILLO-CÓRDOVA, C. A. Síndrome anticolinérgico. Revista Invest Med Sur Mex, v. 19 (4), p. 244-249, 2012.

Cloridrato de memantina: cloridrato de memantina [bula de medicamento]. Responsável técnico Dr. Rodrigo de Morais Vaz. Santo Amaro/SP: Apsen Farmacêutica S/A; 2017.

Coglive: bromidrato de galantamina [bula de medicamento]. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo/SP: Libbs Farmacêutica Ltda; 2016.

DE BRUIN, M.L. et al. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. Eur Heart J, v. 26 (6), p. 590-7, 2005.

[IGETA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Igeta+H&cauthor_id=24615803), H.; [SUZUKI,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Suzuki+Y&cauthor_id=24615803)  Y.; [MOTEGI, T.;](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Motegi+T&cauthor_id=23731891)  [SASAKI, A.;](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Sasaki+A&cauthor_id=23731891) [YOKOYAMA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Yokoyama+Y&cauthor_id=23731891), Y.; [SOMEYA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Someya+T&cauthor_id=24615803), T. Deterioração no prolongamento de PR induzido por donepezila após uma coadministração de memantina em um paciente com doença de Alzheimer. Gen Hosp Psychiatry, v. 35 (6), p. 680.e9-10, 2013.

[IGETA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Igeta+H&cauthor_id=24615803), H.; [SUZUKI,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Suzuki+Y&cauthor_id=24615803)  Y.; [TAJIRI, M.;](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Tajiri+M&cauthor_id=24615803) [SOMEYA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Someya+T&cauthor_id=24615803), T. Farmacodinâmica cardiovascular do cloridrato de donepezila nos intervalos PR e QT em pacientes com demência. Hum Psychopharmacol, v. 29 (3), p. 292-294, 2014.

JARDINE, D.L. et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. Am J Physiol Heart Circ Physiol, v. 282, p. 1804-1809, 2002.

KRÖGER, E.; BERKERS, M.; CARMICHAEL, P. H.; SOUVEREIN, P.; VAN MARUM, R.; EGBERTS T. Use of rivastigmine or galantamine and risk of adverse cardiac events: a database study from the Netherlands. Am J Geriatr Pharmacother, v. 10 (6), p. 373-80, 2012.

LÓPEZ-ÁLVAREZ, J.; ZEA, S. M. A.; AGÜERA, L. O.; FERNÁNDEZ, B. M. A.; VALENTÍ, S. M.; MARTÍNEZ-MARTÍNA, P. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. Revista de Psiquiatría y salud Mental, v. 8 (1), p. 35-43, 2015.

MOELLENTIN, D.; PICONE, C.; LEADBETTER, E. Memantine-Induced Myoclonus and Delirium Exacerbated by Trimethoprim. The Annals of Pharmacotherapy, v. 42, p. 443-7, 2008.

MITCHESON, J.S. et al. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A, v. 97 (22), p. 12329-33, 2000.

REIS, H. J. L.; GUIMARÃES, H. P.; ZAZULA, A. D.; VASQUE, R. G.; LOPES, R. D. ECG Manual Prático de Eletrocardiograma: Intervalo PR. Editora ATHENEU, 2013.

[SCHULTZ](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Schultz+BR&cauthor_id=28387023), B. R.; [TAKESHITA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Takeshita+J&cauthor_id=28387023), J.; [GOEBERT](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Goebert+D&cauthor_id=28387023), D.; [TAKESHITA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Takeshita+S&cauthor_id=28387023), S.; [LU](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lu+BY&cauthor_id=28387023), B.; [GUILLOUX](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Guilloux+A&cauthor_id=28387023), A.; [HIGA](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Higa+J&cauthor_id=28387023) J. Uso simultâneo de medicamentos para demência e anticolinérgicos entre asiáticos e ilhéus do Pacífico. Sociedade Psicogeriátrica Japonesa, v. (6): p. 423-429, 2017.

SELKOE, D. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev, v. 81(2): p. 741-766, 2001.