UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISPARIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER PELO SUS NO RIO GRANDE DO SUL

MAÍSA DE MARCO

Porto Alegre

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISPARIDADE NA DISTRIBUIÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER PELO SUS NO RIO GRANDE DO SUL

MAÍSA DE MARCO

Orientador: Prof. Dr. Raphael Machado de Castilhos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2022

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.”

(Robert Collier)

Agradecimentos

À Deus, por ser minha força espiritual, e que me iluminou na caminhada do mestrado.

Ao meu professor orientador Dr. Raphael Machado de Castilhos, por me receber como sua aluna de mestrado. Obrigada pelos seus ensinamentos, sua orientação na construção deste trabalho, e pela compreensão no decorrer do mestrado.

À farmacêutica Me. Bárbara Krug por ter me dado a oportunidade de fazer o mestrado.

À estudante de medicina, Ana Laura Brandi, pela sua dedicação e disponibilidade na coleta de dados. Sua ajuda foi fundamental!

Ao meu companheiro de vida, Henrique de Mattos Capparelli, que esteve o tempo todo atencioso, ajudando e incentivando os meus objetivos. Obrigada por toda a sua compreensão e companheirismo nesta caminhada!

À minha mãe, pelo seu amor incondicional, que apesar da distância fisicamente, está sempre me incentivando. Ao meu pai, por sempre me estimular a continuar a minha caminhada de estudos. Ao meu irmão, por estar sempre ao meu lado!

Aos demais amigos e colegas, que estiveram comigo diariamente, tornando a caminhada mais leve, especialmente à colega Josiane Bettim Bandinelli, pelo seu incentivo diário.

A todos, meu sincero agradecimento!

RESUMO

Base teórica: As transformações demográficas ocorridas nas últimas décadas determinaram um aumento significativo da proporção de idosos na população brasileira, e consequentemente, as doenças neurodegenerativas associadas com o envelhecimento também aumentaram em frequência, em particular as demências, cujo impacto pode ser considerado um problema de saúde pública. Dentre as possíveis etiologias de demência, a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum, respondendo por 60 a 70% dos casos na maioria das séries. O tratamento farmacológico da DA inclui quatro fármacos que apresentam efeito sintomático modesto, aliviando os sintomas da doença: três Inibidores da acetilcolinesterase (IAChE), donepezila, rivastigmina e galantamina; e um inibidor de receptores *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), memantina. Apesar de esses medicamentos estarem disponíveis gratuitamente para todos os pacientes com o diagnóstico de DA que preencham os critérios de inclusão preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT/MS), o acesso a esses medicamentos pode apresentar distribuição irregular. Dessa forma, realizou-se um estudo para avaliar a disparidade na distribuição de medicamentos para o tratamento da DA no estado do RS, e correlacionar quantidade de medicamentos dispensados em um determinado período de tempo com dados sociodemográficos.

Objetivo: Avaliar o padrão de distribuição do fornecimento dos medicamentos do componente especial de assistência farmacêutica para DA no estado do Rio Grande do Sul (RS).

Métodos: Realizou-se um estudo com dois delineamentos diferentes. O estudo transversal, o qual analisou o perfil dos pacientes que receberam medicamentos para DA em outubro de 2021 no Estado do RS, Brasil. Também se realizou-se um estudo ecológico, onde analisou-se o perfil de prescrição de medicamentos para DA em todos os municípios do RS neste período. Avaliamos as solicitações dos quatro medicamentos disponíveis na rede pública de saúde, em qualquer formulação ou dose: donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina. No estado do RS, as solicitações de medicamentos para DA na rede pública são inicialmente realizadas pelo médico assistente por meio de um sistema web denominado AME (Administração de Medicamentos Especiais), administrado pela Secretaria Estadual

de Saúde (SES) do RS.

Resultados: Em outubro de 2021, no estado do RS, Brasil, 2.382 pacientes com DA faziam uso de qualquer um dos quatro medicamentos fornecidos pelo sistema público de saúde brasileiro. A maioria, 65,6% (1.562), era do sexo feminino, com idade mediana de 79 [73-84] anos e 71,7% (1.036) com ensino fundamental incompleto. A mediana do MEEM foi de 15 [12-18] e a maioria apresentou CDR = 2 (55,2%, 1133). A medicação mais prescrita foi donepezila, 42,9% (1.014), de forma concomitante ou em combinação com memantina. Verificou-se que a distribuição da variável paciente/100.000/município teve distribuição em cluster, com I de Moran de 0,17562 ($p<0,001$). Como a distribuição dessa variável não foi aleatória, correlacionou-se com as variáveis sociodemográficas dos municípios. Diversas variáveis tiveram correlação fraca com pacientes/100.000/município como IDH (Rho = 0,32), PIB (Rho = 0,21), médicos/100.000 (Rho = 0,17) e % de analfabetismo (Rho = - 0,16).

Conclusão: Mostrou-se que a distribuição de medicamentos para DA pelo sistema público de saúde no estado do RS apresenta um padrão desigual e regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente têm maior frequência de prescrições. Avaliar as raízes dessa disparidade pode levar a mudanças nas políticas públicas que levem a um melhor diagnóstico e tratamento de pacientes com doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, medicação, distribuição, disparidade, desigualdade.

ABSTRACT

Background: The demographic transformations that have occurred in recent decades have determined a significant increase in the proportion of elderly people in the Brazilian population, and consequently, neurodegenerative diseases associated with aging have also increased in frequency, in particular dementia, whose impact can be considered a public health problem. Among the possible etiologies of dementia, Alzheimer's disease (AD) is the most common form, accounting for 60 to 70% of cases in most series. The pharmacological treatment of AD includes four drugs that have a modest symptomatic effect, which alleviate the symptoms of the disease: three acetylcholinesterase inhibitors (IAChE), donepezil, rivastigmine and galantamine; and an *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor inhibitor, memantine. Although these drugs are available free of charge to all patients diagnosed with AD who meet the inclusion criteria recommended in the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of the Ministry of Health (PCDT/MS), access to these drugs may be unevenly distributed. Thus, a study was carried out to evaluate the disparity in the distribution of medication for the treatment of AD in the state of RS and to correlate the amount of medication dispensed in a given period of time with sociodemographic data.

Objective: Evaluate the pattern of distribution of the supply of medicines of the special component of pharmaceutical assistance for AD in the state of Rio Grande do Sul (RS).

Methods: A study with two different designs was performed. The cross-sectional study, which analyzed the profile of patients who received medication for AD in October 2021 in the State of RS, Brazil. And an ecological study, in which the profile of drug prescription for AD in all municipalities in RS during this period was analyzed. We evaluated requests for the four drugs available in the public health system, in any formulation or dose: donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. In the state of RS, requests for medication for AD in the public network are initially carried out by the attending physician through a web system called AME (Administration of Special Medications), administered by the State Health Secretariat (SES) of RS.

Results: In October 2021, in the state of RS, Brazil, 2,382 AD patients were using any of the four medications provided by the Brazilian public health system. The

majority, 65.6% (1,562), were female, with a median age of 79 [73-84] years and 71.7% (1,036) had incomplete primary education. The median MMSE was 15 [12-18] and the majority had a CDR = 2 (55.2%, 1133). The most prescribed medication was donepezil, 42.9% (1.014), concomitantly or in combination with memantine. It was verified that the distribution of the variable patient/100,000/city was grouped, with Moran's I of 0.17562 ($p<0.001$) (Figures 1 and 2). As the distribution of this variable was not random, it correlated with the sociodemographic variables of the municipalities. Several variables had weak correlation with patients/100,000/municipality such as HDI (Rho = 0.32), GDP (Rho = 0.21), physicians/100,000 (Rho = 0.17) and % of illiteracy (Rho = - 0.16).

Conclusion: It was shown that the distribution of medications for AD by the public health system in the state of RS, Brazil presents an uneven pattern and more socioeconomically developed regions have higher frequency of prescriptions. Assessing the roots of this disparity can lead to public policy changes that lead to better diagnosis and treatment of patients with Alzheimer's disease.

Key Words: Alzheimer's disease, medication, distribution, disparity, inequality.

LISTA DE FIGURAS

Dissertação

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações.

Figura 2 - Esquema representando o marco conceitual.

Artigo

Figure 1 – Thematic map of patients/100,000 inhabitants/municipality in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

Figure 2 – Moran’s Scatterplot.

Figure 3 – Scatterplot of sociodemographic variables significantly correlated with patients/100,000 inhabitants/municipality.

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Tabela 1 - Critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCTD) para doença de Alzheimer do Ministério da Saúde do Brasil.

Artigo

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of patients using AD medications in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

Table 2 – Sociodemographic and patient-related variables from municipalities in the state of Rio Grande do Sul.

Table 3 – Correlation between patients and sociodemographic, patient, and medical-related variables.

Supplementary Table 1 – Profile of Alzheimer's disease medications in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABN - Academia Brasileira de Neurologia

CDR - Clinical Dementia Rating

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CR - Centro de Referência

DA - Doença de Alzheimer

FDA - Food Drug Administration

GRS - Gerência Regional da Saúde

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IAChE - Inibidor da Acetilcolinesterase

MEEM - Mini Exame do Estado Mental

MS - Ministério da Saúde

NIA-AA - National Institute on Aging and Alzheimer's Association

NMDA - *N*-metil-*D*-aspartato

PCDT - Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

RS - Rio Grande do Sul

SES - Secretaria Estadual de Saúde

SUS - Sistema único de Saúde

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO**.....13

2. **REVISÃO DA LITERATURA** 15

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....15

2.2 Revisão geral……17

2.3 Disparidade no uso de medicamentos para doença de Alzheimer.....19

2.4 Dificuldade de acesso……..24

2.5 Padrões de prescrições…….....25

3. **MARCO CONCEITUAL** 29

4. **JUSTIFICATIVA** 30

5. **OBJETIVOS** 31

5.1 Objetivo primário 31

5.2 Objetivos secundários 31

6. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** 32

7. **ARTIGO** 36

8. **ANEXOS**…….....47

9. **CONSIDERAÇÕES FINAIS**.....55

10. **PERSPECTIVAS FUTURAS**.....56

1. INTRODUÇÃO

As transformações demográficas ocorridas nas últimas décadas determinaram um aumento significativo da proporção de idosos na população brasileira (Moraes et al. 2018). Consequentemente, as doenças neurodegenerativas associadas com o envelhecimento também aumentaram em frequência, em particular as demências, cujo impacto pode ser considerado um problema de saúde pública (Canevelli et al. 2017). Estima-se que o número de pessoas com demência na América Latina aumente significativamente nas próximas décadas, com projeção de aumento de quatro vezes até 2050 (Prince et al. 2013). Dentre as possíveis etiologias de demência, a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum, respondendo por 60 a 70% dos casos na maioria das séries (Kadohara et al. 2017).

A DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada por deterioração gradual na cognição e funcionalidade, associada a frequentes alterações comportamentais (Gilligan et al. 2012). A DA é considerada uma doença multifatorial, a qual está associada a vários fatores de risco, como idade avançada, fatores genéticos e ambientais. Do ponto de vista biológico, a DA é definida pelo acúmulo patológico de duas proteínas malformadas, beta-amiloide e tau hiperfosforilada (Breijyeh and Karaman 2020).

No momento que o paciente é diagnosticado com DA, o mesmo já deve iniciar o tratamento farmacológico, entretanto, recomenda-se também que o paciente receba tratamento não farmacológico, por exemplo, exercícios físicos e mentais, a fim de manejar as manifestações neuropsiquiátricas (Carvalho et al. 2016). Por outro lado, o tratamento farmacológico envolve quatro opções de medicamentos. Inibidores da acetilcolinesterase (IAChE), donepezila, galantamina e rivastigmina; e *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), memantina, ambas classes de medicamentos atuam aliviando os sintomas da doença (Lu et al. 2021).

No Brasil, os IAChEs e memantina são distribuídos pelo Ministério da Saúde (MS) desde o ano de 2002. No estado do Rio Grande do Sul (RS), no ano de 2005, foi criado um centro de referência (CR) regional para DA no serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), como parte de um programa colaborativo com a Secretaria Estadual de Saúde (SES). Este CR é composto por uma equipe multidisciplinar de especialistas que audita, em nome da SES, as

prescrições em relação à adesão ao Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde (PCDT/MS) (Picon et al. 2010).

Apesar de esses medicamentos estarem disponíveis gratuitamente para todos os pacientes com o diagnóstico de DA que preencham os critérios de inclusão preconizados no PCDT/MS, o acesso a esses medicamentos pode apresentar distribuição irregular. Entre as possíveis barreiras para o acesso a esses medicamentos está a própria inconformidade da solicitação com os critérios do PCDT/MS para DA, como prescrições realizadas para pacientes com outros diagnósticos (demência vascular, demência na doença de Parkinson) ou em fases avançadas da doença, quando alguns desses medicamentos não tem efeito comprovado (Picon et al. 2010) Além disso, a burocratização do processo administrativo pode levar a uma subutilização dessas terapias; por exemplo, as solicitações precisam ser realizadas a cada 6 meses pelo médico prescritor e em um contexto de acesso limitado a médicos especialistas pode ser um fator que impede o acesso a esses medicamentos. Dessa forma, a prescrição dos medicamentos do componente especial para DA pode ser uma medida indireta do acesso dos pacientes com DA à rede de saúde especializada e consequentemente, do subdiagnóstico de demências em geral e da DA em particular.

Sendo assim, realizamos um estudo para avaliar a disparidade na distribuição de medicamentos para o tratamento da DA no estado do RS, e correlacionar quantidade de medicamentos dispensados em um determinado período de tempo com dados sociodemográficos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Uma revisão da literatura foi realizada em busca de artigos relacionados a padrões de distribuição de medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer e também que avaliassem determinantes para uma distribuição desigual, com foco em variáveis sociodemográficas. A busca foi feita em três bases de dados: Embase, PubMed e LILACS **(Figura 1)**. Para isto foram utilizados os seguintes termos:

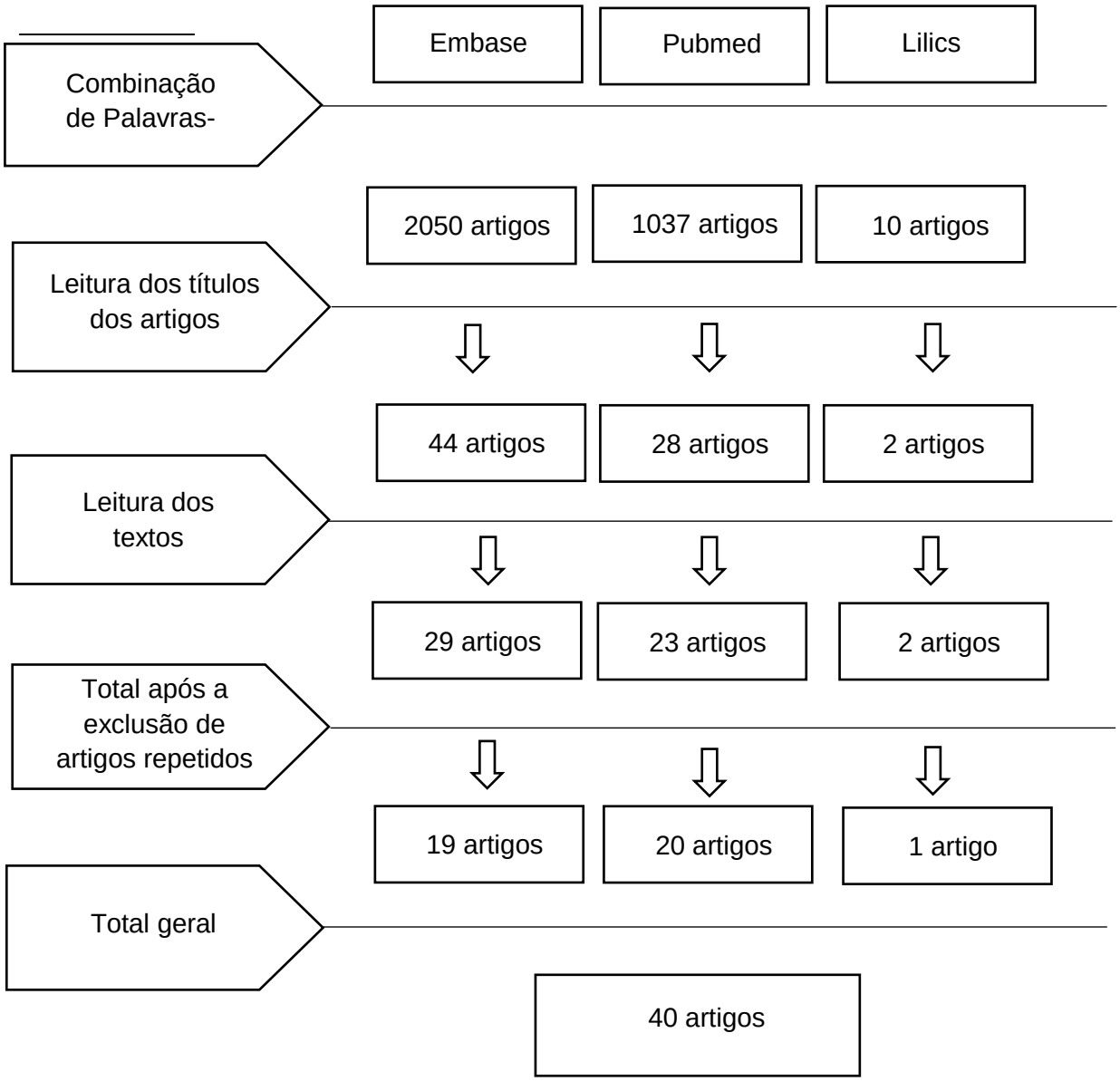
1- (“acetylcholinesterase inhibitors” OR donepezil OR rivastigmine OR galantamine OR memantine) AND alzheimer.

AND

2- (Socioeconomic disadvantage OR Remoteness OR access OR Health inequalities OR Disparities OR “public health” OR inequality OR spatial OR geography).

Na base de dados Embase a pesquisa foi apenas no idioma inglês e foram encontrados 2050 artigos. Foram selecionados 44 artigos pela seleção inicial do título e resumo. Após a leitura completa do artigo, foram selecionados 29 artigos e após a exclusão de repetições, selecionou-se, por fim, 19 artigos. Na base de dados PubMed a pesquisa também foi apenas no idioma inglês e foram encontrados 1037 artigos. Realizando-se a revisão apenas pela leitura do título e resumo foram selecionados 28 artigos, e após leitura do texto completo, permaneceram 23 artigos e, após a exclusão das repetições, 20 artigos. Na base de dados LILACS, a pesquisa foi realizada nos idiomas espanhol, inglês e português e foram encontrados somente 10 artigos. Realizando a revisão apenas pela leitura do título/resumo e texto completo foram selecionados 02 artigos, e após a exclusão de repetições, somente 1 artigo. O total de artigos encontrados nas três bases de dados foi de 40 artigos.

Figura 1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.



2.2 Revisão geral

A DA é uma patologia progressiva e neurodegenerativa, a qual é manifestada pela deterioração cognitiva e da memória, comprometendo as atividades diárias do paciente, além disso, é um distúrbio que se instala de forma insidiosa, desenvolvendo-se de forma lenta e contínua por vários anos. Sendo assim, o diagnóstico clínico da DA é realizado através de critérios estabelecidos pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN), e também por sintomas cognitivos e comportamentais que interferem no trabalho e nas atividades diárias do paciente (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde). A demência é uma síndrome neurodegenerativa que impõe uma limitação tanto para o paciente, quanto para quem vive com o mesmo, e o tratamento farmacológico apesar de não proporcionar a cura, é eficaz para melhorar a cognição e gerenciar sintomas comportamentais. Agentes da primeira linha de tratamento para DA incluem os IChEs, donepezila, galantamina e rivastigmina, que são administrados para o grau da doença de leve a moderada; e o NMDA, memantina, em monoterapia ou em combinação com os IChEs são administrados para tratar DA moderada a grave (Zhang et al. 2022).

O comprometimento cognitivo é identificado e diagnosticado através da combinação da anamnese com o paciente, e de avaliação cognitiva objetiva, por intermédio de avaliação breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. Exames de sangue e de imagem também devem ser realizados no momento do diagnóstico, a fim de descartar outras doenças. Segue na tabela abaixo os critérios de inclusão do PCDT/MS para DA, para os inibidores da IAChE em monoterapia, em associação com memantina, e também para memantina em monoterapia, os quais, no Brasil, são distribuídos através do Sistema Único de Saúde (SUS) (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde).

Tabela 1. Critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCTD) para doença de Alzheimer do Ministério da Saúde do Brasil.

	IAChE monoterapia	**Associação IAChE e memantina**	**Memantina monoterapia**
Diagnóstico de DA	Segundo os critérios NIA-AA e ABN (McKhann et al. 2011)		
Exames de imagem	TC ou RM de encéfalo		
Exames Laboratoriais	hemograma, sódio, potássio, cálcio, glicemia, enzimas hepáticas, creatinina, tireotrofina, sorologia para sífilis e HIV, vitamina B12 e ácido fólico		
MEEM			
escolaridade > 4 anos	entre 12 e 24	entre 12 e 19	entre 5 e 11
escolaridade < 4 anos	entre 8 e 21	entre 8 e 15	entre 3 e 7
CDR			
Grau da doença	1 e 2 (Demência leve a moderada)	2 (Demência moderada)	3 (Demência grave)

IAChE: inibidor da acetilcolinesterase; DA: doença de Alzheimer; NIA-AA: National Institute of Aging - Alzheimer's Association; ABN: Academia Brasileira de Neurologia; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; CDR: Clinical Dementia Rating Scale; TC: tomografia de crânio; RM: ressonância magnética; HIV: vírus da imunodeficiência humana

2.3 Disparidade no uso de medicamentos para doença de Alzheimer

A disparidade no uso de medicamentos para doença de Alzheimer, é evidenciada em vários estudos. Cooper et al. (2015) realizou um estudo de coorte observacional no qual se encontrou que grupos étnicos minoritários são diagnosticados com demência mais tarde, além disso, neste estudo foi constatado que na Austrália, entre os anos de 2003 e 2010 os inibidores da acetilcolinesterase foram mais prescritos para pessoas menos carentes (Cooper et al. 2016). Mesmo que os medicamentos para demência sejam distribuídos gratuitamente e as solicitações estarem de acordo com as diretrizes, o acesso aos medicamentos para DA não é garantido, uma vez que as barreiras podem estar relacionadas a vários fatores, por exemplo, volume de medicamentos disponíveis, variação geográfica, capacidade do usuário de financiar os custos do tratamento e, por fim, aceitabilidade, ou seja, atitudes de profissionais de saúde e usuários em relação às características e práticas do serviço (Almeida-Brasil *et al.*, 2016).

Canevelli et al. relacionaram o impacto da condição socioeconômica no contexto da demência e distúrbios cognitivos, já que muitos estudos demonstram que educação, alfabetização e ocupação podem influenciar no desenvolvimento da demência, e indivíduos com condição socioeconômica baixa, por exemplo, podem ter pior desempenho cognitivo, podem apresentar maior comorbidades e aderirem menos ao plano terapêutico (Canevelli *et al.*, 2018). Alexander L. Chin et al. também concluíram em seu estudo que uma combinação complexa de fatores sociais e culturais contribuem para o atraso no diagnóstico e atendimento para DA, e os fatores relacionados para que isso ocorra é a falta de acesso adequado aos cuidados médicos (Chin, Negash and Hamilton, 2011).

A raça também é um importante determinante da saúde, diferenças consideráveis entre grupos raciais para várias condições médicas já foram documentadas, e atualmente estas desigualdades assumem um importante papel devido à crescente diversidade racial da população (Canevelli *et al.*, 2018). As causas destas disparidades raciais tem várias fontes, segundo estudo de Murchison et al., incluindo acesso à saúde, comorbidades médicas, oportunidade educacional e condição socioeconômica (Murchison *et al.*, 2021).No estudo de Murchison et al. foi constatado que os pacientes afro-americanos eram menos propensos a utilizarem pelo menos um dos medicamentos para DA, quando comparados com pacientes

ambulatoriais brancos com a mesma doença. Murchison et al. constaram também que os afro-americanos eram mais propensos a serem atendidos em ambiente de cuidados primários, e menos propensos a serem atendidos em clínicas de neurologia, onde eram solicitados exames de imagem para diagnosticar a DA e medicamentos para o tratamento da doença (Murchison *et al.*, 2021). Sano et al. realizaram um estudo na população dos Estados Unidos, demonstrando que as condições que aumentam a probabilidade de acesso ao tratamento prévio para DA foram raça branca, maior idade do cuidador, e diagnóstico ou tratamento realizado por um neurologista, ou seja, a baixa taxa de tratamento levanta questões sobre potenciais barreiras ao tratamento (Sano *et al.*, 2005). Barthold et al. também estudaram as características dos pacientes com acesso aos medicamentos para DA. Apontou-se que o uso de medicamentos para demência foi mais comum para indivíduos brancos do que negros e asiáticos em todos os níveis de adesão. Além disso, pacientes com maiores comorbidades eram menos propensos a usar os medicamentos para para DA. Neste estudo foi demonstrado que 40% dos usuários iniciaram a terapia após seis meses do diagnóstico, 44% iniciaram mais tarde, e apenas 16% iniciaram o uso antes do primeiro diagnóstico, e neste último caso, foi mais comum para asiáticos e hispânicos, do que para brancos e negros. Sendo assim, o fardo da demência é desproporcionalmente maior para as minorias raciais e étnicas, e tais disparidades demonstradas no uso destes medicamentos, aumentam também as discrepâncias da condição de saúde (Barthold *et al.*, 2020).

Hernandez et al. também destacaram que os negros são menos propensos a receber IAChEs e memantina, quando comparado com os brancos hispânicos. Os resultados do estudo de Thorpe et al. converge com os de Barthold et al. quanto ao acesso de medicamentos, pois neste estudo também é demonstrado que diferenças étnicas influenciam no acesso ao tratamento para DA, ou seja, os pacientes negros descontinuaram os medicamentos de forma mais rápida, quando comparados com as demais etnias. O que pode explicar essas divergências é também o conhecimento sobre a doença e medicamentos para demências, pois, neste estudo, os negros tendiam a ver a perda de memória como fator normal do envelhecimento, portanto, possuíam menos conhecimento sobre a doença, e consequentemente menos acesso ao tratamento da mesma, ou até menos baixa persistência no uso dos medicamentos (Thorpe *et al.*, 2016; Barthold *et al.*, 2020).

Outro estudo que mostrou disparidade no tratamento para DA foi

o de Kalkone et al. Foram encontradas diferenças de acesso ao tratamento, pois os pacientes afro-americanos foram 40% menos propensos a receber um IAChEs (Kalkonde *et al.*, 2009). Lu et al. concluíram que há também disparidades em gêneros no recebimento de medicamentos para demência, em que mulheres possuem acesso maior ao tratamento do que homens (Lu *et al.*, 2021). Na Dinamarca foi realizado um estudo em que se confirmou uma menor probabilidade, entre 25 e 30%, de acesso ao tratamento para demência para imigrantes ocidentais e não ocidentais, quando comparado com os pacientes que nasceram na Dinamarca. Apesar do governo Dinamarquês cobrir custos associados aos medicamentos para demência, os pacientes também são responsáveis por alguns custos, podendo justificar, portanto, a disparidade no acesso ao tratamento para demência, pelo fato dos imigrantes poderem apresentar dificuldades econômicas, quando comparados com a população nativa. Além disso, as barreiras linguísticas, e a falta de familiaridade com o sistema de saúde pode dificultar ainda mais o acesso às consultas e ao tratamento, podendo resultar na disparidade do acesso aos medicamentos (Stevnsborg *et al.*, 2016).

Dias et al., em estudo realizado em Minas Gerais, mostrou que pacientes do sexo feminino recebem mais prescrições de IAChEs, 61,1%, como encontrado em outros estudos, já a pontuação média do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) encontrada foi menor de 19, devido à baixa escolaridade, e a média de tempo entre o primeiro sintoma e o início do tratamento foi de aproximadamente foi de 26,2 meses, corroborando com os outros estudos que apontam o difícil acesso aos medicamentos para demência no Brasil, além da falta da de conhecimento da população sobre a doença e sobre a existência do tratamento (Dias *et al.*, 2013).

Kadohara et al. mostraram que os homens tomam medicamentos para DA menos frequentemente do que as mulheres. Em um estudo realizado na Irlanda, examinou-se um padrão de prescrição de medicamentos para DA em pacientes com 70 anos ou mais entre os anos de 2006 e 2010, e reportou-se que 77,4% dos pacientes acima de 70 anos receberam apenas um medicamento para DA, donepezila (65,5%), memantina (19,1%), galantamina (5,8%), e rivastigmina (9,5%). Neste estudo, os autores concluíram que o perfil de prescrição sofreu alteração desde o ano de 2011, e que o número de prescrição de donepezila diminuiu após a inclusão de outros medicamentos (Kadohara *et al.*, 2017).

No estudo de Zilkens et al. também se demonstrou que o nível

socioeconômico influencia o acesso ao tratamento para DA em três níveis de prescrições: nível baixo, a maioria dos pacientes eram desfavorecidos; nível médio e nível superior, para estes dois últimos grupos, os pacientes eram menos desfavorecidos, possuindo índices de prescrições 1,6 vezes a 2,4 vezes maiores, respectivamente, quando comparado ao primeiro grupo. Conclui-se, portanto, que o status socioeconômico tem um poder na influência da comunicação médico-paciente, e disparidades são vistas na frequência com que os pacientes procuram os médicos, demonstrando, dessa forma, dificuldade de acesso formais para avaliação das demências (Zilkens *et al.*, 2014).

Segundo Moraes et al. a disparidade da distribuição dos medicamentos para DA é o resultado também do isolamento geográfico e o baixo nível socioeconômico, convergindo esse achado com outros estudos, estando essas duas condições associadas às baixas taxas de prescrição para o tratamento da DA. Nesse estudo com dados do Brasil, as regiões com produto interno bruto (PIB) mais elevado também eram com maior uso de IAChEs: Sudeste, seguido pelo Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte. Além disso, outros fatores podem influenciar essa disparidade, por exemplo, estados com piores condições socioeconômicas tendem a ter menos especialistas treinados para prescrever os IAChEs, afetando o diagnóstico da DA e, consequentemente, a distribuição destes medicamentos (Moraes, Souza, *et al.*, 2018).

No Canadá foi realizado um estudo em que se encontrou um padrão de desigualdade. Os idosos com renda alta, recém diagnosticados com demência tinham maior probabilidade de receber aconselhamento individual e encaminhamentos, quando comparado com os idosos de menor renda. Outro achado importante deste estudo, foi o fato de o recebimento dos medicamentos IAChEs estar relacionado com a renda, ou seja, pacientes com renda mais alta têm maior chance de receber IAChEs (Sivananthan, Lavergne and McGrail, 2015). Ono et al. também encontraram associação entre nível socioeconômico baixo com prognóstico desfavorável para DA, achado que pode estar relacionado ao pior acesso aos cuidados de saúde, além de apresentarem comportamentos pouco saudáveis, por exemplo, maior inatividade física. Desta forma, infelizmente, o status socioeconômico baixo limita os pacientes com DA a receberem cuidados adequados, explicando porque a incidência e a prevalência de demência são maiores em pessoas mais vulneráveis do ponto de vista socioeconômico (Ono *et al.*, 2022).

Outra importante questão é a diferença entre a infraestrutura do serviço público e privado, e a influência que a mesma pode causar no diagnóstico e no tratamento da demência. Portanto, em países onde há menor distribuição de recursos econômicos para a saúde, o diagnóstico tardio, bem como o acesso ao tratamento, podem ser explicados por diversos fatores, dentre eles: baixa escolaridade da população, concentração de locais de diagnóstico em grandes centros urbanos e os custos relacionados com a gestão do diagnóstico e o estigma que acompanha a demência. Neste estudo, conclui-se que os pacientes da região Sul do Brasil que procuram o serviço público, têm menos acesso aos cuidados de saúde e portanto, ao diagnóstico e tratamento adequados (Camargo *et al.*, 2015).

Em outro estudo realizado na Califórnia constatou-se que indivíduos mais educados, mais jovens e com maior escore do MEEM apresentaram maior uso de IAChEs, quando comparados com pacientes com menor escore de MEEM. Esse dado converge com outros estudos que mostram que pacientes com ensino superior completo, por exemplo, são associados com maior acesso aos IAChEs. O que pode explicar essa divergência no acesso é o fato de pacientes de classes minoritárias serem cautelosos com medicamentos mais novos que refletem uma necessidade para uma melhor educação do paciente (Hernandez *et al.*, 2010).

Pessoas de origem étnica minoritária e com menor nível de educação apresentam menor aceitação dos medicamentos para demência, o que pode explicar em parte a dificuldade de acessar esses medicamentos. Além disso, baixo nível de escolaridade foi associado ao uso reduzido de memantina, mas não de IAChEs (Giebel *et al.*, 2020), isso pode estar relacionado entre baixa escolaridade e renda reduzida, de modo que as pessoas são menos capazes financeiramente de pagar os altos custos de medicamentos nos Estados Unidos. Diferenças no uso de medicamentos também foram encontradas entre demência de início recente e demência de início tardio. Pacientes com demência de início recente eram mais propensos a utilizar memantina e menos propensos a utilizar IAChEs, quando comparado com pacientes com demência de início tardio (Giebel *et al.*, 2020).

2.4 Dificuldades de acesso

As populações rurais sofrem desigualdades significativas na saúde, não só pelo fato de terem poucos profissionais de saúde e acesso reduzido a cuidados especializados nestas áreas, mas também pelos fatores de riscos para a saúde nas áreas rurais, por exemplo, tabagismo, sedentarismo e obesidade (Henkel and Marvanova, 2018). No estudo realizado por Henkel et al. foi evidenciado que nas áreas rurais dos Estados Unidos há disparidades na qualidade dos cuidados existentes para pacientes com demência, devido à falta de atendimento ambulatorial de qualidade (Henkel and Marvanova, 2018).

Outro fator relacionado à vida rural é a distância que os pacientes devem percorrer para conseguir ter acesso aos medicamentos. A distância média entre a residência e a farmácia comunitária nas áreas urbanas, das regiões Dakota do Norte e Dakota do Sul, Virgínia Ocidental, norte da Califórnia e sul do Oregon é de aproximadamente 1,5 Km, já a distância média entre a área rural e a farmácia comunitária é aproximadamente 6 vezes mais longe, e esta barreira geográfica é agravada em áreas com acesso reduzido ao transporte público (Henkel and Marvanova, 2018).

O estudo de Zakarias et al. também relacionou a variação geográfica com o subdiagnóstico. Os autores concluíram que variações geográficas podem indicar desigualdade no acesso ao diagnóstico da demência, refletindo também na qualidade inadequada do manejo pós-diagnóstico em algumas regiões da Dinamarca (Zakarias *et al.*, 2019). Almeida Brasil et al. realizaram um estudo em Minas Gerais, o qual também relacionou a acessibilidade geográfica com o acesso ao tratamento para DA. A maioria dos pacientes solicitantes de IAChEs residia em municípios diferentes das suas Gerências Regionais da Saúde (GRS), portanto a distância a ser percorrida e a falta de transporte público postergou o acesso ao tratamento, bem como excluiu pacientes que não possuíam condição de percorrer a distância da sua residência até a sua GRS de referência (Almeida-Brasil *et al.*, 2016).

Camargo et al. trouxeram dados epidemiológicos e clínicos da região Sul do Brasil, os quais revelaram desigualdades entre as populações tratadas por serviços privados e públicos, apesar dos pacientes serem atendidos pelos mesmos médicos com protocolos terapêuticos semelhantes. A avaliação da consulta no sistema público representa um quinto, quando comparada com a realizada no sistema

privado, podendo indicar um obstáculo enfrentado por pacientes com demência que têm acesso ao neurologista pelo sistema público de saúde. Além disso, a baixa escolaridade desta população pode influenciar a percepção dos sintomas da demência, justificando a demora na procura de um especialista, além do baixo nível socioeconômico desta população também pode determinar o acesso ao diagnóstico e tratamento para DA (Camargo *et al.*, 2015).

Outro problema é o deslocamento dos pacientes que moram em cidades menores que não possuem um centro de distribuição de medicamentos, e que, portanto, precisam viajar para as cidades maiores a fim de retirar os seus medicamentos, isso pode resultar em um subtratamento. O tempo para que a solicitação do IAChEs realizada pelo médico seja deferida (com média de 39 dias) também explica a desigualdade na distribuição do tratamento. Além disso, se o médico não seguir os critérios de preenchimento preconizados pelo PCDT a solicitação pode ser indeferida, sendo necessário refazer o processo, postergando ainda mais o acesso ao tratamento (Moraes, Souza, *et al.*, 2018).

2.5 Padrões de prescrições

Moraes et al. demonstraram que, apesar do aumento da dispensação de IAChEs no Brasil nos últimos anos, ainda existe heterogeneidade significativa entre as regiões do país, com alguns estados com nível de dispensação baixo. No ano de 2014 o Brasil atingiu uma distribuição de 16,1% de IAChEs fornecido pelo SUS, maior quando comparado ao ano de 2008, quando a distribuição era de 12%, e essas taxas podem estar relacionadas ao subdiagnóstico da DA e de outras demências. Outro fator destacado neste estudo foi o crescimento de quase 35% no uso de IAChEs no Brasil entre 2008 e 2014, e esse padrão de aumento é confirmado também por outros estudos (Moraes, Souza, *et al.*, 2018).

Na Alemanha a frequência de prescrição de IAChEs para pessoas com 65 anos ou mais duplicaram em um período de oito anos; na Itália houve um aumento de 40% na prescrição desses medicamentos entre 2002 e 2007; na França entre 2006 e 2010 também apresentou um aumento de taxas de prescrição para IAChEs entretanto entre 2011 e 2014, neste mesmo local, houve uma diminuição da taxa de prescrição para esta classe de medicamentos (Moraes, Souza, *et al.*, 2018).

Almeida Brasil et al. em Minas Gerais, apontaram que de 165 processos, 80% estavam de acordo com o PCDT para DA. Neste mesmo estudo, constatou-se que o não seguimento aos critérios do protocolo para DA gerou uma frequência de 38% dos processos não deferidos. Além disso, concluiu-se que prescritores com menos de 20 anos de profissão seguem mais os critérios do PCDT para DA, já que o maior número de processos deferidos são destes profissionais, quando comparado com os prescritores com mais de 20 anos de profissão (Almeida-Brasil *et al.*, 2016).

Zhang et al. realizaram um estudo sobre os padrões de prescrição de medicamentos para demência. Na China, mesmo os pacientes podendo procurar ajuda nos departamentos de geriatria e neurologia, devido aos demais profissionais não serem devidamente treinados para fazer o diagnóstico de demência, o subdiagnóstico e o subtratamento da demência são comuns de acontecerem (Zhang *et al.*, 2022).

No estudo de Picon et al. evidenciou-se o baixo índice de adesão ao PCDT para DA por médicos do estado do RS. Das prescrições realizadas, apenas 25% foram aceitas, ou seja, a maioria dos pedidos estava em desacordo com a diretriz nacional para o tratamento farmacológico da DA, e a maior parte das rejeições deveu-se pela alta taxa de prescrição de IAChEs para parkinson e demência vascular, diagnósticos para os quais essas medicações não foram aprovadas no Brasil. Já em relação aos profissionais, constatou-se que os médicos que tinham menos de 20 anos de atividade, tiveram mais solicitações aceitas, corroborando com o estudo de Almeida Brasil et al. (Picon *et al.*, 2010).

Tifratene et al. no estudo realizado na França, demonstraram que os IAChEs foram prescritos como monoterapia em 62,8% dos pacientes e a memantina em 18,5% dos pacientes que estavam em tratamento para DA. Em contrapartida, a memantina foi prescrita em combinação com algum IAChE em cerca de 50% dos pacientes. Desvios de padrão de prescrição foram relatados em 20,7% dos pacientes, e ocorriam principalmente em dupla terapia. Constatou-se que o escore do MEEM está ligado a este não cumprimento das prescrições, ou seja, quanto menor o MEEM menos frequente é a prescrição de tratamentos em desacordo com protocolos. (Tifratene *et al.*). Na China, Zhang et al. concluíram que as prescrições para demência foram adequadas na maioria dos casos. A taxa de prescrição de medicamentos psicotrópicos associados aos medicamentos para demência em hospitais da China ocorreram em níveis baixos, inclusive, sendo ainda menores

quando comparados aos países ocidentais. O padrão de prescrição associou-se principalmente às características clínicas dos pacientes, sendo consistente com a diretriz de demência chinesa (Zhang *et al.*, 2022).

Na Austrália o uso geral de medicamentos para demência aumentou para 58% nos últimos anos, e entre os IAChEs a donepezila foi o mais prescrito, seguido de galantamina e rivastigmina. O uso destes medicamentos foi maior para pacientes com mais de 65 anos, com o pico de uso entre 85 e 89 anos, e a taxa de utilização foi maior para as mulheres. Na Austrália, o padrão de prescrição é normal, e os geriatras têm preferência por prescreveram galantamina (Kalkonde *et al.*). Gilligan et al. concluíram que pacientes que receberam prescrição de galantamina de liberação prolongada eram mais propensos a permanecer em terapia no final do primeiro ano, quando comparado a donepezila e rivastigmina (Gilligan *et al.*, 2012).

Em um estudo realizado em Girona, Espanha, 75% dos pacientes que faziam uso de medicamentos para demência usavam algum IAChEs isoladamente, 14,7% receberam prescrição de IAChE em combinação com memantina, e 10,3% receberam memantina em monoterapia. Em Girona, pacientes que receberam apenas um IAChE eram mais jovens, e possuíam nível de escolaridade maior, quando comparado aos pacientes que receberam IAChE em combinação com a memantina, já os pacientes mais velhos receberam memantina em monoterapia. Em relação ao escore Clinical Dementia Rating (CDR) não foi diferente. Para pacientes que o escore de CDR indicava grau leve da doença, a prescrição era de IAChE em monoterapia, à medida que o grau da doença aumentava, os pacientes recebiam IAChE em combinação com a memantina, e após memantina em monoterapia, estando de acordo com as diretrizes para a DA (Calvó-Perxas *et al.*, 2017).

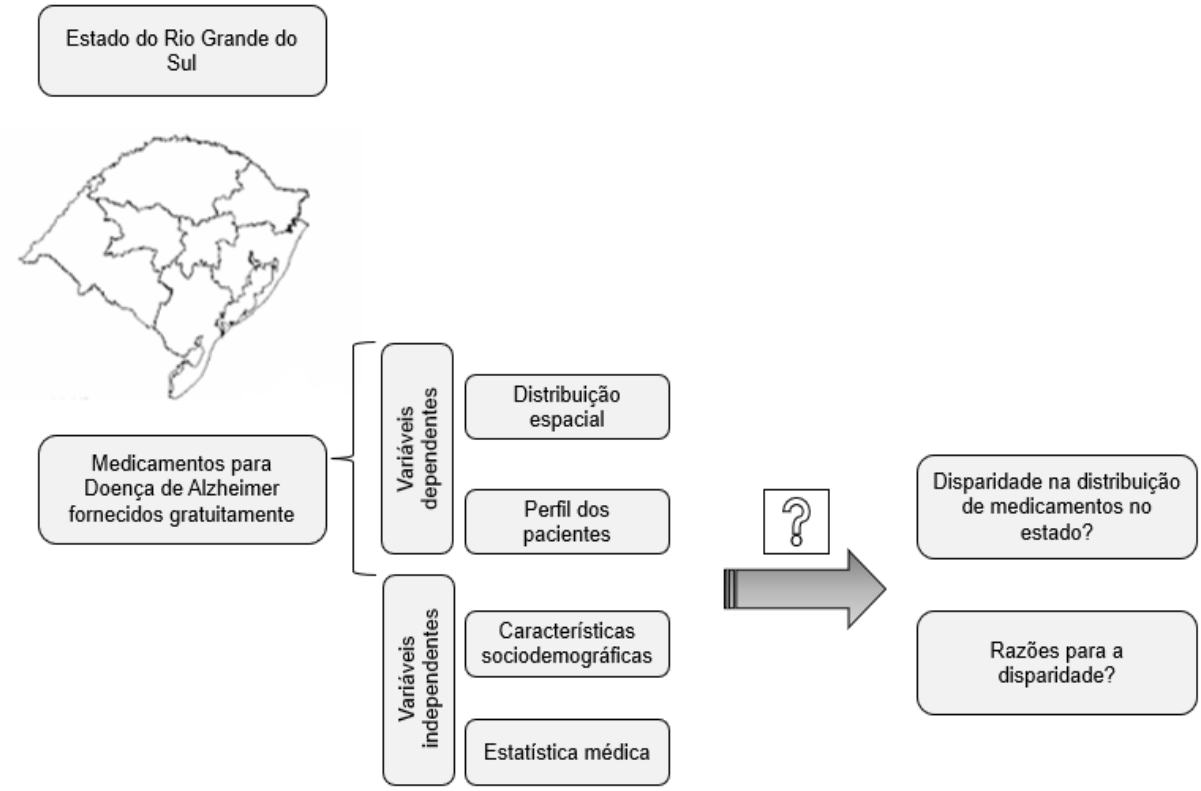
Fernandez et al. concluíram que as taxas de prescrição e de tratamento variam muito entre os diferentes locais na Espanha. Diferenças importantes são encontradas na seleção do IAChEs, pois a prescrição depende do perfil do profissional, além disso, a falta de vantagens de um medicamento sobre o outro, colabora para essa discrepância no momento da prescrição. Donepezila foi o medicamento mais prescrito, assim como mostrado em outros estudos, e o que pode justificar essa preferência na prescrição deste IAChE é o fato da dosagem ser uma vez ao dia, apresentar melhor perfil de segurança, e menor taxa de retirada do tratamento (Villar-Fernández *et al.*, 2009).

No Brasil, apesar do aumento da distribuição dos IAChEs, a mesma continua

baixa, e alguns fatores podem estar relacionados a esse baixo acesso. Essa classe de medicamentos, apesar de distribuída gratuitamente pelo SUS, é fornecida apenas para pacientes que possuem os critérios estabelecidos pelas diretrizes brasileiras para DA, e não para pacientes com outros tipos de demências; outras razões que contribuem para a baixa distribuição dos IAChEs, é a necessidade da reavaliação a cada seis meses para analisar a eficácia do medicamento prescrito para o paciente, e os efeitos adversos que esses medicamentos podem causar, por exemplo, dores de cabeça, vômito e insônia, os quais também colaboram para o paciente não aderir ao tratamento. Outros aspectos que influenciam a baixa distribuição são os sintomas da DA serem vistos como manifestações do envelhecimento, resultando no atraso às consultas com especialistas, e consequentemente, ao diagnóstico, além de poder ocorrer conflito de diagnóstico, sendo confundido com depressão, por exemplo, atrasando o diagnóstico. Por fim, os custos dos medicamentos é um importante limitador, o que pode causar uma baixa adesão ao tratamento, pela impossibilidade de compra desses medicamentos, porém, neste caso, no Brasil, essa causa é mitigada com a distribuição dos medicamentos pelo SUS (Moraes, Souza, *et al.*, 2018).

3. MARCO CONCEITUAL

Figura 2. Esquema representando o marco conceitual.



4. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que o tratamento medicamentoso da DA inclui duas classes farmacológicas, IChEs, donepezila, galantamina e rivastigmina, para os níveis leve a moderado da DA; e o antagonista do receptor NMDA, memantina, que pode ser utilizado em monoterapia para a fase grave da doença, ou também em combinação com os IChEs; nesse caso, a terapia pode ser administrada para as fases moderada a grave da DA, aliviando os sintomas dos pacientes (Zilkens et al. 2014).

No Brasil, seguem-se padrões de prescrições de acordo com as diretrizes nacionais; entretanto, encontra-se dificuldade de obter a adesão dos prescritores para tais estratégias, sendo assim, em 2002, foi publicada uma diretriz nacional para o tratamento da DA com linhas de tratamento, as quais devem ser seguidas pelos médicos, portanto, pacientes que possuem os critérios clínicos determinados pela diretriz, devem receber o tratamento para DA pelo SUS (Picon *et al).* Entretanto, mesmo com a criação da diretriz, ainda há dificuldades de adesão do mesmo pelos médicos.

Dessa forma, considerando a abrangência do SUS e a distribuição universal de medicamentos para o tratamento de demência devido à DA, a avaliação do fornecimento dos medicamentos do componente especial para doença de Alzheimer no estado do RS pode revelar diferenças na distribuição entre diferentes regiões do estado e gerar hipóteses sobre possíveis causas desta possível desigualdade. Os resultados que podemos encontrar podem fornecer informações úteis para possíveis mudanças de políticas públicas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar o padrão de distribuição do fornecimento dos medicamentos do componente especial de assistência farmacêutica para DA no estado do RS.

5.2 Objetivos secundários

1. Avaliar diferenças no fornecimento dos medicamentos do componente especial de assistência farmacêutica para DA entre os municípios do estado do RS.
2. Correlacionar a distribuição espacial do fornecimento desses medicamentos com variáveis sociodemográficas.
3. Avaliar o perfil dos pacientes que recebem algum medicamento para doença de Alzheimer pelo SUS no estado do Rio Grande do Sul.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abner, E.L. *et al.* (2016) 'Rural-Urban Differences in Alzheimer's Disease and Related Disorders Diagnostic Prevalence in Kentucky and West Virginia', *The Journal of rural health: official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association*, 32(3), pp. 314–320.

Almeida-Brasil, C.C. *et al.* (2016) '[Access to medicines for Alzheimer's disease provided by the Brazilian Unified National Health System in Minas Gerais State, Brazil]', *Cadernos de saude publica*, 32(7), p. e00060615.

Atlas Brasil (no date). Available at: http://www.atlasbrasil.org.br/ (Accessed: 24 November 2022).

Barthold, D. *et al.* (2020) 'Pharmaceutical Treatment for Alzheimer's Disease and Related Dementias: Utilization and Disparities', *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 76(2), pp. 579–589.

Bohlken, J., Selke, G.W. and van den Bussche, H. (2011) 'Antidementivaverordnungen in Stadt und Land – Ein Vergleich zwischen Ballungszentren und Flächenstaaten in Deutschland', *Psychiatrische Praxis*, 38(5), pp. 232–236.

Calvó-Perxas, L. *et al.* (2017) 'Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona', *Drugs & aging*, 34(4), pp. 303–310.

Camargo, C.H.F. *et al.* (2015) 'Patients with dementia syndrome in public and private services in southern Brazil', *Dementia & neuropsychologia*, 9(1), pp. 64–70.

Canevelli, M. *et al.* (2018) 'Socioeconomic disparities in clinical trials on Alzheimer's disease: a systematic review', *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 25(4), pp. 626–e43.

César, K.G. *et al.* (2016) 'Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil', *Alzheimer disease and associated disorders*, 30(3), pp. 264–271.

Chin, A.L., Negash, S. and Hamilton, R. (2011) 'Diversity and disparity in dementia: the impact of ethnoracial differences in Alzheimer disease', *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(3), pp. 187–195.

Cooper, C. *et al.* (2010) 'Antidementia drugs: prescription by level of cognitive impairment or by socio-economic group?', *Aging & mental health*, 14(1), pp. 85–89.

Dias, F.L. da C. *et al.* (2013) 'Clinical and autonomic profile of patients with Alzheimer's disease and mixed dementia patients', *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 59(5), pp. 435–441.

Ehret, M.J. and Chamberlin, K.W. (2015) 'Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials?', *Clinical therapeutics*, 37(8), pp. 1604–1616.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) '"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician', *Journal of psychiatric research*, 12(3), pp. 189–198.

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022) ‘Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019’, *The Lancet. Public health*, 7(2), pp. e105–e125.

Giebel, C. *et al.* (2020) ‘Ethnic disparities in the uptake of anti-dementia medication in young and late-onset dementia’, *International psychogeriatrics / IPA*, pp. 1–10.

Gilligan, A.M. *et al.* (2012) ‘Racial and Ethnic Disparities in Alzheimer’s Disease Pharmacotherapy Exposure: An Analysis Across Four State Medicaid Populations’, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, pp. 303–312. Available at: https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.09.002.

Hausner, L. *et al.* (2010) ‘Regional Variation on the Presentation of Alzheimer’s Disease Patients in Memory Clinics within Europe: Data from the ICTUS Study’, *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 21(1), pp. 155–165.

Henkel, P.J. and Marvanova, M. (2018) ‘Rural Disparities in Alzheimer’s Disease-Related Community Pharmacy Care in the United States’, *The Journal of rural health: official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association*, 34(4), pp. 347–358.

Hernandez, S. *et al.* (2010) ‘Pharmacological treatment of Alzheimer’s disease: effect of race and demographic variables’, *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 19(2), pp. 665–672.

Herrera, E. *et al.* (2002) ‘Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population’, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, pp. 103–108. Available at: https://doi.org/10.1097/00002093-200204000-00007.

Hessmann, P. *et al.* (2018) ‘Use of antidementia drugs in German patients with Alzheimer’s disease’, *International clinical psychopharmacology*, 33(2), pp. 103–110.

Hollingworth, S.A. and Byrne, G.J. (2011) ‘Prescribing trends in cognition enhancing drugs in Australia’, *International psychogeriatrics / IPA*, 23(2), pp. 238–245.

Informações em Saúde (TABNET) (no date). Available at: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/menu_tabnet_php.htm (Accessed: 24 November 2022).

Jaeger, B. de B. *et al.* (2021) ‘Tertiary center referral delay of patients with dementia in Southern Brazil: associated factors and potential solutions’, *Dementia & neuropsychologia*, 15(2), pp. 210–215.

Johnell, K., Weitoft, G.R. and Fastbom, J. (2008) ‘Education and use of dementia drugs: a register-based study of over 600,000 older people’, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 25(1), pp. 54–59.

Kadohara, K. *et al.* (2017) ‘Prescription Patterns of Medications for Alzheimer’s Disease in Japan from 2010 to 2015: A Descriptive Pharmacy Claims Database Study’, *Neurology and therapy*, 6(1), pp. 25–37.

Kalkonde, Y.V. *et al.* (2009) ‘Ethnic disparities in the treatment of dementia in veterans’, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(2), pp. 145–152.

Kochhann, R. *et al.* (2010) ‘The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample’, *Dementia & neuropsychologia*, 4(1), pp. 35–41.

Lu, Z.K. *et al.* (2021) ‘Gender Disparities in Anti-dementia Medication Use among Older Adults: Health Equity Considerations and Management of Alzheimer’s Disease and Related Dementias’, *Frontiers in pharmacology*, 12, p. 706762.

Matthews, F.E. *et al.* (2007) ‘Reaching the population with dementia drugs: what are the challenges?’, *International journal of geriatric psychiatry*, 22(7), pp. 627–631.

McKhann, G.M. *et al.* (2011) ‘The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease’, *Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), pp. 263–269.

Médicos Ativos (2019) *Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul*. CREMERS - Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul. Available at: https://cremers.org.br/medicos-ativos/ (Accessed: 24 November 2022).

Moraes, F.S. de, de Moraes, F.S., *et al.* (2018) ‘Trends and disparities in the use of cholinesterase inhibitors to treat Alzheimer’s disease dispensed by the Brazilian public health system – 2008 to 2014: a nation-wide analysis’, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, pp. 444–451. Available at: https://doi.org/10.1590/0004-282x20180064.

Moraes, F.S. de, Souza, M.L.C. de, *et al.* (2018) ‘Trends and disparities in the use of cholinesterase inhibitors to treat Alzheimer’s disease dispensed by the Brazilian public health system - 2008 to 2014: a nation-wide analysis’, *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76(7), pp. 444–451.

Murchison, C.F. *et al.* (2021) ‘Racial Differences in Alzheimer’s Disease Specialist Encounters Are Associated with Usage of Molecular Imaging and Dementia Medications: An Enterprise-Wide Analysis Using i2b2’, *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 79(2), pp. 543–557.

Nakamura, A.E. *et al.* (2015) ‘Dementia underdiagnosis in Brazil’, *The Lancet*, 385(9966), pp. 418–419.

[No title] (no date). Available at: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf (Accessed: 23 November 2022).

Ono, R. *et al.* (2022) ‘Economic Status and Mortality in Patients with Alzheimer’s Disease in Japan: The Longevity Improvement and Fair Evidence Study’, *Journal of the American Medical Directors Association*, 23(1), pp. 161–164.

Picon, P.D. *et al.* (2010) ‘Increasing rational use of cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease in Brazil: public health strategy combining guideline with peer-review of prescriptions’, *International journal of technology assessment in health care*, 26(2), pp. 205–210.

Sano, M. *et al.* (2005) ‘Undertreatment of patients with Alzheimer’s disease in an elderly United States population’, *Alzheimer’s & Dementia*, pp. 136–144. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.09.011.

Scheltens, P. *et al.* (2021) ‘Alzheimer’s disease’, *The Lancet*, 397(10284), pp. 1577–1590.

Sivananthan, S.N., Lavergne, M.R. and McGrail, K.M. (2015) ‘Caring for dementia: a population-based study examining variations in guideline-consistent medical care’, *Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(8), pp. 906–916.

Stevnsborg, L. *et al.* (2016) ‘Inequalities in Access to Treatment and Care for Patients with Dementia and Immigrant Background: A Danish Nationwide Study’, *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 54(2), pp. 505–514.

Thorpe, C.T. *et al.* (2016) ‘Racial and Ethnic Differences in Initiation and Discontinuation of Antidementia Drugs by Medicare Beneficiaries’, *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(9), pp. 1806–1814.

Tifratene, K. *et al.* (2012) ‘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)’, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 21(9), pp. 1005–1012.

Villar-Fernández, I. *et al.* (2009) ‘Variability in the prescription of cholinesterase inhibitors and memantine’, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(4), pp. 373–379.

Website (no date). Available at: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.

Zakarias, J.K. *et al.* (2019) ‘Geographical Variation in the Diagnostic Rate and Quality of Dementia Diagnoses’, *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, 69(2), pp. 513–520.

Zhang, Y. *et al.* (2022) ‘Prescription Patterns of Antidementia and Psychotropic Drugs in People Living With Dementia: Findings From the Clinical Pathway Study of Alzheimer’s Disease in China’, *Journal of the American Medical Directors Association*, 23(6), pp. 1073–1079.e3.

Zilkens, R.R. *et al.* (2014) ‘Australian population trends and disparities in cholinesterase inhibitor use, 2003 to 2010’, *Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(3), pp. 310–318.

7. ARTIGO ORIGINAL

To be submitted in the journal Alzheimer's and Dementia.

Disparities in the distribution of Alzheimer's disease medications in Southern Brazil.

Maisa De Marco [a], Bárbara Krug [b], Analuiza Camozzato [c], Paulo Picon [d], Marcia Lorena Fagundes Chaves [d,e], Raphael Machado Castilhos [a,e]

[a] Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
[b] Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
[c] Psychiatry Department, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
[d] Internal Medicine Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;
[e] Cognitive and Behavioral Neurology Center, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author: Raphael Machado Castilhos, Cognitive and Behavioral Neurology Center, Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the main cause of dementia and, in Brazil, treatment is available free of charge in the public health system.

Methods: We performed two studies: cross-sectional, in which we analyzed the profile of patients who received AD medications in October 2021 in the state of Rio Grande do Sul (RS), Brazil; and ecological, where we analyzed the profile of medication prescription for AD in all municipalities in RS during this period.

Results: 2,382 patients with AD were being treated through the public health system. patient/100,000/municipality was clustered, with the Moran's I of 0.17562 ($p<0.001$). Socioeconomic variables was weakly associated with the outcome.

Discussion: We show that although AD treatment is available to all patients through the public health system, there is a clear disparity between regions.

Keywords: Alzheimer's disease, medication, distribution, disparity, inequality,

Introduction

Dementia is a leading cause of disability in the elderly, currently affecting around 60 million people worldwide, with an estimated prevalence to triple by 2050 [1]. Alzheimer's disease (AD) is the main cause of dementia, accounting for 60-70% of cases, and characterized clinically by progressive decline in cognition, behavior, and functionality and biologically by brain accumulation of abnormal amyloid β and hyperphosphorylated tau [2].

The pharmacological treatment for AD is fundamentally symptomatic and four drugs are available: three acetylcholinesterase inhibitors (AChEi) (donepezil, rivastigmine and galantamine) and one antagonist of *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor, memantine. The effect size of these drugs is generally modest, although some patients may experience a more robust benefit [3]. In Brazil, these medications have been approved since the 2000s and are freely available in the public health system (called Sistema Único de Saúde, SUS) through an evaluation based on a standardized protocol. The AChEi are recommended to mild and moderate disease and memantine to moderate and severe stages [4].

Although these medications are available throughout the country, there may be barriers to their access. Bureaucratic intricacies, geographic accessibility and other socioeconomic factors can affect the provision of these medications [5–7]. Patient-related factors such as formal education and race also appear to contribute to limited access [8,9]. In addition, the underdiagnosis of dementia in Brazil is probably a central component for the medications access, a phenomenon related, among other causes, to scarcity of physicians and their poor capacity to perform these diagnoses [10]. In a previous Brazilian study, Moraes et al. showed that there were more prescriptions for AD medications in the more developed regions of the country [11], a probable indicator of the fragility of the diagnostic and therapeutic process of patients with dementia.

Although Brazil is a continental country with a well-structured and comprehensive public health system, few studies have evaluated possible disparities in the distribution of medications for AD and none were performed in Rio Grande do Sul (RS), the southernmost state and one the most populous in the country. Therefore, our aim is to evaluate the pattern of distribution of medications for AD in

RS and possible factors associated with this pattern.

Methods

We performed a study with two different designs. A cross-sectional study, in which we analyzed the profile of patients receiving medication for AD in October 2021 in the state of RS, Brazil. And an ecological study, where we analyzed the prescription profile of AD medications in all municipalities of RS during this period. We reviewed all requests granted for medications for AD in the Health Department of the State of RS during the month of October 2021. We evaluated requests for the four medications available in the public health system, in any formulation or dose: donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. In the state of RS, requests for medication for AD through the public system are initially performed by the attending physician through a web-based system called AME (Administração de Medicamentos Especiais), administered by the RS State Health Secretariat. Minimum clinical data, such as Mini Mental State Examination (MMSE) [12,13] and Clinical Dementia Rating (CDR) scale should be added, in addition to laboratory and imaging tests that attest that the patient has AD as the probable etiology for the dementia syndrome. Requests from all over the state are evaluated and judged centrally by a specialized team located in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, the capital city. The established guideline and process, although bureaucratic, aims to prevent the irrational use of these drugs [7].

Cross-sectional study

We described the profile of patients receiving any AD medication in state do RS in October 2021. For this, we evaluated the following variables: patients' age, sex, years of formal education, city of origin, total score on MMSE and CDR scales. All these variables were extracted from the AME system.

Ecological study

We evaluated the total number of patients/100,000 inhabitants (outcome

variable) for each municipality who were receiving any AD medication in the state of RS in October 2021. We performed the spatial autocorrelation analysis to assess the distribution pattern of the variable patients/100,000/municipality in the state of RS. After this evaluation, and if the distribution is not random, we will correlate the number of patients/100,000 with the following variables: patient's sex, age, MMSE, percentage of patients > 65 years, death records by AD, human development index (HDI), gross domestic product (GDP), percentage of patients with primary, high school, university education and illiterates, total number of physicians and the time as physician and proportion of rural households. These variables were obtained from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) of Brazil [14] and the Atlas of Human Development of Brazil [15], both freely available. The time as physician was extracted from the open access database from the Regional Council of Medicine of RS [16].

Categorical variables were described by frequency and continuous ones by mean (standard deviation, sd) or median (interquartile range, IQR), according to their distribution. The association between the categorical variables was evaluated by the chi-squared test and the correlation between the continuous variables by the Spearman coefficient. The pattern of distribution among the municipalities of RS was evaluated by spatial autocorrelation using Moran's I index. All analyses were performed using the built-in functions and the packages "tmap" and "sf" of the R software (V4.2.1).

Results

In October 2021, in the state of RS, Brazil, 2382 AD patients were using any of the four drugs provided by the Brazilian public health system. The majority, 65.6% (1562), were female, with a median age of 79 [73-84] years and 71.7% (1036) had incomplete primary education. The median of MMSE was 15 [12-18] and most had a CDR = 2 (55.2%, 1133) (Table 1). The most prescribed medication was donepezil, 42.9% (1014), alone or in combination with memantine. Supplementary Table 1 described all AD medications used in our sample. Most physicians who prescribed these medications are experienced, with a median time as a physician of 18 [9-30] years.

Most municipalities had at least one patient receiving an AD medication (339/498, 68.2%). The median of patients/100,000/municipality using any AD medication was 19.4 [0-42.8], ranging from 0 to 277. The sociodemographic of RS state municipalities are shown in Table 2. We found that the distribution of the variable patient/100,000/municipality was clustered, with the Moran's I of 0.17562 ($p<0.001$) (Figure 1 and 2). As the distribution of this variable was not random, we correlated it with municipalities sociodemographic variables. Several variables had weak correlation with patients/100,000/municipality such as HDI (Rho = 0.32), GDP (Rho = 0.21), physicians/100,000 (Rho = 0.17) and % of illiteracy (Rho = - 0.16). Table 3 and Figure 3 described the correlation of all variables.

Discussion

In our study, we were able to assess the pattern of distribution of AD medications in the state of RS, Brazil in the year of 2021. We showed that although these medications are available to all patients through the public health system, there is a clear disparity between regions. Previous Brazilian studies had already shown that there was some disparity in the supply of these medication, but none of them had evaluated a whole state or attempted to assess factors related to possibles disparities [5,11]; moreover, the evaluation through spatial autocorrelation is innovative in this regard, since it is the first time that a ecological approach had been performed to evaluate the distribution of drugs for AD.

We showed that the number of patients/100,000 did not have a random distribution (Moran's I of 0.17562, $p<0.001$), with the north and northeast regions having a higher number of patients adjusted for population than other regions of the state. An uneven pattern of distribution of drugs for AD has already been demonstrated in other countries. Hausner et al. evaluated the distribution of dementia drugs in several European countries and showed that southern countries had fewer patients using these drugs [8]. As the distribution pattern was not random, we were able to correlate the variable patients/100,000 with some sociodemographic characteristics of the municipalities. In particular, several economic development variables showed correlation with the outcome variable. Human Development Index (HDI) (Rho=0.32), Gross Domestic Product (GDP) per capita (Rho=0.21) and Income

per capita (Rho=0.28) had weak correlations with the outcome. This finding is similar to previous studies that showed that economic disadvantages were determinant for the distribution of AD medications. In an Australian study, patients from more developed regions were 2.4 times more likely to receive some medication for AD than less developed regions [6]. Copper et al., despite not having assessed a regional pattern of distribution in London, showed that people who did not own a home receive less medication for AD from the British public health system [17].

Another factor related to the number of patients/100,000 was the formal education. We showed that there was a positive correlation between the percentage of patients who had primary, high school and university education with the outcome variable, with Rho equal to 0.19, 0.19 and 0.17 respectively. Conversely, there was a negative correlation with the percentage of illiterates, Rho = - 0.16. This finding corroborates previous studies that showed that years of formal education were related to the prescription of AD medications. In a large Swedish study, Johnell et al. identified that patients with more that 15 years of schooling receive more prescriptions than those with less than 9 years of education [18]. Similar findings were seen in US [19] and UK [20] patients. Certainly, years of formal education is a marker of socio demographic development and therefore it is not surprising that these variables are also related to the distribution of AD medications.

Remoteness and living in rural areas are factors usually associated with probability of prescription of AD medications, either with fewer prescriptions [21] or more prescriptions [22]. In our study, there was no association between the percentage of rural households and the number of patients/100,000. A possible explanation for this finding is that the supply of medications for AD is carried out at the health department of each municipality and not at a regional center. Therefore, patients or their caregivers often have to travel only for a short distance to retrieve these medications.

Finally, we tried to assess whether factors related to the patients or physicians who prescribe the medications could correlate with the number of patients receiving AD medications in each municipality. Patient's age, sex, MMSE scores and AD deaths records were not associated with the outcome. These are in line with previous findings [20,23]. One hypothesis is that the characteristics of the patients are usually similar between different regions, therefore not being a determining factor for the pattern of distribution of AD medications. We showed that the total number of

physicians/100,000 per municipality, but not the time as a physician, was weakly associated (Rho=0.17) with the number of patients receiving any medication. Although we did not find a previous study that showed a similar result, we consider it to be a straightforward finding, since a smaller number of physicians indicate a lower capacity both of diagnosis and treatment in these municipalities.

One might argue that all variables that were associated with the number of patients/100,000 had weak correlation coefficients. However, this finding may be related to the fact that there are multiple determining factors in the chain of events necessary for a patient with AD to receive one of these medications. The correct clinical suspicion by family members, the availability and access to health services capable of performing the diagnosis and the correct, the correct completion of the form by the physician, all these steps can be barriers to accessing these medications. In this study, we can only assess a portion of them.

We also cross-sectionally evaluated the characteristics of patients who were receiving some medication for AD on the state of RS in 2021. During this period, 2382 patients were receiving any of the four medications; they were mostly women (65.5%), had a median age of 79 (73-84) years and 71.7% had incomplete primary education. These findings are expected and are in line with previous observational studies conducted in Brazil [24,25]. Regarding cognitive tests, the median score on MMSE scale was 15 [12-18] and the majority of them, 55.2%, had a CDR score of 2, suggesting that most of them had moderate dementia. Although we know that patients with dementia usually have a diagnostic delay in Brazil [26], we were unable to infer this. In our analysis, most patients were using donepezil (42.6%, 1,014), but memantine (29.9%, 712) and rivastigmine (29%, 691) were also often prescribed. This is a change in prescription pattern in the state of RS, since a previous study performed in 2010 showed that rivastigmine was the most prescribed medication, 86.1% [7]. However, it was similar to a more recent Brazilian study [11].

Our study has some limitations. First and foremost, we only evaluated medications prescribed through the public health system. However, the four medications evaluated are available from pharmacies and can be purchased with a prescription. Thus, it is possible that the prescription and distribution pattern is different in the state of RS. In addition, as we obtained the data from records filled in by prescribing physicians, it is possible that some information may have been stored incorrectly. Finally, we were unable to assess the race/ethnicity of the patients, as this

information was not available in the database. This assessment could add additional perspective on distribution disparity.

In conclusion, we showed that the distribution of medications for AD by the public health system in the state of RS, Brazil presents an uneven pattern and more socioeconomically developed regions have higher frequency of prescriptions. Assessing the roots of this disparity can lead to public policy changes that lead to better diagnosis and treatment of patients with Alzheimer's disease.

Funding: This study did not receive any funding.

References

[1] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health 2022;7:e105–25.

[2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021;397:1577–90.

[3] Ehret MJ, Chamberlin KW. Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials? Clin Ther 2015;37:1604–16.

[4] [No title] n.d. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf (accessed November 23, 2022).

[5] Almeida-Brasil CC, Costa J de O, Aguiar VCFDS, Moreira DP, Moraes EN de, Acurcio F de A, et al. [Access to medicines for Alzheimer's disease provided by the Brazilian Unified National Health System in Minas Gerais State, Brazil]. Cad Saude Publica 2016;32:e00060615.

[6] Zilkens RR, Duke J, Horner B, Semmens JB, Bruce DG. Australian population trends and disparities in cholinesterase inhibitor use, 2003 to 2010. Alzheimers Dement 2014;10:310–8.

[7] Picon PD, Camozzato AL, Lapporte EA, Picon RV, Moser Filho H, Cerveira MO, et al. Increasing rational use of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease in Brazil: public health strategy combining guideline with peer-review of prescriptions. Int J Technol Assess Health Care 2010;26:205–10.

[8] Hausner L, Frölich L, Gardette V, Reynish E, Ousset P-J, Andrieu S, et al. Regional Variation on the Presentation of Alzheimer's Disease Patients in Memory Clinics within Europe: Data from the ICTUS Study. J Alzheimers Dis 2010;21:155–65.

[9] Gilligan AM, Malone DC, Warholak TL, Armstrong EP. Racial and Ethnic Disparities in Alzheimer's Disease Pharmacotherapy Exposure: An Analysis Across Four State Medicaid Populations. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2012;10:303–12.

https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.09.002.
[10] Nakamura AE, Opaleye D, Tani G, Ferri CP. Dementia underdiagnosis in Brazil. Lancet 2015;385:418–9.
[11] Moraes FS de, Souza MLC de, Lucchetti G, Lucchetti ALG. Trends and disparities in the use of cholinesterase inhibitors to treat Alzheimer's disease dispensed by the Brazilian public health system - 2008 to 2014: a nation-wide analysis. Arq Neuropsiquiatr 2018;76:444–51.
[12] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–98.
[13] Kochhann R, Varela JS, Lisboa CS de M, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. Dement Neuropsychol 2010;4:35–41.
[14] Informa►►es em Sa►de (TABNET) n.d. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/menu_tabnet_php.htm (accessed November 24, 2022).
[15] Atlas Brasil n.d. http://www.atlasbrasil.org.br/ (accessed November 24, 2022).
[16] Médicos Ativos. Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul 2019. https://cremers.org.br/medicos-ativos/ (accessed November 24, 2022).
[17] Cooper C, Blanchard M, Selwood A, Livingston G. Antidementia drugs: prescription by level of cognitive impairment or by socio-economic group? Aging Ment Health 2010;14:85–9.
[18] Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J. Education and use of dementia drugs: a register-based study of over 600,000 older people. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25:54–9.
[19] Giebel C, Cations M, Draper B, Komuravelli A. Ethnic disparities in the uptake of anti-dementia medication in young and late-onset dementia. Int Psychogeriatr n.d.:1–10.
[20] Matthews FE, McKeith I, Bond J, Brayne C, MRC CFAS. Reaching the population with dementia drugs: what are the challenges? Int J Geriatr Psychiatry 2007;22:627–31.
[21] Abner EL, Jicha GA, Christian WJ, Schreurs BG. Rural-Urban Differences in Alzheimer's Disease and Related Disorders Diagnostic Prevalence in Kentucky and West Virginia. J Rural Health 2016;32:314–20.
[22] Bohlken J, Selke GW, van den Bussche H. Antidementivaverordnungen in Stadt und Land – Ein Vergleich zwischen Ballungszentren und Flächenstaaten in Deutschland. Psychiatr Prax 2011;38:232–6.
[23] Hessmann P, Dodel R, Baum E, Müller MJ, Paschke G, Kis B, et al. Use of antidementia drugs in German patients with Alzheimer's disease. Int Clin Psychopharmacol 2018;33:103–10.
[24] César KG, Brucki SMD, Takada LT, Nascimento LFC, Gomes CMS, Almeida MCS, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. Alzheimer Dis Assoc Disord 2016;30:264–71.
[25] Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2002;16:103–8. https://doi.org/10.1097/00002093-200204000-00007.
[26] Jaeger B de B, Oliveira ML, Castilhos RM, Chaves MLF. Tertiary center

referral delay of patients with dementia in Southern Brazil: associated factors and potential solutions. Dement Neuropsychol 2021;15:210–5.

8. ANEXOS

Figure 1: Thematic map of patients/100,000 inhabitants/municipality in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

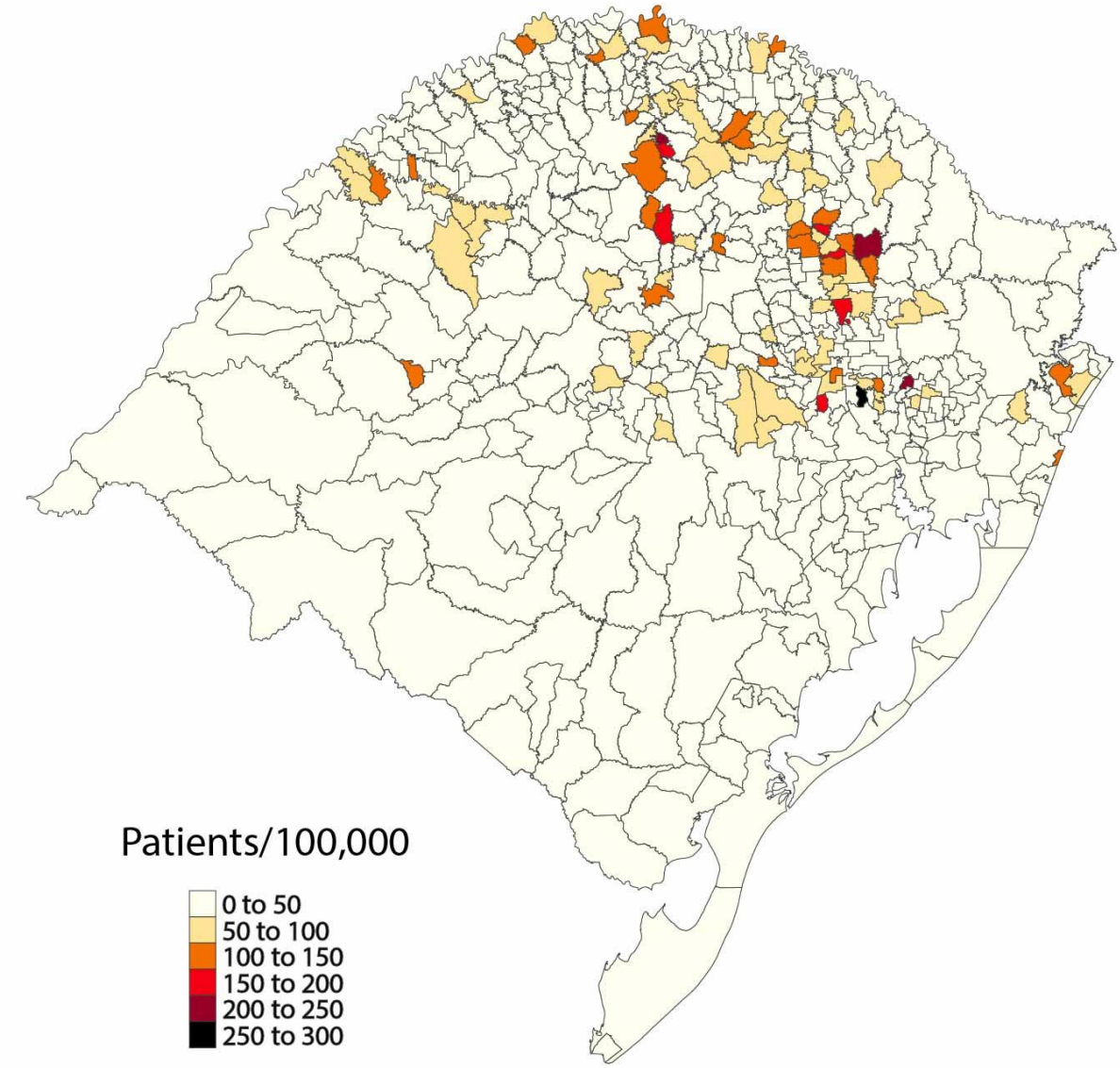


Figure 2: Moran's Scatterplot.

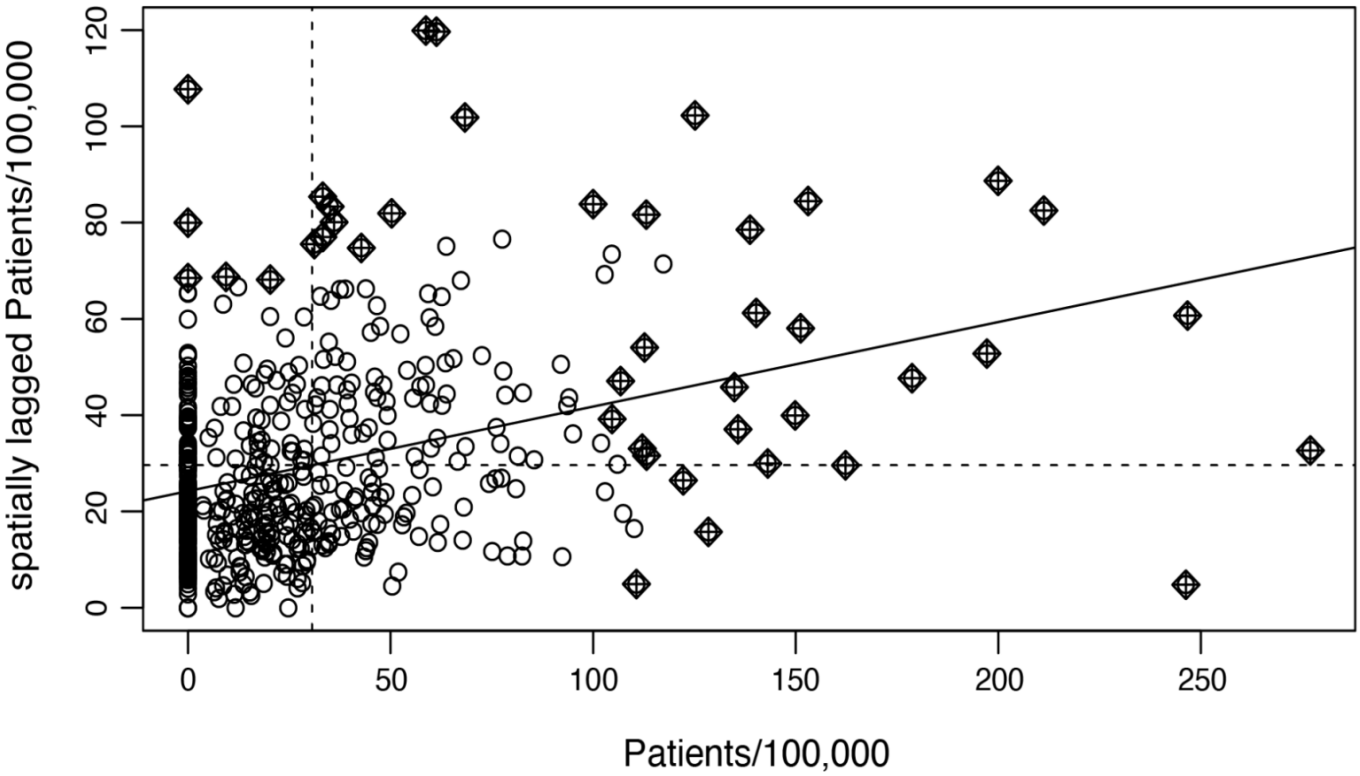


Figure 3: Scatterplot of sociodemographic variables significantly correlated with patients/100,000 inhabitants/municipality.

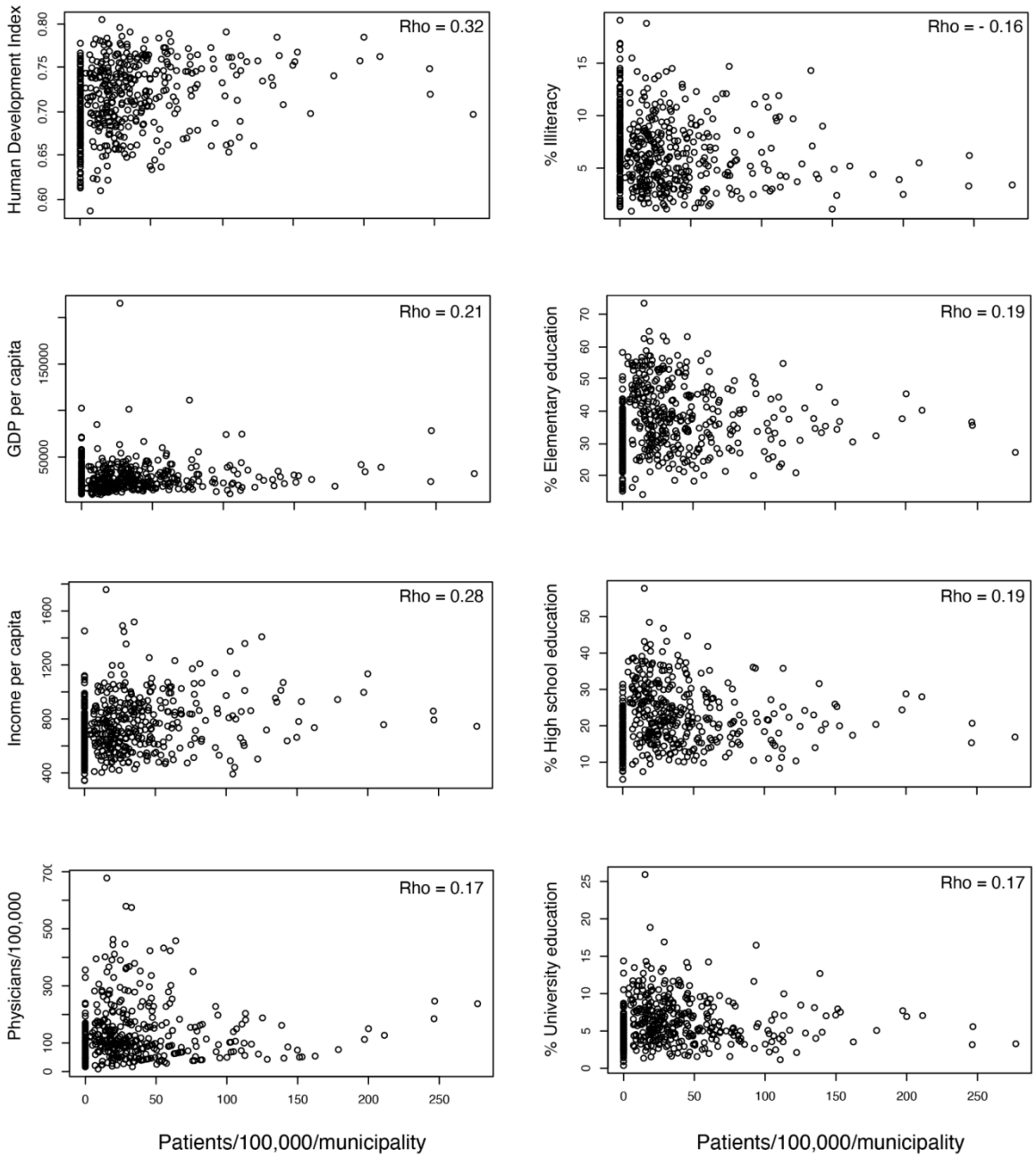


Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of patients using AD medications in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

Variable	
Total sample	2382
Female	65.5% (1562)
Age median [IQR]	79 [73 - 84]
Education	
Illiteracy	6.6% (96)
Primary school complete	9.3% (134)
Primary school incomplete	71.7% (1036)
High school complete	3.9% (57)
High school incomplete	3.5% (51)
University education complete	3.4% (49)
University education incomplete	1.5% (22)
MMSE median [IQR]	15 [12 - 18]
Clinical Dementia Rating (CDR) Scale	
CDR 0	0.1% (3)
CDR 0.5	1.8% (37)
CDR 1	40.4% (830)
CDR 2	55.2% (1133)
CDR 3	2.5% (51)

Table 2: Sociodemographic and patient-related variables from municipalities in the state of Rio Grande do Sul.

	Median [IQR]	Range
Patients/100,000/municipality	19.4 (0 - 42.8)	0 - 277
HDI	0.717 (0.685 - 0.746)	0.587 - 0.805
GDP per capita (in Brazilian reais)	22,475 (17,509 – 31,372)	9,597 – 215,394
Income per capita	714.26 [595.89, 862.7]	343.1 - 1758.3
% rural domicile	47 (21 - 66.8)	0 - 98.6
Education		
% Illiteracy	6.1 (3.9 - 8.5)	0.9 - 19.1
% Elementary	35.4 (28.4 - 43.3)	14.1 - 73.5
% High school	20.5 (15.8 - 26.4)	5.3 - 57.8
% University	5.4 (3.9 - 7.5)	0.4 - 25.9
% female	66.70 [50 - 100]	0 - 100
Patients' age	78 [75 - 81]	57 - 95
% age > 65 years	10.87 [9.35, 12.53]	0 - 20.4
MMSE	15 [13 - 17]	2 - 30
Deaths from AD/100,000	24.1 [15.73, 38.61]	2.6 - 261.8
Physicians/100,000	97.46 [60.8, 156.24]	9 - 678
Time as physician	18.7 [11.8, 25.2]	0 - 53

MMSE: Mini Mental State Examination; AD: Alzheimer's disease; HDI: Human Development Index; GDP: Gross Domestic Product.

Table 3: Correlation between patients and sociodemographic, patient, and medical-related variables.

	Spearman Coefficient (Rho) *
HDI	0.32 ($p < 0.0001$)
GDP per capita	0.21 ($p < 0.001$)
Income per capita	0.28 ($p < 0.0001$)
% rural domicile	ns
Education	
% Illiteracy	-0.16 ($p < 0.001$)
% Elementary	0.19 ($p < 0.0001$)
% High school	0.19 ($p < 0.0001$)
% University	0.17 ($p < 0.001$)
% female	ns
Patients' age	ns
% age > 65 years	ns
MMSE	ns
Deaths from AD/100,000	ns
Physicians/100,000	0.17 ($p < 0.001$)
Time as physician	ns

* p-value threshold after Bonferroni correction (<0.002); ns: not significant; MMSE: Mini Mental State Examination; AD: Alzheimer's disease; HDI: Human Development Index; GDP: Gross Domestic Product.

Supplementary Table 1: Profile of Alzheimer's disease medications in the state of Rio Grande do Sul in October 2021.

Medication	% (n) total: 2382
Donepezil (total)	**42.6 (1014)**
Donepezil 10 mg	33.5 (798)
Donepezil 5 mg	9.1 (216)
Galantamine (total)	**18 (429)**
Galantamine 16 mg	5.8 (137)
Galantamine 24 mg	8.4 (200)
Galantamine 8 mg	3.9 (92)
Memantine (total)	**29.9 (712)**
Memantine (monotherapy)	**10.4 (248)**
Memantine (association)	**19.5 (464)**
Memantine + donepezil 10 mg	46.3 (215)
Memantine + donepezil 5 mg	8.4 (39)
Memantine + galantamine 16 mg	4.3 (20)
Memantine + galantamine 24 mg	11.6 (54)
Memantine + galantamine 8 mg	3 (14)
Memantine + rivastigmine 1.5 mg	2.6 (12)
Memantine + rivastigmine 3 mg	1.9 (9)
Memantine + rivastigmine 4.5 mg	1.5 (7)
Memantine + rivastigmine 6 mg	1.7 (8)

Memantine + Rivastigmine 18 mg (patch)	15.7 (73)
Memantine + Rivastigmine 9 mg (patch)	2.8 (13)
Rivastigmine (total)	**29 (691)**
Rivastigmine 1.5 mg	2.6 (61)
Rivastigmine 3 mg	1.7 (41)
Rivastigmine 4.5 mg	1.2 (29)
Rivastigmine 6 mg	2.3 (54)
Rivastigmine 2 mg/mL (oral solution)	0 (1)
Rivastigmine 18 mg (patch)	17.4 (415)
Rivastigmine 9 mg (patch)	3.8 (90)

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabendo que entre as diferentes etiologias da demência, a doença de Alzheimer corresponde a 60 a 70% dos casos, a qual se caracteriza por ser uma doença neurodegenerativa e progressiva, causando a deterioração gradual da cognição e funcionalidade, associada às alterações comportamentais do paciente, o tratamento farmacológico envolve quatro drogas de efeito sintomático modesto, três inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, rivastigmina e galantamina; e um inibidor do receptor de *N*-metil-*D*-aspartato, memantina.

No Brasil, o tratamento da doença de Alzheimer é fornecido pelo sistema público de saúde, porém, apesar dos medicamentos serem distribuídos gratuitamente a todos os pacientes que apresentam diagnóstico da doença, de acordo com o PCDT/MS, o acesso ao tratamento apresenta barreiras, que podem incluir diferenças sociodemográficas, distância geográfica e mudanças no padrão de prescrição, portanto, apesar do tratamento gratuito, o acesso a ele não é garantido.

Assim, com o presente estudo, realizado no estado do RS, Brasil, mostramos que essas barreiras existem, e que geram uma disparidade no tratamento de pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer no estado do RS. Sabendo que existe um padrão desigual, e que as regiões mais desenvolvidas socioeconomicamente têm maior frequência de prescrições, é importante conhecer as raízes dessa disparidade e, assim, aprimorar as políticas públicas para realizar um melhor diagnóstico e igualar o acesso ao tratamento.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos resultados do nosso estudo confirmarem que existem desigualdades no acesso ao tratamento para a doença de Alzheimer, e sabendo que esta demência é cada vez mais prevalente devido ao envelhecimento populacional, são necessárias mais pesquisas para compreender todos os fatores que geram esta disparidade no acesso ao tratamento para esta doença. Portanto, um estudo futuro mais detalhado sobre o perfil dos pacientes diagnosticados com a doença de Alzheimer, incluindo sua raça e etnia, bem como o perfil dos prescritores no estado do RS, será necessário para projetar mudanças no acesso aos medicamentos, e assim garantir a equidade no tratamento da doença de Alzheimer.

11. Guideline Strobe

Item No	Recommendation
Title and abstract (36, 37)	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction	
Background/rationale (38)	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Methods	
Study design (39)	Present key elements of study design early in the paper
Setting (39)	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants (39)	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
	(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables (39,40)	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement (40)	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables (40)	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods confounding (40)	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for
	(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
	(c) Explain how missing data were addressed
	(d) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

	Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
	(e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants (40)	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
	(b) Give reasons for non-participation at each stage
	(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data (40)	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
	(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
	(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data (41)	* *Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time *Case-control study*—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
	Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results (41)	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
	(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
	(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results (41)	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations (43)	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation (41,42)	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability (41)	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding (44)	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based