

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM IDOSOS

Ânderson de Vasconcelos Pinto (1); Raquel Diniz Montenegro (2); Alisson de Vasconcelos Pinto (3); Fernando de Sousa Oliveira (4)

¹Discente do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – E-mail: andersonpinto00@outlook.com

²Discente do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – E-mail: raqueldiniz.montenegro@gmail.com

³Discente do curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande – E-mail: alissonvasconcelos1@outlook.com

⁴Docente do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – E-mail: fernandoufcg@hotmail.com

Resumo do artigo: Em todo o mundo, a população passa por um rápido processo de envelhecimento. Isso tem provocado, entre outras implicações, um aumento significativo na prevalência de demências. A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e tem ganhado destaque pelo seu grande impacto socioeconômico. A DA é a enfermidade neurodegenerativa mais frequente associada à idade, tem um início insidioso e causa graves alterações cognitivas, sendo um dos problemas de saúde mais graves do mundo industrializado. Apesar de todos os esforços da comunidade científica, até o presente momento não existe cura para a DA e nem medicamentos aprovados que impeçam a progressão dos sintomas. Os fármacos até agora aprovados limitam-se ao atraso da sua evolução, conferindo apenas uma melhoria parcial e temporária do estado funcional do indivíduo. Diante do exposto, justifica-se a necessidade de elaboração de trabalhos que coliguem resultados de forma a sistematizar as possibilidades de tratamento farmacológico que proporcionam esperança de um (futuro) tratamento curativo. O objetivo desse trabalho foi revisar o tratamento farmacológico atual da DA em idosos. Os principais fármacos aprovados atualmente para o tratamento específico da DA são os inibidores da acetilcolinesterase. Além desses, pode-se citar a memantina. O tratamento atualmente disponível para a DA (donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina) é sintomático e não desacelera ou previne a doença. No entanto, estes fármacos demonstraram benefícios modestos, mas consistentes, na cognição, atividades da vida diária e função global. Acredita-se que as recentes descobertas acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese da DA levarão à descoberta de tratamentos mais específicos e eficazes.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, anticolinesterásicos, memantina.

INTRODUÇÃO

A população mundial sofre por um rápido processo de envelhecimento relacionado com a ampliação absoluta e relativa da população idosa, e redução da fração jovem. Isso tem provocado, entre outras implicações, um aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas, entre elas, as demências. "Demência" é um termo amplo que descreve uma variedade de doenças e condições que danificam as células do cérebro e prejudicam a função cerebral^{1,2}.

O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (2000) define o termo demência como uma síndrome (causada por diversas doenças) caracterizada por prejuízo de um funcionamento cerebral, envolvendo memória e outra área cognitiva (linguagem, orientação, habilidades construtivas, pensamento abstrato, resolução de

problemas e praxias), devendo ser severo o suficiente para interferir funcionalmente no desempenho social e/ou profissional ³. A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e tem ganhado destaque pelo seu grande impacto socioeconômico ^{4,5}. Trata-se de uma doença neurodegenerativa de caráter crônico, progressivo e irreversível, que provoca extensa deterioração mental e declínio cognitivo, com amplo comprometimento das habilidades intelectuais, da memória, da orientação, do pensamento, da linguagem e do comportamento ^{6,5}.

A grande maioria dos casos de DA é descrita em idosos acima de 65 anos de idade ⁷. Alguns estudos revelam que as mulheres idosas são mais afetadas, em uma proporção de 2:1, mas ainda não é conhecido se isto ocorre devido a um fator genético ou porque as mulheres são mais prevalentes em populações de idosos ^{8,9}. Essa doença foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo médico alemão Alois Alzheimer (1864-1915) e em sua homenagem recebeu este nome ¹⁰. Seus primeiros sintomas surgem como discretas alterações de memória. Com o avançar da doença o indivíduo acometido perde gradativamente a habilidade de realizar as atividades da vida diária, até chegar à total incapacidade, tornando-se completamente dependente de outras pessoas para realização até mesmo das atividades mais simples, como caminhar e abrir uma porta ^{1,2}.

A DA geralmente é dividida em três fases – leve, moderada e grave – de acordo com o grau de dependência do indivíduo e nível de comprometimento cognitivo ¹¹. Extensas pesquisas foram desenvolvidas ao longo de várias décadas no sentido de se descobrir a cura para este mal, no entanto, nenhuma obteve sucesso até hoje. O tratamento disponível atualmente limita-se tão somente a atrasar sua evolução ou tentar compensar as perdas com a amplificação das capacidades cognitivas ainda presentes ou menos afetadas, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente.

Sendo assim, ressalta-se a importância do conhecimento detalhado das opções farmacológicas existentes e sob investigação, através de trabalhos que reúnam informações confiáveis e atuais, capazes de criar uma ampla compreensão sobre esse assunto, no sentido de fornecer uma orientação mais segura a profissionais de saúde e demais interessados, uma vez que a DA assume proporções cada vez maiores e leva a uma sobrecarga social e familiar. Com base nessas informações, o objetivo do presente trabalho foi revisar o tratamento farmacológico atual e os futuros fármacos em investigação para tratamento da DA em idosos.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão, este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo. Para a construção desse trabalho foi realizada uma extensa pesquisa da literatura em bases de dados eletrônicas para obtenção de artigos científicos, monografias, dissertações e teses que abordam a temática. A inclusão dos artigos se baseou na leitura do seu contexto integral. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados e endereços eletrônicos de acesso livre e gratuito: *Scielo*, *Bireme*, *Science Direct*, *Medscape*, *PubMed*, *ScholarGoogle* e o Portal CAPES.

Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes termos: Doença de Alzheimer, Alzheimer Disease, Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer, Treatment of Alzheimer Disease, anticolisterásicos, Memantina, Alzheimer Disease - Treatment perspectives.

Como critérios de inclusão: foram incluídos artigos originais, escritos em inglês ou português, publicados em bancos de dados confiáveis que abordem informações sobre a DA, suas características bioquímicas, seu tratamento atual e novos tratamentos em estudo. Utilizou-se também artigos de revisão. Foram priorizados arquivos publicados nos últimos 10 anos (2007-2017), sendo também inclusos alguns artigos clássicos, que se mostraram imprescindíveis para o trabalho. Foram excluídos artigos que não abordaram as ideias principais a serem expostas nessa revisão e não se enquadram nos critérios de inclusão.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A descoberta e desenvolvimento de neuroprotetores terapêuticos para DA é altamente dependente da compreensão da base biológica da sua etiologia e patogenia. Embora nosso entendimento esteja longe de ser completo, grandes avanços foram feitos nas últimas décadas¹². Apesar de todos os esforços da comunidade científica, até o presente momento não existem medicamentos aprovados que impeçam a progressão dos sintomas. Os fármacos até agora aprovados para esta enfermidade limitam-se apenas a uma melhoria parcial e temporária do estado funcional do indivíduo^{13,2}.

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares em relação ao cuidado¹⁴. No que diz respeito ao tratamento farmacológico, têm sido desenvolvidas múltiplas substâncias psicoativas com o intuito de preservar e restabelecer as funções cognitivas, comportamentais e funcionais do doente de Alzheimer¹³. A falta de comprovação das causas que levam ao desenvolvimento da DA e muitos mecanismos ainda não elucidados na progressão da doença dificultam o desenvolvimento de um fármaco que consiga

alterar o curso da doença ¹⁵. Para o *Food and Drug Administration* (FDA) um fármaco para uso no tratamento da DA, tem que exercer um efeito benéfico sobre o desempenho cognitivo baseado em uma medida global de funcionamento ou uma avaliação de atividades de vida diária em pelo menos dois ensaios clínicos da DA, bem conduzidos ¹⁶.

Os principais fármacos aprovados atualmente para o tratamento específico da DA são os inibidores da acetilcolinesterase (AChE), cuja base fisiopatológica assenta no déficit colinérgico, e o mecanismo de ação visa aumentar a disponibilidade sináptica da acetilcolina (ACh) pela inibição das suas enzimas catalíticas, acetil e butirilcolinesterase ¹³. Na DA ocorrem alterações em diferentes pontos das vias colinérgicas. De um modo relativamente precoce há acometimento e perda neuronal no *nucleus basalis* de Meynert, que é o responsável e a fonte produtora da enzima ChAT. Isso leva a perda de ChAT e conseqüente redução na capacidade de síntese da ACh. Adicionalmente, e já nas fases iniciais da DA, ocorre perda de receptores nicotínicos ^{17,18}. O resultado final é uma redução na atividade colinérgica. Dessa forma, o aumento da neurotransmissão colinérgica constitui o mecanismo fundamental dos fármacos utilizados para seu tratamento. Considerando as evidências experimentais referidas acima, pode-se pensar na possibilidade de que parte dos sintomas da DA decorra deste déficit, e que, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica ¹⁸.

O conhecimento desse sistema, principalmente das vias de sinalização intracelular que se iniciam pela ativação dos receptores colinérgicos, tem sido utilizado no desenvolvimento de novos tratamentos para síndromes neurológicas e psiquiátricas, incluindo a DA ¹⁹. A atividade e permanência da ACh na fenda sináptica são reguladas pela hidrólise catalisada pela AChE. O fundamento da hipótese colinérgica está relacionado à capacidade de fármacos potencializadores da função colinérgica central induzirem melhora do perfil cognitivo da doença ^{14,17}. Estudos e métodos que levam ao aumento da neurotransmissão colinérgica são extremamente importantes para a busca de substâncias com potencial terapêutico contra doenças neurodegenerativas que possuem neurotransmissão colinérgica diminuída, como na DA. A AChE tem por função catalisar rápida e eficientemente a hidrólise da Ach, desativando-a, objetivando a otimização da atividade colinérgica. Os tratamentos atuais para DA nos estágios leves a moderados consistem na inibição dessa enzima pelos IChE, aumentando assim a disponibilidade do neurotransmissor no cérebro ^{15,17}.

Os inibidores da colinesterase usados para o tratamento da DA variam em seus perfis farmacológicos e afinidades para AChE e BChE ²⁰. A busca por esses fármacos data de mais de três décadas, com o uso de fisostigmina. A fisostigmina foi o primeiro inibidor da AChE utilizado no tratamento da DA, mas o uso crônico do fármaco tornou-se inviável por dois motivos: a meia vida

curta implica em administração frequente e sua ação periférica leva a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Investigações posteriores mostraram que outro inibidor das colinesterases, a tetrahydroaminoacridina (tacrina), poderia trazer melhora a pacientes com DA ¹⁸.

A tacrina é um inibidor reversível da AChE. Aprovada em 1993 pela FDA, foi o primeiro fármaco inibidor de colinesterase usado em larga escala no tratamento da DA. O estudo que levou à sua aprovação comparava um grupo placebo com um grupo tratado por doses máximas de 160 mg/dia durante 30 semanas, onde observou-se melhora cognitiva significativa do grupo tratado em relação ao placebo. Entretanto apesar do relato inicial muito promissor, tentativas subsequentes não o foram, e considerável preocupação foi levantada sobre sua hepatotoxicidade, observada em 30% a 50% dos casos, além de outros vários efeitos secundários periféricos, que foram atribuídos a sua falta de seletividade para AChE ²¹. Este é um fármaco que caiu em desuso com o advento de novos IACHEs ¹⁸. Atualmente os três fármacos inibidores da colinesterase aprovados para a DA leve a moderada são: donepezil, rivastigmina e galantamina. Estes são inibidores seletivos e reversíveis da AChE relativamente bem tolerados pelos pacientes, seletivos para o SNC e de meia-vida mais longa. São considerados IACHE de segunda geração e estão bem documentados em múltiplos estudos sobre DA leve a moderada ^{13,21}. Recentemente tal tratamento foi estendido a pacientes com DA severa ²².

O donepezil foi desenvolvido com o objetivo de superar as desvantagens da tacrina, e posteriormente aprovado pelo FDA para o tratamento da DA. É altamente seletivo para a AChE com conseqüente diminuição dos efeitos secundários. Essa alta seletividade deve-se ao fato de a ligação desse fármaco com a enzima AChE ser extremamente dependente da interação com resíduos de aminoácidos presentes na mesma ^{10,17}. No que concerne a farmacocinética, o donepezil é bem absorvido por via oral independentemente da ingestão simultânea de alimentos. Atinge o pico de concentração plasmática 3 a 4 horas após ingestão oral e sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem, pelas isoenzimas do citocromo P450 2D6 e 3A4. Aproximadamente 11-17% do fármaco é excretado inalterado na urina, assim como a maioria de seus metabolitos. O volume de distribuição é maior em idosos do que nos voluntários mais jovens. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%. Seus principais efeitos adversos ocorrem no trato gastrointestinal, resultando em náuseas, vômitos e diarreia, e podem ser atribuídos à ação colinérgica periférica do fármaco. A ocorrência desses eventos é mais pronunciada nas primeiras semanas após o início do tratamento ²⁰.

A rivastigmina inibe sensivelmente a AChE com seletividade para o hipocampo e o córtex cerebral. Quanto à sua farmacocinética, a rivastigmina é rápida e completamente absorvida, atingindo a concentração plasmática máxima em uma hora após administração oral. A administração simultânea com alimentos atrasa sua absorção em 90 minutos, liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (cerca de 40%) e atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. É o único fármaco sem envolvimento de isoenzimas do citocromo P450 no metabolismo, podendo, por isso, minimizar as interações farmacológicas. Muitos ensaios clínicos sugerem que a rivastigmina tem um efeito significativo na cognição e na memória. A excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação, sendo eliminados 90% em 24 horas ¹⁰.

A galantamina também é um anticolinesterásico utilizado no tratamento da DA. É natural da família dos lírios, em particular na espécie *Galanthus nivalis*. Desde sua descoberta, ela tem sido testada em várias aplicações neurológicas. É um inibidor específico, competitivo e reversível da AChE. Esse medicamento possui um duplo mecanismo de ação, o qual, além de inibir a AChE também é capaz de modular alostericamente os receptores nicotínicos, potencializando deste modo a transmissão colinérgica. É absorvida rápida e completamente após administração oral e o pico de concentração plasmática é atingido uma hora depois. A meia-vida plasmática de 8 horas acarreta a necessidade de 2 tomadas diárias. O significado clínico da modulação nicotínica no tratamento da DA não está completamente elucidado, mas as evidências indicam que o efeito sobre o receptor de fato também desempenha um papel na melhoria cognitiva ^{20,17}. Alguns clínicos argumentam que os IACHEs têm efeito apenas em um subgrupo de 10% a 20% de doentes, mas devido ao fato de este subgrupo não poder ser previamente identificado, os IACHEs estão indicados para todos os idosos com DA, desde que não existam contraindicações a sua prescrição ¹⁰.

A memantina por sua vez é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) licenciado para o tratamento da DA nos estados moderado a grave ²³. Essa é a primeira de uma nova classe de fármacos indicado para os estágios moderado a grave da DA. Possui efeitos benéficos na função cognitiva, nas atividades da vida diária e nos comportamentos de pessoas com DA moderada a grave ²¹. Este antagonista exibe uma afinidade pelo receptor NMDA e impede sua ativação patológica sem, no entanto, afetar sua função fisiológica. Isso se deve ao fato de o fármaco só se ligar ao receptor quando este encontra-se excessivamente aberto, sendo deslocado do seu local de ligação em condições de ativação fisiológica. Uma vez que durante a atividade sináptica normal os NMDAs permanecem abertos apenas por milissegundos, a memantina é incapaz de se ligar aos mesmos, não interferindo na atividade sináptica normal. No entanto, durante a ativação prolongada

ou em condições de excitotoxicidade, torna-se um bloqueador eficaz, impedindo a abertura do canal ²⁴. A absorção da memantina no trato gastrointestinal leva ao pico de disponibilidade sérica entre três e oito horas. São necessários dois usos (10 mg) para completar a dose diária usual de 20 mg. A eliminação é fundamentalmente renal. Não são esperadas interações farmacocinéticas a nível de citocromo P450 ²⁵. A memantina pode também ser útil na prevenção e tratamento de agitação, agressividade, irritabilidade e psicose. Tal como acontece com fármacos colinérgicos, deve-se esperar a estabilização da função cognitiva para seis meses após o início do tratamento. É geralmente bem tolerada e seus efeitos secundários limitativos da dose são raros e consistem de tonturas, dor de cabeça, sonolência e confusão mental ²⁶.

Embora estes tratamentos sejam extremamente valiosos no tratamento dos sintomas, há uma necessidade urgente de desenvolver melhores tratamentos mais eficazes destinadas a modificar o processo da doença. Para conseguir isso, é imprescindível que haja uma melhor compreensão da doença, para que se possa direcionar o foco dos novos medicamentos ²³.

CONCLUSÕES

A transição demografia e epidemiológica denota o envelhecimento populacional em todo o mundo. Com o aumento da expectativa de vida, há maior possibilidade de o idoso apresentar múltiplas condições de doenças crônicas, dentre as quais se destacam as demências, que são consideradas síndromes clínicas de declínio cognitivo e constituem um importante problema de saúde pública. A alarmante prevalência da demência na população idosa, bem como a previsão de um aumento significativo do número de casos de DA nas próximas décadas, torna o desenvolvimento de novos tratamentos uma matéria de incontestável relevo. Nos últimos anos, muito já se descobriu sobre a patogênese da DA e sua fisiopatologia, entretanto, embora os estudos concernentes a DA estejam avançados, muito ainda falta para a total compreensão de seus mecanismos de instauração, desenvolvimento e fatores de risco, quer sejam estes genéticos ou ambientais. Várias pesquisas têm sido feitas no sentido de buscar fármacos que sejam capazes de interferir com a evolução natural da doença e muitas apresentaram resultados promissores. Porém não se vislumbra ainda qualquer possível intervenção nas alterações precoces do comportamento, por não serem conhecidos os iniciadores da doença nem o modo de vigiar a sua progressão. O tratamento atualmente disponível para a DA (donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina) é sintomático e não desacelera ou previne a progressão da doença. No entanto, estes fármacos demonstraram benefícios modestos, mas consistentes, na cognição, atividades da vida diária e

função global. As perspectivas de poder atrasar o progresso do déficit cognitivo da doença mediante o uso de medicamentos fazem supor uma atitude mais otimista na terapêutica. Acredita-se que as recentes descobertas acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese da DA levarão à descoberta de tratamentos mais específicos e eficazes. O desenvolvimento de fármacos modificadores da DA é uma necessidade mundial. A patogênese dessa doença é um processo complexo, por isso a criação deste tipo de terapia é uma tarefa difícil. Estes fármacos devem modificar, ao estabilizar ou lentificar, as fases moleculares fisiopatológicas da doença que conduzem à neurodegeneração e finalmente à demência. Alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento curativo da DA, todavia ainda são as primeiras etapas de um longo percurso que se adivinha bastante promissor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucas CO; Freitas C; Monteiro MI. A doença de Alzheimer: características, sintomas e intervenções. *Psicologia*.2013, 1-15.
2. Burlá C; Pessini L; Siqueira JE; Nunes R. Envelhecimento e doença de Alzheimer: reflexões sobre autonomia e o desafio do cuidado. *Revista Bioética*. 2014; v. 22(1): 85-93.
3. Correia MVG. Perfil cognitivo em idosas de dois serviços públicos de referência em São Luís - MA. Dissertação [Mestrado em Saúde Materno Infantil]- Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil, Universidade Federal do Maranhão; 2007.
4. Herrera-Rivero, M.; Soto-Cid, A.; Hernández, M. E.; Aranda-Abreu, G. E. Tau, APP, NCT and BACE1 in lymphocytes through cognitively normal ageing and neuropathology. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2013; v. 85 (4):1489-1496.
5. Talmellil FS; Vale FAC; Gratão ACM; Kusumota L; Rodrigues RAP. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2013; v. 26 (3): 219-225.
6. Downer EJ. Toll-Like Receptor Signaling in Alzheimer's Disease Progression. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonismo*. 2013; v.109 (6):2161-0460.
7. Mayeux R; Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012; v. 7 (3): 137-152.
8. Grinberg LT; Nitri R; Suemoto CK; Ferretti-Rebustini REL; Leite REP; Farfei JM; Santos E; Andrade MPG; Alho ATDL; Lima MDC; Oliveira KC; Tampellini E; Polichiso L; Santos GB; Rodriguez RD; Ueda K; Pasqualucci CA; Jacobfilho W. Prevalence of dementia

- subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics*. 2013; v. 68 (8):1140-1145.
9. Almeida MCS; Gomes CMS; Nascimento LFC. Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. *São Paulo Medical Journal*. 2014; v. 10 (4): 199-204.
 10. Leite JCORM. A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer. Monografia [Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Farmacêuticas]- Universidade Fernando Pessoa; 2008.
 11. Venezian MGS. Abordagem Fisioterapêutica na doença de Alzheimer. *Revista Hórus*. v. 4 (2): 130-137.
 12. Palmer AM. Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: progress and prospects. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011; v. 32 (3) :141-147.
 13. Cerqueira AAB. Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer. Tese [Mestrado em Integrado em Medicina]- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2009.
 14. Lima DA. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2008; v. 7 (1):1-10.
 15. Chaves MB; Ferreira TAA. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2008; v. 1(1): 1-7.
 16. Farlow MR; Cummings JL. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *The American Journal of Medicine*. 2007; v. 120 (5): 388-397.
 17. Almeida JR. Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade da acetilcolinesterase e inibidores em Mal de Alzheimer. Dissertação [Mestrado em Ciências]- Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2011.
 18. Vale FAC; Neto YC; Bertolucci PHF; Machado JCB; Silva DJ; Allam N; Balthazar MLF. Tratamento da doença de Alzheimer. *Dementia e Neuropsychologia*. 2011; v. 5 (1): 34-48.
 19. Ventura ALM; Abreu PA; Freitas RCC; Sathler PC; Loureiro N; Castro HC. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2009; v. 37 (2): 66-72.
 20. Tsuno, N. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother*. 2009; v. 9 (5): 591-598.

21. Pereira PMCM. Doença de Alzheimer: Perspectivas de tratamento. Dissertação [Mestrado em Medicina]– Ciclo de Estudos Integrado, Universidade da Beira Interior; 2013.
22. Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. Hong Kong Medical Journal. 2012; v. 18 (3): 228-237.
23. Corbett A; Williams G; Ballard C. Drug Repositioning: An Opportunity to Develop Novel Treatments for Alzheimer's Disease. Pharmaceuticals. 2013; v. 6 (10): 13041321.
24. Revett TJ; Baker GB; Jhamandas J; Kar S. Glutamate system, amyloid peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. Journal of Psychiatry & Neuroscience. 2013; v. 38 (1): 6-23.
25. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica. 2005; v. 32 (3): 137-148.
26. Alves L; Correia ASA; Miguel R; Alegria P; Bugalho P; Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. Frontiers in Neurology. 2012; v. 3 (1).