

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE FARMÁCIA**

**JOÃO VICTOR PEREIRA BAZANTE
JOSÉ GILMAR DA SILVA
MÚCIO FERREIRA DO NASCIMENTO**

PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

**RECIFE
2021**

**JOÃO VICTOR PEREIRA BAZANTE
JOSÉ GILMAR DA SILVA
MÚCIO FERREIRA DO NASCIMENTO**

PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO ALZHEIMER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof MSc. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE
2021

B362p

Bazante, João Vitor Pereira

Principais fármacos utilizados no tratamento do alzheimer./
João Vitor Pereira Bazante; José Gilmar Da Silva; Múcio Ferreira
Do Nascimento. - Recife: O Autor, 2021.
42 p.

Orientadora: Msc. Luiz da Silva Maia Neto

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia,
2021.

1. Alzheimer. 2. Neurodegeneração.
3. Farmacoterapia. I. Centro Universitário Brasileiro. -
UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

*À Rosenilda Ferreira do Nascimento
Valdomiro Bernardo do Nascimento
Ricardo sacramento Bazante
Giselda Maria Pereira Bazante
Francisca Eugenia da Costa
Maria Lucimar da Cunha*

AGRADECIMENTOS

João Victor Pereira Bazante:

À Deus, por colocar tudo em seu devido lugar e ter cedido saúde para concluir o curso.

Aos professores, por todo o conhecimento compartilhado que hoje me dá a oportunidade de vislumbrar horizontes superiores.

Ao nosso orientador, por todo o suporte e correções.

Aos meus pais, pelos conselhos e pelo suporte na oportunidade de realizar o sonho de cursar uma graduação.

À minha esposa e filhos, por todo o apoio e incentivo em todos os momentos, mesmos nos que pareciam que eu não conseguiria, vocês estavam ali para me alegrar e me dar forças para seguir em frente, sempre com paciência e compreensão.

À todos os meus colegas de faculdade, por terem tornado os dias mais leves e alegres. Todas as risadas, confusões, conversas e conhecimentos adquiridos juntos ficaram marcados.

José Gilmar Da Silva:

À Deus, que além da força e poder, foi comigo bondoso dando-me coragem e discernimentos diante os desafios no decorrer do curso e de toda minha vida. Que me ensinou a acreditar nas pessoas, no trabalho sem nunca deixar de sonhar.

À Adriana Gomes, que, além de possibilitar a concretização da realização deste sonho, acreditou em mim dando todo apoio, onde nessa altura da minha vida, revigora o meu gosto pelo aprender para servir, do viver com significado do amor grato e companheiro.

À minha filha, Vitória Áquila, a qual tanto amo, e que por motivo deste amor, me encorajo, me fortaleço, e quando, mesmo forte, me submeto ao seu jeitinho carinhoso de conduzir sua vida pessoal e profissional, sempre com muita integridade e responsabilidade.

Aos meus familiares, que de uma forma ou de outra, sorriram na torcida, e que aceitaram eu trazer a história de partida do meu querido pai, como tema desde documento.

Toda família Régis, que sempre levo no meu coração, em especial nas pessoas do pai Gessildo e mãe Jalva que me receberam, me aceitaram como filho e me adicionaram belos irmãos e irmãs.

À todos professores(a), desde o meu ensino fundamental até este curso de bacharel em farmácia, cuja profissão consagrada desde os primórdios, é indispensável para construção de um futuro melhor em todos segmentos da vida.

Aos amigos(a), cuja personalidades, extraí o melhor na construção da minha maturidade, me levando a querer lutar sempre.

Múcio Ferreira Do Nascimento:

À Deus, pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

À minha amada esposa e filha, pela paciência e compreensão.

Aos meus pais e irmãos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crônica que leva ao comprometimento da atividade cerebral através do excesso de deposição de uma proteína denominada de beta amiloide. A condição atinge em maior incidência idosos a partir dos 60 anos, e pode ser subdividida em doença de Alzheimer (DA) familiar de início precoce (antes dos 65 anos) e DA esporádica de início tardio. A DA familiar é caracterizada por uma predisposição genética e está diretamente relacionada a presença de presilinila 1 e 2 e apolipoproteína E, sendo acompanhada por uma atrofia neuronal. A DA esporádica é ocasionada por fatores externos, como obesidade, traumatismo craniano moderado, exposição a radiação e ondas eletromagnéticas. O tratamento precisa ser acompanhado de forma multidisciplinar. Por ser uma condição crônica, os medicamentos tendem a lentificar a progressão da doença, trazendo uma melhor qualidade de vida para o paciente, porém, ainda não há cura para a doença. Desta maneira, este projeto objetivou relatar sobre os principais tratamentos medicamentosos para a doença de Alzheimer, e quais as vantagens e desvantagens trazidas por este tratamento. Este estudo consistiu em uma pesquisa bibliográfica realizada por meio de uma revisão da literatura em artigos publicados nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Elsevier, entre os anos de 2005 a 2020, utilizando-se os termos descritores em ciências da saúde (DeCS): Alzheimer, Tratamento do Alzheimer, Alzheimer familiar, Alzheimer esporádico e os seus correspondentes sem restrição de idioma. Rivastigmina, galantamina, memantina e inibidores da colinesterase e foram aprovados como medicamentos que podem ajudar a curto prazo na doença de acordo com seu grau evolutivo. Os inibidores da acetilcolinesterase são utilizados para tratamento das fases leve e moderada da DA, por impedir a quebra de acetilcolina. Em contraponto, a memantina é utilizada para casos de moderado a grave, por regular a atividade do glutamato, que fica desregulado na fase II da DA. Sendo assim, o tratamento farmacoterapêutico é um processo crucial para o indivíduo portador de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer; Neurodegeneração; Farmacoterapia.

ABSTRACT

Alzheimer's is a chronic neurodegenerative disease that leads to impaired brain activity through excess deposition of a protein called beta amyloid. The condition affects the elderly over 60 years of age, and can be subdivided into early-onset familial Alzheimer's disease (AD) (before 65 years of age) and sporadic, late-onset AD. Familial AD is characterized by a genetic predisposition and is directly related to the presence of presenilin 1 and 2 and apolipoprotein E, being accompanied by neuronal atrophy. Sporadic AD is caused by external factors such as obesity, moderate head trauma, exposure to radiation and electromagnetic waves. Treatment needs to be monitored in a multidisciplinary way. As it is a chronic condition, medication tends to slow the progression of the disease, bringing a better quality of life for the patient, however, there is still no cure for the disease. Thus, this project aimed to report on the main drug treatments for Alzheimer's disease, and what are the advantages and disadvantages brought by this treatment. This study consisted of a literature review conducted through a literature review of articles published in Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Elsevier, between the years 2005 to 2020, using the descriptor terms in health sciences (DeCS): Alzheimer, Alzheimer's treatment, familial Alzheimer's, sporadic Alzheimer's and their counterparts without language restriction. Rivastigmine, galantamine, memantine and cholinesterase inhibitors and have been approved as drugs that can help in the short term in the disease according to its evolutionary degree. Acetylcholinesterase inhibitors are used to treat mild and moderate AD stages, as they prevent the breakdown of acetylcholine. On the other hand, memantine is used for moderate to severe cases, as it regulates the activity of glutamate, which is unregulated in phase II AD. Therefore, pharmacotherapeutic treatment is a crucial process for individuals with Alzheimer's.

Keywords: Alzheimer's; Neurodegeneration; Pharmacotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pg.
Figura 1. Evolução neurodegenerativa da doença de Alzheimer	18
Figura 2. Localização do hipocampo.	20
Figura 3. Emaranhado da proteína Tau.	20
Figura 4. Apolipoproteína E.	21
Figura 5. Galantamina	24
Figura 6. Enantiômeros Donepezila	24
Figura 7. Rivastigmina	25
Figura 8. Formula estrutural do Cloridrato de Memantina	26

LISTA DE TABELAS

	Pg.
Tabela 1. Características farmacocinéticas dos medicamentos: Galantamina, Rivastigmina, Donepezila e Memantina.	27
Tabela 2. . Resultados de pesquisas através do cruzamento das chaves "Alzheimer e tratamentos".	29

LISTA DE SIGLAS

DA	Doença de Alzheimer
β A	Beta Amilóide
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
APP	Proteína Precursora Amilóide
PS1 e 2	Presenilina 1 e 2
ApoE	Apolipoproteína E
SAPP- α	Apolipoproteína α Secretase
AchE	Acetilcolinesterase
NMDA	N-Metil-D-Aspartato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 Alzheimer.....	18
3.2 Tratamento do Alzheimer e novas alternativas.....	22
3.3 Principais medicamentos.....	23
3.3.1 <i>Galantamina.....</i>	<i>23</i>
3.3.2 <i>Donepezila.....</i>	<i>24</i>
3.3.3 <i>Rivastigmina.....</i>	<i>25</i>
3.3.4 <i>Memantina.....</i>	<i>26</i>
4 METODOLOGIA.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	29
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

O Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo crônico, caracterizado fisiologicamente pelo depósito excessivo de proteínas anormais e morte cerebral (APOSTOLOVA,2016). Essas proteínas são desenvolvidas a partir de uma ação enzimática que ocorre na proteína precursora amilóide (β A), principal responsável pelo desenvolvimento da condição (GARCIDUEÑAS, 2018). Desta maneira, o portador desenvolve um processo degenerativo que causa comprometimento neural, levando a quadros de afasia, crises de ausência, perda de memória recente e dificuldade de interação social (MORLEY, 2018). Os fatores que podem estar diretamente relacionados com o desenvolvimento do quadro de Alzheimer não se limitam a idade (BERTAZONE,2016). Múltiplos fatores podem está relacionados, sejam eles externos ou internos, podendo ser divididos desta maneira em duas vertentes, Alzheimer familiar de início precoce e Alzheimer esporádica tardio (WHO, 2015).

Segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), o Brasil possui incidência de 40 a 60% de casos de comprometimento cognitivo e demência, sendo 10% relacionado à casos de Alzheimer (IBGE, 2019). Indivíduos brancos do sexo feminino apresentam uma maior probabilidade de desenvolvimento da condição. Uma a cada seis mulheres podem vir desenvolver DA. Para o público masculino, a margem seria de um a cada 11 homens (ABRAZ, 2020).

As primeiras manifestações da DA em sua forma inicial, apresentam perda de memória seguida de demência progressiva e sua duração média é de 8 a 10 anos, estando associada a incapacidade de realizar ações do dia a dia, lentificação e perda de memória recente (ILHA, 2016). Com o avanço da idade, esta patologia pode está ligada a perda de sinapse, morte neuronal e declínio cognitivo, resultando na deficiência progressiva, antes dos 65 anos o seu aparecimento é considerado precoce (CORREIA et al., 2015).

O aparecimento precoce é visto geralmente em pessoas com predisposição genética, chamada de DA familiar, diretamente associada a uma mutação autossômica do gene da proteína precursora amiloides (APP) ou nos genes presenilina 1 e 2 (PS1 E PS2), e o tardio, chamado de DA esporádica, que pode ser causada por outros fatores como obesidade, campos eletromagnéticos, exposição à radiação e traumatismo craniano (ESPIRITO-SANTO; DANIEL, 2019).

O acompanhamento e tratamento de portadores de Alzheimer, é realizado com o auxílio de uma equipe multidisciplinar, desde acompanhamento psicológico ao farmacológico e nutricional (APOSTOLOVA, 2016). O acompanhamento farmacológico é realizado com base em Inibidores da acetilcolinesterase e Memantina, para tratar os sintomas cognitivos da doença (FALCO,2016). Estes medicamentos são os mais utilizados para o tratamento, além de opções alternativas como derivados da *Cannabis Sativa* (FRANK, 2017).

Os fármacos utilizados para o controle dos sintomas da doença de Alzheimer, devem ser prescritos por um profissional responsável que oriente sobre o uso racional dos medicamentos e os efeitos adversos que cada classe medicamentosa possui e como age no organismo (ESHER; COUTINHO, 2017).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral:

Dissertar sobre os principais fármacos utilizados no tratamento de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos:

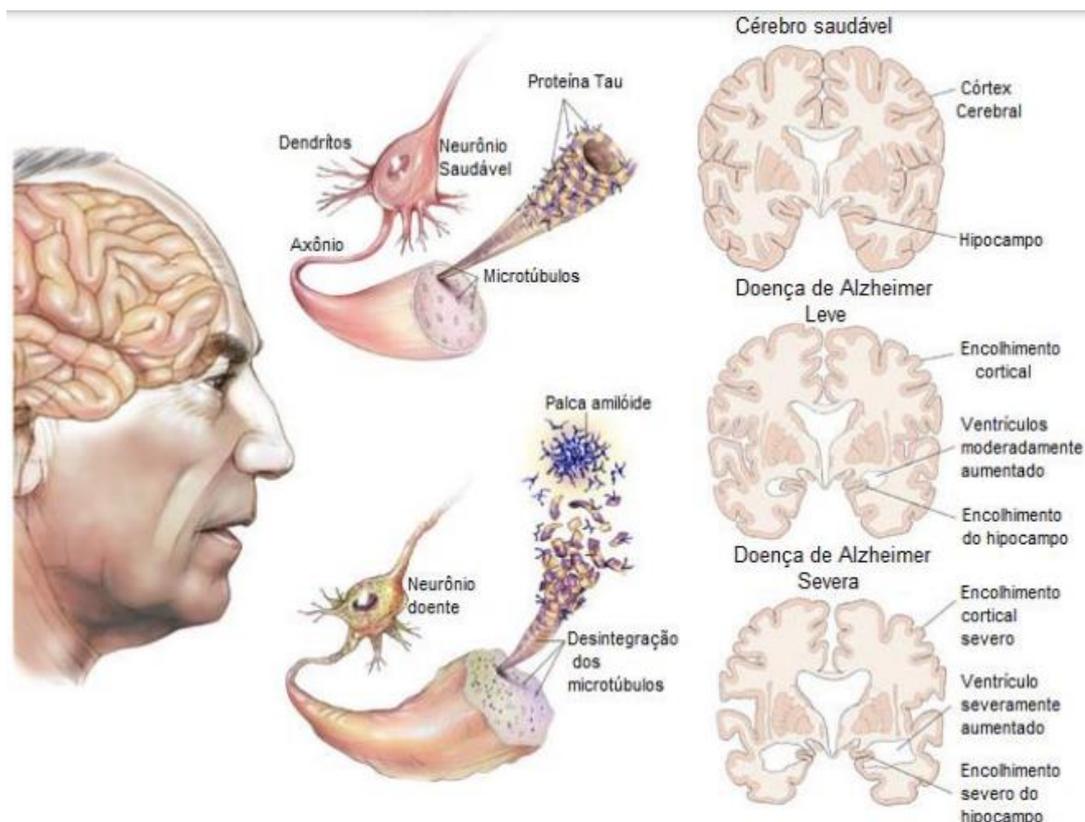
- Compreender o que é o Alzheimer, sua evolução e tratamento;
- Relatar o mecanismo de desenvolvimento do Alzheimer e as proteínas envolvidas;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Alzheimer

O Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa (Figura 1) com incidência em idosos a partir dos 60 anos. Sua caracterização se dá a partir de alterações cognitivas e neuropsiquiátricas, de caráter maior ou leve, que causam uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação devido ao comprometimento cerebral extenso (DSM-5, 2014). O comprometimento da ação cognitiva tem responsabilidade na perda autônoma e capacidade decisória, afetando o funcionamento ocupacional e social do indivíduo, causando deficiência de atenção, dificuldade de fluência verbal e outras funções cognitivas que evoluem de forma patológica, levando a incapacidade de usar objetos comuns e ferramentas (XIMENES, 2014).

Figura 1. Evolução neurodegenerativa da doença de Alzheimer



Fonte: SOUZA, 2019.

Esta patologia foi denominada ao pesquisador que descobriu suas ações, Alois Alzheimer, médico alemão que estudava o sistema nervoso, as condições normais e anatômicas do córtex cerebral (SELKOE, 2019). Alzheimer percebeu em seus estudos

que indivíduos portadores do que na época era denominado como demência, apresentavam casos de atrofia neuronal, com excesso de placas e fibras retorcidas (MENDEZ, 2017). Em aspectos clínicos, é observado inicialmente a deficiência ou perda de memória recente, enquanto lembranças remotas são preservadas até determinado estágio da doença, em casos mais avançados a vigília e a lucidez do paciente são afetados (KEUCK, 2017).

A classificação do Alzheimer é caracterizada por estágios como: Pré-demência, inicial ou leve, intermediário e avançado (terminal) (LONG, 2019). Na pré-demência os sintomas se apresentam de forma sutil, podendo ser confundido com sinais comuns da senilidade (JAGUST, 2018). Sua identificação pode ser realizada através de testes neuropsicológicos (ROSEMBERG, 2016). No estágio leve já são perceptíveis sinais de lentificação, crises de ausência e perda de memória recente. Este período pode durar de dois a três anos até um agravamento (AREA-GOMEZ, 2017).

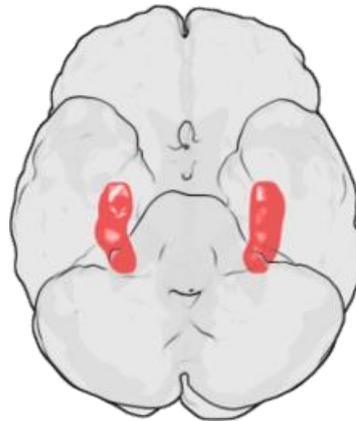
Nos estágios intermediários há uma progressão da perda de memória e alterações na fala, além do desenvolvimento de uma dificuldade de comunicação e interação social e incapacidade de executar alguns movimentos voluntários (LONG, 2019). Nos estágios terminais todas as funções cerebrais estão afetadas, alterações no sono e no humor, sintomas psicóticos, entre outros, podendo durar de oito a doze anos (ALMEIDA et al., 2014).

Pacientes com DA mostram degeneração dos neurônios colinérgicos e redução dos marcadores colinérgicos que são colina acetiltransferase e acetilcolinesterase (MENDEZ, 2017). A fisiopatologia do Alzheimer tem como característica perda da sinapse pela morte neuronal responsável pelas funções cognitivas, incluindo córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e o estriado ventral (FAGUNDES et al, 2019).

A neurodegeneração atinge o sistema nervoso, especificamente a região cerebral chamada hipocampo (Figura 2), componente importante do sistema límbico. Essa estrutura está localizada abaixo do córtex responsável pelas atividades emocionais do organismo (MENDEZ, 2019). O hipocampo regula as atividades do sistema límbico, auxiliando nas emoções, motivação e memória. A doença de Alzheimer causa uma desordem nas atividades desse órgão, sua influência pode ocorrer através de dois processos (SIANCAS, 2016). O primeiro, trata-se da deposição de peptídeo beta amilóide, formando as placas senis nos neurônios cerebrais e o segundo processo que é a produção exacerbada da proteína tau,

formando os novos neurofibrilares, ocasionando na perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (MATTSSON, 2016)

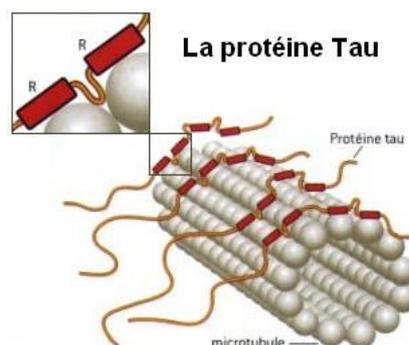
Figura 2. Localização do hipocampo. Quando uma memória chega ao hipocampo, são chamadas de memórias anterógradas, consiste no armazenamento de novas informações de acordo com um determinado momento, essas memórias são levadas para o córtex, onde essas informações vão se chamar memórias retrógradas, são lembranças de longo prazo.



Fonte: MATTSSON, 2016.

A DA apresenta placas de β amiloide, emaranhados de tau (Figura 3), inflamação e perda de função cognitiva. A variação genética em uma proteína de transporte de colesterol, apolipoproteína E (ApoE) (Figura 4), é o fator de risco genético mais comum para DA esporádica, por esse motivo acaba sendo uma das doenças mais prevalentes no mundo (GARCIDUEÑAS,2018). As placas amilóides são constituídas por agregados de peptídeos β A, uma pequena proteína hidrofóbica excisada do domínio transmembrana da proteína precursora amilóide por proteases conhecidas como beta- (β -) e gama- (γ -) secretas (SHOKRI-KOJORI et al; 2018)

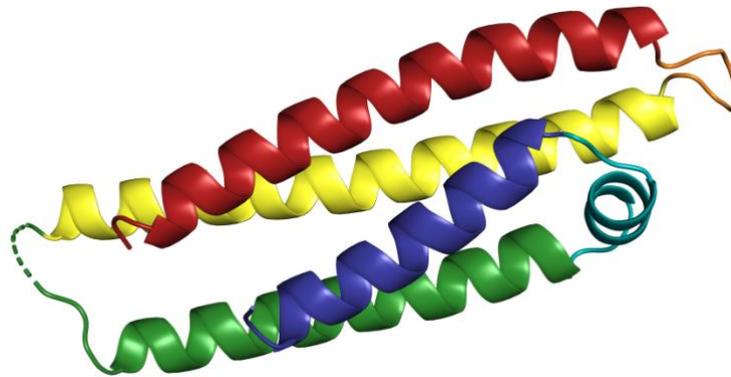
Figura 3. Emaranhado da proteína Tau.



Fonte: (SHOKRI, 2018).

Figura 4. Apolipoproteína E.

Constituída por 299 aminoácidos, caracterizada como um empacotado helicoidal antiparalelo de quatro fitas.



Fonte: GARCIDUEÑAS, 2018.

É observado que a exclusão direcionada para síntese de colesterol astrócito reduz os níveis de colesterol em neurônios cultos e faz com que a APP tire o tráfego de aglomerados lipídicos que integrem com α -secretase e dá origem a α solúveis de APP (SAPP- α), sendo concluído que o colesterol baixo nos neurônios, inibe o acúmulo de β A e permite a regulação astrócito do acúmulo de β A por sinalização do colesterol (GARCIDUEÑAS, 2018). Nas membranas celulares, o colesterol regula a formação de aglomerados lipídicos e a afinidade de proteínas a aglomerados lipídicos (GOSZTYLA, 2018)

Os neurônios são uma das principais fontes de β A em cérebros normais e da DA, o cérebro adulto reduz a capacidade dos neurônios de produzir colesterol, fazendo com que os astrócitos produzam o colesterol e transporte para neurônios com Apolipoproteína e ApoE (VAN, 2016). O apoE4 é um subtipo de apoE que é o fator de risco genético mais associado a doença de Alzheimer. Além da apoE, outras proteínas podem contribuir para o transporte do colesterol no sistema nervoso central (ARROZ et al., 2019).

A etiologia da doença é explicada através de duas hipóteses; A primeira é a hipótese da cascata amiloida, onde a neurodegeneração da doença se inicia com a clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide que resulta na formação das placas senis (VAN, 2016). E a segunda é a hipótese colinérgica, onde a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência na memória em animais

e ela é semelhante a doença de Alzheimer (GOSZTYLA, 2018). Pacientes com a doença mostram degeneração dos neurônios colinérgicos e redução dos marcadores colinérgicos que são colina acetiltransferase e acetilcolinesterase (FAGUNDES et al., 2019).

No Brasil a prevalência da demência varia de 1,6% entre as pessoas de 65 anos a 69 anos e 38,9% com mais de 84 anos (WHO, 2015). O idoso que apresenta um potencial favorável a perda das capacidades funcionais e mentais apresentam dependência total ou parcial das atividades cotidianas, com o envelhecimento populacional, estima-se que em 2040 mais de 80 milhões de indivíduos serão afetados por essa síndrome (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2018). Em 2020, o Brasil teve uma incidência patológica de 13% da população total, com o aumento da expectativa e qualidade de vida, a população mundial com mais de 65 anos possui um aumento da prevalência da enfermidade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2020).

De acordo com evidências, estudos apontam que processos inflamatórios estejam envolvidos na patogênese da doença, é observado o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais e glicocorticoides esteroidais como opção de tratamento (ALMEIDA, 2016). Fatores ambientais associados ao estilo de vida aumentam a incidência da doença, a falta de exercícios e alimentos com alta concentração de gordura ocasionam em um menor fluxo sanguíneo cerebral do indivíduo (FRANK, 2017).

3.2 Tratamento do Alzheimer e novas alternativas

Apesar de ser uma doença incurável, em sua fase inicial a doença de Alzheimer possui tratamento farmacológico que ajuda a estabilizar a doença por alguns anos (CHAVES, 2018). De acordo com evidências, os processos inflamatórios estão envolvidos na patogênese da doença, é observado o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais e glicocorticoides esteroidais como opção de tratamento (FRANK, 2017).

Pesquisas indicam que as drogas anti-inflamatórias não-esteroidais são capazes de diminuir a taxa de pessoas acometidas pela doença de Alzheimer, reduzindo a inflamação no tecido cerebral (SIQUEIRA, 2020). As drogas não-esteroidais agem no bloqueio específico da isoforma ciclooxigenase-2 que tem aumento considerável na área afetada pela doença (CHAVES, 2018). Medicamentos

como ibuprofeno, indometacina, celecoxib, ácido acetilsalicílico, demonstram reduzir os níveis de β A acima de 80% em cultura de células (FALCO, 2016).

O tratamento cognitivo é realizado pela administração de inibidores da enzima acetilcolinesterase, que tem demonstrado eficácia sintomática e redução na progressão da patologia, causando melhoras em 30 a 40% dos pacientes portadores da doença nas formas leve e moderadas (SOUZA, 2019). Os inibidores da acetilcolinesterase são: Tacrina, Rivastigmina, Donepezila e Galantamina. Estes, tem a função de alterar a ação colinérgica central ao inibir as enzimas que degradam a acetilcolina e aumentando a capacidade da acetilcolina de estimular os receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais (COSTA,2015).

O tratamento dos sintomas comportamentais graves, são usadas drogas de ação dopaminérgicas, como os psicoestimulantes, bromocriptina, amantadina (CHAVES, 2018). Os psicoestimulantes provocam taquicardia, hipertensão, inquietação motora, agitação. A bromocriptina está associada a sintomas psicóticos e confusão mental, enquanto a amantadina está correlacionada com efeitos anticolinérgicos e delírios (SILVA, 2018).

3.3. Principais medicamentos

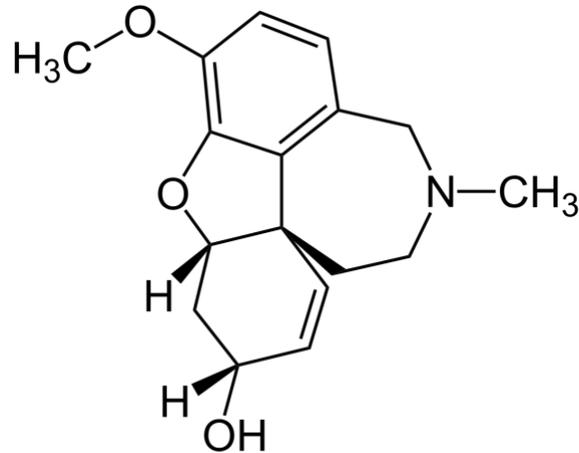
3.3.1. Galantamina

A galantamina (Figura 5) possui um duplo mecanismo de ação nos receptores nicotínicos, sendo um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase (Tabela 1) (SANTOS, 2018). Através de uma ligação ao sítio alostérico dos receptores nicotínicos, a galantamina também pode causar um aumento da ação intrínseca da acetilcolina (MORAIS, 2020). AchE estimula uma contração nos receptores nicotínicos que estão associados nos processos cognitivos e na memória. Sua estrutura química é caracterizada por um anel nitrogenado de sete membros (SANTOS, 2018).

Sua dose inicial é de 4mg, podendo ser administrada duas vezes ao dia ou uma única dose quando prescritos comprimidos de 16 ou 24mg, ocasionando reações adversas como náuseas, vômitos, perda de apetite e aumento dos movimentos peristálticos (VERGARA, 2017). É usada na fase leve a moderada da doença de Alzheimer (MORAIS, 2020). O sistema nervoso central possui receptores nicotínicos

e placas motoras que representam as sinapses entre os nervos e músculos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION et al 2015).

Figura 5. Galantamina

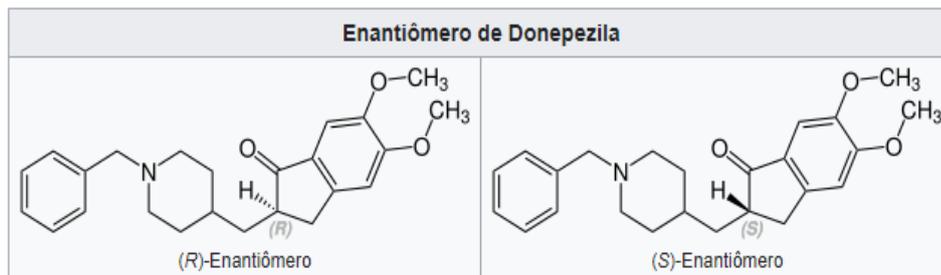


Fonte: ALZHEIMER'S ASSOCIATION,2015

3.3.2. Donepezila

É um inibidor seletivo reversível da hidrólise pela acetilcolinesterase, que ocasiona um aumento da concentração de acetilcolina extracelular na região do hipocampo e córtex cerebral (FARIAS, 2018). Outro modo de ação apresentado é a neuromodulação. Seu uso a longo prazo pode proporcionar um efeito neuroprotetor, como resultado a modulação dos receptores nicotínicos (OLIVEIRA, 2021). Quimicamente, o fármaco é caracterizado como um racemato, ou seja, uma mistura racêmica de dois enantiômeros (Figura 6) (FERREIRA, 2020).

Figura 6.Enantiômeros Donepezila



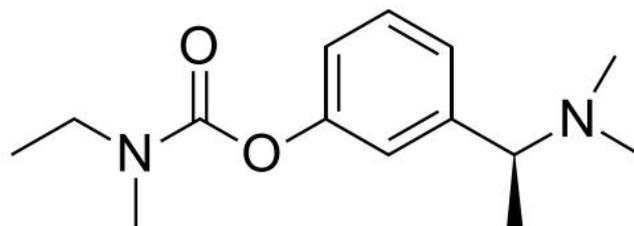
Fonte: (FRANK, 2017).

A metabolização é realizada por via hepática, e sua excreção se dá totalmente pela urina (ZDORAVA, 2018). Desta maneira, os metabólitos mais importantes desse fármaco são o M1 e M2, obtidos a partir de uma hidrólise enzimática e uma hidroxilação dupla, respectivamente (KIM, 2021). Sua meia vida é de aproximadamente 70 horas (Tabela 1) (QIU, 2021)

3.3.3. Rivastigmina

É um inibidor usado na fase leve e moderada da DA, proporcionando uma degradação da acetilcolina (FREIRE, 2018). Um estudo apresentado por Araújo (2021) aponta que o fármaco propicia um aumento significativo de acetilcolina no córtex e no hipocampo (ARAÚJO, 2021). Ademais, o processo de inibição da colinesterase age de forma direta na diminuição da proteína amiloidogênica (precursora beta-amilóide), ou seja, a deposição de placas amilóides é reduzida a partir desta inibição, que ocorre a partir de uma interação enzima-alvo ligada a partir de ligações covalentes, que inativam diretamente as enzimas (SCHÖWE, 2018). O fármaco apresenta uma rápida absorção, sua concentração plasmática atinge o pico em aproximadamente 1 hora após a administração (Tabela 1) (DOWEY et al 2008)

Figura 7. Rivastigmina



Fonte: DOWEY et al 2008

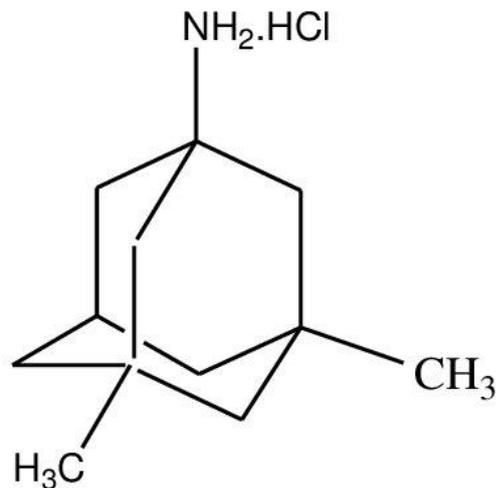
3.3.4 Memantina

Caracterizado como antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato), a memantina (Figura 8) modula efeitos de nível tônico considerado patologicamente elevados do neurotransmissor glutamato, que podem gerar uma anomalia neuronal (BARBOSA, 2020). Seu mecanismo é considerado um dos

principais no combate a doença de Alzheimer, pelo seu antagonismo nos canais de cálcio dependente de voltagem, reduzindo a permeabilidade dos íons em excesso (NASCIMENTO, 2020). Esse excesso de íons ocorre quando o glutamato apresenta níveis anormais e elevados (OLIVEIRA, 2019). O glutamato é um neurotransmissor excitatório diretamente associado a funções cognitivas, tendo ação no hipocampo e no córtex temporal (VAZQUEZ-PENA, 2020),

A memantina também antagoniza receptores de dopamina D2, receptores nicotínicos e serotoninérgicos 5-HT3 (BARBOSA, 2020).

Figura 8. Formula estrutural do Cloridrato de Memantina



Fonte: BARBOSA, 2020

A biodisponibilidade apresentada pelo fármaco é de 100% (Tabela 1), com uma concentração plasmática em incidência máxima no período entre 3 a 8 horas, após a administração (OMRANIFARD, 2017). Aproximadamente cerca de 45% do fármaco se liga a proteínas plasmáticas, apresentando 10 l/Kg de volume de distribuição aparente (OLIVEIRA, 2018). Apenas 20% do fármaco sofre alteração em contato com o organismo, tendo uma taxa de 80% que se apresenta na sua forma original (SILVENTE, 2019).

Tabela 1. Características farmacocinéticas dos medicamentos: Galantamina, Rivastigmina, Donepezila e Memantina.

	GALANTAMINA	RIVASTIGMINA	DONEPEZILA	MEMANTINA
TEMPO DE MEIA VIDA	3 a 8 h	1h	70h	3 a 8h

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO	10 l/Kg	1,8 - 2,7 l/Kg	10 l/Kg	10 l/Kg
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA	13 ng/ml	0,9 ng/ml	10 ng/ml	70-150 ng/ml (0,5 - 1 micro mol)
BIODISPONIBILIDADE	Absoluta: 88,5%	3mg -> 36%	5mg e 10 mg 100%	100%
PICOPLASMÁTICO	3 a 7 h	1h	3 a 4h	3 a 8 h
MECANISMO	Um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase	Inibidor seletivo da colinestese cerebral	Inibidor seletivo reversível da enzima acetilcolinesterase	Antagonista dos canais de cálcio dependente de voltagem
EFEITOS ADVERSOS	Vertigem Cefaléia Depressão Síncope	Náusea, vômito, diarreia, perda de apetite, tontura, tremor, queda	Dores, acidentes, fadiga, desmaios, vômitos, anorexia, câibras	Alucinações, confusão, tonturas, dores de cabeça e cansaço
CONTRAINDICAÇÃO	Não deve ser administrado aos pacientes que apresentam hipersensibilidade a substância ou a qualquer um dos componentes do produto.	Contraindicada em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula e com insuficiência hepática, além de também não ser indicado para mulheres grávidas ou em fase de amamentação e para crianças	Contraindicado para pacientes com alergia ao cloridrato de donepezila, a derivados de piperidina ou a algum dos componentes da fórmula. Além disso, não deve ser usado em grávidas, mulheres que estejam amamentando ou crianças, a não ser que seja recomendado pelo médico	Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Fonte: Autores, 2021.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este estudo consistiu em uma pesquisa bibliográfica realizada por meio de uma revisão da literatura em artigos publicados nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Elsevier, entre os anos de 2005 a 2021, utilizando-se os termos descritores em ciências da saúde (DeCS): Alzheimer, Tratamento do Alzheimer, Alzheimer familiar, Alzheimer esporádico e os seus correspondentes sem restrição de idioma. Como critérios de inclusão foram considerados trabalhos que abordassem o tratamento de Alzheimer e seu acompanhamento farmacoterapêutico, e como critério de exclusão, foram desconsiderados artigos com informações desatualizadas ou que não correspondiam diretamente com os objetivos do trabalho.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na estruturação desses estudos, foram encontrados 45 artigos científicos, onde 9 artigos foram selecionados para o desenvolvimento dos resultados (**Tabela 2**). As bases para aquisição de dados foram: o Elsevier, PubMed e Scielo. Com a revisão da literatura nos textos que conduzia a pesquisa dos 9 artigos, todos identificam a relevância dos estudos da eficácia da farmacoterapia para o tratamento da Alzheimer.

Tabela 2. Resultados de pesquisas através do cruzamento das chaves "Alzheimer e tratamentos";

Origem	Título do trabalho	Objetivos	Metodologia	Resultados
SILVA 2018	Os transtornos neuropsicológicos e cognitivos da doença de Alzheimer: A psicoterapia e a reabilitação neuropsicológica como tratamentos alternativos	O presente trabalho investigou as possíveis contribuições da neuropsicologia, em especial a psicoterapia e a reabilitação neuropsicológica, para os portadores da demência do tipo Alzheimer	Utilizou-se o método de levantamento bibliográfico de artigos científicos, livros e revistas de diversos autores que abordam a temática que norteou este trabalho.	Por meio da psicoterapia há o acolhimento do sofrimento, medos e anseios, o auxílio na compreensão do novo contexto que virá e, os processos reabilitatórios, contribuirão na tentativa de retardar o processo neurodegenerativo e otimizar os processos cognitivos que ainda estão preservados e, conseqüentemente, proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente.
KEUCK 2017	Cortando o córtex para estudar a doença mental:	Este trabalho contribuiu para o arsenal metodológico	Foi usado estudo de caso e pesquisas sobre o assunto.	Conclui-se as diferenças existentes entre os cérebros normais e patológicos.

	imagens de equivalência de Alois Alzheimer	de diagnóstico diferencial em psiquiatria clínica.		
ARAYA-QUINTANILLA 2017	Eficácia da suplementação de ácido graxo ômega-3 em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e meta-análise	Determinar se há evidências científicas da eficácia da suplementação de ômega-3 na melhoria da função cognitiva em pacientes com DA.	Realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos avaliando a suplementação de ômega-3 em pacientes com DA.	Não há evidência consistente para apoiar a eficácia da suplementação de ômega-3 na melhoria da função cognitiva em pacientes com DA a curto e médio prazo.
ALMEIDA 2016	ADOLEC-Acesso a medicamentos para a doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil	Teve como objetivo avaliar as barreiras de acesso ao tratamento da doença de Alzheimer com base em casos administrativos envolvendo inibidores da colinesterase.	A partir de dados de 165 casos selecionados aleatoriamente, o estudo abordou as seguintes dimensões de acesso: acessibilidade geográfica, acomodação, aceitabilidade, disponibilidade e acessibilidade.	Os procedimentos administrativos burocráticos e a dificuldade dos prescritores em seguir o CPTG dificultavam o acesso ao tratamento da doença de Alzheimer e impunham um pesado fardo aos bolsos dos pacientes
COSTA 2015	Aquisição de medicamentos	O estudo investigou a aquisição dos	Foram analisados os dados relativos a todas as	Conclui-se que ocorreu redução dos preços médios ponderados

	para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras	medicamentos utilizados no tratamento da DA a partir do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais, traçando um perfil evolutivo das quantidades adquiridas, gastos e preços praticados no período de 2008 a 2013.	apresentações adquiridas, inclusive as ausentes do PCDT.	corrigidos de todos os medicamentos, mesmo dos não presentes no PCDT.
ALMEIDA 2014	Distribuição espacial de óbitos por doença de Alzheimer no estado de São Paulo	O objetivo deste estudo foi identificar padrões de distribuição espacial da mortalidade por doença de Alzheimer no estado de São Paulo.	Os dados sobre a mortalidade por doença de Alzheimer no estado de São Paulo entre 2004 e 2009 foram obtidos do DATASUS (Departamento de Informática do Ministério da Saúde do Brasil)	As maiores densidades de óbitos por Alzheimer concentraram-se mais nas regiões norte e noroeste do estado de São Paulo. Foi possível identificar municípios que possuem intervenções prioritárias para redução das taxas de mortalidade por essa doença.
MOON, 2016	Doença de Alzheimer: diagnóstico precoce e tratamento	Tem como objetivo analisar medicamentos que podem ajudar a retardar o avanço da doença de Alzheimer	Teve como metodologia o estudo de vários medicamentos que atuam na doença de Alzheimer nos níveis leve, moderado e grave	A rivastigmina e a galantamina são os inibidores da colinesterase atualmente aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer leve, moderada e grave. No geral, os

				inibidores da colinesterase mostram efeitos benéficos na cognição, na atividade da vida diária.
ENGELHARDT 2005	Recomendações para o tratamento da doença de Alzheimer	Tem como objetivo recomendar sugestões sobre o tratamento da doença de Alzheimer	Foram elaborados grupos para acompanhamento e obtiveram ajuda da revisão bibliográfica	Pode ser concluído que são utilizados métodos farmacológicos e não farmacológicos para o tratamento da doença de Alzheimer e seus níveis.
ORESTES 2005	Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer	O presente artigo de revisão aborda as perspectivas atuais e futuras no tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.	Apresenta base em dados de pesquisas neurobiológicas, farmacológicas e clínicas, ilustrados pelos principais estudos controlados por placebo e por estudos recentes de metanálise.	Foram abordadas as diferentes modalidades da terapêutica antiamilóide, com destaque na imunoterapia da doença de Alzheimer.

Silva (2018) através de pesquisas bibliográficas investigou as contribuições da neuropsicologia para a reabilitação psicológica acarretada pela doença de Alzheimer e foi concluído que o processo retardou o avanço da doença. Isso acontece porque através dos procedimentos neuropsicológicos é realizado um mapeamento cerebral, para que aja estímulo direto da concentração, atenção e percepção do indivíduo. Trazendo desta maneira melhoras progressivas. Keuck (2017) em seus estudos verificou que existem diferenças no cérebro normal para o cérebro de uma pessoa com doença de Alzheimer, podendo ser observadas alterações no córtex cerebral. Esse fato se dá por causa da ação neurodegenerativa no cérebro e a atrofia dos neurônios, causada pela deposição das proteínas.

Araya (2017) investigou que para as alterações cognitivas acometidas pelo Alzheimer possuem melhoras significativas com o uso da suplementação de ômega 3 a curto e a médio prazo dependendo do avanço da doença. Isso acontece porque segundo estudos, o ômega 3 diminui significativamente os níveis de proteína beta amiloide. Almeida (2016) e Costa (2015) em suas pesquisas avaliam o sistema único de saúde para o tratamento do Alzheimer.

Almeida observou o uso de inibidores da colinesterase e as dificuldades ao acesso deste medicamento devido principalmente ao custo-benefício para o tratamento, que é alto (ALMEIDA, 2016). Costa, por sua vez, investigou a aquisição de medicamentos para o tratamento que possuem custos mais baratos (COSTA, 2015). Desta maneira, os estudos se completam ao ser apontado o alto custo do tratamento principal, relatados por Almeida, e as alternativas mais baratas relatadas por Costa, trazendo assim, uma conscientização sobre os custos e aquisições.

Moon (2016) analisou medicamentos que atuam em fases distintas do Alzheimer, como rivastigmina, galantamina, memantina e inibidores da colinesterase e foram aprovados como medicamentos que podem ajudar a curto prazo na doença de acordo com seu grau evolutivo. Os inibidores da acetilcolinesterase são utilizados para tratamento das fases leve e moderada da DA, por impedir a quebra de acetilcolina. Em contraponto, a memantina é utilizada para casos de moderado a grave, por regular a atividade do glutamato, que fica desregulado na fase II da DA.

Almeida (2014) analisou as diferentes taxas de mortalidades nas regiões norte e noroeste do estado de São Paulo e observou que alguns municípios possuem intervenções prioritárias para a redução dessa mortalidade. Engelhardt (2005) e Orestes (2005) recomendam um tratamento farmacológico que pode ter utilidade no

decorrer da progressão da doença, não apenas medidas temporárias para determinada as fases do Alzheimer. Explicitando desta maneira, a importância do tratamento e acompanhamento farmacoterapêutico da DA, onde os medicamentos evitam a progressão da doença dando uma maior longevidade para o indivíduo. Ademais, os autores referem-se a importância do diagnóstico precoce, que diminui em 70% a progressão acelerada da DA.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crônica, ou seja, ainda não existe cura para esta condição, apenas tratamentos que lentificam sua progressão. Desta maneira, é de suma importância o tratamento precoce e acompanhamento multidisciplinar para que o indivíduo acometido pela DA tenha uma melhor qualidade de vida e menos impactos neurológicos.

A farmacoterapia é direcionada de acordo com o estágio da doença, e deve ser acompanhada de forma multidisciplinar. Para casos mais leves, medicamentos como inibidores da acetilcolinesterase são utilizados, por causa da sua ação que impede a quebra da acetilcolina. Para casos intermediários ou graves, medicamentos como a memantina podem ser utilizados devido ao seu mecanismo com o glutamato que fica desregulado nesta fase da doença, gerando uma quebra da homeostase no sistema nervoso central, afetando a memória e a plasticidade sináptica.

Sendo assim, a adesão a farmacoterapia é um dos pontos chaves para uma melhor qualidade de vida do portador.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M.C., GOMES, C.M., & NASCIMENTO, L.F. **Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil.** São Paulo Medical Journal, 132, 199-204, 2014.

ALMEIDA-BRASIL, Celline Cardoso et al. **Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v. 32, 2016.

APOSTOLOVA, LG. **Alzheimer disease.** Continuum: Lifelong Learning in Neurology, v. 22, n. 2 Dementia, p. 419, 2016.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 **Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement.* 2016 Apr;12(4):459-509.

ARAÚJO, Eduardo Gomes de et al. **Uso de Rosmarinus officinalis na doença de alzheimer: uma revisão da bibliografia.** Trabalho de conclusão de curso, UFCE, Paraíba, 2021.

ARAYA-QUINTANILLA F, GUTIÉRREZ-ESPINOZA H, SÁNCHEZ-MONTOYA U, MUÑOZ-YAÑEZ MJ, BAEZA-VERGARA A, PETERSEN-YANJARÍ M, FERNÁNDEZ-LECAROS L. **Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis.** Neurologia (Engl Ed). 2020 Mar;

ARROZ, H.C. et al. **A proteína precursora amilóide-B funciona como um ligante GABA B R1a para modular a transmissão sináptica.** Ciência 363, eaao4827 (2019).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAZ). **A cada três segundos, um idoso é diagnosticado com algum tipo de demência no mundo.** Brasil; 2016
AREA-GOMEZ, E; SCHON, EA. **Alzheimer disease.** Sites de contato da Organelle , p. 149-156, 2017.

BARBOSA, Felipe Oliveira et al. **Doença de Alzheimer e o uso de memantina: Uma revisão da literatura.** Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 2, p. 2415-2425, 2020.

BEAR, MF, CONNORS BW, PARADISO MA. **Neurociência: desvendando o sistema nervoso.** 2a ed. Porto Alegre: artmed;2002

BERTAZONE, TMAI et al. **Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com Doença de Alzheimer.** Rev Rene, v. 17, n. 1, p. 144-153, 2016.

BRASIL (BR). **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME. Brasília: Ministério da Saúde; p. 15-219, 2017.

CHAVES, JC et al. **Tratamento farmacológico e assistência psicológica na Doença de Alzheimer.** Revista Saúde em Foco, 2018.

COSTA, R. D. F.; CASTRO, C. G. S.; SILVA, R. M.; MAIA, A. A.; RAMOS, M. C. B.; CAETANO, R. **Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013.** Ciência & Saúde Coletiva, 20(12):3827-3838, 2015.

DOWEY, D. **Farmacológico gestão da doença Alzheimer.** Journal of neuroscience nursing. V. 40, n,1,p.55-59,2008.

E. SHOKRI-KOJORI ET AL., **β -amilóide acumulada no cérebro humano após uma noite de privação do sono.** Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 115, 4483–4488 (2018).

ESHER, A.; COUTINHO, T. **Uso racional de medicamentos, pharmaceuticalização e usos do metilfenidato.** Ciência & Saúde Coletiva, 22(8):2571-2580, 2017.

ESPIRITO-SANTO, H; DANIEL. **Trajetos do Envelhecimento Perspectivas Teóricas e Empíricas**. Coimbra: imprensa universidade de Coimbra, 2019. 395p.

ENGELHARDT E, BRUCKI SM, CAVALCANTI JL, FORLENZA OV, LAKS J, VALE FA; **Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia** [Treatment of Alzheimer's disease: recommendation sandsuggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. Arq Neuropsiquiatr. 2005

FRANK, C. (2017). **A patient's experience in dementia care: using the "lived experience" to improve care**. Canadian Family Physician Le Médecin de Famille Canadien, 63, 22-26.

FAGUNDES, A.; LIMA, J. L.; ANDRADE, G. B.; YASIN, J. C. M.; GUTIERRES, E. D.; PELZER, M. T. **Políticas públicas para os idosos portadores do mal de Alzheimer**. Cuidado é Fundamental Online, 11(1): 237-240, jan/mar, 2019.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; DAVIS, R. A. H.; REY, N. A. **A doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de trabalho**. Química Nova, vol.39 no.1 São Paulo Jan, 2016.

FARIAS, Bianca Xavier de. **Donepezila previne inibição do metabolismo energético cerebral sem alterar parâmetros comportamentais em modelo animal de obesidade**. Trabalho de conclusão de curso Nutrição-Tubarão, 2018.

FORCHETTI, C. M. **Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: implications of recent pharmacologic studies**. PrimCare Companion J Clin Psychiatry, v. 7, n.4, p. 155-161, 2005.

FREIRE, Fábio Rios. **Estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado da ação da rivastigmina no desempenho cognitivo de pacientes crônicos pós traumatismo crânio encefálico**. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2018. doi:10.11606/D.5.2019.tde-03012019-102115. Acesso em: 2021-10-21.

GALLUCCI NJ, TAMELINI, MG E FORLENZA, OV. **Diagnóstico diferencial das demências**. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [online]. 2005, v. 32, n. 3 [Acessado 16 Outubro 2021] , pp. 119-130.

GARCIDUEÑAS, ALC; DUYCKAERTS. **Alzheimer disease**. Handbook of Clinical Neurology, Volume 145, Pg 325-337.2018.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Doença de alzheimer: características populacionais**.2019.

ILHA, S et al. **Doença de alzheimer na pessoa idosa/família: dificuldades vivenciadas e estratégias de cuidado**. Escola Anna Nery, v. 20, p. 138-146, 2016.

JAGUST, W. **Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease**. Nature Reviews Neuroscience, v. 19, n. 11, p. 687-700, 2018.

KEUCK, L. **'Slicing the cortex to study mental illness: Alois Alzheimer's pictures of equivalence'**. In: Progress in Brain Research, vol. 233, 2017, p. 25-51.

KIM, Sin-Eun et al. **In Vitro Metabolism of Donepezil in Liver Microsomes Using Non-Targeted Metabolomics**. Pharmaceutics, v. 13, n. 7, p. 936, 2021.

LONG, JM.; HOLTZMAN, DM. **Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies**. Cell, v. 179, n. 2, p. 312-339, 2019.

M. L. GOSZTYLA, H.M. BROTHERS, S. R. ROBINSON, **Alzheimer amilóide- β é um peptídeo antimicrobiano: Uma revisão das evidências.** J. Alzheimers Dis. 62, 1495–1506 (2018)

MATTSSON, N et al. **Plasma tau na doença de Alzheimer.** Neurology, v. 87, n. 17, pág. 1827-1835, 2016.

MENDEZ, MF. **Early-onset Alzheimer disease.** Neurologic clinics, v. 35, n. 2, p. 263-281, 2017.

MENDEZ, MF. **Early-onset Alzheimer disease and its variants.** Continuum (Minneapolis, Minn.), v. 25, n. 1, p. 34, 2019.

MORAIS, Douglas Costa et al. **Bioequivalência entre duas formulações de bromidrato de galantamina.** Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 5, p. 11473-11483, 2020.

MORLEY, John E.; FARR, Susan A.; NGUYEN, Andrew D. **Alzheimer disease.** Clinics in geriatric medicine, v. 34, n. 4, p. 591-601, 2018.

NASCIMENTO SILVA, Ligia et al. **A utilização da memantina no tratamento da doença de alzheimer.** Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2020.

OLIVEIRA, Ione Ayala Gualandi de et al. **Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 22, 2019.

OLIVEIRA, Karen Jennifer Borges André et al. **Psicofármacos paliativos na doença de alzheimer.** RevistaSaúdeemFoco – Edição nº 10 – Ano: 2018

OMRANIFARD, Victoria et al. **Efecto de la terapia adyuvante con memantine en el control de los síntomas positivos, negativos y depresivos de la esquizofrenia:**

studio aleatorizado, doble ciego y controlado. Actas Espanolas de Psiquiatria, v. 45, n. 3, 2017.

ORESTES V. FORLENZA. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.** Rev. Psiq. Clín. 32 (3); 137-148, 2005

QIU, Haihua et al. **Donepezil Ameliorates Pulmonary Arterial Hypertension by Inhibiting M2-Macrophage Activation.** Frontiers in cardiovascular medicine, v. 8, p. 154, 2021.

ROSENBERG, RN. et al. **Genômica da doença de Alzheimer: uma revisão.** JAMA neurology , v. 73, n. 7, pág. 867-874, 2016.

SANTOS, Gabriella Sousa dos. **Estratégias para otimização da produção de galantamina em espécies da família Amaryllidaceae pela técnica da cultura de tecidos de plantas: umarevisão.** 37 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

SCHÖWE, NM. **Avaliação de mecanismos de prevenção e tratamento com microdose de lítio e associação com rivastigmine em modelo de neurodegeneração por infusão crônica de b-amiloide.** Tese (Doutorado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, University of São Paulo, São Paulo, 2018.. Acesso em: 2021-10-21.

SELKOE, DJ. **Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach.** Nature Reviews Neurology, v. 15, n. 7, p. 365-366, 2019.

SIANCAS, Elías Ernesto Aguirre. **La función del hipocampo en el procesamiento de la memoria y sudeterioro durante el envejecimiento.** Revista Mexicana de Neurociencia, v. 16, n. 4, p. 21-30, 2016.

SILVA, L. B.; SOUZA, M. F. S. **Os transtornos neuropsicológicos e cognitivos da doença de Alzheimer: A psicoterapia e a reabilitação neuropsicológica como**

tratamentos alternativos. Pretextos - Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas, v. 3, n. 5, jan./jun, 2018.

SEQUEIRA, JA. **Tratamento da Doença de Alzheimer: na atualidade e no futuro. 2020.** Tese de Doutorado.2020

SILVA, L. B.; SOUZA, M. F. S. DE. **Os transtornos neuropsicológicos e cognitivos da doença de alzheimer: a psicoterapia e a reabilitação neuropsicológica como tratamentos alternativos.** Pretextos - Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas, v. 3, n. 5, p. 466-484, 7 mar. 2018.

SILVENTE, Lúdia Blanco. **A relação risco-benefício do tratamento medicamentoso para a doença de Alzheimer .** 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Girona.

SOUZA, E; SILVA, JN. **Alzheimer: diagnóstico e tratamento.** TCC (Bacharel em farmácia).FAEMA. pg 37. 2019.

VAN CC; VAN BC. & SLEEGERS, K. **The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implication sand perspectives.** Genet Med 18, 421–430 (2016).

VÁZQUEZ-PEÑA, Arellys et al. **Cloridrato de memantina Intermedio 1-Bromo-3, 5-Dimethyladamantane** 941-37-7. Revista Ciencias Técnicas Agropecuarias, v. 29, n. 4, 2020.

VERGARA SERRANO, Á. **Galantamina y enfermedad del Alzheimer.** (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. (2017).

XIMENES, M.A.(2014, jun.-jul.-ago.).**Doença de Alzheimer: o cuidado no diagnóstico. Revista Portal de Divulgação, 41(Ano IV).** Disponível em: www.portaldoenvelhecimento.org.br/revista.Zanini, R.S. (2010). Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. Revista Neurociência,18(2),220-226.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **World report on ageing and health.** 2015.

WAJMAN, J.R.; SCHULTZ, R. R.; MARIN, S. M. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. **Correlation and adaptation among functional and cognitive instruments for staging and monitoring Alzheimer's disease in advanced stages.** Revista de Psiquiatria Clínica, 41(1):5-8, 2014

ZDAROVA KARASOVA, Jana et al. **The New Acetylcholinesterase Inhibitors PC-37 and PC-48 (7-Methoxytacrine-Donepezil-Like Compounds): Characterization of Their Metabolites in Human Liver Microsomes,** Pharmacokinetics and In Vivo Formation of the Major Metabolites in Rats. Basic & clinical pharmacology & toxicology, v. 122, n. 4, p. 373-382, 2018.