

DOENÇA DE ALZHEIMER: OS DESAFIOS DO CUIDADO

ALZHEIMER'S DISEASE: THE CHALLENGES OF CARING

João Vitor G. S. Ferreira¹✉; Ana Paula V. S. Esteves².

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, ²Docente Doutora do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva mais comum relacionada à idade que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. O tratamento da doença visa lentificar a sua progressão, sendo multidisciplinar e possui como primeira linha farmacológica os inibidores da acetilcolinesterase (AChE). **Objetivos:** Compreender o tratamento farmacológico com inibidores da AChE na DA. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura sem metanálise elaborada pela estratégia PICO que buscou evidências nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS através da análise dos estudos completos publicados nos últimos cinco anos em inglês ou português com o booleano “AND” para chaveamento dos descritores ou seus sinônimos. **Resultados:** As evidências presentes nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) analisados sugerem que a terapia com Donepezila, Rivastigmina e Galantamina de forma isolada cursa com melhora clínica geral dos pacientes com DA, principalmente aqueles com doença leve a moderada. **Conclusões:** A presente revisão forneceu uma visão geral sobre a DA e o seu principal tratamento farmacológico, os inibidores da AChE. Esses fármacos não curam a doença, mas são recomendados para limitar a neurodegeneração nos pacientes diagnosticados, conseguindo em partes serem bem-sucedidos em suas funções. Dessa forma, podemos concluir que há a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos que abrangem a característica multifatorial da DA e que levem a menos efeitos adversos.

Descritores: Doença de Alzheimer; Tratamento; Inibidores da acetilcolinesterase; Donepezila; Galantamina; Rivastigmina

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is a of the most common progressive neurodegenerative pathologies related to age. That is manifested by cognitive and memory deterioration, impairment of daily activities and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes. The treatment of this disease aims to slow down its progression, being multidisciplinary and having acetylcholinesterase inhibitors as the primary pharmacological line. **Objectives:** To understand the pharmacological treatment with acetylcholinesterase (AChE) inhibitors in AD. **Methods:** This is a systematic review of the literature without meta-analysis developed by the PICO strategy that searched for evidence in the Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO and BVS databases through the analysis of the complete studies published in the last five years in English or Portuguese with the boolean "AND" for switching descriptors or their synonyms. **Results:** Evidence from the randomized controlled trials (RCTs) analyzed suggests that therapy with Donepezil, Rivastigmine and Galantamine in isolation leads to general clinical improvement in patients with AD, especially those with mild to moderate disease. **Conclusions:** The present review provided an overview of AD and its main pharmacological treatment, AChE inhibitors. These drugs do not

cure the disease, but are recommended to limit neurodegeneration in diagnosed patients, in part being successful in their functions. Thus, we can conclude that there is a need to develop new drugs that cover the multifactorial characteristic of AD and that lead to less adverse effects.

Keywords: Alzheimer's disease; Treatment; Acetylcholinesterase inhibitors; Donepezil; Galantamine; Rivastigmine

INTRODUÇÃO

A DA foi descrita em 1906 pelo médico psiquiatra e neurofisiologista alemão, Alois Alzheimer, quando publicou em um Congresso, o estudo de caso de uma paciente de 51 anos, denominada Auguste Deter.¹ Esta paciente foi internada no Hospital Psiquiátrico de Frankfurt, onde Alois trabalhava.¹ O marido de Auguste queixou-se ao médico que ela tinha comportamentos estranhos, andava descuidada com a casa, vivia irritada e que lhe fazia constantes acusações a respeito de sua fidelidade como esposo, sem ter qualquer motivo para tanto.¹

Após quatro anos, Auguste faleceu e Alois pode estudar seu cérebro tendo encontrado atrofia generalizada de células em seu córtex cerebral.¹ Descreveu que as células que se mostravam alteradas formavam emaranhados neurofibrilares e placas senis, que destruíam neurônios e reduziam as conexões sinápticas.¹ Logo em seguida, Emil Kraepelin, chefe de Alois, adiantou-se em batizar a doença de "Doença de Alzheimer".¹

A DA é uma patologia neurodegenerativa progressiva mais comum relacionada à idade que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento das atividades cotidianas e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.^{2, 3} A principal característica clínica e primeira evidência desta patologia é a deficiência de memória recente, seguida da deterioração de outras funções cognitivas de acordo com o avanço da doença.⁴

A DA não tem cura e sua causa ainda não é bem conhecida, sendo que há apenas teorias fisiopatológicas para esclarecimento de seu desenvolvimento.^{2, 4} Sabe-se, no entanto, que há fatores de risco bem estabelecidos, como idade e

história familiar da doença, no qual o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados.^{3, 5}

Uma das teorias fisiopatológicas da DA é conhecida como teoria colinérgica que se baseia na redução da produção de acetilcolina por morte de neurônios colinérgicos.⁶ Assim, o tratamento farmacológico se estrutura na inibição da enzima AChE, responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica.⁷ Os principais fármacos dessa classe são Donepezil, Rivastigmina e Galantamina.⁷

A partir disso, este trabalho visa, essencialmente analisar a eficácia dos três principais inibidores da enzima AChE de forma isolada em cada um dos grupos de sintomas da doença e seus respectivos efeitos adversos. Além disso, discutir de maneira geral a apresentação da DA em seu âmbito epidemiológico, fisiopatológico, clínico e diagnóstico.

OBJETIVOS:

Objetivo primário:

Entender o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e esclarecer sua sintomatologia, diagnóstico e tratamento; compreender o tratamento farmacológico com inibidores da AChE na DA.

Objetivos secundários:

Interpretar as evidências encontradas sobre as atuais possibilidades terapêuticas para o tratamento da DA; Valorizar os efeitos benéficos dos fármacos perante a evolução do paciente com DA.

MÉTODOS

Este trabalho procurou desenvolver uma revisão integrativa da literatura, que se caracterizou através da busca de artigos em plataformas de pesquisa e revistas eletrônicas.

Após essa identificação de elementos da pesquisa foram definidos os termos relacionados de cada um dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença de Alzheimer, tratamento, inibidores da acetilcolinesterase, Donepezila, Rivastigmina e Galantamina; e os sinônimos em inglês: Alzheimer's disease; Treatment; Acetylcholinesterase inhibitors; Donepezila; Galantamina; Rivastigmina. A busca de

evidências foi feita nas bases de dados Cochrane, PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO e BVS mediante chaveamento dos termos com o operador booleano "AND". O Quadro 1 organiza o chaveamento que encontrou a maior quantidade de artigos para análise. Para esse fim, foram utilizadas as seguintes plataformas: PUBMED, SCIELO, LILACS e BVS.

Quadro 1: Amostra de Artigos.

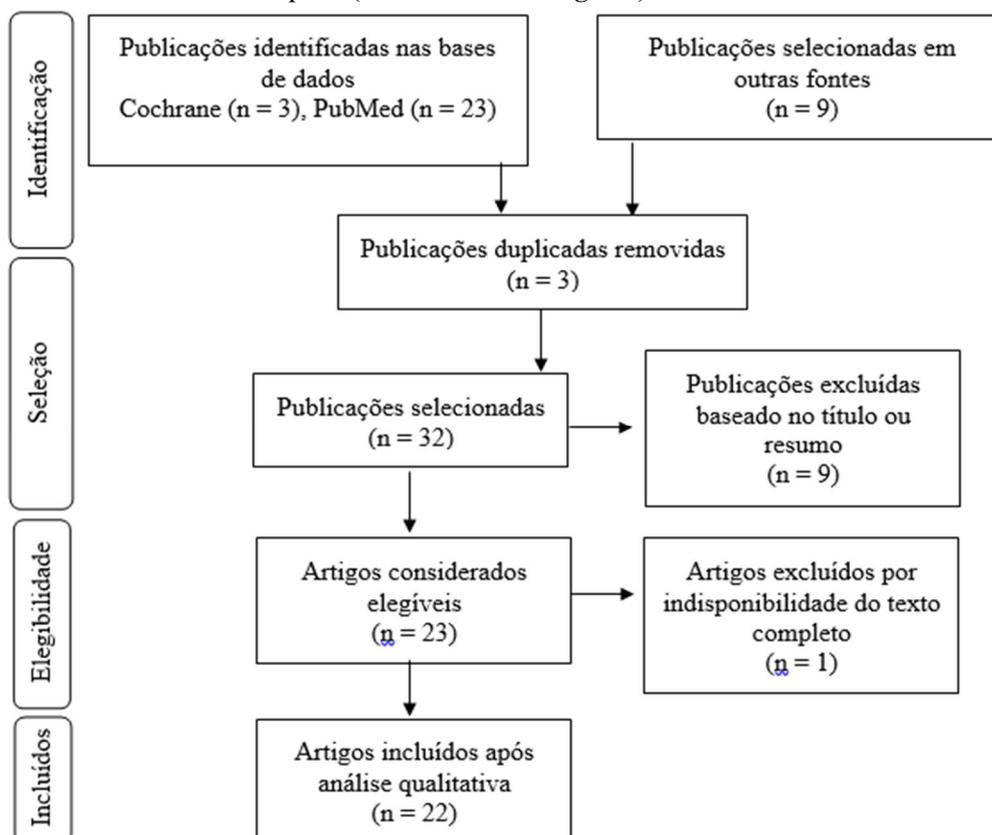
Chaveamento: Doença de Alzheimer "AND" Rivastigmina "AND" Galantamina "AND" Donepezila						
Base de Dados	Cochrane	PubMed	EBSCOhost	LILACS	SciELO	BBVS
Total de Artigos	3	9	3	3	1	33

Fonte: elaborado pelo autor.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão (ensaios clínicos randomizados [ECR] publicados nos últimos 5 anos em idioma inglês ou português) e critérios de exclusão (publicações não condizentes com o questionamento do estudo) que nortearam a seleção da amostra ao revelar artigos científicos que abordassem o tema da revisão. A **Figura 1** organiza o protocolo de busca utilizado.

Demonstramos a partir do protocolo PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 35 estudos foram encontrados e destes, 22 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão por discutir sobre tratamento multidisciplinar, ou outras questões sem interesse para a revisão.

Figura 1: Protocolo de Pesquisa (*PRISMA FlowDiagram*).



Fonte: elaborado pelo autor.

O quadro 1 abaixo expõe os artigos onde são demonstrados os estudos que apontam os resultados utilizados e foram caracterizadas segundo os itens: título do

artigo, periódico, ano de publicação, autor e categoria. As categorias serão explicadas e discutidas no tópico a seguir.

Quadro 1: Estudos selecionados

Título do artigo	Periódico	Ano	Autor	Categoria
“Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer”	Portaria SAS/MS 1.298	2002	Ministério da Saúde e Secretaria de Atenção à Saúde	1A
“Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance”	Acta Neurologica Scandinavica 131.5	2015	Lee J-H, et al	1A

RESULTADOS

Os três estudos selecionados e apresentados a seguir nos resultados tinham como critérios de inclusão, dentre outros, a participação de pacientes que tiveram o diagnóstico de Doença de Alzheimer no início do estudo e para todas as análises foi considerada significância estatística o $P < 0,05$. Os desfechos de interesse para esta revisão foram listados nos resultados no **Quadros 3** e apresentam o impacto nos pacientes das terapias com Donepezila, Rivastigmina e Galantamina como monoterapia.

Quadro 3: Análise da intervenção com Donepezila isolada e Galantamina isolada em relação a alguns desfechos:

Desfecho	Donepezila	Galantamina
Melhora clínica geral	$P = 0.009$	$P = 0.01$
Melhora da função cognitiva	$P < 0.001$	$P < 0.00001$
Melhora da função não-cognitiva	X	X

Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal

que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.³

Nos Estados Unidos, em 2016, houve uma prevalência estimada de 5,4 milhões de indivíduos com DA, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais.⁹ No Brasil, em 2004, a prevalência de demência na população com mais de 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos.^{3,9}

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar, mas também podem ser incluídos diabetes, hipertensão, dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica, tabagismo, raça afro-americana e hispânica, síndrome de Down e principalmente, polimorfismos no gene da apolipoproteína E.^{1,3,5,9}

A etiologia da DA não é totalmente esclarecida, com exceção de casos familiares nos quais se encontram quadros de mutação genética.⁴ A doença pode estar relacionada com a atrofia do hipocampo, responsável pela transferência da memória de curto prazo para a memória de longo prazo.³

A acetilcolina (ACH) é um neurotransmissor importante que se forma nos

neurônios colinérgicos a partir de dois precursores, a colina e a acetilcoenzima A.⁴ No Alzheimer, a neurotransmissão colinérgica é perturbada, provocando uma alteração na memória devida à diminuição dos neurotransmissões ach, particularmente na memória de curto prazo, que é o principal sintoma da doença.⁴

Em decorrência de algum fator neurotóxico pode haver uma exacerbação de expressão da proteína precursora de amilóide (PPA) pelas células, quando existe a presença de estresse, levando a uma sobrecarga do peptídeo β -amilóide, o que agrava a doença.^{4,9,10,11} O que é bem estabelecido, é que esses processos culminam com a disfunção sináptica, subsequente morte neuronal, que traduzem do ponto de vista macroscópico uma significativa atrofia cerebral.^{4,9,10,11}

Na DA há morte dos neurônios colinérgicos e hipocampais responsáveis pelas funções de aprendizado, memória, raciocínio, comportamento e controle emocional.⁹ Essas alterações caracterizam-se por atrofia acentuada do córtex cerebral e perda dos neurônios corticais e subcorticais.⁹

A redução de massa encefálica, presença de emaranhados neurofibrilares (ENF) e placas neuríticas (PN) são condições necessárias para caracterização da DA.⁹ Os ENF intracelulares consistem em filamentos helicoidais pareados, formados a partir da proteína tau, que é uma proteína citosólica, encontrada predominantemente em neurônios, onde sua função principal é manter a estabilidade e montagem dos microtúbulos presentes nos esqueletos dos axônios, sendo que a hiperfosforilação da tau leva a perda de estabilidade e rompimento desses microtúbulos além de resultar na formação dos ENF.⁹ Já as PN, também chamadas de placas amilóides ou senis, localizadas no espaço extracelular, consistem de um agregado de pequenos filamentos denominados de peptídeos β -amilóide.⁹ A deposição de $A\beta$ interneuronal pode iniciar o processo de formação das placas amilóides.⁹

A base anatômica da deficiência colinérgica é a atrofia e a degeneração dos

neurônios colinérgicos subcorticais que fornecem inervação colinérgica para todo o córtex cerebral. Este neurotransmissor é especialmente importante, pois é o maior responsável pela formação da memória e do aprendizado.^{1,5,9} Além disso, nesta patologia há destruição não apenas dos neurônios colinérgicos, mas também das células corticais e hipocampais que recebem estímulos colinérgicos.⁹

Os primeiros sintomas da DA aparecem usualmente após os 65 anos de idade.⁹ Nos estágios iniciais o paciente demonstra dificuldade em pensar com clareza, tende a cometer lapsos e se confundir facilmente, observa-se tendência ao esquecimento de fatos recentes e dificuldade para registrar novas informações.⁹ À medida que a doença progride o paciente passa a ter dificuldades para desempenhar tarefas mais simples, como se vestir, cuidar da sua própria higiene, e alimentar-se.⁹ Na doença mais avançada, o paciente acaba de perder a capacidade de viver de modo independente, e o quadro se agrava quando o paciente desenvolve sintomas psicóticos ou alterações comportamentais.⁹

Os sintomas podem ser classificados em três classes: Cognitivos, não-cognitivos e funcionais. Cognitivo significa a perda de memória, afasia, apraxia, agnosia, desorientação (déficit na percepção de tempo, incapacidade de reconhecer pessoas conhecidas) e déficit na função executiva.⁹ Os não-cognitivos têm como sintomas a depressão, sintomas psicóticos (alucinações), distúrbios comportamentais (agressão verbal e física, hiperatividade motora, atividades repetitivas).⁹ Os funcionais, por sua vez, estão relacionados com a incapacidade de cuidar de si mesmo.⁹

O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA)*, endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN).⁵ Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em

atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.⁵

O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador); avaliação clínica, incluindo a escala de avaliação clínica da demência (CDR); rastreio cognitivo, com testes cognitivos como o Mini-Exame do Estado mental (MEEM); exames laboratoriais, como hemograma, eletrólitos, glicemia, uréia, creatinina, TSH, alanino-aminotransferase (ALT/TGO), vitamina B12, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos); e imagem cerebral por tomografia computadorizada (TC) sem contraste e ressonância magnética (RM).⁵

Os principais diagnósticos diferenciais da DA são a depressão, que é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada; deficiência da vitamina B12, que é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação; e o hipotireoidismo, também deve ser pesquisado nos pacientes idosos.⁵

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia), com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência. Porém, na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.⁵

O tratamento da DA devem ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.³ Serão incluídos no Protocolo de tratamento pacientes que preencherem todos os seguintes critérios: Diagnóstico de DA provável; MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade; Escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada); e TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças freqüentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: Hemograma (anemia, sangramento por

plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, uréia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para sífilis (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.³

Serão excluídos do Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes condições: Identificação de incapacidade de adesão ao tratamento; Evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada; Insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.³

O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com o mínimo de efeitos adversos.³

Como já é bem estabelecido o declínio da Ach na patogênese da DA, o tratamento farmacológico se baseia no aumento da sua secreção ou no prolongamento da sua meia-vida na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. Estes efeitos são obtidos por meio de fármacos que inibem a ação da enzima que degrada a Ach, a AChE.³

Os inibidores da AChE, que retardam a degradação da Ach naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo na DA.³ Para serem úteis, tais fármacos devem cruzar a barreira hematoencefálica; para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro.³ Os principais fármacos dessa classe são Tacrina, Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, sendo que atualmente, a Tacrina não é muito usada por estar relacionada à hepatotoxicidade.³ A eficácia desses fármacos é limitada e demonstraram vários efeitos adversos associados à dose, principalmente em doses mais altas.⁶

Neste trabalho, foram analisados o risco-benefício da utilização da Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, no tratamento da DA, que são os fármacos de primeira-linha de tratamento.

A Donezepila foi aprovada para o tratamento da DA leve e moderada em 1996.^{6, 12} Atua no nível dos neurotransmissores, inibindo a ação da AChE, mas também à nível molecular e células em quase todas as etapas envolvidas na patogênese da DA, incluindo a inibição de vários aspectos da excitotoxicidade induzida pelo glutamato, redução da expressão precoce de citocinas inflamatórias, indução de uma isoforma neuroprotetora da AChE e redução dos efeitos induzidos pelo estresse oxidativo.^{6, 12}

A dose usualmente prescrita do fármaco é 5-10mg/dia, sendo que pode aumentar com tolerância do paciente e falta de melhora clínica.^{12, 13} A dose de 10mg/dia foi a que apresentou melhor risco-benefício em pacientes com DA leve a moderada, e a dose de 23mg/dia foi a que apresentou maior melhora clínica, mas também maiores efeitos adversos em pacientes com DA grave.^{12, 13}

A Donezepila, na dose de 10mg/dia, é capaz de melhorar a função cognitiva e sintomas funcionais, sem evidências de melhora nos sintomas não-cognitivos.^{12, 14} É um fármaco que apresenta certos efeitos adversos dose-dependentes, como insônia, náusea, bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo Q-T, alteração da função hepática, agitação, hiporexia, diarreia, câibras musculares e fraqueza muscular.^{6, 12, 13, 15}

A Rivastigmina foi aprovada para o tratamento da DA leve e moderada em 2000.^{6, 16} O mecanismo de ação não é bem explicado, mas atua farmacologicamente no aumento da função colinérgica, inibindo a AChE e a butirilcolinesterase (BChE), que também age, com papel diminuído, na degradação da ach.^{6, 16}

A Rivastigmina, na dose de 6-12mg/dia, melhorou a função cognitiva e sintomas funcionais dos pacientes com DA leve a moderada.^{16, 17} Possui efeitos adversos importantes, como cólica estomacal, perda de peso, diarreia, hiporexia, náuseas e vômitos.^{6, 16}

A Galantamina foi aprovada para o tratamento da DA em 2001.⁶ É um alcalóide presente em muitas plantas, como os bulbos de narciso.⁷ Tem sido usada como medicamento há décadas em regiões da Europa Oriental e Rússia,

sendo que foi demonstrado que se liga a receptores colinérgicos nicotínicos.⁶

É um inibidor seletivo da AChE que atua por inibição do metabolismo da ach nas fendas pós-sinápticas no sistema nervoso central, aumentando a neurotransmissão colinérgica, sendo assim capaz e eficaz no tratamento dos sintomas cognitivos da DA.^{6, 18} Possui apresentação como cápsula de liberação prolongada de 8, 16 e 24mg.⁴ A dose usualmente prescrita é 8mg/dia por via oral.³

A Galantamina, na dose de 8mg/dia aliada a sua dose de manutenção, 16mg/dia, observa-se discreta melhora clínica geral do paciente, função cognitiva e sintomas funcionais.^{6, 18, 19, 20, 21, 22} E assim como os outros fármacos analisados no trabalho, não houve evidências de melhora dos sintomas não-cognitivos.^{6, 18, 19, 20, 21, 22}

Os efeitos colaterais incluem convulsões, fadiga, sonhos vívidos, ansiedade, inquietação, visão turva, boca seca, prurido, bradicardia, bloqueio atrioventricular, retenção urinária, sangramento gastrointestinal, reações de hipersensibilidade, tonturas, náuseas intensas, cólicas estomacais, vômitos, dispnéia, confusão, fraqueza muscular e lacrimejamento ocular.^{6, 18}

CONCLUSÕES

A presente revisão forneceu uma visão geral sobre a DA e o seu principal tratamento farmacológico, os inibidores da AChE. Esses fármacos não curam a doença, mas são recomendados para limitar a neurodegeneração nos pacientes diagnosticados.

Os inibidores da AChE não são capazes de parar completamente a progressão da DA e vários fármacos de alvo único que chegaram a ensaios clínicos não foram capazes de tratar efetivamente a DA. Além disso, todos os fármacos apresentados no trabalho, causam vários efeitos adversos capazes de levar ao abandono do tratamento.

É importante ressaltar que os sintomas que mais são alterados de forma positiva na DA pelos inibidores da AChE são os cognitivos pois são dependentes do nível de ach no sistema nervoso central. O grande motivo pelo qual os sintomas não-cognitivos praticamente não respondem a

esses fármacos é que estes podem ter um substrato psiquiátrico, independente do nível de ach e da ação dos inibidores da AChE.

Em relação ao uso do fármaco Rivastigmina de forma isolada em pacientes com DA não foram encontrados dados que demonstram a melhora clínica geral e da função cognitiva. Além disso, quanto aos sintomas funcionais também não foram encontrados dados que demonstram que o uso de maneira isolada dos três inibidores da AChE em paciente com DA seja benéfico e eficaz. Dessa forma, estes dois pontos foram limitações do trabalho.

Portanto, é necessário desenvolver novos agentes farmacológicos com diferentes estruturas e mecanismos de ação, capazes de atingir todos os sintomas da doença.

REFERÊNCIAS

1. www.institutoalzheimerbrasil.org.br. [acesso em 20/05/2020]
2. Sereniki A, Vital MABF. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features." *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 30.1 (2008): 0-0
3. Brasil. Clínicos, Protocolos, and Diretrizes Terapêuticas. "Doença de Alzheimer." Portaria SAS/MS 1.298 (2002).
4. Ferreira, DC, Catelan-Mainardes SC. "Doença de Alzheimer: Como identificar, prevenir e tratar." VIII EPCC – Anais Do Encontro Internacional de produção científica CESUMAR (2013)
5. Brasil. de Alzheimer, Terapêuticas da Doença. "Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria conjunta N° 13, de 28 de Novembro de 2017."
6. Sharma K. "Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics." *Molecular medicine reports* 20.2 (2019): 1479-1487.
7. Sang Z, et al. "Apigenin-rivastigmine hybrids as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease." *European Journal of Medicinal Chemistry* 187 (2020): 111958.
8. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2007. Vol. 15. N° 3. P. 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf.
9. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Alzheimer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [acesso em 02/06/2020]
10. da Silva LR, R., et al. "Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil." *Brazilian Journal of Psychiatry* 41.3 (2019): 218-224.
11. Costa RDF, et al. "Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013." *Ciência & Saúde Coletiva* 20 (2015): 3827-3838.
12. Lee J-H, et al. "Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance." *Acta Neurologica Scandinavica* 131.5 (2015): 259-267.
13. Adlimoghaddam A, et al. "A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease." *CNS neuroscience & therapeutics* 24.10 (2018): 876-888.
14. Birks JS, Richard JH. "Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease." *Cochrane Database of systematic reviews* 6 (2018).
15. Zhang N, Gordon ML. "Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients." *Clinical interventions in aging* 13 (2018): 1963.
16. Santos GAA, et al. "Influence of Rivastigmine transdermal on butyrylcholinesterase levels in patients with Alzheimer's disease." *Dementia & neuropsychologia* 5.4 (2011): 332-336.
17. Birks JS, Evans JG. "Rivastigmine for Alzheimer's disease." *Cochrane Database of systematic reviews* 4 (2015).
18. Toublet FX, et al. "Inhibiting Acetylcholinesterase to Activate Pleiotropic Prodrugs with Therapeutic Interest in

Alzheimer's Disease." *Molecules* 24.15 (2019): 2786.

19. Li Y, et al. "Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2015).

20. Giacconi, R., et al. "Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease influence zinc and copper homeostasis." *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 55 (2019): 58-63.

21. Galantamine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

22. Joseph E, et al. "Neuroprotective Effects of Apocynin and Galantamine During the Chronic Administration of Scopolamine in an Alzheimer's Disease Model." *Journal of Molecular Neuroscience* 70.2 (2020): 180-193.