

DONEPEZIL NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER*

NELIANE DUARTE DE SOUZA, CRISTIANE RODRIGUES DA SILVA, VINICIUS BARRETO DA SILVA

Resumo: a Doença de Alzheimer é uma neuropatologia irreversível caracterizada por distúrbios cognitivos e degenerações neuronais. O donepezil, um inibidor reversível da acetilcolinesterase de ação central, é o fármaco de escolha utilizado no tratamento de pacientes acometidos pela doença de Alzheimer leve e moderada, uma vez que apresenta boa tolerabilidade, poucas interações medicamentosas e efeitos adversos brandos e transitórios.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Inibidores da acetilcolinesterase. Donepezil.

A Doença de Alzheimer é uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento por meio do estabelecimento de déficits cognitivos. Os dados epidemiológicos (Tabela 1) evidenciam que a Doença de Alzheimer gera um impacto global representativo, sobretudo em indivíduos com idade superior a 70 anos (APRAHAMIAN et al., 2009; DIAS et al., 2013; JUNIOR et al., 2014; ZIDAN et al., 2012). Em alguns países os gastos com farmacoterapia e custos pessoais com portadores de demência ultrapassam a cifra de 25 bilhões de dólares anuais (DIAS et al., 2013).

Tabela 1: Estimativas da prevalência para a Doença de Alzheimer no Brasil e no mundo de acordo com a idade

Idade	Prevalência Mundial	Prevalência no Brasil
Entre 60 e 64 anos	-	0,7%
Entre 65 e 69 anos	1,5%	-
Entre 70 e 79 anos	-	5,6%
Acima dos 85 anos	-	38%
Acima dos 90 anos	39%	-

A Doença de Alzheimer causa muitas mudanças no cotidiano das famílias, trazendo, conseqüentemente, abalos e desgastes emocionais a todos, caracterizando-se como uma doença de acometimento familiar (FREITAS et al., 2008). Os sintomas comportamentais e psicológicos são os principais causadores dos altos níveis de estresse adquiridos pelos cuidadores de pacientes acometidos pela doença (FONSECA et al., 2008). Uma vez que, em geral, os cuidadores são parentes próximos dos pacientes, a qualidade de vida de ambas as partes costuma ser afetada de forma negativa devido à difícil tarefa de convivência (PAULA et al., 2008; CRUZ et al., 2008).

Clinicamente, o sintoma inicial mais notável na Doença de Alzheimer é o comprometimento da memória recente (CRUZ et al., 2008). Diversos sintomas paralelos costumam, também, associar-se à doença, incluindo o humor depressivo, a diminuição de prazer aos contatos sociais ou usuais, o isolamento ou retraimento social, alterações de apetite e do ciclo vigília-sono, alterações psicomotoras, irritabilidade, fadiga, sentimentos de inutilidade, desesperança ou culpa excessiva e inapropriada e pensamentos recorrentes de morte (VITAL et al., 2010).

Os inibidores da acetilcolinesterase são os principais fármacos empregados no tratamento específico da Doença de Alzheimer (FORLENZA, 2005; GIACOBINI, 2004; SUGIMOTO, 2008). O donepezil é um inibidor reversível da acetilcolinesterase, correspondendo ao segundo fármaco aprovado nos Estados Unidos, no ano de 1997, para o tratamento da Doença de Alzheimer. Donepezil costuma ser o fármaco de escolha por apresentar efeitos benéficos sobre a cognição dos pacientes afetados, além de ser bem tolerado (ENGELHARDT et al., 2005; FORLENZA, 2005; ALMEIDA, 1998). Sua grande limitação é a falta de eficiência em impedir a progressão da doença, constituindo, em conjunto com os demais inibidores da acetilcolinesterase, uma solução meramente paliativa no combate aos sintomas cognitivos da Doença de Alzheimer.

O objetivo desta revisão é prestar informações a profissionais e estudantes da área de saúde a respeito das propriedades farmacológicas do donepezil, seu mecanismo de ação, efeitos terapêuticos, aspectos farmacocinéticos, efeitos adversos e interações medicamentosas, permitindo uma melhor compreensão sobre o seu emprego no tratamento da Doença de Alzheimer.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada por distúrbios cognitivos, como perda da memória, orientação, praxia, atenção, percepção visual e funções executivas (CERA et al., 2011; SMITH, 1999). Características histopatológicas, como perda sináptica e morte neuronal, são observadas nas regiões responsáveis pelas funções cognitivas que incluem o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SERENIKI; VITAL, 2008).

O processo neuropatológico caracteriza-se pelo aparecimento de grande número de placas senis, as quais são depósitos extracelulares de proteína amiloide no cérebro, além de novos neurofibrilares intraneuronais de proteína tau, causando degenerações e perda neuronal nos cérebros acometidos pela doença (CERA et al., 2011; HANGER et al., 2009). A proteína tau normal tem a função de estabilizar os microtúbulos, na

Doença de Alzheimer ela perde sua função e se torna insolúvel adquirindo forma helicoidal e se tornando altamente fosforilada dentro do neurônio, constituindo, então, um dos principais componentes dosovelos neurofibrilares (HANGER et al., 2009; PEÇANHA, NERI, 2007).

Tais processos ocorrem em áreas vulneráveis do cérebro e duas hipóteses são difundidas a fim de explicar a etiopatogênese da doença. A primeira se refere à cascata amiloide, uma neurodegeneração que se inicia com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) e resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amiloide e placas senis (SERENIKI; VITAL, 2008). Por outro lado, na hipótese colinérgica ocorrem degenerações nos neurônios colinérgicos e perda de função devido a alterações nos receptores muscarínicos em diversas regiões do cérebro, o que causa uma redução dos marcadores colinérgicos e promove modificações intracelulares induzidas pelos receptores, resultando na diminuição da atividade da colina acetiltransferase e da acetilcolinesterase no córtex cerebral (SERENIKI, VITAL, 2008; VENTURA et al., 2010).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer é a idade. A partir dos 65 anos de idade, a cada cinco anos em acréscimo de idade a prevalência da doença duplica (FERREIRA et al., 2013). Além disso, o histórico familiar eleva o risco de acometimento. Alguns fatores predisponentes, como trauma cranioencefálico, sexo (feminino), etnia (caucasiana), exposição ao alumínio e a aterosclerose, ainda são questionados na literatura em resposta a evidências científicas (APRAHAMIAN et al., 2009).

Existem ainda outros fatores que predisõem à Doença de Alzheimer, os quais já suscitaram muitas discussões na comunidade científica, como por exemplo, contato com agentes infecciosos, formação endógena de espécies reativas de oxigênio, aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas, os quais podem causar perdas diretamente no material genético, conduzindo a mutações nos tecidos (SMITH, 1999). O certo é que muitos avanços ainda são esperados para que tenhamos uma compreensão mais precisa sobre a etiopatogenia da Doença de Alzheimer.

Bases genéticas também são apontadas como responsáveis pelo desenvolvimento da Doença de Alzheimer, uma vez que existem mutações já descritas em genes que codificam a proteína precursora amiloide (APP), no cromossomo 21, as presenilinas 1 e 2, nos cromossomos 14 e 1, e a apolipoproteína E, no cromossomo 19. A APP, inclusive, foi a primeira proteína a ser codificada no cromossomo 21, o mesmo onde ocorre a trissomia que leva a síndrome de Down. Neste contexto, surge a relação entre Doença de Alzheimer e a síndrome de Down, também evidenciada pelo fato de indivíduos com síndrome de Down apresentarem envelhecimento precoce e Doença de Alzheimer clínica e neuropatologicamente confirmada entre 40 e 50 anos de idade (LUCATELLI et al., 2009; OJOPI et al., 2004; TRUZZI, LAKS, 2005; SEREKI, VITAL, 2008).

No braço longo do cromossomo 19 foi codificado o gene da apolipoproteína E, uma glicoproteína com 317 aminoácidos, que é um dos componentes das placas amiloides e um importante marcador genético para a doença de Alzheimer de início tardio. Esse gene possui três alelos diferentes, APOE-E2, APOE-E3 e APOE-E4 (CAVALCANTI;

ENGELHARDT, 2012). O alelo E4 é o que está mais associado à doença, havendo uma relação diretamente proporcional entre o número de alelos e o risco de desenvolver a enfermidade (BARROS et al., 2009; OJOPI et al., 2004). Portanto, se o indivíduo afetado herdar os alelos de ambos os pais, maior será a probabilidade de desenvolver a Doença de Alzheimer (SERENIKI; VITAL, 2008). Entretanto, só o alelo E4 não é o bastante para causar a doença, ele apenas aumenta o risco de instalação da doença, indicando que existem outros fatores predisponentes atuando no desenvolvimento da mesma (OJOPI et al., 2004).

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

No diagnóstico da Doença de Alzheimer são utilizados critérios clínicos importantes que possam afastar outras causas para a demência. Exames clínicos, laboratoriais e de neuroimagem são necessários para a diferenciação de outras neuropatologias (APRAHAMIAN et al., 2009; GEMELLI et al., 2013). A anamnese detalhada do paciente, com a coleta de dados essenciais, como doenças preexistentes, traumas cirúrgicos, uso de etanol ou outras drogas e/ou medicamentos, exposições ambientais a agentes tóxicos, dentre outros elementos que possam causar danos cognitivos ou mesmo síndrome demencial, devem compor o exame clínico. No exame físico são identificados déficits neurológicos focais, incluindo paresias e parestesias, sinais de hidrocefalia, como alteração da marcha e incontinência urinária, alterações na motricidade, lentificação e tremores (APRAHAMIAN et al., 2009). Entre outros elementos do diagnóstico diferencial, evidencia-se a depressão grave (FORLENZA, 2000), síndrome apática (TEIXEIRA JÚNIOR; CARMELLI, 2006), deficiência de vitamina B12, normal entre idosos, e o hipotireoidismo (APRAHAMIAN et al., 2009).

A análise cognitiva baseia-se na investigação da demência e em testes neuropsicológicos distintos e são aconselhados em Consenso como o da Associação de Psiquiatria Americana. Escalas como, “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE) e o “*Clinical Dementia Rating*” (CDR), permitem a avaliação do desenvolvimento da doença (APRAHAMIAN et al., 2009; GEMELLI et al., 2013).

Os critérios NINCDS (do inglês, “*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*”) e ADRA (do inglês, “*Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*”) foram propostos em 1984, demonstrando sucesso por cerca de três décadas, justamente por serem mais específicos e sensíveis para o diagnóstico da Doença de Alzheimer (FROTA et al., 2011; APRAHAMIAN et al., 2009). Novos estudos fisiopatológicos com maior detecção *in vivo* dos processos fisiopatológicos e a descoberta de espectros clínicos que estão além do amnésico tornaram-se fundamentais na retificação e atualização desses critérios nos dias atuais (MCKHANN et al., 2011).

A combinação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, como o peptídeo β -amiloide (AB42) e proteína tau (tau - total e tau - fosforilada) (DINIZ; FORLENZA, 2007), com exames de neuroimagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (BERNADINA et al., 2012), possibilitam um diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

758 Apesar do uso de biomarcadores moleculares ser um método sensível e específico, são

testes que estão em ensaio pré-clínico (GEMELLI et al., 2013) e não são ainda utilizados na rotina em laboratórios clínicos, sendo mais relevantes em pesquisas científicas (MCKHANN et al., 2011).

Vale ressaltar que o diagnóstico final só é feito após análise histopatológica de material de necropsia que permita a real confirmação da morte neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas acentuadas tanto no nível hipocampal quanto no neocortical (GEMELLI et al., 2013).

FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER COM DONEPEZIL

Os inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, classe à qual pertence o fármaco donepezil, inibem a hidrólise da acetilcolina (CUTULI et al., 2013), evitando sua inativação e aumentando assim os níveis desse neurotransmissor na fenda sináptica em regiões frontais do cérebro (MOLINO et al., 2013), compensando assim o déficit colinérgico característico da Doença de Alzheimer (NOETZLI et al., 2014).

Para exercer o seu efeito inibitório sobre a enzima acetilcolinesterase, o fármaco donepezil se acomoda no sítio ativo da enzima através de uma conformação alongada. As principais interações intermoleculares, as quais garantem a afinidade do fármaco pela enzima, são realizadas com os aminoácidos TRP 279 e TRP 84 (Figura 1). Ambos resíduos de triptofano são capazes de interagir com os dois anéis aromáticos do donepezil por meio de empilhamento- π (KRIGER et al., 1999), uma interação caracterizada pelo empilhamento de moléculas aromáticas e bastante comum na manutenção da conformação de biomoléculas, como o DNA.

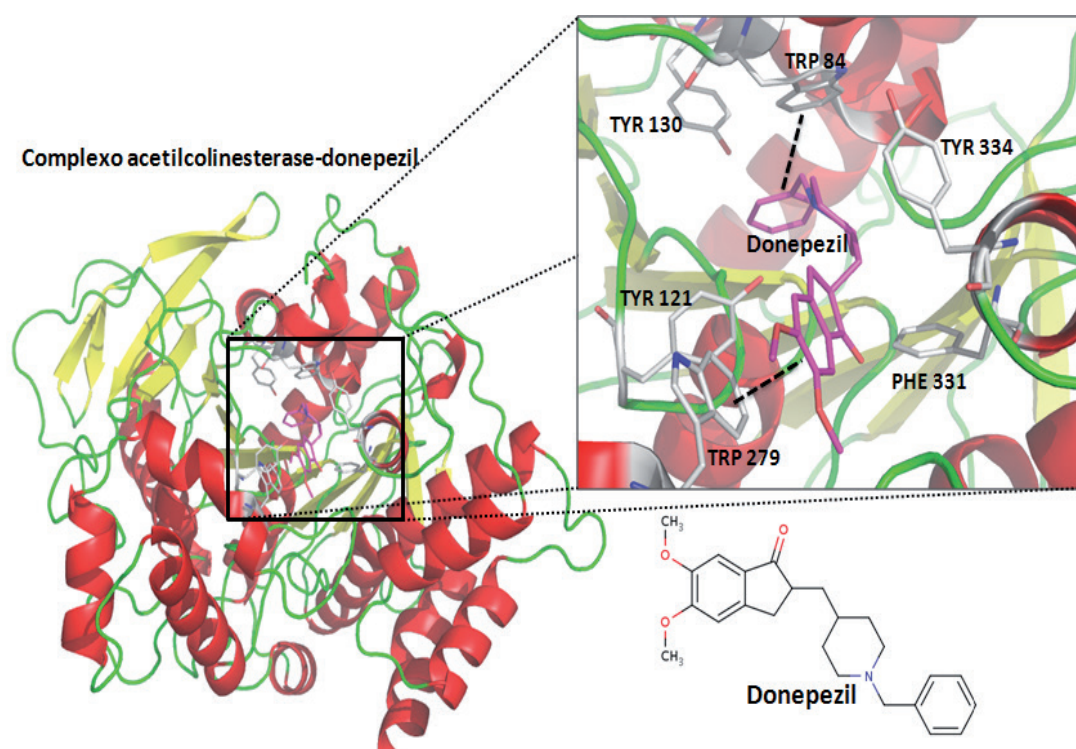


Figura 1: Estrutura química e modo de ligação do fármaco donepezil no sítio ativo da enzima acetilcolinesterase

Em geral, os efeitos terapêuticos de inibidores da acetilcolinesterase ocorrem em uma janela de 30% a 60% de inibição da enzima, promovendo o esperado aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina. O tratamento com este fármaco inicia-se com uma dose diária de 5mg/dia, aumentando para 10mg/dia de acordo com a tolerância do paciente. O fármaco apresenta uma meia-vida de eliminação intermediária, de aproximadamente 7 horas (ENGELHARDT et al., 2005; FORLENZA, 2005). Apesar da função renal comumente declinar com o avanço da idade, doses únicas de donepezil podem ser administradas com segurança em pacientes com função renal prejudicada (YAMAKAWA, 2005).

Uma grande vantagem do donepezil, que garante a sua eficiência no tratamento de uma doença neurodegenerativa, é a sua boa penetração através da barreira hematoencefálica, indicando uma ampla distribuição periférica, chegando ao cérebro em uma concentração cerca de 6 a 7 vezes maior que a do plasma. Por este motivo o donepezil é considerado um inibidor de ação central (FORLENZA, 2005; YAMAKAWA, 2005).

O donepezil é metabolizado no fígado, principalmente pelas isoenzimas CYP450 2D6 e 3A4. Estas enzimas do sistema citocromo P450 são responsáveis pelo metabolismo de vários outros fármacos, incluindo antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção seletiva de serotonina e beta-bloqueadores, o que poderia indicar um grande potencial para a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente relevantes. Entretanto, experimentos *in vitro* indicam baixa afinidade do fármaco por tais enzimas. Estima-se que o patamar das concentrações plasmáticas obtidas terapêuticamente para o donepezil seja mais de 280 vezes inferior que a concentração inibitória mínima para CYP450 2D6. Já para CYP450 3A4, este patamar é cerca de 800 vezes inferior à concentração inibitória mínima observada para a enzima. Este fato tem desdobramentos importantes na prática clínica, uma vez que a baixa afinidade do donepezil por CYP450 2D6 e 3A4 reduz as chances de ocorrência de uma vasta lista de interações medicamentosas com as classes de fármacos metabolizadas por ambas as enzimas (YAMAKAWA, 2005).

De acordo com a base de dados Drugs.com¹, uma das interações clinicamente relevantes pode ocorrer durante o uso concomitante de donepezil e tramadol, um analgésico de ação central. O risco de convulsões pode se elevar durante a administração concomitante de tramadol com qualquer substância capaz de reduzir o limiar convulsivo, como os agentes inibidores da acetilcolinesterase. Tais agentes em combinação com o tramadol podem causar convulsões generalizadas. Assim, aconselha-se precaução quando tramadol e donepezil forem associados, sobretudo em idosos e portadores de epilepsia.

Além do tramadol, segundo a base de dados Drugs.com², a associação de bupropiona, um antidepressivo comumente utilizado contra a dependência do tabaco, com o fármaco donepezil pode maximizar o risco de ocorrência de crises convulsivas. A coadministração com a bupropiona pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos que são metabolizados pelo CYP450 2D6, incluindo os inibidores da acetil-

1 Disponível em: <http://www.drugs.com/>

2 Disponível em: <http://www.drugs.com/>

colinesterase. O mecanismo é a redução da depuração devido à inibição da atividade da enzima pela bupropiona e seu metabólito, a hidroxibupropiona. Além disso, uma vez que o donepezil e a bupropiona são consideradas drogas epileptogênicas, o risco de ocorrência de crises convulsivas é potencializado por meio desta associação.

O donepezil vem sendo empregado como fármaco de primeira escolha no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer, em virtude do seu perfil farmacocinético e de sua menor toxicidade em relação aos demais inibidores de acetilcolinesterase (VIEGAS et al., 2011).

A acetilcolina é amplamente distribuída no sistema cardiovascular, especialmente no coração, portanto, a inibição da colinesterase pode ocasionar vários efeitos adversos neste sistema. Apesar disso, *O British National Formulary* não menciona qualquer contraindicação cardiovascular absoluta ao uso de inibidores da acetilcolinesterase. O que se recomenda é apenas precaução em pacientes portadores de distúrbios de condução supraventricular. A administração de donepezil pode ser realizada com segurança em idosos com comorbidades cardiovasculares, desde que sejam tomadas algumas precauções, incluindo monitoramento eletrocardiográfico (basal e a cada aumento de dose), da pressão arterial e atenção às potenciais interações medicamentosas, as quais podem ocorrer, por exemplo, com drogas com efeito cronotrópico negativo (bradicardia), hipertensor e hipotensor (CUNHA et al., 2008).

Grande parte dos efeitos adversos do donepezil está relacionado à intensificação da transmissão colinérgica proporcionada por meio de seu mecanismo de ação. Como exemplo, o uso de inibidores de acetilcolinesterase aumenta a atividade secretora e motora do trato digestivo, ocorrendo acentuada estimulação das glândulas salivares e gástricas, aumento da atividade peristáltica e relaxamento de esfíncteres. Dentre os efeitos colaterais associados ao donepezil em ensaios clínicos, destacam-se náusea, vômitos, dispepsia, anorexia, perda de peso, diarreia e dor abdominal. É importante ressaltar que esses efeitos colaterais são dose-dependentes e de caráter transitório, podendo ser amenizados com a administração durante as refeições e a redução da dose (CUNHA et al., 2008; VIEGAS et al., 2011).

Mais precisamente, de acordo com a base de dados Drugs.com³, os efeitos adversos do donepezil podem ser classificados de acordo com o seu grau de incidência (Quadro 1), em mais comuns, menos comuns, raros e de incidência não conhecida.

³Disponível em: <http://www.drugs.com/>

Quadro 1: Efeitos adversos do fármaco donepezil classificados de acordo com o grau de incidência

Mais comuns	Menos comuns	Raros	Incidência não conhecida
Diarreia, perda de apetite, câimbras musculares, náusea, vômitos, insônia e fadiga.	Sonhos anormais, constipação, tontura, sonolência, desmaios, incontinência urinária, cefaleia, dores articulares acompanhadas ou não de rigidez e inchaço, depressão, hemorragias e perda de peso.	Hematúria, visão turva, parestesias, catarata, calafrios, tosse, taquicardia, aumento da transpiração, arritmias cardíacas e dispneia.	Sangramento nas gengivas, dor ou desconforto no peito, coma, convulsões, urina escura, febre, rigidez muscular grave, edema generalizado, sede, indigestão, palidez.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos muito já se descobriu sobre a patogênese da Doença de Alzheimer, entretanto, embora estudos estejam avançados, muito ainda falta para termos uma compreensão mais precisa a respeito de seus mecanismos de instauração, desenvolvimento e fatores de risco, quer sejam genéticos ou ambientais. O papel do sistema colinérgico na cognição e a identificação de déficits colinérgicos na Doença de Alzheimer permitiu o desenvolvimento de fármacos que restaurassem a função colinérgica, como o donepezil, o qual é um inibidor da acetilcolinesterase de ação central que age aumentando a disponibilidade intrassináptica de acetilcolina, diminuindo os sintomas cognitivos, funcionais e comportamentais da Doença de Alzheimer. O donepezil é considerado um tratamento de primeira linha para a Doença de Alzheimer leve e moderada, por apresentar boa tolerabilidade, facilidade de administração e poucos efeitos colaterais. Entretanto, apesar de suas características positivas, a farmacoterapia com donepezil é insuficiente em providenciar a cura da Doença de Alzheimer, nos mostrando que muito ainda precisa ser feito no campo do desenvolvimento de novos fármacos que sejam tão seguros quanto o donepezil, mas que por outro lado tenham maior efetividade no controle da progressão da doença.

DONEPEZIL IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Abstract: *Alzheimer's disease is an irreversible neuropathology characterized by cognitive disorder and neuronal degeneration. Donepezil, a central action reversible ace-*

tylcholinesterase inhibitor, is the drug used as the first-choice treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease, because it has good tolerability and few drug interactions with mild and transient side effects.

Keywords: *Alzheimer's disease. Acetylcholinesterase inhibitors. Donepezil.*

Referências

ALMEIDA, O. P. Tratamento da Doença de Alzheimer Avaliação Crítica sobre o uso de Anticolinesterásicos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 56, n. 3-B, p. 688-696, 1998.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: Revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, p. 27-35, 2009.

BERNADIBA, M. et al., Novos alvos moleculares para tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em doenças neurodegenerativas. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 34, s. II, p. 125-148, 2012.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da Fisiopatologia da Doença de Alzheimer Esporádica. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

CERA, M. L. et al., Manifestações da Apraxia de Fala na Doença de Alzheimer. *Revista da Sociedade Brasileira de Fonaudiologia*, v. 16, n. 3, p. 337-43, 2011.

CRUZ, M. N.; HAMDAN, A. C. O Impacto da Doença de Alzheimer no Cuidador. *Psicologia em Estudo*, v. 13, n. 2, p. 223-229, 2008.

CUNHA, U. G. V. et al., Uso de inibidores da colinesterase em idosos com comorbidades clínicas. *Geriatrics & gerontologia*, v. 2, n. 4, p. 162-166, 2008.

CUTULI, D. et al., Neuroprotective effects of donepezil against cholinergic depletion. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 5, n. 5, p. 50, 2013.

DIAS, F. L. C. et al., Perfil Clínico e Autonômico de Pacientes com Doença de Alzheimer e Demência Mista. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, n. 5, p. 455-441, 2013.

DINIZ, B. S. O.; FORLENZA, O. V. O Uso de Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Diagnóstico Precoce da Doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 34, n. 3, p. 144-145, 2007.

ENGELHARDT, E. et al., Tratamento da Doença de Alzheimer Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.

FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica Farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. *Arquivos de Medicina*, v. 27, n. 2, p. 65- 86, 2013.

FONSECA, S. R. et al., Perfil Neuropsiquiátrico na Doença de Alzheimer e na Demência Mista. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 57, n. 2, p. 117-121, 2008.

FORLENZA, O. V. Transtornos Depressivos na Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, n. 2, p. 87-95, 2000.

FORLENZA, O. V. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

FREITAS, I. C. C. et al., Convivendo com o Portador de Alzheimer: perspectivas do familiar cuidador. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 61, n. 4, p. 508-13, 2008.

FROTA, N. A. F. et al., Critérios para o Diagnóstico de Doença de Alzheimer. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 5, n. 1, p. 5-10, 2011.

GEMELLI, T. et al., Estresse Oxidativo Como Fator Importante na Fisiopatologia da Doença. *Revista Uniara*, v. 16, n. 1, p. 2013.

GIACOBINI, E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacological Research*, v. 50, p. 433-440, 2004.

HANGER, D. P.; ANDERTON, B. H.; NOBLE, W. Tau Phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Journal of Molecular Medicine*, v. 15, n. 3, p. 112-9, 2009.

JUNIOR, C. V. et al., Produtos Naturais Como Candidatos a Fármacos Úteis no Tratamento do Mal de Alzheimer. *Química Nova*, v. 27, n. 4, p. 655-660, 2004.

KRIGER, G.; SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept): implications for the design of new anti-alzheimer drugs. *Structure*, v. 07, n. 03, p. 297-307, 1999.

MCKHANN, G. M. et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

MOLINO, I. et al., Efficacy of Memantine, Donepezil, or Their Association in Moderate-Severe Alzheimer's disease: A Review of Clinical Trials. *The Scientific World Journal*, v. 2013, p. 1-8, 2013.

NOETZLI, M. et al., Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR1I2 genotypes on donepezil clearance. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 17, p. 10.1111-12325, 2014.

PAULA, J. A.; ROQUE, F. P.; ARAUJO, F. S. Qualidade de Vida em Cuidadores de Idosos Portadores de Demência de Alzheimer. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 57, n. 4, p. 283-287, 2008.

PEÇANHA, M. A. P.; NERI, V. C. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 2, n. 1, p. 1980-7813, 2007.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 2, p. 3-7, 1999.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 01, suppl., 2008.

SUGIMOTO, H. The new approach in development of anti-Alzheimer's disease drugs via the cholinergic hypothesis. *Chemico-Biological Interactions*, v. 175, p. 204-208, 2008.

TEIXEIRA JÚNIOR, A. L.; CARMELLI, P. Apatia na Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 28, n. 3, p. 238-241, 2006.

VENTURA, A. L. M. et al., Sistema Colinérgico: revisando receptores regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.

VITAL, T. M. et al., Atividade Física Sistematizada e Sintomas de Depressão na Demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 59, n. 1, p. 58-64, 2010.

VIEGAS, F. P. D. et al., Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. *Revista Vital de Química*, v. 3, n. 4, p. 286-306, 2011.

YAMAKAWA, P. E. *Donepezil*. Monografia – Universidade de Brasília, Brasília, 2005.

ZIDAN, M. et al., Alterações Motoras e Funcionais em Diferentes Estágios da Doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 39, n. 5, p. 161-5, 2012.

*Recebido em: 12.09.2014 . Aprovado em: 21.09.2014.

NELIANE DUARTE DE SOUZA, CRISTIANE RODRIGUES DA SILVA
Acadêmicas de Biomedicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).
E-mail: nelyaneduarte@gmail.com, crizbraz@gmail.com

VINICIUS BARRETO DA SILVA
Doutor em Ciências pelo Departamento de Biomedicina e Farmácia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. *E-mail*: viniciusbarreto.farmacia@gmail.com

