

AVALIAÇÃO CRÍTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

KEIKA INOUE

GEORGINO H. DE OLIVEIRA

Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp, Rodovia Araraquara-Jaú km 01, 14801-902, Araraquara-SP.

E-mail do autor responsável: gholive@fctar.unesp.br

Atualmente, um dos grandes problemas de saúde pública e um dos maiores desafios da geriatria é a Doença de Alzheimer (DA), caracterizada como uma demência, ou seja, um comprometimento amplo das funções cognitivas. O indivíduo acometido apresenta dificuldade ou total incapacidade de realizar atividades comuns da vida diária (AVD), comprometendo não só a sua qualidade de vida, mas também a qualidade de vida dos familiares.

A Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência (Cooper, 1991), acometendo de 8% a 15% da população com mais de 65 anos (Ritchie & Kildia, 1995) e é a quarta causa mais freqüente de morte em países desenvolvidos (Clark & Goate, 1993), perdendo apenas para as doenças cardiovasculares, as complicações pulmonares e o câncer.

Nesta década, tais dados tornam-se ainda mais alarmantes, porque indivíduos acima de 60 anos de idade representam 9% do total da população mundial que era estimada, em 1988, em 5,1 bilhão de pessoas (*United Nacional World Population Chart*, 1988). Desde o início da década de 1980, mais da metade dos indivíduos que atingem 60 anos vivem, em países em desenvolvimento. Hoje, temos, no mundo, 18 milhões de idosos sofrendo de algum tipo de demência, e destes, 15 milhões da Doença de Alzheimer, sendo 61% deles em países subdesenvolvidos. Daqui a 25 anos, terá 34 milhões de idosos nesta situação e a grande maioria (71%), nos países pobres. No Brasil, temos cerca de 1,2 milhões de idosos com algum grau de demência (Veras & Murphy, 1991).

As características básicas da DA foram descritas, no início

deste século, por Alois Alzheimer (1864-1915). O médico alemão relatou o caso da Sra. August D., de 51 anos de idade, que foi levada à atenção médica devido a um quadro de delírio. Nos meses seguintes, sua memória deteriorou, rapidamente, e ela passou a apresentar paralisia, ataxia e desorientação espacial. A paciente faleceu quatro anos e meio, após o início dos sintomas.

A autópsia revelou em seu cérebro lesões nunca antes vistas. Tratava-se, macroscopicamente, de um cérebro bastante atrofiado e, microscopicamente, havia placas estranhas e fibras retorcidas, entrelaçadas uma nas outras (Alzheimer, 1907-1911). Desde então, este tipo de degeneração ficou conhecido como placas senis, uma das características fundamentais da DA.

A maioria dos idosos com Alzheimer passa por três fases da doença, abaixo caracterizadas:

1. Fase inicial
 - formas leves de esquecimento
 - dificuldade de memorizar
 - descuido da aparência pessoal e no trabalho
 - perda discreta de autonomia para as AVD
 - desorientação no tempo e espaço
 - perda de espontaneidade e iniciativa
 - alteração de personalidade e julgamento
2. Fase intermediária
 - dificuldade de reconhecer pessoas

- incapacidade de aprendizado detém algumas lembranças do passado remoto
- perambulação
- incontinências urinária e fecal
- comportamento inadequado, irritabilidade, hostilidade, agressividade
- incapaz de julgamento e pensamento obcecado

3. Fase final

- perda de peso, mesmo com dieta adequada
- total dependência
- mutismo
- estrito ao leito, incapaz para ADV
- irritabilidade extrema
- funções cerebrais deterioradas
- morte

A DA tem sido caracterizada por uma série de alterações genéticas, neurológicas e neurofisiologias (Almeida, 1997). As anormalidades nos sistemas cerebrais que utilizam acetilcolina são consideradas características da doença e incluem:

- grande redução desproporcional de acetilcolina Katzman (1986) e Nordberg (1992).
- redução de atividade da colina-acetiltransferase Katzman (1986) e Nordberg (1992)
- degeneração do núcleo basal de Meynert Whitehouse (1982) e Schröder (1998).
- alteração no número e sensibilidade de receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais Newhouse (1997) e Schröder (1998)
- sensibilidade aumentada aos efeitos de drogas anticolinérgicas como a escopolamina Newhouse (1997).

Devido às características acima citadas, as estratégias para a terapia da DA têm sido amplamente enfocadas em melhorar a hipofunção colinérgica. A abordagem terapêutica que se mostrou mais eficaz, até o momento, foi a da inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina.

Este artigo apresenta breve revisão sobre os principais estudos que investigam a eficácia e segurança dos anticolinesterásicos no tratamento de pacientes com DA. A discussão será restrita apenas àquelas drogas que já se encontra disponíveis no mercado para tratamento da DA.

TACRINA

A primeira droga dessa classe a ser experimentada com êxito em seres humanos foi a tacrina. Apesar de um relato inicial muito promissor, tentativas subsequentes não o foram, e considerável preocupação foi levantada sobre sua hepatotoxicidade Watkins e col (1994). Uma revisão sistemática, sintetizando 12 experiências que incluíram 1.984 indivíduos, encontrou um efeito pequeno, mas benéfico, da tacrina nos sintomas cognitivos da DA, principalmente, usando duas metodologias.

Em primeiro lugar, encontraram-se benefícios, usando-se escalas cognitivas globais padronizadas, como o Minixame do Estado Mental (MMSE) e a Escala de Avaliação da Doença de

Alzheimer – Subscore Cognitivo (ADAS-Cog). Uma forma padrão para relatar os benefícios dessas drogas é subtrair as alterações observadas no grupo-placebo, durante o período de tratamento das alterações observadas, durante o mesmo período, no grupo-experimental.

Usando esse método, a metanálise demonstrou um benefício de 0,6 (intervalo de confiança de 95%; 0,23-1,0) pontos no MMSE, durante um período de 12 semanas, metodologia utilizada a impressão do clínico – menos objetiva – por meio da Impressão Clínica Global (CGI), para investigar se o paciente melhorou ou piorou.

Novamente, as alterações, durante períodos, são comparadas entre os grupos placebo e ativo, mas já que essa medida é categórica, a prática comum é calcular o *odds ratio* para determinar a possibilidade de observar melhora ou deterioração no grupo-ativo comparado ao grupo-placebo. Usando essa técnica, a revisão mostrou que os pacientes tratados com tacrina tiveram probabilidade 1,6 (1, 2-2,1) maior de melhorar do que aqueles tratados com placebo em períodos variados de tratamento.

Infelizmente, a tacrina revelou toxicidade de duas formas principais. Em primeiro lugar, hepatotoxicidade não necessariamente dose-dependente, detectada, em sua maioria, bioquimicamente, o que resultou na retirada da medicação de muitos pacientes. Em segundo lugar, como com todos os inibidores de colinesterase, a toxicidade dose-dependente foi responsável por vários efeitos colaterais colinérgicos, como náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. O resultado combinado desses efeitos colaterais causou aumento de risco de abandono da medicação de 3,6 (2,8-4,7) vezes no grupo da tacrina, comparado ao grupo-placebo Flicker (2002).

DONEPEZIL

Muito embora com demonstrada eficácia, preocupações quanto aos efeitos colaterais e particularmente quanto à hepatotoxicidade inibiram o uso disseminado da tacrina, e outros inibidores da colinesterase de ação central foram experimentadas. Esses novos inibidores de colinesterase não foram perturbados pelos frequentes efeitos colaterais hepáticos e, tomados como grupo, foram razoavelmente bem tolerados.

O primeiro dessa nova geração de inibidores de colinesterase que ganhou ampla aprovação no mercado foi o donepezil. Esse medicamento foi extensamente testado e o primeiro em que a maioria dos ensaios utilizou a metodologia padronizada proposta pelo *Food and drug administration*, dos EUA Flicker (2002).

O donepezil foi a segunda medicação aprovada, nos Estados Unidos, para o tratamento da DA. O estudo que serviu de base para a introdução da droga no mercado americano foi publicado por Roger e col. (1996). O donepezil é um anticolinesterásico que apresenta eficácia no tratamento da DA em doses de 5 a 10 mg.

Recentemente, Roger e col. (1998) ampliaram os resultados iniciais sobre a eficácia e segurança do donepezil no tratamento de pacientes com DA. A vantagem observada entre os pacientes recebendo donepezil em relação aos controles utilizando placebo desapareceu na semana 30, sugerindo que a medicação não interfere com a evolução natural da doença.

Os efeitos adversos observados entre os pacientes desse ensaio clínico aparecem resumidos na tabela abaixo:

Efeitos adversos	Placebo N = 162 (%)	Donepezil (%) 5 mg/dia n=154	Donepezil (%) 10 mg/dia n=157
Fadiga	2	5	8*
Diarréia	7	9	17*
Náusea	4	4	17*
Vômito	2	3	10*
Anorexia	2	2	7*
Cãibras	1	6	8*
Tontura	4	10	8*
Rinite	2	1	6*

* Taxa significativamente maior ($p < 0,05$) que é observada no grupo placebo. (adaptado a partir de Roger et col. (1998).

Indivíduos recebendo 10 mg/dia de donepezil relataram significativamente mais sintomas como diarréia, náusea, vomito e câimbras. Esses sintomas são, em sua maioria, temporários e tende a remitir com a evolução do tratamento. Além disso, o donepezil parece ser bem tolerado pela maioria dos pacientes e foi apenas ocasionalmente associado a descontinuação no tratamento: Respectivamente 85% e 68% dos doentes que receberam de 5 a 10 mg de donepezil completaram as 30 semanas de acompanhamento (80% no caso do grupo placebo). Assim sendo, o conjunto desses dados indica que a dose de 5 mg diários de donepezil é que produz melhor balanço entre eficácia e tolerância (Almeida, 1998).

Roger et col. (1998) estimaram, também, que a utilização de 10 mg diária de donepezil retarda a deteriorização cognitiva em aproximadamente 40 semanas, ou seja, os escores de pacientes recebendo donepezil, em um determinado momento, são semelhantes aos escores de indivíduos recebendo placebo 40 semanas antes.

RIVASTIGMINA

Outro inibidor de colinesterase que recebeu grande interesse para o tratamento da DA foi a rivastigmina. Essa droga é um inibidor "pseudo-irreversível" da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase, mas há pouca evidência de que essa teórica vantagem

bioquímica produza benefícios demonstráveis em seres humanos com DA. Uma revisão sistemática sobre a rivastigmina foi feita com o auxílio da Novartis, o que permitiu a inclusão de vários estudos inéditos. Novamente, os estudos incluíram indivíduos com DA de leve a moderada.

Sete ensaios, envolvendo 3.370 participantes, foram incluídos na metanálise. Uma dose alta de rivastigmina (6 a 12 mg diárias) foi associada a uma melhoria de 2,1 (1,5 – 2,7) no ADAS-Cog, comparada a placebo, e a melhoria de 2,2 (1,1 – 3,2) pontos de PDS, após 26 semanas de tratamento. Com um tratamento com dose baixa (1 – 4 mg diárias), ouve um significativo, mas pequeno, benefício de 0,8 (0,2 – 1,5) no ADAS-Cog.

Na CGI, houve benefícios associados a 1-4 mg diários de rivastigmina, comparados ao placebo, durante 26 semanas, e a chance de não haver melhoria com o tratamento ativo, quando comparado a placebo, foi de 0,7 (odds ratio) (0,6 - 0,9). Para a dosagem de 6 – 12 mg diárias, o odds ratio foi de 0,7 (0,6 - 0,9). Houve um numero estatisticamente significativo maior de eventos como náusea, vômito, diarréia, anorexia, cefaléia, síncope, dores abdominais e tonturas em pacientes que ingeriram alta dose de rivastigmina em relação aqueles que ingeriam placebo. O risco do abandono dos estudos foi maior com 6,12 mg revastigmina diárias (24%), comparado aos grupos-placebo (9%); odds ratio de 3,0 (2,3 – 3,8).

Houve alguma evidência de que os efeitos adversos possam ser menos comuns com doses mais freqüentes e menores de rivastigmina que poderia resultar em um melhor benefício para o perfil de efeitos colaterais. A metanálise revelou benefícios na função cognitiva de 1,3 (0 – 2,6) pontos, medida pelos escores do teste de ADAS-cog no caso de três doses diárias de rivastigmina comparadas a duas doses diárias com 26 semanas. As metanálises de abandono na altura da 26ª semana, devido aos efeitos adversos, mostraram que houve diferenças significativas a favor das três doses diárias comparadas às duas doses: odds ratio de 0,6 (0,3 - 1,0) Flicker (2002).

Nos estudos terapêuticos os principais efeitos adversos encontram-se reunidos na tabela a seguir:

Efeitos adversos (em estudos terapêuticos, fases II e III)	XELON 1-12 mg/dia (n = 3006 pacientes) % de pacientes	Placebo (n = 983 pacientes) % de pacientes
Trauma acidental	7	4
Fadiga astenia	8	2
Distúrbios no sistema nervoso central e periférico		
Tontura	19	10
Cefaléia	16	12
Sonolência	5	2
Distúrbios no sistema gastrointestinal		
Náusea	38	10
Vômito	23	5
Diarréia	15	9
Dor abdominal	11	6
Perda de apetite	11	3
Dispepsia	6	4

GALANTAMINA

Outro inibidor de colinesterases com considerável evidencia acumulada é a galantamina. A galantamina é um alcalóide originalmente extraído dos bulbos da anêmona caucasiana e do narciso, mas que atualmente é sintetizada e é um inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase com pequena atividade inibitória da butirilcolinesterase.

Uma metanálise recente resumiu sete ensaios dos quais seis foram ensaios multicêntricos Fase II e Fase III patrocinados pela indústria farmacêutica. Globalmente, a galantamina mostrou benefícios nas doses diárias de 16 a 32 mg. Para a função cognitiva, dose de 16 a 32 mg/dia foi associada a uma melhoria de 3,1 a 3,3 na escala ADAS-cog, medida com base na intenção de tratar. Com uma dose de 24 mg/dia, a diferença entre o grupo-ativo e o placebo

foi de 3,3 (2,7-3,9) pontos. Para as classificações globais (CGI), ensaios com seis meses de duração foram associados a benefícios com doses de 16 a 36 mg/dia. Com doses de 24 a 32 mg/dia, a chance de melhora foi de 2,0 (1,6-2,5) comparada a placebo com base na intenção de tratar.

A avaliação de Incapacidade por demência forneceu resultados estatisticamente significativos em favor do tratamento. Com dose de 24 mg/dia, foi encontrado um benefício de 2,8 (0,1-5,7) pontos comparado ao grupo-placebo. Os efeitos adversos da galantamina parecem similares aos de outros inibidores de colinesterase, no sentido de que tendem a produzir efeitos gastrointestinais agudos e com aumentos da dose. Globalmente, as pessoas tratadas com galantamina em doses de 24 a 32 mg/dia foram mais propensas a abandonar a participação nos ensaios que as tratadas com doses menores ou com placebo. Com uma dose de 24 mg/dia, a chance de abandono foi de 1,7(1,3-2,2), e, com 32 mg/dia, foi de 3,2 (2,5-4,2). Com 32 mg/dia, 38% abandonaram, precocemente, comparados a 16% do grupo-placebo Flicker (2002).

METRIFONATO

O metrifonato é um inibidor irreversível da acetilcolinesterase. A eficácia dessa droga no tratamento de pacientes com DA foi recentemente descrita em um estudo publicado por Becker e col. (1998), 2 mg/Kg de peso nos primeiros cinco dias, 0,95 mg/Kg no dia 6 e 2,9 mg/Kg semanais, a partir do dia sete foram considerados adequados para induzir a inibição de 50-70% da acetilcolinesterase das hemácias.

Entre os pacientes tratados com metrifonato, não foram observadas alterações significativas de sinais vitais, em exames laboratoriais ou eletrocardiograma(Becker e col. (1998). Entretanto, a apresentação dos resultados sobre efeitos adversos, nesse estudo, limitou-se a afirmações genérica e compromete uma avaliação mais completa sobre os efeitos adversos provocados pela droga Almeida, (1997).

O metrifonato foi bem tolerado pelos pacientes (91% completaram as 30 semanas de tratamento), sendo os principais efeitos colaterais diarreia, dores abdominais e náuseas Cummings (1998). Outra publicação de Morris e col. (1997) revelou que, além dos efeitos benéficos sobre a cognição, o metrifonato também contribuiu para melhorar o comportamento dos pacientes, conforme avaliação com o "Neuropsychiatric Inventory – NPI.

Esses resultados indicam que o metrifonato tem um perfil de eficácia e tolerabilidade semelhante ao donepezil. Além disso, eles confirmam os resultados de investigações anteriores, sugerindo que o anticolinesterásico pode ter um efeito benéfico sobre o comportamento de pacientes com DA. Por outro lado, sabe-se que o metrifonato tem como princípio ativo o 2,2,2- tricloro-1- hidroxietil dimetil fosfonato, e que este é utilizado como inseticida em vários tipos de cultura e é suspeito de causar neuropatia retardada, após grave intoxicação aguda.

De acordo com Johnson (1982), o rateio *in vitro* da $I_{50\%}$ para o *Dichlorvos*, que é um produto de biotransformação do metrifonato, AChE e ESNp (Esterase Susceptível a Neuropatia) de cérebro de galinha, correlaciona com as doses necessárias para produzir efeito neurotóxico retardado, e que este mesmo rateio *in vitro* para as enzimas humanas é três vezes maior, sugerindo um aumento do perigo da neuropatia retardada.

OUTROS TRATAMENTOS PARA D.A.

A vitamina E (alfa-tocoferol) e a siligilina também têm sido usados no tratamento da Doença de Alzheimer, ambos tendo ação antioxidante, produzindo um desaceleramento do processo de envelhecimento celular, retardando o desenvolvimento da doença. Planta da família das *Ginkgoaceas*, a *Gingko biloba*, na forma de

extrato seco, está sendo indicada para promover melhora das funções cognitivas.

O tratamento também se baseia em medicamentos sintomáticos, atividades físicas e mentais, sendo fundamental a constante estimulação da pessoa doente. Estes cuidados podem retardar a evolução da doença. Neste processo, a participação da família é fundamental e deve começar pela compreensão da doença. A educação dos familiares e cuidadores é peça fundamental nos processos terapêutico.

A manutenção da dignidade e do auto-respeito deve ser uma constante. O paciente deve ser estimulado a manter atividades, como exercícios físicos, afazeres domésticos, e se possível, participação de atividades sociais com outras pessoas. Os exercícios de memória devem ser estimulados (oficina da memória). A terapia ocupacional tem grande importância no tratamento. Nas situações de ansiedade ou agitação devem ser utilizados tranqüilizantes suaves e ao se observar quadro depressivo, este deve ser tratado de maneira convencional. Os pacientes devem possuir junto a si informações sobre a doença e seu endereço, pois com frequência saem de casa para perambular e se perdem.

A preocupação com a prevenção da doença tem sido motivo de inúmeros trabalhos científicos. A identificação de fatores hereditários, a reposição hormonal, o uso de drogas anti-inflamatórias e até o desenvolvimento de vacinas estão sendo consideradas. A terapêutica molecular, que irá atuar sobre os genes alterados, parece ser num futuro próximo, um dos caminhos a ser trilhado para um tratamento mais efetivo da Doença de Alzheimer.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Atualmente, os medicamentos para tratamento sintomático de indivíduos com doença de Alzheimer (DA) tornaram-se amplamente disponíveis para comercialização. Em todos os casos, a utilização de medicamentos anticolinesterásicos proporcionam apenas pequenos benefícios e esta utilização tem necessitado de avaliações cuidadosas de pessoas idosas que apresentam sintomas cognitivos. A avaliação de indivíduos com demência resulta, em geral, no fornecimento de informações aos cuidadores e ao planejamento da atenção à saúde. Esse planejamento pode produzir benefícios substanciais, talvez até maiores do que os advindos das próprias intervenções farmacêuticas Flicker (2002).

O tratamento farmacológico atual para pessoas com algum tipo de demência é apenas sintomático. As intervenções que objetivam alterar a progressão da doença não são eficazes. No estágio avançado da demência, não há tratamento que tenha sido satisfatório, como é o caso da D.A. Portanto, é fácil perceber que o tratamento atual para DA ainda é bastante precário.

A D.A. provoca degeneração de diversos sistemas neurais, além dos que utilizam acetilcolina, o que sugere ser pouco provável que a reposição de um único neurotransmissor seja suficiente para provocar melhora sintomatológica significativa - Almeida (1998). Além disso, praticamente 60-70% das células do núcleo basal de Meynert já degeneraram, quando os sintomas clínicos da doença se manifestaram Whitehouse (1982).

Portanto, uso de medicamentos anticolinesterásicos em pacientes com D.A., nas fases inicial e intermediária da doença, representa apenas o início da busca de um tratamento capaz de impedir a progressão da doença. Entretanto, o ideal seria impedir a sua manifestação clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA OP. Biologia molecular da doença de Alzheimer: Uma luz no fim do túnel? *Rev. Assoc. Med. Bras.* v. 43, p.77 – 81, 1997.
ALMEIDA OP. Tratamento da doença de Alzheimer, Avaliação cri-

- tica sobre o uso de anticolinesterasicos Arq. Neuropsiquiatr. v. 56, p.688-696, 1998.
- ALZHEIMER A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde (1907). Translated by Jarvik L, Greenson H about a peculiar disease of the cerebral cortex *Alzheimer's Dis. Assoc. Dis.* v.1, p.7-8, 1987.
- ALZHEIMER A. Über ugenartige Krankheitsfälle des spartenen Alters (1911) On certain peculiar diseases of old age. *History Psychiatr.* v.2, p.71 – 101, 1991.
- BECKER RE, Colliver JA, Markwell SJ, Moriearty PL, Unni LK, Vicari S. Effects of metrifonate on cognitive decline in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled, 6 month study. *Alzh. Dis. Assoc. Disord.* v.12, p: 54-57, 1998.
- CLARK RF, GOATE AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*; v.50, p.164-72, 1993.
- COOPER, B. The epidemiology of primary degenerative dementia and related neurological disorders. *Eur Arch Psychiatr clin Neuroxi.* 1991; 240: 233 – 33.
- CUMMINGS JL, CYRUS PA, BIEBER F, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, v.50, p.1222-1230, 1998.
- GOATE A, CHARTIER- HALIN MC, MULAN M *et al.* Segregation of a missense mutation in the amyloide precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, v.349, p. 706-16, 1992.
- JOHNSON, MK. Improved assay of neurotoxic esterase to screening organophosphates for delayed neurotoxicity potencial. *Arch. Tooxicol.* v.37, p. 113-5, 1977.
- JOHNSON, MK. The target site for the initiation of delayed neurotoxicity by organophosphorous esters: Biochemical studies and toxicological applications. In: E Hodgson, JR bend and RM Philipot. (Eds.) *Biochem. Toxicol.* v. 4, p. 141-212,1982.
- KATZMAN R. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* v.314, p.964-973, 1986.
- FLICKER L; Eficácia do tratamento farmacológico da demência, *Rev. Brás. Psiquiatr.* v.24, n.(Supl I), 11-14, 2002.
- MORRIS JH, Alzheimer's disease. In Esiri MM, Morris JH (eds). *The neuropathology of dementia.* Cambridge: Cambridge Univ. Press, p.70-121, 1997.
- NEWHOUSE PA. Alzheimer's disease and the cholinergic system: an introduction to clinical pharmacological research. In Hosston LL (ed). *Progress in Alzheimer's disease and similar conditions.* Washington OC: American Psychiatric Press, p.213-231, 1997.
- NORDBERG A, CARLSON LA, WINBLAD B. Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* v.85, p. 54-58, 1992.
- NORDGREN I, BENGSTON E, HOLMESTEDT B, PETTERSON BM. Levels of metrifonate and dichlorvos in plasma and erythrocytes during treatment of schistosomiasis with Bilarcilá, *Acta Pharmacol. Toxicol.* P.49-79, 1981.
- RITCHIE K, KILDIA D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? – evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, v.346, p. 931-934, 1995.
- ROGER SL, FRIEDHOFF LT, The Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia*, v.7, p.293-303, 1996.
- ROGER SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R.FRIEDHOFF LT, the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, v.50, p.136-144, 1998.
- SCHRÖDER H, WEVERS A. Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dis. Rev.* v.3, p.20-27,1998.
- United National World Population V hart. UN Publication: New York, 1988.
- VERAS, RP, MURPHY E. The aging of the third world: trackling the problems of community surveys. Part I: Brazil – a young cantry grows old. *Int. J. Geriatric. Psychiatr.* v.6, p. 619 – 27, 1991.
- WATKINS PB; ZIMMERMAN HJ, KANAPP MJ, GRACON SL, LEWIS KW, Hepatotoxic effects of tacrina administration in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Med. Assoc.* v.271, p.992-998, 1982.
- WHITEHOUSE PJ, PIRNCE DL, STRUBLE RG, CLARCK AW, CAYLE JT, DELONG MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of Neurons in the basal forebrain. *Science*, v.215, p.1237-1239, 1982.