

Universidade Santo Amaro – UNISA
Curso Medicina.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
– REVISÃO DO MANEJO FARMACOLÓGICO

Rodrigo de Barros Freitas

Rachel ann asencio bracelis

Lana Ghazzaoui

Letícia de Oliveira Pinto

Orientador: Francisco Sandro Menezes-Rodrigues

São Paulo,
2022

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER – REVISÃO DO
MANEJO FARMACOLÓGICO**

**PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE - REVIEW OF
PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT**

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER - REVISIÓN DEL
MANEJO FARMACOLÓGICO**

Rodrigo de Barros Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3188>

Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil

E-mail: rodrigodebarrosfreitas@yahoo.com.br

Rachel ann asencio bracelis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-5486>

Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil

E-mail: rachel20024001@gmail.com

Lana Ghazzaoui

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9213-1723>

Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil

E-mail: Lanaghazzaoui62@gmail.com

Letícia de Oliveira Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1359-3047>

Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil

E-mail: leticia.op998@hotmail.com

Francisco Sandro Menezes-Rodrigues

Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil

Programa de Pós Graduação em Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São

Paulo, SP, Brasil

E-mail: fmrodrigues@prof.unisa.br

ABSTRACT:

Objective: Deal with the use of pharmacotherapy in the treatment of Alzheimer's disease based on the narrative review and update the bibliographic references on the subjects that involve it. **Methodology:** The database search focused on literature that discuss the benefits and limitations of cholinergic replacement therapy, mainly represented by cholinesterase inhibitors, which will be presented based on data from neurobiological, pharmacological and clinical research. **Results and discussion:** The role of memantine in moderate to severe cases of dementia, as well as the prospects for its use in combination with cholinesterase inhibitors, were discussed in the paper. The role of estrogen replacement, antioxidants, statins and anti-inflammatories in the treatment and prevention of dementia was also addressed, taking into account the negative results of recent clinical epidemiological studies. Finally, the different modalities of anti-amyloid therapy were discussed, mainly in the immunotherapy of Alzheimer's disease. **Conclusion:** The pharmacotherapy currently used in Alzheimer's Disease (AD) includes Cholinesterase Inhibitors (AChEI), memantine, antioxidant drugs, estrogen, NSAIDs, statins, Ginkgo biloba, neuronal growth factor and other drugs. Therefore, the challenge is to find drugs that act in the treatment of already established AD and to avoid the deposition of predisposing factors in the etiology of the disease. This path should be promoted through the search for new drugs and understanding of the triggering pathways of AD, as well as the attempt to prevent the progression and establishment of associated comorbidities through knowledge of the action of drugs in the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Pharmacotherapy; Cholinesterase Inhibitor Drugs (AChEI); Memantine; Antioxidants; Estrogen; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Ginkgo-biloba; Neural growth factor.

RESUMO:

Objetivo: Tratar do uso da farmacoterapia no tratamento da doença de Alzheimer a partir da revisão narrativa e atualizar as referências bibliográficas sobre os assuntos que o envolvem. **Metodologia:** A busca no banco de dados se concentrou em literatura que discutem os benefícios e limitações da terapia de reposição colinérgica, representada principalmente pelos inibidores da colinesterase, que serão apresentados com base em dados de pesquisas neurobiológicas, farmacológicas e clínicas. **Resultados e discussão:** O papel da memantina em casos moderados a graves de demência, bem como as perspectivas de seu uso em combinação com inibidores da colinesterase, foram discutidos no trabalho. Também foi abordado o papel da reposição estrogênica, antioxidantes, estatinas e anti-inflamatórios no tratamento e prevenção da demência, levando em conta os resultados negativos de estudos epidemiológicos clínicos recentes. Por fim, foi discutido as diferentes modalidades de terapia anti-amilóide, principalmente na imunoterapia da doença de Alzheimer. **Conclusão:** A farmacoterapia utilizada na Doença de Alzheimer (DA), atualmente, inclui Inibidores da Colinesterase (AChEI), memantina, fármacosantioxidantes, estrogênio, AINES, estatinas, Ginkgo biloba, fator de crescimento neuronal e outras drogas . Portanto, o desafio é encontrar drogas que atuem no tratamento da DA já esbelecida e evitar a deposição dos fatores predisponentes na etiologia do doença. Este caminho deve ser promovido através da busca de novos fármacos e compreensão das vias desencadeantes da DA, bem como, a tentativa de evitar a progressão e estabelecimento das comorbidades associadas pelo conhecimento da ação dos fármacos na doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Farmacoterapia; Fármacos Inibidores da Colinesterase (AChEI); Memantina; Antioxidantes; Estrogênio; Anti-inflamatórios não esteroides; Ginkgo-biloba; Fator de crescimento neuronal.

RESUMEN:

Objetivo: Abordar el uso de la farmacoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer a partir de la revisión narrativa y actualizar las referencias bibliográficas sobre los temas que la involucran. **Metodología:** La búsqueda en la base de datos se centró en la literatura que discute los beneficios y las limitaciones de la terapia de reemplazo colinérgico, representada principalmente por los inhibidores de la colinesterasa, que se presentarán con base en datos de investigaciones neurobiológicas, farmacológicas y clínicas. **Resultados y discusión:** El papel de la memantina en casos de demencia de moderada a grave, así como las perspectivas de su uso en combinación con inhibidores de la colinesterasa, se discutieron en el artículo. También se abordó el papel de la reposición de estrógenos, antioxidantes, estatinas y antiinflamatorios en el tratamiento y prevención de la demencia, teniendo en cuenta los resultados negativos de estudios clínico epidemiológicos recientes. Finalmente, se discutieron las diferentes modalidades de terapia anti-amiloide, principalmente en la inmunoterapia de la enfermedad de Alzheimer. **Conclusión:** La farmacoterapia utilizada actualmente en la Enfermedad de Alzheimer (EA) incluye inhibidores de la colinesterasa (AChEI), memantina, fármacos antioxidantes, estrógenos, AINE, estatinas, Ginkgo biloba, factor de crecimiento neuronal y otros fármacos. Por tanto, el reto es encontrar fármacos que actúen en el tratamiento de la DA ya establecida y evitar el depósito de factores predisponentes en la etiología de la enfermedad. Este camino debe potenciarse mediante la búsqueda de nuevos fármacos y el conocimiento de las vías desencadenantes de la EA, así como el intento de prevenir la progresión y establecimiento de las comorbilidades asociadas mediante el conocimiento de la acción de los fármacos en la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; farmacoterapia; Fármacos inhibidores de la colinesterasa (AChEI); memantina; antioxidantes; Estrógeno; Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; Ginkgo biloba; factor de crecimiento neural.

1- Introdução

Dentre as doenças neurodegenerativas que causam demência, a doença de Alzheimer (DA) aparece entre as principais doenças, sendo responsável por cerca de 50% a 70% dos casos. A DA possui características clínicas e fisiopatológicas próprias, o que torna a avaliação clínica essencial para fechar o diagnóstico correto na maioria dos casos (80-90%). Os cérebros dos pacientes com DA apresentaram atrofia difusa nas regiões temporal, frontal e parietal. As alterações histológicas estão relacionadas ao declínio cognitivo observado na demência, onde a morte dos neurônios é acompanhada pela degeneração sináptica cortical. Dois tipos de lesões peculiares da DA são facilmente observados, sendo estas as placas senis extracelulares e os feixes neurofibrilares intracelulares (PASSERI *et al.*, 2022)

A farmacoterapia atual mais utilizada para o tratamento de pacientes com DA visa minimizar as perdas cognitivas (aprendizagem e memória), bem como as alterações de humor e comportamento e a manutenção da qualidade de vida, melhorando a função e a independência. Assim, consiste no uso de drogas que inibem a enzima acetilcolinesterase (AChEI), que promove o aumento das concentrações de acetilcolina no sistema nervoso central (SNC) (DEVITA *et al.*, 2021).

2- Fármacos Inibidores da Colinesterase (AChEI)

Atualmente, os AChEIs são os principais medicamentos para o tratamento específico da DA. Seus usos são baseados no déficit colinérgico que ocorre na doença e visam aumentar a disponibilidade sináptica de acetilcolina. Os AChEI são uma classe medicamentosa representados por donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina (NGUYEN *et al.*, 2021).

Dada a complexidade da DA, o tratamento efetivo dos pacientes ainda é um desafio. As recomendações farmacológicas aprovadas para melhora da cognição e dos sintomas relacionados à doença, se limitam aos inibidores da acetilcolinesterase (AChEI), memantina ou a combinação deles. Por enquanto, não existe agente com efeito modificador efetivo da progressão da doença (KHAN, S.; BARVE; KUMAR, 2020; SHARMA, 2019). A degeneração dos neurônios colinérgicos no cérebro e a perda da neurotransmissão são as principais causas do declínio da função cognitiva em pacientes com DA. Por isso, uma das estratégias terapêuticas é aumentar os níveis colinérgicos pela inibição da acetilcolinesterase (AChE). Além disso, os AChEI são capazes de aumentar a função das células neurais por aumentar a concentração de AChE. No entanto, podem induzir sintomas psicóticos e o efeito cumulativo do uso dos AChEI em idosos se dá pela redução total do córtex e aumento do volume ventricular (HOLMES, 2017; NGUYEN *et al.*, 2021; SHARMA, 2019).

Donepezil é utilizado para o tratamento da DA leve e moderada, mas apresenta diversos efeitos adversos como insônia, náuseas, diarreia dor muscular e fraqueza. Já a rivastigmina inibe a tanto a AChE, quanto a butirilcolinesterase (BChE) presentes no cérebro. Essa dupla inibição da rivastigmina aumenta significativamente a atividade da acetilcolina em áreas como hipocampo e córtex temporal, cuja efetividade da AChE é baixa. Ela foi aprovada em 2000 para o tratamento da DA leve e moderada e também de pacientes com doença de Parkinson associada à demência. Essa dupla inibição mostra também apresenta desvantagens por causar epigastralgia, perda

de peso, vômitos e diarreia. Sabe-se ainda que a overdose de rivastigmina causa alteração da frequência cardíaca e respiratória (NGUYEN *et al.*, 2021).

A galantamina é utilizada para tratar os sintomas cognitivos da DA. Possui tolerância com o aumento da dosagem e pode causar convulsões, confusão mental, náuseas, fraqueza e lacrimejamento excessivo (HUISA *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2021).

A memantina ou antagonista do receptor N-metil-D-aspartato é aprovada para o tratamento de DA severo ou como segunda linha de tratamento após o uso de AChEI. No entanto, estudos recentes sugerem que a monoterapia com memantina ou combinada com AChEIs está associada a um declínio cognitivo e funcional mais rápido quando comparados com o grupo de não usuários (DEVITA *et al.*, 2021; HUISA *et al.*, 2019)

2.2 Memantina

A memantina ou antagonista do receptor N-metil-D-aspartato é aprovada para o tratamento de DA moderada a severa ou como segunda linha de tratamento após o uso de AChEI. No entanto, estudos recentes sugerem que a monoterapia com memantina ou combinada com AChEIs está associada a um declínio cognitivo e funcional mais rápido quando comparados com o grupo de não usuários. (BALÁZS; BERECZKI; KOVÁCS, 2021; HUISA *et al.*, 2019).

A memantina atua na neurotransmissão glutamatérgica que, assim como a colinérgica, está alterada na DA. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório, principalmente em regiões associadas às funções cognitivas e à memória, como o córtex temporal e o hipocampo. As regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgicos sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA. O glutamato também atua como uma excitotoxina, causando morte neuronal quando níveis elevados são liberados por longos períodos (DEVITA *et al.*, 2021).

A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação em situações patológicas. Estudos recentes demonstram que, inicialmente, o tratamento começa com uma dose de 7 mg/dia e gradualmente aumenta até que a dose alvo seja alcançada, em torno de 28 mg/dia (KUMAR, A. *et al.*, 2023).

A absorção da Memantina no trato gastrointestinal leva a um pico de disponibilidade sérica entre três e oito horas. São necessárias duas doses (10 mg) para completar a dose diária habitual de 20 mg. A eliminação é principalmente renal, não utilizando enzimas das famílias do citocromo P450, onde não são esperadas interações farmacocinéticas neste nível. Os efeitos colaterais mais comumente relatados em pacientes que receberam memantina foram diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, inquietação, excitação e cansaço. A coadministração de memantina e AChEI é possível, com baixo risco de interações medicamentosas (WILLIAMS, B. S.; BUVANENDRAN, 2010).

2.3 Farmacoterapia com Antioxidantes

O estresse oxidativo é o desequilíbrio resultante de um aumento de substâncias oxidativas e a insuficiência de

defesas antioxidantes. Essa alteração no equilíbrio homeostático causa redução nos níveis de O₂ e H₂O nas mitocôndrias o que gera a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Visto que, o cérebro é o órgão que apresenta o maior consumo de O₂ no corpo humano, em situações de estresse oxidativo ele se torna o principal produto de ROS (LLORET, Ana *et al.*, 2019). Um dos principais marcadores da doença de Alzheimer (DA) é o aumento da oxidação do mtDNA no qual, a associação do declínio mitocondrial à idade pode ser um os primeiros eventos na patogênese da DA esporádica de início tardio. Com isso, a terapia antioxidante tem sido proposta como tratamento para a doença de Alzheimer visto que, o meio mais comum de reduzir o estresse oxidativo é o tratamento antioxidante (IONESCU-TUCKER; COTMAN, 2021).

A vitamina E é um grupo de oito componentes, cuja principal característica é o seu potencial antioxidante. No entanto, é considerada um dos antioxidantes mais importantes no cérebro principalmente na forma de α -tocoferol. É um poderoso fator neuro protetor no qual, estudos mostraram que portadores humanos de uma mutação no gene α -TTP (proteína de transferência de α - tocoferol) desenvolvem ataxia espinocerebelar progressiva, arreflexia, perda de propriocepção e níveis extremamente baixos de vitamina E (LLORET, Ana *et al.*, 2019). Muitos estudos caso-controlado avaliaram previamente os níveis de vitamina E no plasma, soro e LCR de pacientes com DA em que, o resultado foram baixos níveis dessa isoforma em pacientes com DA em comparação com controles cognitivamente intactos (LLORET, Ana *et al.*, 2019). Corroborando estes estudos, uma meta análise realizada em 2018 avaliou 51 estudos comparando o estado nutricional do plasma em participantes com DA em comparação com controles cognitivamente intactos tendo como conclusão queda dos níveis de Vitamina E em 11% nos portadores da doença em relação aos controles. Com isso, vários ensaios randomizados investigaram a eficácia da vitamina E como um potencial intervenção terapêutica para a DA.

Um estudo clínico randomizado duplo cego realizado em 2014, recrutou 613 pacientes com DA leve a moderada e investigou a suplementação de α - tocoferol (2.000 UI/dia) em comparação com placebo e relatou que a suplementação de α -tocoferol resultou em declínio funcional mais lento em comparação com o grupo placebo (DYSKEN *et al.*, 2014). No entanto, mais recentemente, um estudo do tipo duplo-cego foi realizado em 2017 em que, foi avaliando os efeitos de baixa dose de vitamina E (400 UI/d, isoforma não especificada) em comparação ao placebo em 7.540 homens idosos cognitivamente intactos. O resultado foi que a vitamina E não oferece qualquer benefício no retardamento do aparecimento de DA . Contudo, a eficácia da vitamina E no tratamento de DA ainda não é comprovada.

Outro tratamento antioxidante possível seria os inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) no qual, esta enzima se apresenta elevada em pacientes com DA em estágios clínicos moderado a grave. A selegilina é um inibidor seletivo e irreversível da MAO-B e está sendo investigada sua ação na melhora da memória e do aprendizado dos pacientes de DA(SCHEDIN-WEISS *et al.*, 2017). Alguns estudos já mostraram resultados positivos, porém não significativos.

Alguns estudos abordam a possibilidade de uma suplementação com leite fermentado Kefir apresentar benefícios cognitivos, atenuando a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo. O leite fermentado Kefir é composto por bioativos originalmente gerados por bactérias ácido lácticas e espécies de leveduras presentes nesses grãos. No

estudo de Campagnaro foram utilizados 16 pacientes idosos, no qual apenas 13 destes conseguiram receber a suplementação probiótica e o resultado apresentado foi positivo demonstrando melhora na disfunção cognitiva, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e no dano às células sanguíneas (TON *et al.*, 2020).

Outra possibilidade de suplementação que está sendo estudada é a combinação de probióticos e selênio. Um ensaio clínico randomizado foi realizado em 79 pacientes no qual foi designado aleatoriamente placebo e selênio por 12 semanas. Com isso, foi descoberto que co-suplementação de probióticos com selênio melhorou a função cognitiva e alguns perfis metabólicos em pacientes com DA (TAMTAJI *et al.*, 2019).

Estudo (ano de publicação)	Tratamento experimental	Resultado
(MULLAN <i>et al.</i> , 2018)	Vitamina E	Portadores de DA apresentam baixo nível de Vitamina E em relação aos indivíduos cognitivamente intactos
(DYSKEN <i>et al.</i> , 2014)	α -tocoferol	Suplementação de α -tocoferol resulta em um declínio funcional mais lento em relação ao grupo placebo
(KRYSCIO <i>et al.</i> , 2017)	Vitamina E	Vitamina E não oferece qualquer benefício no retardamento do aparecimento de DA
(TON <i>et al.</i> , 2020)	Leite de Kefir	Suplementação com leite de Kefir demonstra melhora na disfunção cognitiva, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e nos danos às células sanguíneas
(TAMTAJI <i>et al.</i> , 2019)	Probióticos + selênio	Co-suplementação de probióticos com selênio melhorou a função cognitiva e alguns perfis metabólicos em pacientes com DA

2.4 Farmacoterapia com Estrogênio

O estrogênio é um hormônio produzido principalmente pelos ovários, cujo desempenho relaciona-se a maturação sexual e a fertilidade por meio da multiplicação celular. Além disso, este hormônio apresenta uma potencial neuro protetor importante no qual é mais enfatizado pela sua forma biologicamente ativa, o estradiol (DENG *et al.*, 2023). Isto ocorre devido a capacidade do estradiol em atravessar a barreira hematoencefálica, por meio de difusão facilitada, que com auxílio dos receptores de estrogênio (ER α /ER β), atua nos neurônios alterando a transcrição genética (RETTBERG; YAO; BRINTON, 2014). Com isso, o estrogênio exerce função antioxidante, promove o reparo do DNA, induz a expressão de fatores de crescimento e modula o fluxo sanguíneo cerebral (LARGO-BARRIENTOS *et al.*, 2021). Assim, ao comparar a incidência de Alzheimer entre mulheres e homens foi destacado que a incidência é maior no sexo feminino devido à perda de estrogênio, que subsequentemente elucidam os papéis neuro protetores do estrogênio contra a patologia relacionada à doença estabelecendo a

possibilidade de um tratamento com estrogênio (LEE, J. H. *et al.*, 2014).

Diante disso, foi proposto a hipótese que o estrogênio pode agir reduzindo os peptídeos amiloides e os agregados de tau, dois grandes marcadores da Doença de Alzheimer (LEE, J. H. *et al.*, 2014). Com isso, um estudo foi realizado por Nord *et al.* que demonstrou que o tratamento com estradiol resultou na regulação negativa da atividade BACE1, reduzindo a taxa de processamento amiloidogênico do APP (NORD *et al.*, 2010).

Além disso, uma meta-análise foi realizada em 2020 demonstrando evidências para apoiar o uso da terapia com estrogênio na DA cujos resultados foram que o TRE diminuiu significativamente o risco de desenvolvimento do Alzheimer (SONG *et al.*, 2020).

Outro estudo foi realizado em 2020, com o objetivo de caracterizar uma linhagem neuronal (SH-SY5Y) que superexpresse a proteína tau humana e a tau mutada P301L, buscando agonistas ou antagonistas dos receptores de estrógeno que levem à diminuição da proteína tau superexpressa. O resultado obtido foi que o induzível Tet On foi eficaz em superexpressar a proteína tau (OLIVEIRA, 2020).

2.5 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Outra estratégia de tratamento é a redução da neuroinflamação pela redução da via oxidativa das ciclo-oxigenases 2 e a síntese de óxido nítrico. Como parte da cascata de formação da proteína β -amilóide, ocorrem processos inflamatórios secundários à formação de placas senis. Estudos mostraram que drogas como ibuprofeno podem atuar como possíveis redutores da formação de amiloide, exercendo efeitos neuroprotetores (OZBEN, T.; OZBEN, S., 2019).

Neste processo inflamatório observam-se acúmulos de células microgлияis ao redor das placas, além de reações de fase aguda mediadas por citocinas locais e ativação da cascata do complemento. Com base nesses fatos, o tratamento anti-inflamatório com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) se mostrou benéfico tanto em estudos *in vitro* e *in vivo* por diminuir a deposição de proteínas Beta-amilóide, mas seu uso ainda é controverso, além de não modificar a progressão da doença (DENG *et al.*, 2023).

2.6 Estatinas

Estudos têm demonstrado uma interdependência entre o metabolismo do colesterol, o genótipo da apolipoproteína E e a via metabólica da β -amilóide, com implicações na patogênese da DA (COURTNEY *et al.*, 2004). Alguns estudos clínicos sugeriram um risco menor de DA em pessoas que usam estatinas para reduzir seus níveis séricos de colesterol. Embora esses resultados preliminares levantem questões pertinentes sobre o uso de estatinas como medida preventiva para DA, estudos epidemiológicos recentes, conduzidos com rigor metodológico, descartaram essa associação, justificando os achados positivos baseados em artefatos de análises estatísticas anteriores (LI, G *et al.*, 2004). É sabido que as estatinas têm a capacidade de reduzir significativamente a depressão e até a hospitalização em pacientes com propensão a transtornos psiquiátricos (PARSAIK *et al.*, 2014). Ademais, muitos estudos demonstram que o uso de estatina está correlacionado em pacientes com doenças neurodegenerativas,

como a DA e doença de Parkinson (DP) uma menor gravidade (KOSOWSKI *et al.*, 2021). Algumas literaturas comentam o provável efeito das estatinas na futuro desenvolvimento do AD, como a meta-análise realizada por Zhang et al que concluiu que as estatinas, ao inibir a formação de amilóide intracerebral, protegem contra a demência e AD. Entretanto, a prevenção do declínio cognitivo não foi perceptível no curtos seguimentos entre pacientes com DA (LAI, 2019). De acordo com essas descobertas, outro estudo também sugeriu que as estatinas não contribuem para demência, mas pode precisar de investigações adicionais antes de usá-los em terapias agressivas de lipoproteínas em idosos (NABIZADEH *et al.*, 2023).

2.7 Ginkgo-biloba

O extrato das folhas da árvore Ginkgo biloba, conhecido como EGb761, tornou-se um dos suplementos de ervas mais conhecido mundialmente. Desde então, este componente tem sido padronizado para conter 5 a 10% de ácidos orgânicos, 6% de terpenóides (sendo 2,9% bilobalido e 3,1% ginkgolides A, B, C e J) e 24% de glicosídeos flavonóides (contendo quercetina, kaempferol, isorhamnetina, entre outros)(SHI *et al.*, 2010). As folhas de Ginkgo Biloba são bem conhecidas no espectro das doenças cardíacas e vasculares, como na hipertensão, no miocárdio isquêmico e na isquemia cerebral. Isso pois, o extrato promove aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade sanguínea, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos (LUO, 2001).

Uma série de estudos pré-clínicos evidenciaram os efeitos neuroprotetores do extrato de Ginkgo Biloba (EGb) e defendem a sua utilidade na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DA). No entanto, embora há uma promessa pré-clínica, ainda existem dúvidas a respeito da eficácia do remédio quanto a clínica do paciente. Uma meta-análise realizada em 2022 que reuniu 8 estudos clínicos e 6 ensaios pré-clínicos revelou que o Ginkgo biloba gerou efeitos anti-DA consistentes na maioria dos experimentos com animais. Além disso, pode melhorar os sinais e sintomas da DA nos indivíduos em estágio inicial da doença, isso caso o suplemento for usado por um longo período de tempo e em altas doses (XIE; ZHU; LU, 2022).

Uma revisão recente de 2019 que analisou uma série de estudos clínicos randomizados a respeito do uso de EGb mostrou que a combinação do mesmo com donepezil (um inibidor da acetilcolinesterase) pode apresentar uma melhora no tratamento da DA em animais. Ademais, o Ginkgolide B presente no EGb, pode impedir a neurotoxicidade induzida por B-amilóide, um peptídeo produzido pelas placas de amilóide encontradas no cérebro de pacientes com DA. No entanto, o mesmo estudo analisou uma série de ensaios clínicos que demonstraram não haver uma diferença significativa no comportamento cognitivo entre pacientes que usaram EGB e placebo. Ademais, ressaltou um possível problema de garantir o controle da qualidade do EGB e assim levar a um problema de ineficácia após a administração. Sendo assim, o estudo concluiu que o EGb pode ser capaz de melhorar a função cognitiva em pacientes com um grau de demência, caso a administração da dose for correta, em torno de 240 mg por dia e por um período maior de 24 semanas. No entanto, o artigo destaca que a DA é uma doença de curso longo e que o efeito desse extrato pode mudar com o tempo, ressaltando a necessidade de realizar ensaios clínicos com um período de tratamento maior, a fim de concretizar seu benefício (LIU, H.; YE; GUO, H., 2020).

Por fim, uma revisão publicada na *International Journal of Health Management* em 2020, onde analisou-se uma série de estudos de campo revelou que há uma limitação metodológica quanto aos dados recolhidos na maioria dos artigos a respeito do EGb. Embora há autores que demonstraram certa eficácia cognitiva e melhora da memória em pacientes com DA, os resultados variaram de acordo com o grau da demência, dos testes utilizados para analisar a cognição dos pacientes e do tempo de acompanhamento. Sendo assim, demonstrou-se novamente, uma necessidade de estudos experimentais mais longos e detalhados para determinar o papel do Egb no tratamento da Doença de Alzheimer (OLIVEIRA, 2020).

2.8 Fator de crescimento neuronal

Os neurônios dos núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal são sensíveis à ação do fator de crescimento neuronal (NGF) capaz de aumentar a regeneração e sobrevivência dos mesmos e assim melhorar a cognição do paciente portador de DA. Dessa forma, a incorporação do NGF como plano terapêutico para DA tem sido proposto nos últimos anos. Embora os efeitos neuroprotetores de NGF nos neurônios colinérgicos tem sido evidenciado em estudos com animais e em pacientes vivos, a administração dessa neurotrofina como estratégia terapêutica para doenças neurodegenerativas tem sido um desafio. Além disso, estudos de grande espectro e dados experimentais são mais escassos na pesquisa pela incorporação deste tratamento, tornando sua viabilização mais difícil. Isso porque, a NGF é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica e a chegada ao cérebro torna-se difícil, além de ter sido associado a efeitos colaterais indesejados, como perda de peso e dor (AMADORO *et al.*, 2021).

Como citado acima, o principal desafio para tal molécula é a difusão insuficiente através da barreira hematoencefálica, sendo assim, tem se pesquisado uma série de formas de administração para o NGF, incluindo: entrega de NGF usando vetores virais; distribuição de NGF mediada por células; distribuição do terapêutico mediado por células-tronco; administração nasal ou intraocular; administração periférica de NGF usando moduladores de moléculas pequenas de NGF e seus receptores; infusão intracerebral direta de NGF e, por último e com maior destaque nesta revisão, bioentrega celular encapsulada de NGF (MITRA; BEHBAHANI; ERIKSDOTTER, 2019).

Em abril de 2022, foi realizado um ensaio clínico com a bioentrega celular encapsulada de NGF (NGF-ECB). Os implantes foram colocados bilateralmente no cérebro anterior basal de 6 pacientes com DA por doze meses. Foram realizadas gravações de eletroencefalogramas (EEG) e análises quantitativas após a entrega do fator, sendo essas correlacionadas com mini-exames do estado mental e níveis do marcador colinérgico colina acetiltransferase no líquido dos pacientes. No estudo exploratório, notou-se correlação positiva entre a atividade alfa fisiológica de alta frequência e estabilização dos mini-exames, além do aumento nos marcadores colinérgicos em pacientes com DA em uso de NGF-ECB. O estudo também destacou que a administração do fator encapsulado era tolerada e segura, no entanto, havia a limitação de ser um tratamento invasivo que induzia uma lesão cerebral mínima após a colocação do implante. Por último, após um ano e com a remoção do implante, a liberação de NGF foi lenta e viu-se necessário realizar um estudo como tal por um período maior e com mais pacientes, para ver se há resultados similares e efeitos ainda melhores nos biomarcadores, na EEG e na cognição.

Uma meta-análise a respeito do NGF foi realizada em 2019 que analisou dois ensaios clínicos a respeito da administração de implantes de ECB-NGF. O estudo mostrou que houve variação da resposta dos pacientes ao tratamento e em torno da metade dos indivíduos do ensaio apresentaram marcadores colinérgicos aumentados no líquido, além da melhora da cognição, do metabolismo da glicose cerebral, estabilização do EEG e menor atrofia cerebral. Ademais, houve boa sobrevivência celular e sustentou-se a liberação de NGF das células encapsuladas após o implante. Embora houvessem resultados positivos que favoreceram a ideia de incorporar o NGF como estratégia para o tratamento da doença de Alzheimer, notou-se variação dos níveis de liberação de NGF entre as cápsulas. Portanto, ainda que o ECB-NGF seja uma das formas de administração mais estudadas atualmente, é necessário entender a fundo quais fatores entre todos os receptores podem modificar a secreção e sobrevivência das células encapsuladas. Ademais, para que possa ser disponibilizado tal tratamento, é de extrema importância padronizar os procedimentos de incorporação dos implantes em pacientes com DA (MITRA; BEHBAHANI; ERIKSDOTTER, 2019).

2.9 Outras drogas

A melatonina é um hormônio pineal capaz de proteger os neurônios da neurotoxicidade causada por beta-amiloides, além disso, esta molécula multifuncional consegue regular a produção e depuração desses peptídeos nos cérebros dos pacientes com DA. Sendo assim, o uso desse hormônio pode prevenir a neurodegeneração e o acúmulo de neurotoxinas no cérebro, ademais de possuir baixa toxicidade ao organismo. Todavia, a melatonina possui uma meia-vida de cerca de 40 minutos e, portanto, sua liberação prolongada seria a melhor forma para o tratamento da DA. Uma revisão de ensaios clínicos realizada em 2020 destaca que a maior parte dos estudos foca nas alterações cognitivas e do sono após o uso de melatonina, sem concretizar a alteração da concentração de beta-amiloides no líquido. Sendo assim, existem escassas evidências a respeito do efeito da melatonina na patologia dos beta-amiloides e, faz-se necessário o desenvolvimento de novas tecnologias de neuroimagem, para avaliar melhor a carga do peptídeo e continuar o estudo a respeito do uso de melatonina na DA (LI, Yuanming *et al.*, 2020).

Um medicamento discutido como estratégia para o tratamento de DA são os bloqueadores de canal de cálcio. Uma revisão publicada no *Brazilian Journal of Health Review* em maio de 2021 analisou ensaios clínicos de pacientes com DA leve a moderada em uso de nifedipina. O estudo demonstrou-se que este anti-hipertensivo conseguiu agir no hipocampo, diminuindo a pressão do sangue no local, regulando seu fluxo e melhorando a função da área nesses pacientes. No entanto, esse medicamento serve apenas para retardar a DA, pois tenta modificar um dos fatores de risco da doença que é a hipertensão (45% dos pacientes com DA apresentam o quadro) e não deve ser usado como tratamento efetivo da Doença de Alzheimer (SILVA, DA; LESSA; ARAUJO, DE, 2021).

Os nootrópicos são uma classe de compostos, sintéticos ou naturais, responsáveis por aumentar o desempenho cognitivo em seres humanos. O mecanismo de ação destes medicamentos é, na grande maioria das vezes, desconhecido ou presumido. Sua administração em pacientes com DA tem sido discutida nos últimos anos e até utilizada, mas não há estudos suficientes que demonstrem efeitos promissores neste tipo de tratamento, tornando seu uso não recomendado. Outra classe de remédios utilizados antigamente foram os vasodilatadores, com a ideia

de que a insuficiência vascular cerebral era a única causa da DA (TOLEDO, DE *et al.*, 2014). Todavia, o uso dessas substâncias para o tratamento da doença não é recomendado, novamente por não haver demonstração concreta de seu benefício. Além disso, destaca-se o risco aumentado de hipotensão ortostática com o uso de vasodilatadores, deixando o indivíduo vulnerável a quedas e fraturas, ainda mais relevante na idade avançada em que a DA tende a ser diagnosticada. Com tudo, é imprescindível prescrever apenas medicamentos que possuam eficácia através de métodos científicos, a fim de evitar a polifarmácia nos pacientes e gerar despesas desnecessárias para o tratamento de DA (ESUMI; USHIO; ZAMAMI, 2022).

4. Conclusão

A revisão narrativa apresentada discute o uso da farmacoterapia no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) o qual é uma opção importante terapêutica desta doença. Com isso, foram abordados os Inibidores da Colinesterase (AChEI), a memantina, os antioxidantes, o estrogênio, os AINES, as estatinas, o Ginkgo biloba, o fator de crescimento neuronal e outras drogas. Embora alguns estudos epidemiológicos clínicos recentes tenham apresentado resultados negativos, essas terapias ainda podem oferecer benefícios significativos para os pacientes com demência. No entanto, o desafio é encontrar drogas que atuem no tratamento da DA já estabelecida e evitar a deposição dos fatores predisponentes na etiologia da doença. A busca por novos fármacos e a compreensão das vias desencadeantes da DA são essenciais para avançar no tratamento e evitar a progressão e estabelecimento das comorbidades associadas. Portanto, é necessário continuar pesquisando e buscando novas terapias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Doença de Alzheimer.

References

- AISEN, P. S. *et al.* Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. **Jama**, 2003. v. 289, n. 21, p. 2819–2826.
- ALMEIDA, O. P. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 1998. v. 56, n. 3B, p. 688–696.
- AMADORO, G. *et al.* Nerve Growth Factor-Based Therapy in Alzheimer's Disease and Age-Related Macular Degeneration. **Frontiers in Neuroscience**, 2021. v. 15, n. September, p. 1–17.
- BALÁZS, N.; BERECZKI, D.; KOVÁCS, T. CHOLINESTERASE INHIBITORS and MEMANTINE for the TREATMENT of ALZHEIMER and NON-ALZHEIMER DEMENTIAS. **Ideggyogyaszati Szemle**, 2021. v. 74, n. 11–12, p. 379–387.
- COURTNEY, C. *et al.* Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double-blind trial. **Lancet**, 2004. v. 363, n. 9427, p. 2105–2115.
- DENG, M. *et al.* Anti-Neuroinflammatory Potential of Natural Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecules**, 2023. v. 28, n. 3.
- DEVITA, M. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. **Aging Clinical and Experimental Research**, 2021. v. 33, n. 11, p. 3039–3045. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40520-021-01837-8>>.
- DOU, K. X. *et al.* Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: A network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. **Alzheimer's Research and Therapy**, 2018. v. 10, n. 1, p. 1–10.
- DYSKEN, M. W. *et al.* Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. **Jama**, 2014. v. 311, n. 1, p. 33–44.
- ESUMI, S.; USHIO, S.; ZAMAMI, Y. Polypharmacy in Older Adults with Alzheimer's Disease. **Medicina (Lithuania)**, 2022. v. 58, n. 10, p. 1–9.
- FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, 2005. v. 32, n. 3, p. 137–148.
- GU, Y. *et al.* Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2017. p. 1–4. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586816311948>>.
- HARDY, J. A.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's Disease: The Amyloid Alzheimer's disease. **Science**, 1992. v. 256, n. 5054, p. 184–185. Disponível em: <<http://doi.org/10.1126/science.1566067>>.
- HOLMES, C. Inflammation in Alzheimer's disease. **Dementia, Fifth Edition**, 2017. v. 14, n. 4, p. 508–518.
- HUISA, B. N. *et al.* Memantine and acetylcholinesterase inhibitor use in Alzheimer's disease clinical trials: Potential for confounding by indication. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2019. v. 67, n. 2, p. 707–713.
- IONESCU-TUCKER, A.; COTMAN, C. W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, 2021. v. 107, p. 86–95. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014>>.
- JANN, M. W. Pharmacology and clinical efficacy. 1998. v. 55, p. 22–25.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, 2020. v. 18, n. 11, p. 1106–1125.
- KOSOWSKI, M. *et al.* The Effects of Statins on Neurotransmission and Their Neuroprotective Role in Neurological and Psychiatric Disorders. 2021. p. 1–19.
- KRYSCIO, R. J. *et al.* Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by Vitamin E and selenium trial (PREADViSE). **JAMA Neurology**, 2017. v. 74, n. 5, p. 567–573.

- KUMAR, A. *et al.* Current and Future Nano-Carrier-Based Approaches in the Treatment of Alzheimer's Disease. **Brain Sciences**, 2023. v. 13, n. 2.
- LAI, S. W. Statins use and risk of liver cancer. **International Journal of Cancer**, 2019. v. 145, n. 7, p. 2008.
- LANCTÔT, K. L. *et al.* Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: A meta-analysis. **CMAJ. Canadian Medical Association Journal**, 2003. v. 169, n. 6, p. 557–564.
- LARGO-BARRIENTOS, P. *et al.* Synaptic tau and synaptogyrin-3 are promising targets to tackle tauopathies. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, 2021. v. 17, p. e054187.
- LEE, J. H. *et al.* Targeting estrogen receptors for the treatment of alzheimer's disease. **Molecular Neurobiology**, 2014. v. 49, n. 1, p. 39–49.
- LI, G *et al.* Statin Therapy And Risk Of Dementia In The elderly: a community-based prospective cohort study. **Neurology**, 2004. v. 63, p. 1624.
- LI, Yuanming *et al.* Melatonin regulates A β production/clearance balance and A β neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 2020. v. 132, n. October.
- LIM, G. P. *et al.* Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. **Neurobiology of Aging**, 2001. v. 22, n. 6, p. 983–991.
- LIU, H.; YE, M.; GUO, H. An Updated Review of Randomized Clinical Trials Testing the Improvement of Cognitive Function of Ginkgo biloba Extract in Healthy People and Alzheimer's Patients. **Frontiers in Pharmacology**, 2020. v. 10, n. February, p. 1–8.
- LLORET, Ana *et al.* The effectiveness of vitamin E treatment in alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, 2019. v. 20, n. 4.
- LUO, Y. Ginkgo biloba neuroprotection: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2001. v. 3, n. 4, p. 401–407.
- MEGA, M. S. The cholinergic deficit in Alzheimer's disease: Impact on cognition, behaviour and function. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 2000. v. 3, n. SUPPL. 2.
- MESULAM, -Marsel; GEULA, C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. **Annals of Neurology**, 1994. v. 36, n. 5, p. 722–727.
- MISZTAL, M. *et al.* Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid - Protection by MK-801 and memantine. **European Journal of Pharmacology**, 1996. v. 296, n. 1, p. 1–8.
- MITRA, S.; BEHBAHANI, H.; ERIKSDOTTER, M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF. **Frontiers in Neuroscience**, 2019. v. 13, n. FEB, p. 1–21.
- MULLAN, K. *et al.* Plasma Antioxidant Status in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Intact Elderly: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2018. v. 62, n. 1, p. 305–317.
- NABIZADEH, F. *et al.* Does statin use affect amyloid beta deposition and brain metabolism ? 2023. n. October 2022, p. 1–10.
- NGUYEN, K. *et al.* Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. **Neurodegenerative Disease Management**, 2021. v. 11, n. 1, p. 35–48.
- NORD, L. C. *et al.* Analysis of oestrogen regulation of alpha-, beta- and gamma-secretase gene and protein expression in cultured human neuronal and glial cells. **Neurodegenerative Diseases**, 2010. v. 7, n. 6, p. 349–364.
- OLIVEIRA, M. B. P. P. Doença de Alzheimer e Alimentação. **Apresentações de Alimentação Humana II, FFUP**, 2020.
- OZBEN, T.; OZBEN, S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. **Clinical Biochemistry**, 2019. v. 72, n. February, p. 87–89.
- PARSAIK, A. K. *et al.* Statins use and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, 2014. v. 160, p. 62–67. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.026>>.

- PARSONS, G. Patch Clamp Studies on the Kinetics and Selectivity of N-Methyl-D-Aspartate Receptor. **Neuropharmacology**, 1993. v. 32, n. 12, p. 1337–1350.
- PASSERI, E. *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences**, 2022. v. 23, n. 22.
- QUINN, R.; ISAAC, M. G. E. K. N.; TABET, N. Aspirin and anti-inflammatory drugs for Alzheimer's Disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2007. n. 1.
- RETTBERG, J. R.; YAO, J.; BRINTON, R. D. Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. **Frontiers in Neuroendocrinology**, 2014. v. 35, n. 1, p. 8–30. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.08.001>>.
- ROCKWOOD, K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, 2004. v. 75, n. 5, p. 677–685.
- ROGAWSKI, M. A.; WENK, G. L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. **CNS Drug Reviews**, 2003. v. 9, n. 3, p. 275–308.
- SCHEDIN-WEISS, S. *et al.* Monoamine oxidase B is elevated in Alzheimer disease neurons, is associated with γ -secretase and regulates neuronal amyloid β -peptide levels. **Alzheimer's Research and Therapy**, 2017. v. 9, n. 1, p. 1–19.
- SCHMITT, F. *et al.* Memantine in Alzheimer's disease. **Fortschritte der Neurologie Psychiatrie**, 2006. v. 74, n. 11, p. B12–B12.
- SHARMA, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). **Molecular Medicine Reports**, 2019. v. 20, n. 2, p. 1479–1487.
- SHI, C. *et al.* Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. **International Journal of Molecular Sciences**, 2010. v. 11, n. 1, p. 107–123.
- SILVA, Y. J. DA; LESSA, R. T.; ARAUJO, G. N. DE. Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas perspectivas de tratamento: uma revisão sistemática da literatura / Advances in early diagnosis of Alzheimer's disease and new treatment perspectives: a systematic review of the literature. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. v. 4, n. 3, p. 10121–10135.
- SONG, Y. *et al.* The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. **Frontiers in Neuroscience**, 2020. v. 14, n. March, p. 1–13.
- TAMTAJI, O. R. *et al.* Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. **Clinical Nutrition**, 2019. v. 38, n. 6, p. 2569–2575. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.034>>.
- TOLEDO, A. A. S. F. DE *et al.* Brazilian research on cognitive impairment and dementia from 1999 to 2013. **Dementia e Neuropsychologia**, 2014. v. 8, n. 4, p. 394–398.
- TON, A. M. M. *et al.* Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2020. v. 2020.
- WILLIAMS, B. S.; BUVANENDRAN, A. Memantine. **The Essence of Analgesia and Analgesics**, 2010. v. 20, n. 6, p. 319–321.
- WINBLAD, B.; PORITIS, N. Memantine in severe dementia, results of the 9M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 1999. v. 14, n. 2, p. 135–146.
- XIE, L.; ZHU, Q.; LU, J. Can We Use Ginkgo biloba Extract to Treat Alzheimer's Disease? Lessons from Preclinical and Clinical Studies. **Cells**, 2022. v. 11, n. 3.

