

A PSICOFARMACOLOGIA GERIÁTRICA

Resumo

O desenvolvimento da psicofarmacologia geriátrica ocorreu nos últimos 30 anos após as grandes modificações ocorridas na psiquiatria e no acelerado envelhecimento da população. Esse estudo tem como objetivo apresentar uma visão histórica do desenvolvimento da psicofarmacologia geriátrica com uma descrição dos avanços nas três principais classes de medicamentos psiquiátricos utilizados pelos idosos: antidepressivos, antipsicóticos e as medicações para o tratamento da doença de Alzheimer. A nortriptilina foi a primeira opção para o tratamento da depressão em geriatria por muitos anos. Entretanto após o surgimento dos Inibidores Seletivos de Serotonina, observou-se uma redução da sua utilização. O mesmo ocorreu com os antipsicóticos convencionais que gradativamente foram substituídos pela utilização dos antipsicóticos atípicos. Entretanto, os antipsicóticos atípicos devem ser utilizados com muito cautela nos idosos devido ao risco aumentado de obesidade, diabetes, intolerância a glicose e hipercolesterolemia nessa população. Também o risco aumentado de mortalidade observada com o uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de alterações comportamentais tem que ser levados em consideração. Com relação aos inibidores de acetilcolinesterase, não há grandes diferenças de eficácia e tolerabilidade, no entanto não há comparações diretas entre essas substâncias. Finalmente, psicofarmacologia geriátrica permite esclarecer de maneira mais precisa como lesões clínicas específicas ou neurológicas podem contribuir para os sintomas psiquiátricos nos idosos. Além disso, contribui para uma melhor compreensão dos limites entre as estruturas e funções do cérebro com o desenvolvimento dos processos patológicos e de seus tratamentos psiquiátricos.

Palavras-chaves: idosos, psicofarmacologia, geriatria

1. Introdução:

O desenvolvimento da psicofarmacologia geriátrica ocorreu principalmente devido a profundas modificações ocorridas nos últimos 30 anos do século passado como:

1) a padronização e a confiabilidade dos critérios diagnósticos operacionais^{1,2};

2) a aprovação pelos órgãos regulatórios (FDA, EMEA, ANVISA, etc...) de medicamentos específicos para o tratamento de transtornos psiquiátricos em idosos;

3) o desenvolvimento de uma infra-estrutura e mecanismos de fomentos institucionais tipo o National Institute of Mental Health (NIMH) nos Estados Unidos, Wellcome Trust no Reino Unido, ou CAPES, CNPq e as instituições estaduais como (FAPESP, FAPEMIG) no Brasil voltada para a população idosa.

4) o aumento acelerado da população com 65 anos ou mais em todo o mundo³ e que gerou a criação de centros específicos nas universidades ou nos serviços públicos para investigação específica dos transtornos, eficácia e tolerabilidade dos medicamentos nos idosos.

Em consequência dessas modificações, na década de 80 surgiram as primeiras revistas (o International Journal of Geriatric Psychiatry em 1985; o International Psychogeriatrics em 1989; e o American Journal of Geriatric Psychiatry em 1993) que publicavam especificamente artigos sobre a psiquiatria geriátrica além dos primeiros livros textos específicos da psicofarmacologia geriátrica como o: "Age and the Pharmacology of Psychoactive Drugs" (1981), "Clinical Pharmacology and the aged patient" (1981), Clinical Geriatric Psychopharmacology (1984) e Handbook of Geriatric Psychopharmacology (1985).

Esse estudo tem como objetivo apresentar uma visão histórica do desenvolvimento da psicofarmacologia geriátrica com uma descrição dos avanços nas três principais classes de medicamentos



ÉRICO CASTRO-COSTA, CLAYTON AGUIAR e SÉRGIO LUIS BLAY

Érico Castro-Costa - Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR/Fiocruz), Belo Horizonte, Minas Gerais, Clayton Aguiar - Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Ceará e Sérgio Luis Blay - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo.

psiquiátricos utilizados pelos idosos: antidepressivos, antipsicóticos e as medicações para o tratamento da doença de Alzheimer.

2. Aplicações dos avanços da farmacologia na psicofarmacologia geriátrica

Não é possível discutir psicofarmacologia geriátrica sem comentar como a identificação dos neurotransmissores e seus efeitos fisiológicos facilitaram a compreensão dos processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos nos idosos.

Entre as principais modificações farmacodinâmicas, pode-se citar: a maior sensibilidade dos idosos aos efeitos anticolinérgicos^{4,5} dos antidepressivos com a diminuição da acetilcolina no SNC; e o risco aumentado do desenvolvimento de sintomas extrapiramidais com os antipsicóticos⁶, devido a diminuição da dopamina nas vias córtico-estriatais.

Em relação as modificações farmacocinéticas, observa-se, principalmente o aumento das concentrações plasmáticas de drogas como o diazepam e os antidepressivos tricíclicos⁷ decorrente de alterações metabólicas⁸ com a redução da função hepática ou renal.

No entanto, o número reduzido de estudos que investiga o efeito do envelhecimento na farmacodinâmica e na farmacocinética determinam um conhecimento ainda muito limitado para esses aspectos⁹.

3. Eficácia dos Antidepressivos

Estudos randomizados duplo-cego controlados demonstraram a eficácia da norriptilina e da fenelzina no tratamento agudo e de manutenção da depressão em geriatria¹⁰. Posteriormente, um estudo com uma amostra pequena não demonstrou a eficácia da norriptilina na fase de manutenção do tratamento da depressão em geriatria¹¹. Somente em 1999, um grande ensaio clínico evidenciou a superioridade da norriptilina na fase de manutenção¹², o que determinou o seu uso como primeira escolha no tratamento da depressão nos idosos¹³.

Com a aprovação da fluoxetina em 1987 para o tratamento das depressões, foi questão de tempo a liberação também para o tratamento da depressão em geriatria que ocorreu em 1999. Outros inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) não apresentaram uma aprovação formal para a fase aguda ou de manutenção da depressão em idosos, entretanto essa classe

tornou-se o padrão para o tratamento desse transtorno em psiquiatria. Vários ensaios clínicos e uma metanálise demonstraram que os ISRS eram efetivos¹⁴ e apresentavam a mesma eficácia dos tricíclicos com a vantagem de um melhor perfil de tolerabilidade¹⁵.

A baixa tolerabilidade dos tricíclicos em idosos está relacionada em parte, com o aumento da sensibilidade ao bloqueio anticolinérgico e noradrenérgico com o envelhecimento. Essas alterações farmacodinâmicas mediadas pelo envelhecimento, aumentam o risco de hipotensão postural que está associada as quedas⁷.

3.1 Eficácia em idosos mais velhos (> 75 anos)

Poucos são os estudos que investigaram o uso de antidepressivos nessa faixa etária tão específica. Roose e cols¹⁶ demonstraram que idosos com depressões mais graves e com início precoce foi o grupo que mais se beneficiou com o uso dos antidepressivos. Esse estudo também demonstrou como os fatores neuropsicológicos e mudanças na estrutura cerebral decorrentes do envelhecimento, podem diminuir a eficácia dos antidepressivos¹⁷.

Em outro estudo, Reynolds e cols¹⁸ demonstrou que a comorbidade com transtornos de ansiedade e com graves doenças clínicas também resulta em uma redução da eficácia dos ISRS em pacientes com 70 anos ou mais.

3.2 Eficácia na depressão psicótica

Os estudos americanos¹⁹ e britânicos²⁰ demonstraram que aproximadamente 45% dos idosos internados com diagnóstico de depressão, também apresentaram sintomas psicóticos associados. Ensaios clínicos prévios demonstraram que a depressão com sintomas psicóticos apresentaram uma pequena resposta aos tricíclicos²¹ e que esses pacientes apresentaram taxa de mortalidade anual, 2 vezes maior do que idosos deprimidos sem sintomas psicóticos. Apesar de vários estudos demonstrarem o sucesso da associação entre os antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos convencionais em pacientes jovens, os resultados com pacientes geriátricos foram negativos²². Porém um estudo recente com participantes jovens e geriátricos (mais de 50% da amostra) a combinação de ISRS e antipsicóticos atípicos mostrou-se eficaz nos dois grupos²³.

3.3. Eficácia na depressão associada a comorbidades

O uso de psicoestimulantes foi a primeira maneira de tratar os quadros depressivos com comorbidades clínicas, melhorando o

ARTIGO //

por **ÉRICO CASTRO-COSTA,**
CLAYTON AGUIAR e SÉRGIO LUIS BLAY

cansaço, a fadiga, a falta de energia e diminuição da motivação. Entretanto, as evidências dos estudos com pacientes deprimidos²⁴ não conseguiram replicar os resultados encontrados com uso de psicoestimulantes em pacientes demenciados (melhora dos sintomas negativos²⁵ e das queixas de incapacidade²⁶).

Nos últimos anos, vários são os estudos que investigaram características específicas da depressão e alterações cerebrais que levam a diminuição da resposta aos antidepressivos nos idosos. Isso resultou no conceito da “depressão vascular”, quadro este que associa a depressão maior com características clínicas específicas (apatia, grande incapacidade e dificuldades em realizar as funções executivas)²⁷ e uma hiperintensidade difusa da substância branca na ressonância magnética atribuídas as alterações cerebrovasculares²⁸.

Ensaio clínico posteriores confirmaram que idosos deprimidos com quadros de depressão vascular apresentam uma resposta diminuída aos ISRS²⁹. Entretanto, os estudos que avaliaram a associação dos acidentes vasculares e doença coronariana³⁰ demonstram que a nortriptilina foi eficaz na fase aguda³¹ e que tanto a nortriptilina como o escitalopram foram eficazes na fase de manutenção³².

4. Antipsicóticos

Atualmente, os antipsicóticos são usados em uma grande variedade de quadros; incluem a mania, a depressão bipolar e a ansiedade refratária. Entretanto, nos idosos a sua indicação restringe-se ao tratamento da esquizofrenia e das alterações de comportamento decorrentes das demências.

4.1 Eficácia na Esquizofrenia

Demonstrou-se que os antipsicóticos convencionais são eficazes no tratamento de idosos³³ com esquizofrenia, entretanto suas propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas podem gerar um risco maior de efeitos adversos nessa faixa etária do que em adultos jovens e de meia idade³⁴.

Com isso, preconiza-se a utilização de doses menores para o tratamento dos pacientes idosos³⁵. Não sendo observado diferença de eficácia dos antipsicóticos convencionais quando usados no tratamento da esquizofrenia de início precoce ou tardio³⁶. Os efeitos extrapiramidais (SEP) são os efeitos adversos mais frequentes com o uso dos antipsicóticos convencionais nos idosos sendo que as distonias são os sintomas mais frequentes³⁷.

A substituição gradativa dos antipsicóticos convencionais para os atípicos ocorre principalmente em função do aumento do risco

sintomas extra-piramidais (SEP) e particularmente da discinesia tardia. Entretanto, deve-se evitar a utilização da clozapina nos idosos, devido ao maior riscos de hipotensão postural e sedação. Com relação aos outros antipsicóticos atípicos, poucos ensaios clínicos foram conduzidos nessa população, mas a dose alvo não parece diferenciar das já utilizadas em pacientes mais jovens³⁸.

Os idosos apresentam maiores riscos para obesidade, diabetes tipo II, intolerância a glicose e hiperlipidemia independente do tratamento com antipsicóticos atípicos. Com isso, o uso dessas substâncias em idosos tem que ser cauteloso, já que um dos poucos estudos disponíveis que incluiu essa faixa etária na análise, demonstrou uma elevação significativa do triglicérides e do colesterol.

4.2. Eficácia nas alterações comportamentais das demências

A agitação e os sintomas psicóticos são comuns nas demências com a prevalência variando de 30 a 70% dos casos³⁹. Suas consequências são uma institucionalização mais precoce do pacientes⁴⁰ com maior risco de desenvolvimento de quadros psiquiátricos nos cuidadores⁴¹. Um pequeno ensaio clínico randomizado com haloperidol demonstrou a importância da utilização da dose apropriada e do monitoramento do paciente para se obter a menor dose eficaz sem acarretar SEP⁴².

A introdução dos antipsicóticos atípicos na década de 90 do século passado, fez com que essas substâncias, em pouco tempo, fossem mais prescritas que os antipsicóticos convencionais. Entretanto, duas recentes metanálises demonstraram um benefício modesto do emprego dessas drogas⁴³ com um aumento da mortalidade desses pacientes⁴⁴. Isso fez com que o FDA (Food Drug Administration) determinasse um aviso de advertência (black box) nas bulas dos antipsicóticos atípicos quanto ao seu emprego em pacientes com demência. Recentemente, o FDA aprovou o uso dos antipsicóticos atípicos para o tratamento da psicose da doença de Alzheimer, mas reconheceu que o aumento da mortalidade é um grande obstáculo, devendo os clínicos utilizarem pelo menor tempo possível.

5. Tratamento da demência de Alzheimer

Os estudos laboratoriais de cérebro de pacientes com demência



de Alzheimer demonstraram no final da década de 70 que alterações das concentrações de acetilcolina no cérebro estavam correlacionadas com o comprometimento cognitivo e a quantidade de placas senis⁴⁵. Esses achados foram seguidos pela demonstração da degeneração das vias colinérgicas nesses pacientes, postulando assim a hipótese da deficiência central da acetilcolina na demência de Alzheimer⁴⁶.

Os primeiros estudos para o tratamento da demência de Alzheimer, tentaram suprir os neurônios lesados com colina, o precursor da acetilcolina, sem qualquer sucesso. Já estudos subsequentes retardaram a destruição da acetilcolina que é o mecanismo básico dos inibidores de acetilcolinesterase. Ensaios clínicos randomizados usando inibidores de acetilcolinesterase em pacientes com demência leve ou moderada apresentaram resultados positivos em retardar o declínio cognitivo por período de 2 anos⁴⁷ com pequenas variações de eficácia e tolerabilidade entre tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina. Entretanto, não há estudos, até o momento, que comparem diretamente (cabeça a cabeça) as quatro substâncias. Além disso, a tacrina, o primeiro inibidor aprovado para o tratamento do Alzheimer, não é mais utilizado devido a sua hepatotoxicidade, efeito que não é compartilhado com as outras substâncias do grupo.

Por último, deve-se destacar a memantina, um antagonista parcial dos receptores N-metil-aspartato-glicina que evita a morte celular dos neurônios comprometidos devido ao bloqueio do acúmulo da glicina intracelular.

6. Conclusão

A psiquiatria geriátrica é provavelmente a sub-especialidade psiquiátrica mais médica, uma vez que os seus transtornos estão diretamente relacionados com alterações fisiológicas do envelhecimento normal ou patológico. Na psiquiatria geriátrica, o papel central das outras condições médicas não podem ser desconsiderados, nem a intrínseca relação entre a psiquiatria, a neurologia e as neurociências. Com isso, a psicofarmacologia geriátrica permite esclarecer de maneira mais precisa como lesões clínicas específicas ou neurológicas podem contribuir para os sintomas psiquiátricos nos idosos. Além contribuir para uma melhor compreensão dos limites entre as estruturas e funções do cérebro com o desenvolvimento dos processos patológicos e dos seus tratamentos psiquiátricos.

Referências

- 1. Feigner JP, Robins E, Guze SB, et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, 1972; 26(1):57-63.
- 2. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms: An Instruction Manual for the PSE and Catego Program. New York, NY: Cambridge University Press; 1974.
- 3. Lima-Costa MF, Veras R. Saúde Pública e envelhecimento. *CAD. Saúde Publica*, 2003; 19(3):700-701.
- 4. Mulsant BH, Gharabawi GM, Bossie CA, e cols. Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(12):1708-1714.
- 5. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37(3): 293-297.

ARTIGO //

por **ÉRICO CASTRO-COSTA,**
CLAYTON AGUIAR e SÉRGIO LUIS BLAY

- 6. Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, e cols. Conventional vs. Newer antipsychotics in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999; 7(1):70-76.
- 7. DeVane CL, Pollock BG. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(suppl 20):38-44.
- 8. Meyers BS, Young RC. Psychopharmacology. In: Sadavoy J, Jarvik LF, Grossberg GT et al, Eds. *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry*, 3rd Ed. New York, NY: WW Norton; 2004.
- 9. Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH e cols. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(3): 397-405.
- 10. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB, et al. How effective and safe is continuation therapy in elderly depressed patients? Factors affecting relapse rate. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(10):929-932.
- 11. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB, et al. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46(9): 783-786.
- 12. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled Trial in patients older than 59 years. *JAMA*. 1999; 281(1):39-45.
- 13. Salzman C. Pharmacological treatment of depression. In: Schneider LS, Reynolds CFI, Lebowitz BD, et al, Eds. *Diagnosis and treatment of depression in later life: Results of the NIH Consensus Development Conference*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994:181-244.
- 14. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(7):58-567.
- 15. Mottram P, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003491.
- 16. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR et al. Old-old depression study group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *AM J Psychiatry* 2004; 161(11):2050-2059.
- 17. Sneed JR, Roose SP, Keilp JG, et al. Response inhibition predicts poor antidepressant treatment response in very old depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15(7):553-563.
- 18. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006; 354(11):1130-1138.
- 19. Meyers BS. Late-life delusional depression: acute and long-term treatment. *Int Psychogeriatr*. 1995; 7(suppl):113-124.
- 20. Post F. *The significance of affective symptoms in old age*. New York, NY: Oxford University Press; 1962.
- 21. Glassman AH, Perel JM, Shostak M. E cols. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(2): 197-204.
- 22. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(8):597-604.
- 23. Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, et al. STOP-PD Group. A double-blind randomized controlled Trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch Gen Psychiatry*, 2009; 66(8): 838-847.
- 24. Satel SL & Nelson JC. Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50(7): 241-249.
- 25. Galynker I, Ieronimo C, Miner C, et al. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9(2):231-239.
- 26. Chiarello RJ & Cole JO. The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconsideration. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44(3):286-295.
- 27. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Clinically defined vascular depression. *AM J Psychiatry*. 1997; 154(4):562-565.
- 28. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *AM J Psychiatry*. 1997; 154(4):562-565.
- 29. Shelton YI, Pieper CF, Barch DM, et al. Support for



the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site prospective, antidepressant treatment Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(3): 277-285.

- 30. Glassman AH & Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(1):4-11.
- 31. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double blind study. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(3):351-359.
- 32. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled Trial. *JAMA*. 2008; 299(20):2391-2400
- 33. Branchey MH, Lee JH, Amin R, et al. High and low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. *JAMA*. 1978; 239(18):1860-1862.
- 34. Stotsky B. Psychoactive drugs for geriatric patients with psychiatric disorders. In: Gershon S, Raskin A, Eds. *Aging*. Vol 2. New York, NY: Raven Press; 2010: 229-258.
- 35. Jeste DV, Lacro JP, Gilbert et al. Treatment of late-life schizophrenia with neuroleptics. *Schizophr Bull*. 1993; 19(4):817-830.
- 36. Howard R, Rabins PV, seeman MV, et al. The international late-onset schizophrenia group, late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2): 172-178.
- 37. Caliguri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly; epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000; 17(5): 363-384.
- 38. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, et al. International multisite double-blind Trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2003; 11(6): 638-647.
- 39. Wragg RE & Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *AM J Psychiatry*. 1989; 146(5): 577-587.
- 40. Ferris SH, Steinber G, Shulman E, et al. Institutionalization of Alzheimer's disease patients: reducing

precipitating factors through family counseling. *Home Health Care Serv Q*. 1987; 8(1):23-51.

- 41. Victoroff J, Mack WJ, Nielson KA. Psychiatric complications of dementia: impact on caregivers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998; 9(1): 50-55.
- 42. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J AM Geriatr Soc*. 1990; 38(5): 553-63.
- 43. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison Trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1512-1520.
- 44. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005; 294(15): 1934-1943.
- 45. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ*. 1978; 2(6150): 1457-1459.
- 46. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*. 1983; 219(4589): 1184-1190.
- 47. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348(14): 1333-1341.