

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

CÉSAR DE LIMA SIQUEIRA
GABRIEL DIAS DA SILVA
JÚLIA PEREIRA DE MELO OLIVEIRA
LUCAS MONTENEGRO DE SOUZA

CANABINOIDES COMO MEDIDA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VOLTA REDONDA

2021

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**CANABINOIDES COMO MEDIDA TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE
ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Módulo do
Curso de Medicina do UniFOA como parte
dos requisitos para a construção do
portfólio.

Alunos:

César de Lima Siqueira

Gabriel Dias da Silva

Júlia Pereira Oliveira de Melo

Lucas Montenegro de Souza

Orientadora:

Prof. Marcilene Maria de Almeida Fonseca

Coorientador:

Prof. Walter Luiz Moraes Sampaio da
Fonseca

VOLTA REDONDA

2021

O grupo agradece a todos que contribuíram de alguma forma e que foram fundamentais para a construção deste artigo. Primeiramente à nossa orientadora Prof. Marcilene Maria de Almeida Fonseca e ao nosso coorientador Prof. Walter Luiz Moraes Sampaio da Fonseca, por todo apoio e incentivo no decorrer das pesquisas. Em segundo lugar, à instituição UniFOA e aos membros da comissão de TCM que nos auxiliaram e disponibilizaram todo apoio necessário.

RESUMO

Os canabinóides naturais são derivados da planta *cannabis sativa* e tem como principais compostos o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD). O CBD é o principal componente não psicoativo que bloqueia e inibe o senso de humor, estando presente em 40% dos extratos da planta, sendo antagônico ao THC, que gera estado de euforia. Devido suas propriedades farmacológicas, os canabinóides vêm sendo usados como alternativa em diversas terapêuticas. Nesse contexto, surgem como uma medida terapêutica relevante no combate ao Alzheimer, visto o aumento da incidência de casos com o envelhecimento da população e que o atual tratamento apresenta eficácia questionável, além da possibilidade de efeitos adversos. *Objetivo:* compreender como o canabidiol pode atuar como uma medida terapêutica na Doença de Alzheimer (DA), de forma a auxiliar o médico na indicação ou não da droga. *Metodologia:* consistiu em uma revisão bibliográfica através de um levantamento sistemático nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, PUBMED e Scielo, sendo selecionado um total de 26 artigos utilizando os descritores “Doença de Alzheimer”, “Canabidiol” e “Uso Terapêutico”. *Discussão:* o canabidiol surge como uma nova forma de tratamento, já que pesquisas têm indicado que essas substâncias podem retardar os efeitos progressivos da DA, além de possuir efeitos anti - inflamatórios, anti-oxidativos e neuroprotetores, que têm um papel importante no retardo da progressão da doença. *Conclusão:* Devido suas propriedades farmacológicas, os canabinóides vêm sendo indicados e testados como alternativa para o atual tratamento da DA, que apresenta eficácia questionável, além da possibilidade de efeitos adversos. Os poucos trabalhos disponíveis sobre o tema mostram possíveis efeitos benéficos do canabidiol na demência de Alzheimer, influenciando na melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: “Doença de Alzheimer”; “Canabidiol”; “Uso Terapêutico”.

ABSTRACT

Natural cannabinoids are derived from the *cannabis sativa* plant and their main compounds are tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). CBD is the main non-psychoactive component that blocks and inhibits the sense of humor, being present in 40% of the plant extract, and the contrary of THC, which generates a state of euphoria. Due to their pharmacological properties, cannabinoids have been used as an alternative in several therapeutical treatments. In this context, they emerge as a relevant therapeutic measure in the fight against Alzheimer's, since the incidence of cases increases with the aging of the population and the current treatment has questionable efficacy, plus the possibility of adverse effects. *Objective:* to understand how cannabidiol can act as a therapeutic measure in Alzheimer's disease (AD), in order to help the doctor's decision on prescribing or not the drug. *Methodology:* consists of a bibliographic review through a systematic search in the following databases: MEDLINE, PUBMED and Scielo, with a current selection of 23 articles using the descriptors "Alzheimer's disease", "Cannabidiol" and "Therapeutic Use". *Discussion:* Cannabidiol appears as a new form of treatment, since research has indicated that these substances can delay the progressive effects of AD, in addition to having anti-inflammatory, anti-oxidative and neuroprotective effects, which have an

important role in slowing the progression of the disease. Conclusion: Due to their pharmacological properties, cannabinoids have been indicated and tested as an alternative for the current treatment of AD, which has questionable efficacy, as well as the possibility of adverse effects. The few studies available on the subject show possible beneficial effects of cannabidiol in Alzheimer's dementia, influencing the improvement of quality of life.

Keywords: "Alzheimer's Disease"; "Cannabidiol"; "Therapeutic Use

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	06
2 METODOLOGIA.....	08
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	08
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença que compromete a integridade física e psicossocial do idoso, provocando um estado de dependência total com cuidados complexos por se tratar de uma doença degenerativa e progressiva, geradora de múltiplas demandas e altos custos financeiros. Isso faz com que a DA represente um desafio para o poder público, instituições e profissionais de saúde, principalmente frente ao aumento da expectativa de vida tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, nos quais têm se observado um aumento da prevalência das doenças crônico-degenerativas (NIU et al., 2017).

No Brasil, uma revisão de Boff, Sekya e Bottino (2015) revela que as taxas de demência na população brasileira variam de 5,1% a 17,5%, sendo a causa mais frequente a DA. Segundo Rodrigues et al. (2020), conforme o aumento da expectativa de vida, houve um aumento global da prevalência das demências, em que a de maior ocorrência é a DA. Até 2050 é esperada uma triplicação no número de pessoas com demência de 50 milhões para 152 milhões.

No ano de 2000, o número de pessoas com DA nos EUA era de 4,5 milhões. Se não houver avanços no tratamento, é previsto um aumento para 13,2 milhões de casos sintomáticos nos EUA em 2050. A porcentagem de pessoas com DA dobra a cada cinco anos idade a partir dos 60 anos, sendo de 1% aos 60 anos e de aproximadamente 30% aos 85 anos. Já no cenário brasileiro a prevalência de demência na população com mais de 65 anos, é de 7,1%, sendo a DA responsável por 55% deste. Há diferença na taxa de incidência entre os estados, sendo no estado de São Paulo de 7,7 por 1000 pessoa/ano e no Rio Grande do Sul de 14,8 por 1000 pessoas/ano (BRASIL, 2017).

As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA incluem mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores. As mudanças estruturais correspondem aos enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas, as alterações do metabolismo amilóide, as perdas sinápticas e a morte neuronal. Enquanto as alterações nos neurotransmissores estão ligadas às mudanças patológicas nos neurotransmissores que ocorrem de forma desordenada na doença, indicando um padrão degenerativo (BRASIL, 2010).

A Portaria nº 13 de 2017 do Ministério da Saúde do Brasil estabelece que o tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. Para o tratamento da DA leve a moderada, são recomendados inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, em que a explicação para o uso destes fármacos é o aumento da secreção ou prolongamento da meia vida da acetilcolina na fenda sináptica e a explicação da substituição de um medicamento pelo outro é a intolerabilidade ao fármaco e não a ausência de resposta química, não existindo diferença na eficiência dos medicamentos. Há, ainda, uma limitação importante destes fármacos no trato digestório, resultando em náuseas e vômitos muitas vezes intoleráveis, por isso foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica adesiva transdérmica da rivastigmina, tendo esses efeitos adversos reduzidos. Além das substâncias descritas acima, foi incluído, posteriormente, como estratégia terapêutica no combate ao Alzheimer a memantina em monoterapia ou em combinação com inibidores de colinesterase. (BRASIL, 2017).

As terapias medicamentosas disponíveis atualmente no mercado têm como principal alvo a sintomatologia. O tratamento não atua nos principais processos fisiopatológicos, não impedindo o desenvolvimento desta patologia. Além disso, o custo para o tratamento é relativamente alto, sendo necessária a busca de novas alternativas terapêuticas (MULLER JC et al., 2019).

Nesse contexto o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) surgem como uma nova forma de tratamento, já que pesquisas têm indicado que essas substâncias podem retardar os efeitos progressivos da DA. Além disso, foram descobertos efeitos anti - inflamatórios, anti-oxidativos e neuroprotetores, que têm um papel relevante frente à progressão da doença. (MULLER JC et al., 2019)

Segundo Pedrazzi et al. (2014), o CBD não tem efeito psicotrópico e sua molécula atravessa livremente a barreira hematoencefálica, reduzindo a quantidade de proteína beta-amilóide e a consequente inflamação presente na DA. Diversos estudos, ainda segundo Pedrazzi et al. (2014), não detectaram importantes efeitos colaterais e tóxicos, nem anormalidades em exames neurológicos, psiquiátricos e clínicos com o CBD, sugerindo que seu uso pode ser administrado com segurança em um amplo espectro de concentrações.

No Brasil, o uso medicinal da Cannabis ou de seus derivados ainda é limitado. Porém, desde 2014 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) vem

avançando nas propostas da Cannabis medicinal, tendo em dezembro de 2019 sua última resolução publicada no Diário Oficial da União. Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, a Anvisa liberou a produção e comercialização de produtos à base de Cannabis que devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC), desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

Este artigo é uma revisão da literatura científica atual sobre os benefícios do uso do canabidiol (CBD) no tratamento da doença de Alzheimer de forma a auxiliar o médico na indicação ou não, como droga coadjuvante e modificadora da qualidade de vida nos portadores da Doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão bibliográfica através de um levantamento sistemático nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, PUBMED e Scielo. Para isso, foram utilizados os descritores “Doença de Alzheimer”, “Canabidiol” e “Uso Terapêutico”, além dos mesmos descritores em inglês, padronizados conforme os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

São critérios de inclusão artigos publicados em inglês, espanhol e português, a partir dos últimos seis anos, com disponibilidade de resumos para identificação e acesso aos mesmos na íntegra, incluindo documentos técnicos governamentais e da legislação brasileira, preenchendo as propostas para os objetivos do presente trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 26 trabalhos com os descritores “Doença de Alzheimer”, “Canabidiol” e “Uso Terapêutico”, em português e inglês, conforme os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Quatorze não preencheram os critérios de inclusão

supracitados, totalizando 12 artigos e/ou portarias referentes ao tema e aos objetivos propostos.

Segundo Sereniki e Vital (2008), a doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Para Muller JC et al. (2019), a DA é uma doença que cursa com perda progressiva de memória, sintomas tanto neuropsiquiátricos como não-cognitivos, além de transtornos afetivos e até mesmo depressão. Já para NIU et al. (2017), é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de surgimento insidioso, que também causa perda de memória e vários distúrbios cognitivos.

Diante a importância dessa doença na sociedade, principalmente para a população idosa, em que a demência vem tendo maior prevalência como já disse Rodrigues et al. (2020), é imprescindível que haja um tratamento consideravelmente eficaz.

Dentre as terapias atuais, a donepezila atua visando reduzir a velocidade da perda de memória e tem como mecanismo de ação uma inibição sobre as duas enzimas que deterioram a acetilcolina, a acetilcolinesterase e a butilcolinesterase permitindo mais acetilcolina para o cérebro. Já a rivastigmina que tem resposta na memória e cognição, atua inibindo a acetilcolinesterase com seletividade para o hipocampo e córtex cerebral, sendo o único fármaco que não usa isoenzimas do CYP450 no metabolismo. Além desses, há a galamantina que apresenta duplo mecanismo de ação, em que além de impedir a acetilcolinesterase, modula os receptores nicotínicos aumentando a transmissão colinérgica; e, além disso, é metabolizado pela via enzimática do CYP450, devendo ser usado com cuidado se utilizado concomitantemente com fármacos que possuem mesmo metabolismo. O fármaco memantina busca controlar a elevação do glutamato e sua ação contribui positivamente nas atividades diárias, na função cognitiva e no comportamento de indivíduo com DA grave a moderada; é um antagonista competitivo com afinidade pelos receptores N-metil D-asparto e receptores glutaminérgicos, atuando bloqueando estes receptores e reduzindo a excitotoxicidade do glutamato (Souza e Silva, 2019).

De acordo com Muller JC et al. (2019), os tratamentos farmacológicos atuais da DA, como os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina, possuem eficácia questionável, pois na DA há também acometimento de outros sistemas de

neurotransmissores, além de extenso comprometimento sináptico e neuronal, sendo assim, esses fármacos não impedem o desenvolvimento da doença, além de possuírem efeitos adversos. Para Sereniki e Vital (2008), apesar de muitos esforços terem sido realizados para entender a DA e o seu tratamento, as terapias ainda estão longe de atingirem resultados satisfatórios, apresentando em apenas 30 a 40% uma melhora de leve a moderada em portadores da doença.

Assim, tendo em conta estas limitações, surge o canabidiol como uma nova perspectiva terapêutica. Segundo Matos et al. (2017), os principais compostos ativos do canabidiol são o THC e o CBD. O mecanismo de ação dessas substâncias se baseia na ativação do sistema endocanabinoide, por meio de receptores canabinóides, proporcionando a liberação de neurotransmissores, como o glutamato (MULLER JC et al, 2019). O CBD não possui efeito psicotrópico e assim consegue atravessar a barreira hematoencefálica, de modo a reduzir a quantidade de proteína beta-amilóide e a conseqüente redução da inflamação presente na DA (BARBOSA et al, 2020). A nível celular, o uso do THC e do CBD tem ação antiapoptótica, neuroprotetora, antioxidante e também pode apresentar efeito neurorestaurador independente do Fator de crescimento neural; em animais apresentou restabelecimento no reconhecimento de objetos, nos déficits sociais, além de apresentar alteração na estruturação das placas beta-amilóides; e em humanos houve avanço positivo no sono REM, na mobilidade, no emocional e até mesmo nos sintomas psicóticos (MULLER JC et al, 2019).

De acordo com Muller JC, et al. (2019) e Matos et al (2017), uma das vantagens do canabidiol como alternativa terapêutica é a ausência de efeitos colaterais significativos, por mais que possa haver efeitos menores como sonolência, boca seca e alterações no metabolismo hepático de outras drogas. Mesmo diante de tantos benefícios e o grande potencial terapêutico dos canabinóides, há uma necessidade de novas pesquisas quanto ao uso terapêutico dos canabinóides em longo prazo e quanto à segurança do uso em doses avançadas.

No Brasil, o uso terapêutico ainda é limitado, conforme disse Muller JC, et al. (2019). A Anvisa vem avançando e atualmente, com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, liberou o uso de produtos a base de Cannabis através da produção e comercialização de produtos seguindo algumas condições.

Porém, a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, tem várias condições que acompanham essa liberação, uma delas é que a Autorização Sanitária, concedida pela Anvisa, dos produtos de Cannabis terá prazo improrrogável de cinco anos, contados após a data da publicação da autorização no Diário Oficial da União – DOU; outra condição é que a indicação e a forma de uso dos produtos à base de *Cannabis* são de responsabilidade do médico assistente, sendo que os pacientes devem ser informados sobre o uso dos produtos em questão. As informações fornecidas devem contemplar: os riscos à saúde envolvidos; a condição regulatória do produto quanto à comprovação de segurança e eficácia, informando que o produto de *Cannabis* não é medicamento; os possíveis efeitos adversos, tomando como exemplo, mas não se restringindo a isso, a sedação e o comprometimento cognitivo, que podem impactar no trabalho, no ato de dirigir e operar máquinas ou em outras atividades que impliquem riscos para si ou terceiros; e os cuidados na utilização.

Ainda de acordo com a RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, o paciente ou, na sua impossibilidade, o seu representante legal deve assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) sobre a utilização do produto de *Cannabis*, já que o atual estágio técnico-científico das pesquisas ainda não é capaz de comprovar a eficácia desse produto. Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias. Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento. Nesse caso, o receituário para prescrição será do tipo A, com validade de 30 dias, fornecido pela Vigilância Sanitária local, padrão semelhante ao da morfina, por exemplo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido suas propriedades farmacológicas, os canabinóides vêm sendo indicados e testados como alternativa para o atual tratamento da DA, que apresenta eficácia questionável, além da possibilidade de efeitos adversos. Os poucos trabalhos disponíveis sobre o tema mostram possíveis efeitos benéficos do

canabidiol na demência de Alzheimer, dentre eles a ausência de efeitos colaterais significativos, ação antiapoptótica, ação neuroprotetora, ação antioxidante, além de um avanço positivo no sono REM, na mobilidade, no emocional e até mesmo nos sintomas psicóticos; podendo ser usado como um tratamento coadjuvante e influenciar na melhora da qualidade de vida. Porém, ainda são necessários estudos mais aprofundados no uso prolongado dos canabinóides e também quanto à segurança do uso em longo prazo. Ademais, no Brasil, o uso terapêutico dos canabinóides na doença de Alzheimer ainda é limitado, mas recentemente houve um avanço com o surgimento da última resolução pela Anvisa, a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019, que liberou o uso de produtos a base de Cannabis através da produção e comercialização de produtos, contudo, existem várias condições que acompanham essa liberação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, Michael Gabriel Agustinho et al. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020. Acesso em: 28 de março de 2020.

BOFF, Mario Sérgio; Sekya, Felipe Seiti; Bottino, C. M. C. Prevalence of dementia among agingbrazilian population, systematic review. **RevMed**(São Paulo), v. 94, n 3, p. 154-161, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Cassio_Bottino/publication/292213494_Revisao_sistematica_sobre_prevalencia_de_demencia_entre_a_populacao_brasileira/links/56b894dd08ae44bb330d3202.pdf. Acesso em:09 de outubro de 2019.

FONSECA, Walter Luiz M. S. et. al. **Manual de Condutas e Procedimentos para Estudantes da Área da Saúde: A jornada acadêmica em busca da excelência**. FOA/ UniFOA, 2019.

MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <http://static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em 22 de maio de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada.Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências.**Diário Oficial da União** 11 dez 2019;Edição: 239; Seção: 1; Página: 194. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>. Acesso em 22de maio de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017.Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial União**. 21 nov 2013; Seção 1. Disponível em:<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>. Acesso em 22de maio de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 491, de 23 de setembro de 2010. Aprova, na forma de anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer.**Diário Oficial União**. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0491_23_09_2010.html. Acesso em 24 de abril de 2020.

MULLER JC, et al. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 55, n. 2, 2019. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/d333/01457331bc8b8b587c5597439c663bc72e2f.pdf>. Acesso em 01 de novembro de 2019.

NIU, Hao et al. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. **Neurología**, v. 32, n. 8, p. 523-532, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316300032>. Acesso em 23 de outubro de 2019.

PEDRAZZI, J. F.; PEREIRA, A. C.; GOMES, F.; DEL BEL, E. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 47, n. 2, p. 112-119, 30 jun. 2014. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/84556/87304>. Acesso em: 05 de setembro de 2019.

RODRIGUES, T. DE Q.; CASTRO, A. DA S. DE; CONCEIÇÃO, T. F. DA; LEITE, J. G. A. M.; FERREIRA, V. H. S.; FAUSTINO, A. M. F. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 4, p. e2833, 12 mar. 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2833/1568>. Acesso em 22 de maio de 2020.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010181082008000200002&script=sci_artext&tlng=pt. Acesso em 22 de maio de 2020.

SOUZA, ESTER DE; SILVA, Jucélia Nunes da. ALZHEIMER: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. 2019. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/2471/1/ALZHEIMER%20DIAGN%3%93STICO%20E%20TRATAMENTO.pdf>. Acesso em 06 de outubro de 2020.