

Alterações fisiopatológicas e aspectos farmacológicos na doença de Alzheimer: revisão integrativa da literatura

Pathophysiological changes and pharmacological aspects in Alzheimer's disease: integrative literature review

Amanda Miranda Mendonça
Ana Luiza Berquó e Silva
Lara Alves Borges Rocha
Matheus Borges Alves Caetano
Débora Vieira
Iara Guimarães Rodrigues

E-mail: amandamirandam21@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v8i16.360>

RESUMO

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à terceira idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação, sendo também a causa de demência mais comum atualmente. Por meio de uma revisão de literatura, buscou-se identificar as mudanças fisiopatológicas e os aspectos farmacológicos dessa doença. Os portais de pesquisa consultados foram: LILACS, SciELO e Fiocruz, resultando em um total de 7 artigos para compor a amostra do estudo. Por fim, entende-se que ainda são necessários muitos estudos acerca dessa temática, tendo em vista que os resultados não são totalmente expressivos a respeito da melhor terapia medicamentosa e da etiologia dessa patologia.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Inflamação; Farmacologia; Memantina; Canabinoides

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most frequent neurodegenerative pathology associated with old age, whose cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive impairment and disability, and is also the most common cause of dementia today. Through an literature review, we sought to identify the pathophysiological changes and pharmacological aspects of this disease. The search portals consulted were: LILACS, SciELO and Fiocruz, resulting in a total of 7 articles to compose the study sample. Finally, it is understood that many studies are still needed on this theme, considering that the results are not fully expressive about the best drug therapy and the etiology of this pathology.

Keywords: Alzheimer's Disease; Inflammation; Pharmacology; Memantine; Cannabinoides

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma patologia que vem causando números elevados de pacientes que a desenvolvem mais ao final da vida; ela consiste na perda ponderal de massa encefálica e é considerada uma das principais enfermidades neurodegenerativas. Dessa forma, percebe-se também que ela pode ser classificada em graus de acordo com o tempo que o paciente foi acometido pela doença em si, mas também levando em consideração os seus sintomas, sendo assim, recebe-se classificações levando de grau inicial, moderado, grave ou até terminal (Moraes *et al.*, 2022).

Além disso, ainda não se sabe ao certo como é a forma exata para se desenvolver a doença, mas acredita-se que fatores como predisposição genética, ações danosas ao sistema nervoso, tal como tempo reduzido de sono e tempo elevado de estresse, além da produção de placas amilóides (derivadas da produção

exagerada de proteína beta amilóide) e da hiperfosforilação da proteína TAU possuem bastante influência para o desenvolvimento da patologia (de Souza *et al.*, 2021).

Posto isso, atualmente se tem uma percepção que a Doença de Alzheimer é uma patologia que é incurável sendo apenas realizados tratamentos paliativos para a diminuição dos sintomas, além de tentar retardar ao máximo o avanço da mesma (Moraes *et al.*, 2022). Ademais, o tratamento que é realizado está longe de ser o ideal, mas os fármacos com maior frequência apresentando resultados positivos, em pacientes de grau inicial à moderado, contra a doença são os anticolinesterásico, pois alteram a função da acetil colina no sistema nervoso central, com o principal intuito de fator inibitório para as enzimas que degradam esse neurotransmissor, assim, levanto ao aumento na capacidade da acetilcolina de estimular os receptores no cérebro (SERENIKI; VITAL, 2008). Por outro lado, fármacos como a memantina, que é um antagonista não-competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Borges *et al.*, 2009), vem sendo testados, além dos fármacos polifenólicos. Outra temática que vem recebendo muita força pelo fato de suas pesquisas terem avançado de forma abrangente nos últimos anos e têm mostrado eficácia terapêutica bastante significativa é a utilização de alternativas derivadas da cannabis medicinal, sendo como principais componentes o canabidiol e o $\Delta 9$ -tetraidrocanabinol (Moraes *et al.*, 2022).

Este estudo busca, principalmente, revisar os aspectos mais importantes da doença de Alzheimer na atual literatura médica, como características histopatológicas, neuroinflamação e farmacoterapia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura (RIL); o estudo foi desenvolvido a partir dos seguintes passos: identificação do eixo temático e seleção da questão norteadora de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos que serão identificados e selecionados em seguida; eleição desses estudos e por fim análise e interpretação dos resultados encontrados, seguidos pela apresentação final da revisão/síntese do conhecimento.

Os critérios de inclusão previamente estabelecidos pelos pesquisadores, foram estes: revisões sistemáticas publicadas entre 2005 até 2022, com textos completos disponíveis para acesso, no idioma de língua portuguesa; publicados nas bases de dados Lilacs, SciELO e Arca Fiocruz, que retratassem a temática de fisiopatologia e farmacologia do Alzheimer, além de estudos a respeito de novas possibilidades terapêuticas, como o canabidiol, no tratamento dessa comorbidade. Os critérios de exclusão foram: artigos que não apresentavam uma metodologia desejada, que incluíssem na pesquisa outras doenças relacionadas, que incluíssem outros grupos, além dos idosos acima de 60 anos e avaliação de títulos e resumos que não apresentavam vínculos diretos com a temática proposta.

Nesse viés, para a construção desse estudo, também foram preestabelecidos os descritores, partindo-se de consulta nos Descritores Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores selecionados em língua portuguesa foram: Doença de Alzheimer, Inflamação, Farmacologia, Memantina e Canabinoides.

A primeira busca foi realizada nas bases de dados já mencionadas respectivamente, utilizando o descritor Doença de Alzheimer, que retornou com uma somatória total de 3.308 artigos. Na segunda busca, utilizaram-se os filtros com a finalidade de obedecer aos critérios de identificação: texto completo disponível, recorte temporal de 2005 até 2022 e documentos em língua portuguesa, o que resultou em uma somatória de 701 textos encontrados. Na terceira busca, adicionamos o filtro de seleção, que foi o de revisão sistemática, sobrando um total de 86 artigos para leitura.

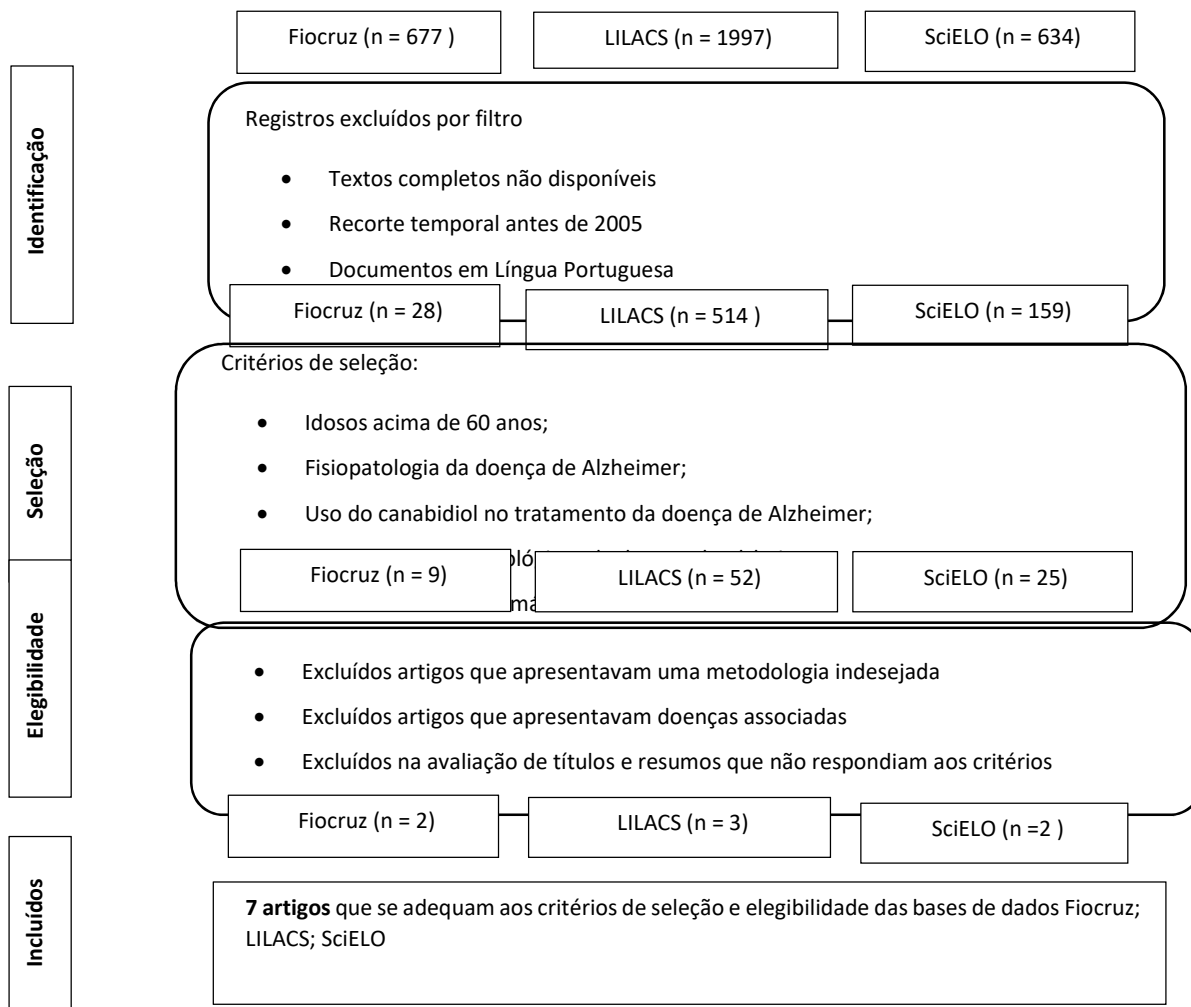
Após a leitura dinâmica dos títulos e resumos, foi realizada a exclusão daqueles que não apresentavam uma metodologia adequada e que incluíam doenças relacionadas, além de títulos que não se aderiam a temática completa. Assim, por consenso dos pesquisadores e em obediências aos critérios de inclusão e exclusão, foram eleitos 7 artigos para análise e composição da amostra.

Na análise, foram identificados e categorizados os dados relevantes, utilizando-se os princípios e as diretrizes da Análise Temática. Para isso, inicialmente, foi feita uma leitura flutuante dos dados coletados, considerando-se usa "homogeneidade, relevância e pertinência". Em seguida, os dados foram classificados e agregados. Por fim, os dados foram interpretados e discutidos com a literatura pertinente ao tema.

3. RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 7 artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão previamente selecionados através das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão já detalhados na metodologia, como pode ser observado no fluxograma abaixo (Quadro 1).

Quadro 1: Síntese das etapas de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão do estudo.



Na Tabela 1, estão listados os artigos selecionados e seus respectivos dados, sendo eles: ano de publicação, bases de dados, abordagem, título, objetivo do estudo e revisão/ resumo do texto. As bases utilizadas para as buscas dos artigos foi a Arca Fiocruz, SciELO e Lilacs. Os artigos elegíveis foram dos anos 2006, 2008, 2010, 2016, 2019, 2021 e 2022. Ainda no que tange o recorte temporal de publicações, pode-se considerar que os estudos brasileiros são recorrentes na literatura, visto que os resultados do período de 2005 até 2022 somou em mais de 3.300 artigos só a respeito da Doença de Alzheimer.

Tabela 1 - Artigos selecionados pelos critérios de seleção descritos no fluxograma

ANO	TÍTULO	OBJETIVO	REVISÃO/RESUMO
2021	Doença de Alzheimer: abordagem sobre a fisiopatologia.	Revisar por meio de pesquisa bibliográfica os principais aspectos fisiopatológicos da doença de Alzheimer abordando seus fatores de risco e discorrendo sobre suas hipóteses etiológicas.	Ao estudar os principais aspectos da DA e abordando seus fatores de risco e discorrendo sobre suas hipóteses etiológicas, foi possível perceber que a doença tem causa ambiental e genética.
2022	Revisão integrativa: verificação da eficácia / efetividade da <i>Cannabis</i> medicinal e dos derivados <i>canabinoides</i> na Doença de Alzheimer.	Busca por novas alternativas terapêuticas, com eficácia significativa e efeitos colaterais diminuídos onde a <i>Cannabis</i> e seus derivados têm mostrado eficácia terapêutica bastante significativa	A <i>Cannabis</i> medicinal e os derivados <i>canabinoides</i> como o <i>canabidiol</i> e o Δ^9 - <i>tetraidrocanabinol</i> têm mostrado eficácia terapêutica bastante significativa para variadas doenças, incluindo DA
2008	A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.	Revisar, na literatura médica, os principais aspectos que envolvem a doença de Alzheimer, como as características histopatológicas, a neuro-inflamação e a farmacoterapia atual.	Com a evolução da patologia, outras alterações ocorrem na memória e na cognição, entre elas as deficiências de linguagem e nas funções viso-espaciais. Esses sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, incluindo agressividade, depressão e alucinações.
2019	Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão.	Determinar as famílias de receptores mais estudadas, envolvidas com a doença de Alzheimer, assim como determinar a região do sistema nervoso na qual mais tipos de receptores são expressos e quais funções dos receptores estão predominantemente associadas com a patologia em questão.	Relata sobre a importância dos receptores de transcrição nuclear, o córtex cerebral, o hipocampo, a micróglia e a proteína beta-amiloide na patogênese da doença de Alzheimer.
2006	Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave.	Avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da memantina, um antagonista não-competitivo do receptor <i>N-metil-D-aspartato</i> (NMDA), no tratamento da doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave.	Sugere um impacto positivo do uso da memantina na DA em pacientes de estágios moderado a grave, pois aumenta a autonomia/locomção do paciente.
2010	Psicomotricidade e retrogênese: considerações sobre o envelhecimento e a doença de Alzheimer.	Revisar o conceito de retrogênese no envelhecimento e na DA	O modelo da retrogênese funcional ilustra as alterações involutivas que ocorrem em pacientes acometidos com DA. Modelos experimentais utilizando-se de técnicas de ressonância magnética com medidas de anisotropia, identifica alterações na substância branca e são apresentados para testar as hipóteses teóricas do empobrecimento neuronal.
2016	O papel dos polifenóis na Doença de Alzheimer: revisão sistemática.	Verificar o papel dos polifenóis na neuroproteção da DA.	Verifica o papel dos polifenóis na DA e conclui que os administrados por via oral têm um papel neuro-protetor na DA, reduzindo a gravidade dos

			sintomas, contribuindo para a atenuação da progressão da doença.
--	--	--	--

Fonte: os autores

Assim, os estudos escolhidos se mostraram predominantemente do tipo qualitativo (5); e o restante (2) do tipo quantitativo. Além disso, 57,14% dos artigos selecionados dizem a respeito da farmacoterapia da DA, e 42,85% ficaram responsáveis pelas informações sobre a fisiopatologia da doença. Como instrumentos usados para a coleta de dados desses artigos, foi realizada uma leitura dinâmica do texto, a fim de coletar a maior quantidade de informações necessárias para a construção da revisão.

4. DISCUSSÃO

A análise dos dados da amostra resultou na construção dos seguintes eixos temáticos para discussão do presente estudo: A fisiopatologia na doença de Alzheimer; o uso terapêutico da memantina na doença de Alzheimer e o papel dos derivados canabinoides na doença de Alzheimer.

4.1 A fisiopatologia na Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa de retrogênese funcional que está diretamente ligada aos idosos, além do mais é a causa mais comum de demência atualmente e que apresenta alto índice de mortalidade. Essa doença atinge o cérebro e é caracterizada morfológicamente por atrofia cortical com morte neural e considerável aumento no tamanho dos ventrículos e sulcos cerebrais, principalmente nas áreas hipocâmpais e corticais associadas, importantes nas funções cognitivas e motoras, processamento de informações, aprendizagem, regulação do comportamento emocional e consolidação de memória. Essas, quando são lesadas, acarretam problemas motores, cognitivos e sintomas psiquiátricos, como por exemplo, agressividade e transtornos de ansiedade (Souza *et al.*, 2021).

Como características histopatológicas dos pacientes que portam essa doença, incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamento anormais da proteína tau e conseqüentemente formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neural e sináptica, ativação da glia e inflamação (SERENIKI; VITAL, 2008).

Ademais, tendo em vista os estudos dos artigos, pode-se destacar duas hipóteses que possuem a finalidade de explicar a etiologia da doença. A primeira, denominada hipótese da cascata amiloidal proposta em 1991, esta afirma que a neurodegeneração na DA tem início com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), que resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide (A β) e placas senis. Esta é considerada a mais completa explicação da patologia, principalmente levando em consideração o fator genético, pela mutação de genes localizados no cromossomo 21 (responsável pela codificação da APP) (Souza *et al.*, 2021).

A segunda, constitui-se pela hipótese colinérgica, a qual afirma que a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir um déficit de memória em modelos animais, a qual é semelhante a doença de Alzheimer – os cérebros de paciente com DA mostram degeneração dos neurônios colinérgicos, o que reduz também os marcadores colinérgicos (colina acetiltransferase e acetilcolinesterase) (Sereniki; Vital, 2008).

No entanto, cabe-se dizer também que além dos fatores genéticos, o estilo de vida, incluindo consumo excessivo de gordura Trans, saturadas, alimentos fritos, com baixa de alimentos ricos em nutrientes, exposição a substâncias tóxicas, podem influenciar na progressão e aparecimento da DA. Estudos estão sendo direcionados para a alimentação rica em polifenóis (maçã, limão, couve, castanhas e manjeriço por exemplo) com o objetivo de compreender o seu auxílio a favor do não aparecimento do Alzheimer, tendo em vista que esses apresentam potencial anti-inflamatório, podendo amenizar os sintomas e/ou progressão da doença (Cardoso *et al.*, 2016).

Nessa perspectiva, cabe também relacionar os receptores neurais diretamente ligados com efeitos protetores na Doença de Alzheimer, partindo do ponto que mais de 55% deles atuam no córtex cerebral e hipocampo e estão presentes principalmente na micróglia, desempenhando como principal função a eliminação da proteína amiloide ou o bloqueio de vias relacionadas à síntese dessa proteína. (Câmara, 2019)

4.2 O uso terapêutico da memantina na Doença de Alzheimer

Os achados nos estudos sugerem que, os pacientes considerados em estágio moderado a grave na Doença de Alzheimer, podem experimentar benefícios com o uso do fármaco memantina, diminuindo a progressão da deterioração característica da doença. (Araújo; Pondé, 2006).

Seu mecanismo de ação se baseia em ser um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA do glutamato. Esse fármaco bloqueia os efeitos tônicos resultantes dos níveis anormalmente elevados do glutamato da Doença de Alzheimer e que podem acarretar disfunção neuronal. Dessa forma, ele mantém preservada a ativação fisiológica do neurotransmissor. Ao ser utilizado 20 mg diárias, pode reduzir tempo e custo dos gastos por parte dos cuidadores e, ao mesmo tempo, melhorar os domínios global, funcional e comportamental dos pacientes portadores da Doença de Alzheimer.

Desta forma, nota-se que o uso deste fármaco, aumenta a autonomia de pacientes nessa condição, principalmente nas habilidades cotidianas, como por exemplo: para levantar-se e mover-se de forma independente, tomar banho ou ir ao banheiro, vestir-se, orientar-se no espaço, realizar atividades em grupos e interessar-se por hobbies (Winblad; Poritis, 1999). Acrescentado a isso, a memantina costuma ser administrada de modo concomitante com um inibidor da colinesterase, a fim de explorar o potencial de ambas as abordagens e obter resultados adicionais nos pacientes.

Ademais, o custo/benefício favorece o uso da memantina, visto que além de reduzir os custos totais com o paciente portador de DA, melhora a capacidade funcional e os distúrbios do comportamento, sendo os gastos compensados por redução de custos adicionais, pela melhora do paciente e pela melhor qualidade de vida não só do paciente, mas de seu cuidador também (Araújo; Pondé, 2006).

Entretanto, sabe-se que a Doença de Alzheimer é progressiva e que os medicamentos antidemenciais utilizados, tem apenas uma função paliativa, pois a memantina não é um bloqueador tão poderoso dos receptores de NMDA a ponto de interromper toda a neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas. Isto é, quando uma descarga fásica de glutamato é transitoriamente liberada durante a neurotransmissão glutamatérgica normal, isso provoca despolarização. Ela é capaz de reverter o bloqueio da memantina até que a despolarização se dissipe.

Por esse motivo, a memantina não exerce as ações psicotomiméticas de outros antagonistas de NMDA mais potentes, como PCP (fenciclidina) e cetamina, tampouco suspende a nova aprendizagem ou a capacidade de ocorrer neurotransmissão normal, quando necessária. O bloqueio dos receptores de NMDA pela memantina pode ser visto como um tipo de “magnésio artificial”, mais efetivo do que o bloqueio fisiológico do magnésio, que é sobrepujado pela liberação excitotóxica de glutamato, porém menos efetivo do que PCP ou cetamina – assim, o sistema glutamatérgico não fica totalmente paralisado (Caixeta, *et al.*, 2012).

4.3 O papel dos derivados canabinoides na Doença de Alzheimer

Os canabinoides naturais, como o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) e o CBD são dois fitocannabinoides produzidos pela planta *Cannabis sativa*, que estão relacionados com a ativação do sistema endocanabinoide (SEC). Esse sistema faz a regulação de vários mecanismos da patogênese da DA e, portanto, tem ganhado importância na busca de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da doença (Moraes *et al.*, 2022).

Os métodos de terapia atual fornecem apenas benefícios limitados e de curto prazo, não impossibilitando o avanço da doença, atuando apenas de forma sintomática e apresentando reações adversas. Nesse âmbito, atualmente temos um tratamento compensatório que visa os sistemas de neurotransmissores envolvidos, aumentando os inibidores de acetilcolinesterase (Moraes *et al.*, 2022).

Através de estudos sobre o sistema de endocannabinoides, foi descoberto o receptor endocanabinoide tipo 1 (CB1) e, posteriormente, o receptor endocanabinoide tipo 2 (CB2) (Corrêa *et al.*, 2020 apud Moraes *et al.*, p.7). Segundo Crunfli *et al.*, (2019), estudos tem apresentado o receptor CB1 como alvo terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas como o caso da DA, sendo os canabinoides uma possível nova estratégia terapêutica contra a DA (Crunfli *et al.*, 2019 apud Moraes *et al.*, 2022 p.10).

No estudo in vivo de Cheng et al.(2014), foi avaliado o método de tratamento em camundongo transgênico para DA, os quais apresentavam um déficit de memória na identificação de objeto. Após o uso diário de CBD por 3 semanas, notou-se que ele readquiriu a memória de reconhecimento social e melhorou os déficits de identificação de objetos. Em outro estudo, a ingestão do medicamento CBD oral a longo prazo, demonstrou uma possibilidade de prevenir o déficit de reconhecimento social, que pode estar ligado a um efeito positivo da retenção de fisiopatologia da DA, retendo mais fitoesteróis específicos. Sendo assim, o composto citado anteriormente, tem a possibilidade de ser uma alternativa terapêutica preventiva a longo prazo para a DA, e importante para os sintomas de retraimento social e reconhecimento facial (Cheng et al., 2014 apud Moraes *et al.*, 2022 p.11).

Em um estudo populacional observacional prospectivo realizado por Broers et al.(2019), foi administrado THC/CBD por via oral, em pacientes com demência grave e problemas de comportamentos. Notou-se que, o medicamento apresentou melhora em relação a rigidez geral, como rostos, pescoços, ombros e membros mais relaxados. Assim sendo, constatou uma melhora no comportamento, nos atendimentos e o contato com os pacientes. Apesar do, cannabis oral contendo THC/CBD apresentar melhora significativa comportamental, ainda é necessário um estudo randomizado, devido algumas limitações e dificuldade de estudo, como, impossibilidade de feedback pelos pacientes, baixo número de pessoas incluídos e a falta de dados farmacológicos (Broers *et al.* 2019 *apud* Moraes *et al.*, p.15).

Em resumo, a Doença de Alzheimer tratar-se de doença neurodegenerativa incurável, e é realizado apenas tratamento paliativo, com a finalidade de diminuir os sintomas. Apesar dos resultados do estudo encontrado sobre o Cannabis medical e seus derivados possuírem ações terapêuticas benéficas e uma importância na fisiopatologia da doença, os estudos populacionais escolhidos tiveram limitações e uma baixa qualidade de resultados. Sendo assim, não é possível afirmar de forma concreta a eficiência do Cannabis medical e dos seus derivados. Desse modo, é necessário um estudo mais planejado a longo prazo dos compostos e em dosagem mais altas, para um melhor entendimento dos efeitos adversos, visto que, trata-se de uma população mais vulnerável (Moraes *et al.*, 2022).

5 CONCLUSÕES

O estudo acerca da fisiopatologia e farmacoterapia da doença de Alzheimer é muito abrangente em nível nacional e sabe-se que essa é uma patologia com grande incidência na terceira idade e de alta complexidade. No entanto, as pesquisas apontam para diversas hipóteses de etiologia dessa doença, tendo fatores genéticos e ambientais associados, que determinam a evolução e o seu fim comum: degeneração cortical grave, demência e morte.

Nessa perspectiva, essa é considerada uma patologia que não existe cura, mas os medicamentos e estratégias de controle podem melhorar os sintomas temporariamente. Tendo em vista o tratamento paliativo da DA, a memantina e o cannabis foram pré-selecionados para aprofundamento dessa temática. A memantina é um fármaco antagonista dos receptores NMDA, que atua melhorando a transmissão dos sinais nervosos e a memória, além de auxiliar na melhora da qualidade de vida do paciente, possibilitando a sua autonomia. Além do mais, estudos evidenciaram o canabidiol e seus derivados como uma possível alternativa para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer, porém esses estudos mostraram limitações e baixa qualidade das evidências, não sendo possível afirmar de forma concreta a efetividade do cannabis medicinal e dos seus derivados como uma alternativa terapêutica efetiva para a DA.

Conclui-se, portanto, que ainda há muita necessidade de estudos adicionais sobre os efeitos a longo prazo desses medicamentos, assim como sua posologia, além de um maior conhecimento em relação aos mecanismos de ação e possíveis efeitos colaterais, tendo em vista que o público-alvo são idosos, uma população mais vulnerável e suscetível a efeitos adversos. Em suma, todos esses fatores agregariam para evidências maiores que poderiam comprovar a real eficácia e segurança desses compostos e acerca da etiologia da doença em questão.

6 REFERÊNCIAS

- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1 suppl, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsbTnBCps4XM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 nov. 2022
- DE SOUZA, E. S.; SANTOS, A. M. da S. SILVA, A de J. D. Doença de Alzheimer: Abordagem Sobre a Fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis**, Volta Redonda-RJ, v.12, n.2, p.356-381, 2021.]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/49903/AndrezaJB_silva_et al IOC_2021.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 09 nov. 2022
- ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 2, p. 148–153, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/qgZNVhdq49ZvTmcgByDNqJL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 nov. 2022
- CARDOSO, J. F.; JACKIX, E. A.; PIETRO, L. O papel dos polifenóis na Doença de Alzheimer: revisão sistemática. **J Health Sci Inst**. 2016;34(4):240-5. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wpcontent/uploads/2020/12/V34_n4_2016_p240a245.pdf. Acesso em: 09 nov. 2022
- BORGES, S. DE M. *et al*. Psicomotricidade e retrogênese: considerações sobre o envelhecimento e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 37, n. 3, p. 131–137, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/hP88GYvFQnGcgJ39qctcCwC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 nov. 2022
- CÂMARA, A. B. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 68, n. 3, p. 161–176, set. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/XCn9FKP5q6LPg4NNgW3qsJy/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 nov. 2022
- MORAES, P. Z. DE; FUKUSHIMA, A. R.; NICOLETTI, M. A. Revisão integrativa: verificação da eficácia / efetividade da Cannabis medicinal e dos derivados canabinoides na Doença de Alzheimer. **Revista Fitos**, v. 16, n. 1, p. 120–141, 31 mar. 2022. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/53133/poliana_zanoni_et_all.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 09 nov. 2022