

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER COM O CANABIDIOL

CARVALHO, Larissa Caroline de¹

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT – Itapeva/SP

MELO, Lair Bianchi de²

Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT – Itapeva/SP

RESUMO

A Doença de Alzheimer é a causa de demência mais frequente entre a população idosa, e o canabidiol pode ser uma nova alternativa terapêutica para tratamento dessa doença. O objetivo dessa pesquisa foi apontar as principais vantagens do uso de canabidiol no tratamento da Doença de Alzheimer. A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de Janeiro a Abril de 2.020, sendo que para as buscas pertinentes ao trabalho foram utilizadas a Biblioteca Virtual em Saúde, National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Google Acadêmico e literatura eletrônica através de sites idôneos que contém o tema do trabalho. A Doença de Alzheimer causa a degeneração de neurônios e é caracterizada principalmente pelas placas senis e os emaranhados neurofibrilares. A eficácia questionável dos medicamentos utilizados em seu tratamento foi o motivo de alguns pesquisadores realizarem estudos para identificação do potencial terapêutico do canabidiol. Foram observadas as vantagens de melhora no reconhecimento social, melhora no aprendizado e diminuição e recuperação do déficit de memória através do tratamento de camundongos com o canabidiol, porém vale ressaltar, que ainda é necessário a realização de estudos em seres humanos para avaliação da segurança e eficácia desse fitocanabinóide.

Palavras chave: Canabidiol, Doença de Alzheimer, Demência.

Linha de Pesquisa: Práticas Integrativas e Complementares em Saúde.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most frequent cause of dementia among the elderly population, and cannabidiol may be a new therapeutic alternative to treat this disease. The research aimed to point out the main advantages of using cannabidiol in the treatment of Alzheimer's Disease. The bibliographic search was carried out from January to April of 2,020, and for the pertinent searches to the work were used the Virtual Health Library, National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Google Scholar and literature electronics through suitable sites that contain the theme of the work. Alzheimer's disease causes neuron degeneration and is characterized mainly by senile plaques and neurofibrillary tangles. The questionable efficacy of the drugs used in its treatment was the reason for some researchers to carry out studies to identify the therapeutic potential of cannabidiol. The advantages of improving social recognition, improving learning and decreasing and recovering memory deficits through the treatment of mice with cannabidiol were observed, but it is worth mentioning that studies in humans are still necessary to assess safety and effectiveness of this phytocannabinoid.

Keywords: Cannabidiol, Alzheimer's disease, dementia.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a patologia que afeta principalmente a população idosa causando a degeneração de neurônios. Ela danifica de modo irreversível e gradativo o nível cognitivo desses pacientes, gerando prejuízos a suas atividades diárias e rotineiras (FALCO et al., 2016).

No ano de 1906, o médico alemão Alois Alzheimer relatou e divulgou alterações cerebrais encontradas em uma de suas pesquisas, sendo o primeiro a relacionar os sintomas da doença com características histopatológicas (ABRAZ, 2020).

Temos como características da Doença de Alzheimer os emaranhados fibrilares de neurônios decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau, as placas senis resultantes do depósito de proteínas beta amiloide e a diminuição de volume cerebral e da quantidade de neurônios (ABRAZ, 2020).

No Brasil existem aproximadamente 1,2 milhão de pessoas afetadas por essa doença, e mundialmente já chega a uma quantidade de 35,6 milhões (ABRAZ, 2020). Estima-se que em 10 anos esse número poderá chegar a cerca de 72 milhões de portadores da doença (FALCO et al., 2016).

O diagnóstico da doença ocorre pela avaliação médica de sintomas apresentados pelo paciente relacionados ao seu histórico familiar, onde o clínico investiga possíveis casos da DA ocorridos anteriormente em sua família (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

Atualmente sabe-se que a doença tem seu início anos antes de sua fase sintomática. Existem três estágios conhecidos da doença que auxiliam nesse diagnóstico, o pré-clínico (fase assintomática), comprometimento cognitivo leve e demência (FILHO et al., 2019).

Em seu tratamento são utilizados os medicamentos galantamina, rivastigmina e donepezila cujo mecanismo de ação se dá pela inibição da acetilcolinesterase, enzima esta responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina, o que resulta no aumento da acetilcolina no cérebro dos portadores dessa doença (ABRAZ, 2020). De acordo com Filho et al. (2019) esses medicamentos atuam na diminuição dos sintomas, mas não no retardo da doença, o que gera questionamentos em sua eficácia.

O canabidiol (CBD) é um dos mais de 80 componentes da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha. Essa planta teve seus primeiros relatos de uso a 2.500 a.C, na Índia, sendo posteriormente levada a outros países devido a descoberta de seu uso terapêutico (CRUZ et al., 2009).

Os canabinóides derivados da *Cannabis sativa* que mais se destacam nas pesquisas já realizadas são o canabidiol (CBD), o canabinol e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (LANARO, 2008). O uso do canabidiol ainda é restrito em diversos países por ser proveniente de uma droga de abuso, podendo apresentar riscos à saúde humana (KIM et al., 2019).

No tratamento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, o CBD é capaz de diminuir os depósitos de proteínas beta amiloides, que é uma das características histopatológicas dessa doença, devido a facilidade de sua molécula atravessar a barreira hematoencefálica (ABRAZ, 2020). E ainda, agir como neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, podendo contribuir no tratamento desses pacientes e no retardo da doença (FILHO et al., 2019).

O objetivo dessa pesquisa foi apontar as principais vantagens do uso de canabidiol no tratamento da Doença de Alzheimer.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de Janeiro a Abril de 2020 e os artigos selecionados de no período de Março de 2004 a Abril de 2020 sendo que para as buscas pertinentes ao trabalho foram utilizadas a Biblioteca Virtual em Saúde, National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e literatura eletrônica através de sites idôneos que contém o tema do trabalho.

2. DESENVOLVIMENTO

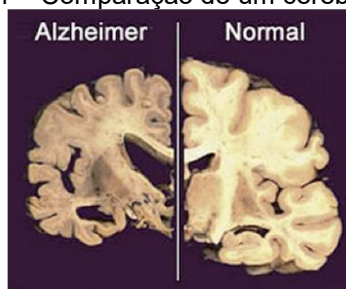
A demência atinge mais de 50 milhões de indivíduos em todo o mundo e são identificados aproximadamente 10 milhões de novos casos por ano (ABRAZ, 2020).

A Doença de Alzheimer é um dos tipos de demência que mais acomete a população acima dos 65 anos e, com o aumento da expectativa de vida é calculado que a cada 33 segundos haja um novo caso da doença (SOUSA; MARQUES, 2019).

O neuropatologista alemão Alois Alzheimer, foi o primeiro pesquisador a publicar estudos relacionados a essa doença e também a descrever características sintomáticas e histopatológicas dessa enfermidade. Ele relatou em sua pesquisa os sintomas apresentados por uma paciente destacando a paranoia, perda de memória recente e problemas comportamentais e de linguagem. Em exames realizados *post mortem* observou atrofia cerebral acompanhada de depósitos proteicos anormais (FALCO et al., 2016).

Ao longo do tempo foram identificadas duas principais alterações que ocorrem nesses pacientes, as placas senis e os emaranhados neurofibrilares. Outros fatores importantes a serem avaliados são a redução de neurônios e de suas sinapses e a progressiva diminuição do volume cerebral, conforme mostra a figura 1. As regiões neuronais mais atingidas são as de células nervosas encarregadas pela memória e execução de atividades complexas (ABRAZ, 2020).

Figura 1 – Comparação de um cérebro com Alzheimer em relação a um normal.

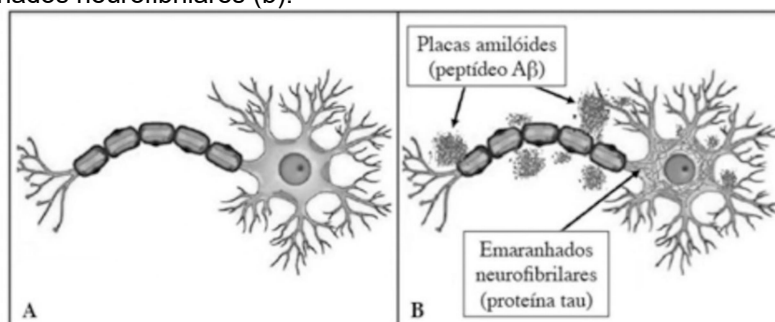


Fonte: (JACINTO, 2018, p.1).

De acordo com Falco et al. (2016) a Doença de Alzheimer pode ser dividida em dois tipos, a DA de início tardio e a DA familiar. A DA de início tardio é a mais frequente, atinge pessoas na faixa etária de 60 anos ou mais. Já a DA familiar, também conhecida como genética, é responsável por aproximadamente 5% dos casos e se origina de mutações ocorridas no gene da proteína precursora da amiloide (APP) impactando de modo direto na produção de peptídeos beta amiloide (SOUSA; MARQUES, 2019).

Nas duas classificações da DA acontece a chamada cascata neurodegenerativa, que ocorre a partir do depósito de placas senis e da hiperfosforilação da proteína tau, formando emaranhados neurofibrilares. Tais fatores levam a inflamações neuronais e estresse oxidativo gerando toxicidade e intensificando a neurodegeneração. Na figura 2, mostramos a comparação de um neurônio em condições normais (a) em relação a um neurônio contendo placas amiloides e com formação de emaranhados neurofibrilares (b) (SOUSA; MARQUES, 2019).

Figura 2 – Comparação de um neurônio normal (a) em relação a outro contendo placas amiloides e emaranhados neurofibrilares (b).



Fonte: (FALCO et al., 2016, p.65).

Com a degeneração neuronal ocorre a destruição de neurônios colinérgicos de regiões cerebrais responsáveis pela memória, ocasionando redução do nível cognitivo característico da DA (SOUSA; MARQUES, 2019).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (2020) o diagnóstico da DA só pode ser obtido através de exame microscópico do tecido cerebral *post mortem*. Entretanto, no dia a dia o diagnóstico é realizado clinicamente, ou seja,
REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE CIÊNCIAS APLICADAS DA FAIT. n. 2. Maio, 2020.

após avaliação médica e de exames de sangue e imagem (tomografia ou ressonância magnética do crânio) para exclusão de outras possíveis doenças.

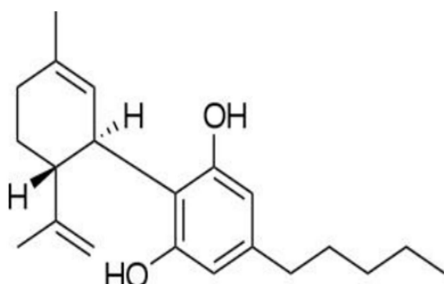
Temos ainda os biomarcadores, que identificam o peptídeo beta amiloide e a proteína tau, sendo uma tecnologia promissora para a identificação da doença, mas que ainda necessita de estudos aprofundados e específicos para sua utilização efetiva (NITZSCHE; MORAES; TAVARES JÚNIOR, 2014).

Os medicamentos que temos hoje no mercado para tratamento da DA apresentam eficácia questionável, agindo apenas na diminuição dos sintomas, não atuando no retardo da doença (FILHO et al., 2019). Esses medicamentos fazem parte da classe farmacológica chamada de inibidores da acetilcolinesterase (AChE) que diminui a degradação do neurotransmissor acetilcolina, auxiliando na diminuição do declínio cognitivo, sendo eficazes para estágios iniciais e intermediários da DA (FALCO et al., 2016).

São aprovados no Brasil para uso em casos leves a moderados da doença os anticolinesterásicos rivastigmina, donepezila e a galantamina. No estágio grave da doença é utilizado a memantina que diminui a toxicidade de células cerebrais (ABRAZ, 2020).

De acordo com Filho et al. (2019) essas drogas apresentam vários efeitos adversos como náuseas, vômito, diarreia, diminuição de peso, infecção no trato urinário e insônia. Neste contexto, o canabidiol, cuja estrutura química está demonstrada na figura 3, se apresenta como uma possível alternativa terapêutica, atuando como neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante, além de agir na prevenção da degeneração do hipocampo e córtex, diminuir a hiperfosforilação da proteína tau e proteger da toxicidade neuronal (SOUSA; MARQUES, 2019).

Figura 3 – Estrutura química do canabidiol.



Fonte: (COSTA, 2017, p.38).

A *Cannabis sativa* faz parte da família *Cannabaceae*, composta também pelas subespécies *indica* e *ruderalis*, as quais se diferenciam no modo de crescimento, quantidade de princípios ativos e morfologia. Em solo brasileiro a subespécie *sativa* é a predominante, devido a sua melhor adaptação com o clima temperado e tropical (GURGEL et al., 2019).

Essa planta contém componentes ativos de diversas classes, entre eles estão os flavonóides, terpenofenóis, esteróides e enzimas originados pela ação de seu metabolismo. Ela possui na superfície de suas flores e folhas, pêlos secretores com glândulas a qual são encontrados os fitocanabinóides, cuja estrutura é composta de terpeno e fenol, sendo detectados especificamente nessa planta (COSTA, 2017).

Os canabinóides se dividem em psicoativos e não psicoativos. Dentre os principais psicoativos está o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) e dos não psicoativos estão o canabidiol (CBD) e o canabinol. Esses três canabinóides são os principais, apresentando-se em maior quantidade e também em maior relevância nos estudos (LANARO, 2008).

O sistema endocanabinóide é composto por dois receptores, o CB1 (canabinóide 1) e CB2 (canabinóide 2). A maioria dos receptores CB1 estão presentes no sistema nervoso central e são responsáveis pela mediação das respostas psicotrópicas dos canabinóides exógenos. Já os CB2 são encontrados em órgãos e tecidos periféricos e também é o receptor o qual o CBD apresenta afinidade (GONTIJO et al., 2016).

Dentro desse sistema temos também os endocanabinóides anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), as enzimas FAAH (fatty acid amide

hidrolase) e MAGL (monoacylglycerol lipase) que atuam na metabolização, e o transportador membranar (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

O mecanismo de ação do canabidiol ainda não é totalmente elucidado (GONTIJO et al., 2016), mas acredita-se que ocorra pela ativação do sistema endocanabinóide, por meio dos receptores canabinóides (FILHO et al., 2019).

Cheng et al. (2014) demonstrou em um estudo que o CBD é capaz de inverter o declínio cognitivo. Isso foi possível através de uma pesquisa realizada com camundongos transgênicos da DA. Esses animais receberam 20 mg/kg/dia de canabidiol pelo período de 8 meses. Após avaliação, foi identificada a prevenção do déficit de reconhecimento social que os animais possuíam, assim como um leve tratamento da inflamação neuronal.

Aso, Andrés-Benito e Ferrer (2016) publicaram um estudo no qual demonstrou que tanto o CBD quanto o THC atuam recuperando o declínio de memória até mesmo em estágios mais graves da doença. Essa recuperação, segundo autores, aconteceu através da modulação das transmissões glutamatérgicas e gabanérgicas, visto que para desenvolvimento da DA existe perda de neurônios gabanérgicos (SANCHEZ-MEJIAS et al., 2019).

Em um outro estudo, pesquisadores relataram melhora nos sintomas de prejuízo da memória, reconhecimento social e aprendizado de camundongos machos. Os camundongos portadores da DA, com 1 ano de idade, foram tratados com 50 mg/kg de canabidiol por 3 semanas e a melhora de seus sintomas foi comprovada por análises realizadas no hipocampo desses animais que constataram redução da proteína beta amiloide (WATT et al., 2020).

Em uma pesquisa realizada com modelo animal, o autor comparou a ação de medicamentos a base dos fitocanabinóides CBD, THC ou ambos. Ele obteve como resultado um melhor perfil terapêutico com o medicamento composto por THC e CBD em relação ao uso dos fitocanabinóides isolados, e apoiou a possibilidade da utilização desses componentes da planta *Cannabis sativa* para tratamento da Doença de Alzheimer (ASO et al., 2015).

Em outro estudo realizado com roedores tratados com THC, CBD ou ambos, os autores relataram que os animais que receberam doses de THC obtiveram déficits de memória espacial e de curta duração. Já o CBD não expressou efeito algum nesses tipos de memória, e ao serem utilizados em associação, o CBD não foi capaz de reverter o prejuízo causado na memória dos animais provocados pelo THC. Contudo, os pesquisadores concluíram que a memória de curto prazo e espacial não são sensíveis ao canabidiol (FADDA et al., 2004 apud FAGHERAZZI, 2011).

Embora estudos avaliem o canabidiol como um promissor terapêutico para tratamento da DA, uma importante questão a ser analisada é que a segurança da utilização desse fitocanabinóide ainda não é totalmente elucidada e estudos mais específicos devem ser realizados para seu uso efetivo (ABRAZ, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A taxa de crescimento populacional de idosos tem se elevado nos últimos anos e essa realidade traz consigo o aumento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. A atual terapia medicamentosa para tratamento da DA não regride a doença, atua apenas no controle dos sintomas apresentados por ela.

Em 80% dos estudos descritos nesta pesquisa bibliográfica estão relatadas vantagens no uso do canabidiol para o tratamento da Doença de Alzheimer. Foram observadas, em estudos realizados com camundongos, as vantagens de melhora no reconhecimento social, melhora no aprendizado e diminuição e recuperação do déficit de memória através do tratamento desses animais com o canabidiol.

As vantagens apresentadas neste artigo demonstraram que o canabidiol é uma possível e próspera alternativa terapêutica para tratamento da Doença de Alzheimer, porém vale ressaltar, que ainda é necessário a realização de estudos em seres humanos para avaliação da segurança e eficácia desse fitocanabinóide.

4. REFERÊNCIAS

1. ASO, E; ANDRÉS-BENITO, P.; FERRER, I. Delineating the Efficacy of a Cannabis-Based Medicine at Advanced Stages of Dementia in a Murine Model. **Journal Of Alzheimer's Disease**. Barcelona, v. 54, n. 3, p. 903-912, out. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567873>. Acesso em: 23 mar. 2020.
2. ASO, E. et al. Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A β PP/PS1 Mice. **Journal Of Alzheimer's Disease**. Barcelona, v. 43, n. 3, p.977-991, dez. 2015. Disponível em: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/140650/1/647690.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2020.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. **Doença de Alzheimer**. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/>. Acesso em: 13 mar. 2020.
4. CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, Sintomas e Grupos: Uma Revisão Integrativa. **Revista Vínculo**. São Paulo, v. 14, n. 2, p. 84-93, out. 2017. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-24902017000200010&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 04 mar. 2020.
5. CHENG, D. et al. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. **Journal Of Alzheimer's Disease**. Wollongong, v. 42, n.4, p. 1383-1396, out. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024347>. Acesso em: 23 mar. 2020.
6. COSTA, R. **Análise das Evidências Científicas ao Uso ao Canabidiol em Doenças Psiquiátricas e Neurológicas**. 2017. 163 fls. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal de Santa Catarina Centro de Ciências Biológicas, Florianópolis, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/183416>. Acesso em: 01 abr. 2020.
7. CRUZ, M. S. et al. Cannabis e Saúde Mental: Uma Revisão Sobre e Droga de Abuso e o Medicamento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. Rio de Janeiro, v. 58, n. 1, p. 69-70, mar. 2009. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852009000100011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 mar. 2020.

8. ENGELHARDT, E.; GRINBERG, L. T. Alois Alzheimer and vascular brain disease: Arteriosclerotic atrophy of the brain. **Dementia & neuropsychologia**. São Paulo, v. 9, n. 1, p. 81-84, mar. 2015. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642015000100081&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 16 mar. 2020.

9. FADDA, P. et al. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. **Neuropharmacology**. Foresterhill, v. 47, n. 8, p. 1170-1179, dez. 2004. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390804002564?via%3Di> hub. Acesso em: 24 mar. 2020.

10. FAGHERAZZI, E. V. **Uso do Canabidiol como protetor contra disfunções cognitivas associadas ao acúmulo de ferro cerebral em ratos Wistar**. 2011. 57 fls. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em:

<http://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/1393/1/000432146-Texto%2BCompleto-0.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2020.

11. FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. **Revista Química Nova**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 63-80, jan. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 mar. 2020.

12. FILHO, M. F. A. C. et al. Canabinoídes como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**. Curitiba, v. 55, n. 2, p.17-32, abr. 2019. Disponível em:

<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1010037/revista552-v21-artigo3.pdf>. Acesso em: 09 mar. 2020.

13. GONTIJO, E. C et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**. Ceres, v. 5, n. 1, mai. 2016. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/3360/2360>. Acesso em: 21 fev. 2020.

14. GURGEL, H. L. C. et al. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**. São Paulo, v. 28, n. 3, p. 283-295, set. 2019. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902019000300283&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 23 mar. 2020.

15. JACINTO, Alessandro. **Doença de Alzheimer**, 2018. Disponível em: <http://www.hcfmb.unesp.br/doenca-de-alzheimer/>. Acesso em 16 mar. 2020.

16. KIM, S. H. et al. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease – Focusing on CBD, THC. **Journal of Pharmacopuncture**. Jeonju, v. 22, n. 4, 225-230, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6970569/>. Acesso em: 17 jan. 2020.

17. LANARO, R. **Determinação de paraquat e glifosato em amostras de Cannabis sativa encaminhadas para exame pericial**. 2008. 191 fls. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-27112008-154831/publico/dissertacao.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2020.

18. NITZSCHE, B.O; MORAES, H.P; TAVARES JÚNIOR, A. R. Doença de Alzheimer: Novas Diretrizes Para o Diagnóstico. **Revista Médica de Minas Gerais**. Belo Horizonte, v. 25, n.2, p. 237-243, nov. 2014. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1780>. Acesso em: 03 mar. 2020.

19. SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 32, n. 1, p. 57-514, maio, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462010000500004. Acesso em: 01 abr. 2020.

20. SANCHEZ-MEJIAS, E. et al. Distinct disease-sensitive GABAergic neurons in the perirhinal cortex of Alzheimer's mice and patients. **Brain Pathology**. Zurique, vol. 30, n.2, p.345-363, set. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064898/>. Acesso em: 24 mar. 2020.

21. SOUSA, I. G. D; MARQUES N. M. Descobertas sobre o uso de cannabis na doença de alzheimer: uma revisão da literatura. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 6, 2019, Campina Grande. **Anais eletrônicos...** Campina Grande, 2019. Disponível em: https://editorarealize.com.br/revistas/cieh/trabalhos/TRABALHO_EV125_MD4_SA2_I D2756_27052019222514.pdf. Acesso em: 16 mar. 2020.

22. WATT, G. et al. Chronic Treatment with 50mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PPswe/PS1 Δ E9 Transgenic Mice. **Journal Of Alzheimer's Disease**. Wollongong, v. 74, n.3, p. 937-950, abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32116258>. Acesso em: 15 abr. 2020.