

DOENÇA DE ALZHEIMER: Abordagem Sobre a Fisiopatologia

Elizabeth Scatolino de Souza¹

Amanda Maria da Silva Santos²

Andreza de Jesus Dutra Silva³

Resumo

O Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa associada à idade, sendo a causa de demência mais comum atualmente e com alta taxa de mortalidade. Apresenta grave comprometimento do Sistema Nervoso Central causando perda neuronal por meio de depósitos de proteína Tau e Beta Amilóide localizados em áreas específicas do cérebro. Dentre os sintomas ocorrem principalmente distúrbios no comportamento, memória e disfunções na cognição. O objetivo deste trabalho foi 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. Foi possível perceber que a doença tem causa ambiental e genética, onde a predisposição genética pode acelerar o aparecimento e progressão da doença e funciona associada a fatores ambientais que corroboram com o aparecimento do quadro clínico, além disto, os pesquisadores não foram capazes de definir o motivo do surgimento da doença, mas os achados histopatológicos evidenciam uma extensa cascata degenerativa com várias vias de ativação. Podendo concluir que o estudo da patologia é de grande importância para encontrar uma abordagem terapêutica que possa melhorar a qualidade de vida do paciente e aumentar a expectativa de vida.

Palavras-chaves: Fisiopatologia do Alzheimer. Doença de Alzheimer. Hipóteses Etiológicas da Doença de Alzheimer. Deterioração cognitiva no Alzheimer.

ALZHEIMER'S DISEASE: Approach to Pathophysiology

¹Graduada em Biomedicina pelo UGB/FERP.

²Graduada em Biomedicina pelo UGB/FERP.

³Mestre em Ensino em Ciências da Saúde e do Meio Ambiente pela FIOCRUZ.

Abstract

Alzheimer's is a neurodegenerative pathology associated with age, being the most common cause of dementia today and with a high mortality rate. It presents severe impairment of the Central Nervous System causing neuronal loss through deposits of Tau and Beta Amyloid proteins located in specific areas of the brain. Among the symptoms, there are mainly disturbances in behavior, memory and dysfunctions in cognition. The aim of this work was to review through bibliographic research the main pathophysiological aspects of Alzheimer's disease, addressing its risk factors and discussing the etiological hypotheses. It was possible to realize that the disease has an environmental and genetic cause, where the genetic predisposition can accelerate the onset and progression of the disease and works associated with environmental factors that corroborate with the appearance of the clinical picture, in addition, the researchers were not able to define the reason of the disease, but histopathological findings show an extensive degenerative cascade with several activation pathways. We can conclude that the study of pathology is of great importance to find a therapeutic approach that can improve the patient's quality of life and increase life expectancy.

Keywords: Pathophysiology of Alzheimer's. Alzheimer's disease. Etiological Hypotheses of Alzheimer's Disease. Cognitive deterioration in Alzheimer's.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, ao descrever pela primeira vez uma forma de demência presente em uma paciente de 51 anos que apresentou problemas de linguagem e memória com piora progressiva, falecendo poucos anos depois do início das consultas. Na autópsia, foi observado acúmulo de placas amilóides no espaço extracelular e lesões neurofilamentares dentro dos neurônios por todo o córtex cerebral, características marcantes da doença de Alzheimer, que assim foi apelidada tempos depois por um professor de psiquiatria, alemão, chamado Emil Kraepelin (LEIBING, 1998. Nelson et al., 2012).

O Alzheimer se apresenta por meio de sinais e sintomas variados. Sua neuropatologia apresenta certo padrão e possui diversos fatores de risco, como

doenças infecciosas, hidrocefalia, predisposição genética, estresse, baixa reserva cognitiva e depressão (MCKHANN *et al.*, 2011). A demência é uma condição comumente encontrada nos casos mais avançados de Alzheimer em que ocorre diminuição da função cerebral, causando alterações de comportamento, falha na memória, pensamento e confusão mental (TALMELLI *et al.*, 2013).

Apesar da causa da doença ainda não ter sido descoberta por completo, sabe-se que pode ser relacionada a alguns fatores genéticos e ambientais, e que está associada à perda maciça de sinapses e atrofia cerebral (RODRIGUES *et al.*, 2020). NIRANJAN *et al* (2013) acreditam que o estresse intenso e isolamento social podem favorecer o aparecimento da doença. Além disso, os pacientes acometidos pela doença apresentam um grave declínio motor e cognitivo causado por alterações estruturais e bioquímicas no cérebro, impossibilitando a transmissão sináptica devido à neurodegeneração, que torna os acometidos pela doença dependentes de cuidadores e diminuem a expectativa de vida desses para no máximo 12 anos (GALE; ACAR; DAFFNER, 2018).

A DA é considerada a patologia neurodegenerativa com maior prevalência, atingindo cerca de 18 a 25 milhões de pessoas no mundo. É a principal causa de demência, com aproximadamente 50 a 56% dos casos. Atinge, em maior número, os indivíduos acima de 85 anos, apresentando 30% dos casos, e 5% dos acima de 65 anos (SCHERR *et al.*, 2013).

Segundo MONTROYA *et al* (2019) os números de casos aumentarão consideravelmente, chegando a 132 milhões de indivíduos com DA em 2050. O número de óbitos causados por Alzheimer aumentou mais de 140% em comparação com óbitos por doenças cardíacas, AVC e HIV nos Estados Unidos de 2000 a 2018 e esse número tende a crescer cada vez mais (AA, 2020),

A patologia é irreversível, o que faz com que os tratamentos conhecidos sejam apenas paliativos, melhorando um pouco a qualidade de vida do paciente por meio da remediação temporária de alguns sintomas. No entanto, não se consegue impedir ou retardar a doença, justificando a importância de investir em conhecimento sobre seus mecanismos, para que o estudo possibilite uma descoberta da causa,

sendo possível encontrar novas propostas terapêuticas que atuem junto ao diagnóstico da doença ainda na fase assintomática, possibilitando melhora no quadro clínico e aumentando a expectativa de vida (AMOAH *et al.*, 2015).

Existem diferentes hipóteses sobre a causa da doença que abordam tanto fatores genéticos quanto ambientais, levando a um fim comum, que é a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, por meio do depósito de peptídeos amilóides e hiperfosforilação da proteína Tau, que causam lesões em áreas específicas do cérebro. No entanto, pequenas quantidades desse peptídeo amilóide não provocam a doença, sendo também encontradas em cérebros saudáveis (FALCO *et al.*, 2016).

Com isso, o presente trabalho tem como objetivo geral compreender o mecanismo da doença de Alzheimer abordando as injúria ao corpo, seus efeitos. E como objetivos específicos apresentar a influência da proteína Beta Amilóide, explorando as possíveis etiologias e fatores de risco da patologia, com foco no mecanismo fisiopatológico.

Metodologia

O presente Trabalho de Conclusão de Curso trata-se de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, de caráter explicativo, acerca do tema “Doença de Alzheimer”, realizado por meio de revisão bibliográfica. Para isso, utiliza-se de fontes de pesquisa encontradas nas bases de dados *Scielo*, *PubMed* e *Google Acadêmico*.

Dentre as bases de dados mencionadas, foram encontrados um total de 72.558 trabalhos (Tabela 1) correspondentes com as palavras-chave: Fisiopatologia do Alzheimer, Doença de Alzheimer, Hipóteses Etiológicas da Doença de Alzheimer e Deterioração Cognitiva no Alzheimer.

Para o desenvolvimento deste estudo foram utilizados 78 trabalhos coletados entre Agosto de 2020 e Maio de 2021 seguindo os critérios de inclusão: artigos científicos indexados em periódicos, dissertações e livros nos idiomas português,

espanhol e inglês, publicados entre 2008 e 2020. No entanto, foram utilizadas citações mais antigas fundamentais na elaboração da temática, e como métodos de exclusão, couberam os trabalhos de outros idiomas e que não apresentavam relação com o tema e data.

Tabela 1. Relação das bases de dados utilizadas em cada descritor aplicado.

BASES DE DADOS	PALAVRAS CHAVE			
	Fisiopatologia do Alzheimer	Doença De Alzheimer	Hipóteses etiológicas da Doença de Alzheimer	Deterioração cognitiva no Alzheimer
Scielo	31	697	4	13
PubMed	72	63	84	2.494
Google Acadêmico	16.500	39.400	4.340	8.860
Total: 72.558				

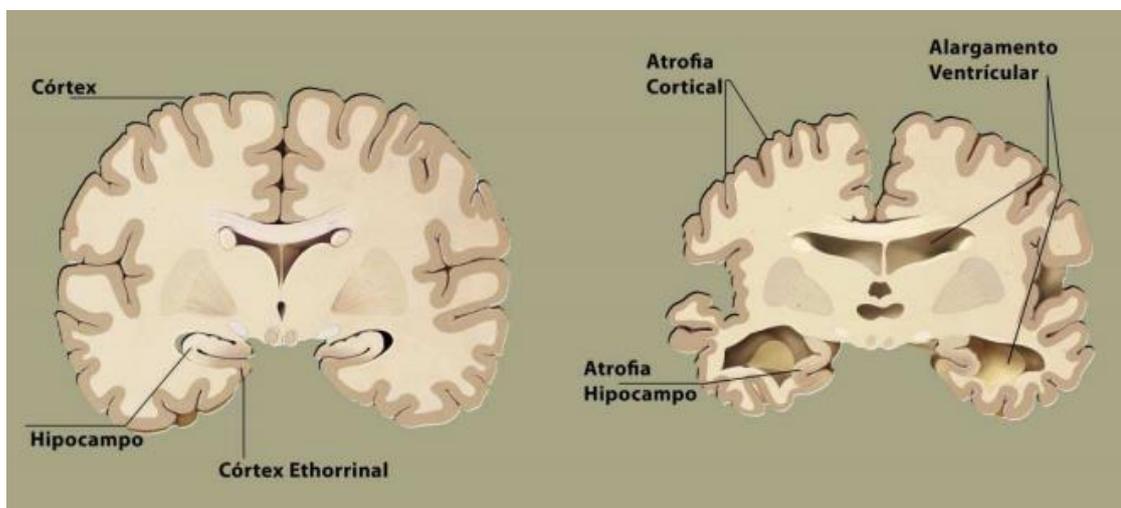
Fonte: Pesquisa do Autor

Doença de Alzheimer

O Alzheimer é uma proteinopatia que atinge o cérebro, sendo caracterizada morfológicamente por atrofia cortical com morte neuronal e considerável aumento no tamanho dos ventrículos e sulcos cerebrais, principalmente nas áreas hipocâmpais e corticais associadas (Figura 1), importantes nas funções cognitivas e motoras, processamento de informações, aprendizagem, regulação do comportamento emocional e consolidação da memória (SCHELTENS *et al.*, 2016). Essas, quando lesadas, acarretam problemas motores, cognitivos e sintomas psiquiátricos, como, por exemplo, agressividade e transtornos de ansiedade (FIGUEIRAS, 2016).

A Figura 1 é uma imagem comparativa entre um cérebro saudável à esquerda e um acometido pela doença de Alzheimer à direita com grave atrofia principalmente nas áreas responsáveis pela linguagem e memória e aumento dos sulcos e ventrículos .

Figura 1. Comparação entre cérebro saudável e acometido pela doença de Alzheimer



Fonte: OLIVEIRA JUNIOR, Pedro Paulo de Magalhães (2008)

É uma doença de evolução lenta e insidiosa, podendo estar presente no indivíduo sem manifestações clínicas nos primeiros anos. De forma geral, pode ser dividida em três fases: leve, moderada e avançada. O início é marcado por esquecimentos, perdas sutis da memória e dificuldade no trabalho, progredindo com perda mais acentuada da memória, incapacidade de realizar tarefas complexas e chegando à grave dificuldade funcional (KUCMANSKI, 2016).

Existe também uma divisão mais detalhada, onde alguns autores discorrem sobre a existência de sete estágios, como foi abordado por POIRIER e GAUTHIER (2016). No primeiro estágio, não há o aparecimento de sintomas de deterioração cognitiva e podem durar anos sem que o paciente suspeite da doença. No segundo, ocorre o aparecimento de sintomas leves como perda de memória e confusão, mas sem deterioração cognitiva mensurável, esse estágio tem duração mais curta que o

primeiro. No estágio três, encontra-se sintomas sutis como dificuldade leve na linguagem e comunicação, caracterizando início da deterioração cognitiva, mas sem apresentar declínio funcional ou dificuldades cognitivas. No estágio quatro, ocorre o início de uma demência leve e alterações cognitivas de memória, linguagem, orientação espacial e discernimento. Nos estágios cinco e seis, ocorre demência moderada a grave. Por fim, o estágio sete é o terminal, marcado pela demência grave (ZIDAN 2012).

O diagnóstico é fundamentado em observação clínica, com testes que mensuram o declínio cognitivo, exames de sangue para descartar outras causas e exames de neuroimagens, como Tomografia Computadorizada ou Imagem por Ressonância Magnética, sendo possível visualizar atrofia ou lesões cerebrais. No entanto, os exames de imagem não distinguem o envelhecimento natural do cérebro das lesões causadas pela doença. Devido a isso, o diagnóstico apenas pode ser confirmado *post mortem*, por meio da biópsia do tecido (MENEZES; ANDRADE-VALENÇA; VALENÇA, 2013).

Além desses, existem estudos como, por exemplo, o de HARTMANN *et al* (2004), que sugerem a possibilidade de identificar a doença por meio de marcadores biológicos no líquido cefalorraquiano (FERNANDES; ANDRADE, 2017), permitindo a detecção e escolha da melhor estratégia terapêutica antes dos sintomas clínicos. Porém, apesar de apresentar grande potencial, os valores de referência e marcadores biológicos desejáveis ainda estão sendo aperfeiçoados, uma vez que os valores de beta amiloide total não são os principais para diagnóstico (CLEMENTE; PINTO, 2017).

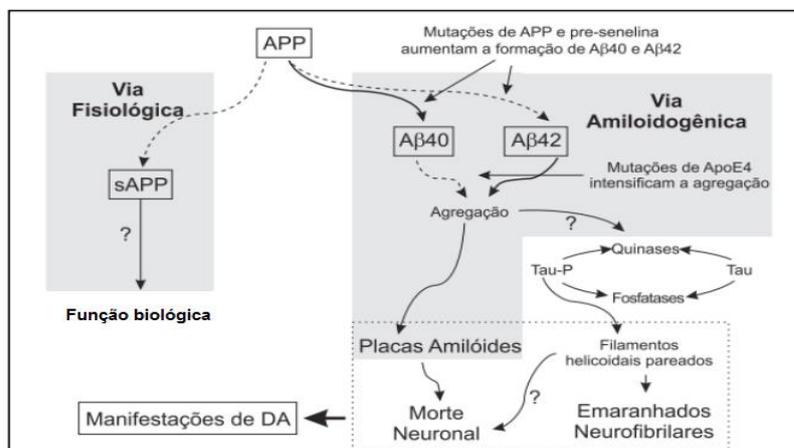
Fisiopatologia

Macroscopicamente o Mal de Alzheimer é caracterizado pela formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que levam a um processo neurodegenerativo irreversível com neuroinflamação (SANTOS *et al.*, 2017).

Histologicamente, é evidenciada presença de proteína Tau hiperfosforilada, agregados de peptídeo β amilóide, redução da densidade sináptica, ativação de células gliais e perda neuronal, incluindo células nervosas do sistema colinérgico, no qual a neurotransmissão se encontra relacionada a processos de aprendizagem e consolidação da memória (SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

A proteína beta amilóide deriva da clivagem da proteína precursora amilóide (PPA), uma glicoproteína transmembranar presente nas membranas neurais, que se acredita ter importante função na neuroplasticidade e proteção do cérebro contra infecções. A clivagem de PPA (Figura 2) pode ser feita por duas vias metabólicas e o processo natural não gera beta amilóide, sendo feito pela enzima α -secretase. Seu produto é posteriormente clivado pela γ -secretase, gerando um peptídeo pequeno e solúvel com função biológica. Essa via se chama não amiloidogênica. Já na via amiloidogênica a PPA é clivada pela β -secretase e, em seguida, pela γ -secretase, dando origem a um peptídeo com uma sequência de 40 ou 42 aminoácidos, com características de insolubilidade e predisposição para agregar-se (GOLDE; RAN; FELSENSTEIN, 2012). A Figura 2 mostra a imagem ilustrativa das vias de clivagem da Proteína Precursora Amilóide, gerando peptídeos com função biológica e com tendência a se agregar causando desregulação da atividade de quinases e fosfatases, hiperfosforilando a proteína Tau.

Figura 2. Vias de clivagem da Proteína Precursora Amilóide

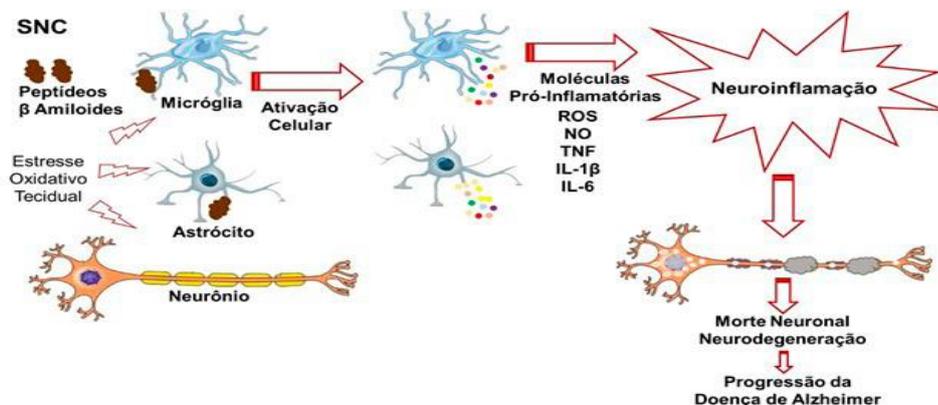


Fonte: FERREIRA *et al.* (2008)

Estudos sugerem que a A β 1-42 seja a forma mais tóxica do peptídeo, que, por possuir dois aminoácidos a mais, tem maior tendência a dobrar-se mal e agregar-se, sendo capaz de causar modificações na função cognitiva (SANTOS, 2011). A partir de sua formação, a proteína beta amilóide com 40 aminoácidos pode formar dímeros e oligômeros solúveis, sendo potencialmente tóxica, capaz de afetar as vias de sinalização celular, causando desregulação na homeostase do cálcio, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e ocasionando disfunção mitocondrial (KARRAN *et al.*, 2011. ALIEV *et al.*, 2013). Já a beta amilóide 42 pode se dobrar adotando diferentes conformações, resultando na formação de oligômeros, agregados e, posteriormente, fibras amilóides maduras auxiliadas por fatores ambientais, como a interação com íons metálicos, que favorecem e aceleram a proporção das agregações.

Além disso, aumentam o nível de dano oxidativo às membranas lipídicas, alterando o funcionamento de transportadores, receptores e enzimas no local (GEMELLI *et al.*, 2013). De acordo com CAVALCANTI e ENGELHARDT (2012), as conformações oligoméricas causam distúrbios nas sinapses e geram a ativação de células gliais e inflamação. Os astrocitos e as microglias desempenham um papel importante na patologia (Figura 3), pois essas alterações extracelulares de acúmulo proteico se distribuem por todo o córtex, se fixando nas paredes de vasos e capilares, fazendo com que a liberação de moléculas pro-inflamatórias e proteases pelos astrocitos seja excessiva, e à medida que as microglias realizam fagocitose, também liberam óxido nítrico, glutamato e radicais superóxidos, que acabam lesionando mais o tecido saudável (KRAFT; HARRY, 2011). A figura 3 mostra a imagem ilustrativa do papel da inflamação na Doença de Alzheimer responsável por causar morte neuronal através do excesso de neuroinflamação e liberação de moléculas pro inflamatórias.

Figura 3. Inflamação na Doença de Alzheimer



Fonte: Revista Brasileira Militar De Ciências (2020)

A deposição dessas proteínas no cérebro aumenta naturalmente com a idade, assim como a susceptibilidade a efeitos deletérios, que resulta em leves problemas na memória, naturais no envelhecimento (CABRAL *et al.*, 2016). No entanto, sua produção exacerbada facilita a geração de produtos tóxicos que desregulam a homeostase do cálcio, aumentando a excitotoxicidade dos neurônios e acarretando a produção de neurofilamentos, que causam ativação astrocítica e microglial produzindo resposta inflamatória (EISELE *et al.*, 2014).

Estudos recentes sugerem que a inflamação pode aumentar o risco a DA, além de ser uma parte importante na patogênese da doença (RODRIGUES *et al.*, 2019). Essa cascata de acontecimentos foi descrito por Flood, em 1994, ao comprovar, com testes laboratoriais em cobaias, que as placas senis causam *déficit* de memória e aumentam a hiperfosforilação da proteína Tau, por meio do aumento da enzima glicogênio-sintase-quinase-3-beta (FAAR, 2014), gerando a produção de emaranhados neurofibrilares. Além disso, também pode causar peroxidação lipídica, que altera a estrutura de proteínas, atrapalhando as funções enzimáticas (KOROLEV, 2014).

Os emaranhados neurofibrilares são alterações intracelulares encontradas no citoplasma dos neurônios formados pela agregação da proteína Tau (ALLARD *et al.*, 2012; BITENCOURT, 2018), que tem como principal função estabilizar os

microtúbulos, mantendo a estrutura do citoesqueleto e a interação entre a actina e os neurofilamentos. Porém, como é descrito na doença de Alzheimer, ocorre sua hiperfosforilação, levando a mudanças estruturais e conformacionais da proteína. Essa alteração faz com que ela se dissocie dos microtúbulos, danificando-os desregulando as vias de sinalização e comprometendo o funcionamento mitocondrial (PAULA; GUIMARAES, 2009. SECRIERU, 2017).

A hiperfosforilação anormal da Tau é resultado da hiperativação de quinases e hipoativação de fosforilases, possivelmente pelo acúmulo do peptídeo beta amilóide e outros fatores ainda não esclarecidos. Quando hipersensibilizada, essa é capaz de provocar mobilização da micróglia e liberação de citocinas inflamatórias, causando perda da viabilidade e morte das células (OLIVEIRA *et al.*, 2020) e desencadeando um fenômeno de toxicidade, com posterior impedimento no transporte axonal, contribuindo para os déficits cognitivos que caracterizam a demência (DUMONT; FLINT, 2011)

O Alzheimer pode ser causado tanto pela produção excessiva do peptídeo beta amilóide quanto pela deficiência na depuração plasmática. Nos casos precoces, com fatores genéticos, a causa mais comum da doença se dá pelo excesso de produção de A β na competição da enzima β -secretase com α -secretase pelo substrato PPA (SPILLERE, 2015). Já nos casos esporádicos, é descrita uma diminuição do clearance dos peptídeos A β (MAYEUX, 2014).

A depuração plasmática regula os níveis de proteína no cérebro por meio da ativação de células da glia, drenagem pelo fluido intersticial ou pela barreira hematoencefálica e degradação proteolítica. Porém, esse processo pode ser interrompido, através da inibição dos transportadores, capazes de impedir consequentemente, a eliminação da proteína amilóide do parênquima cerebral (ZENARO; PIACENTINO; CONSTANTIN, 2017), principalmente pelo fato de que o clearance é dependente da expressão e atividade enzimática, que pela ação indireta da beta amilóide se encontra alterada. Dentre os transportadores que realizam essa função, os mais discutidos na doença de Alzheimer são o LRP1 e o ABCB1. Já o

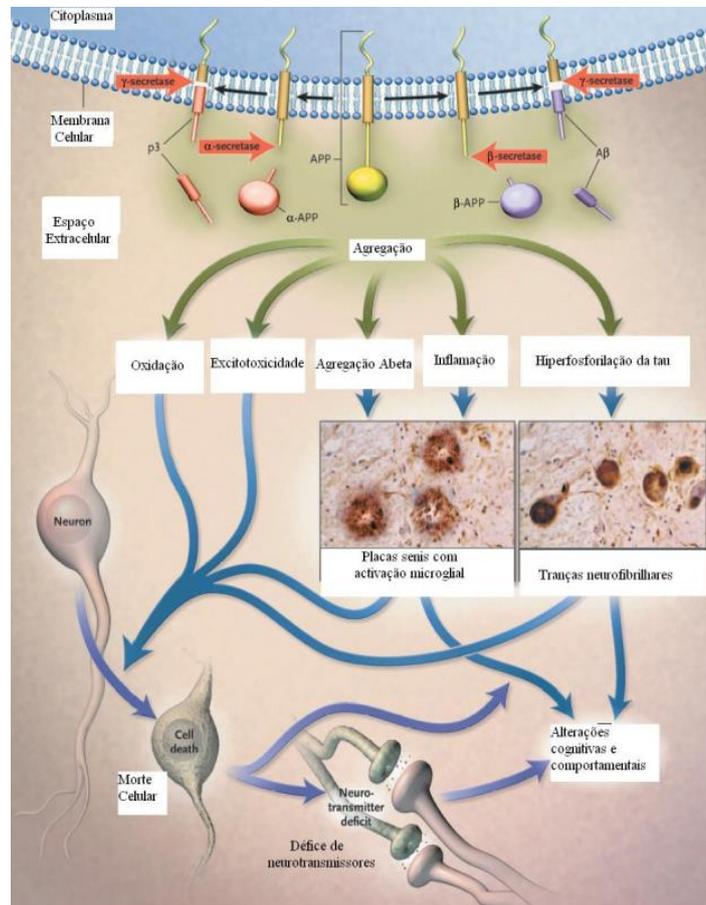
RAGE é um receptor de influxo de A β para o cérebro, que nos pacientes com DA se encontra com atividade aumentada (CHENG; TIAN; WANG, 2020).

Hipóteses Etiológicas

Desde os anos 70, diferentes hipóteses surgiram para explicar a causa da doença. Tais hipóteses, quando discutidas separadamente, não são suficientes para abordar o mecanismo da patologia como um todo, mas parecem se interconectar em uma cascata de acontecimentos, acrescentando e/ou desencadeando o outro (KREUTZ, 2010).

A hipótese da cascata amilóide foi proposta em 1991, pela detecção de agregados protéicos, considerando a presença de A β o fator central predominante na doença, sendo responsável por desencadear grande parte dos outros achados histopatológicos (Figura 4) e considerada a mais completa explicação da patologia, principalmente levando-se em conta o fator genético, pela mutação de genes específicos localizados no cromossomo 21, responsável pela codificação da PPA (COSTA, 2013). A Figura 4 mostra o papel da cascata amilóide como fator central na patologia do Alzheimer responsável por desencadear outros danos levando à morte celular.

Figura 4. O papel da cascata amilóide como fator central na patologia do Alzheimer



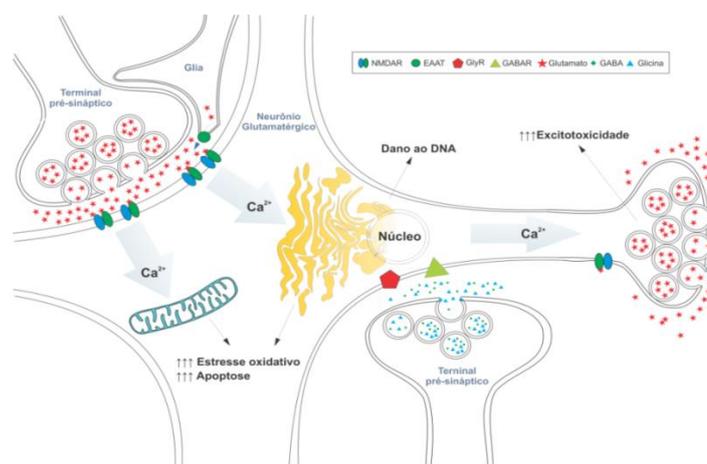
Fonte: Adaptado Alzheimer Disease. Jeffrey I., Cummings, MD (2004)

Acredita-se que os agregados amilóides sejam responsáveis pela destruição de neurônios colinérgico por meio da atrofia do nucleus basalis de Meynert, responsável pela produção da enzima colina acetiltransferase (LUNARDI, 2010), conectando a hipótese da cascata amilóide com a hipótese colinérgica, que defende que vários dos sintomas dos pacientes acometidos pela DA se dão pela desregulação dos sistemas colinérgicos, devido à falta da enzima colina acetiltransferase, que é afetada direta e proporcionalmente pela formação de oligômeros (PARIKH; BERNARD, 2014). Tais oligômeros são descritos pela hipótese oligomérica como capazes de alterar a composição das sinapses, causando danos e

perda da neuroplasticidade, que rapidamente resulta em deficiência nos níveis de importantes neurotransmissores, como acetilcolina serotonina e noradrenalina (BAO, 2012), indispensáveis na regulação do sono, humor, aprendizado, memória, entre outros.

Nos anos 80, surgiu a hipótese da disfunção glutamatérgica (Figura 6), no qual se entende que o sistema glutamatérgico é responsável por aproximadamente 90% da neurotransmissão excitatória do cérebro, realizando funções na cognição, memória, aprendizado e plasticidade neural. Acredita-se que a morte neuronal na DA pode ser decorrente da ativação excessiva desse sistema, que resulta em aumento nas concentrações de cálcio intracelular e leva a um processo de degeneração (MAYEUX, 2014). Esse aumento na ativação de receptores excitatórios está relacionado com alterações mitocondriais decorrentes da perturbação da homeostase do cálcio, que pode ser causada por vários fatores ambientais e pelo acúmulo de beta amiloide (HAAS, 2012).

Figura 5. Imagem Ilustrativa processo de excitotoxicidade por excesso de liberação de glutamato



Fonte: PINTO, Resende (2014)

E, por fim, a hipótese metálica, que descreve que, no SNC, o cérebro precisa de determinadas concentrações de metais fisiológicos, pois são indispensáveis às

atividades enzimáticas, neurotransmissão e processos de memória e aprendizagem. Porém, esses também induzem o estresse oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio naturais ao organismo, que são reguladas por mecanismos de homeostase do corpo. Com o avançar da idade, o indivíduo se torna mais suscetível a estresse oxidativo, pela desproporção prooxidante-antioxidante. No entanto, isso também pode ocorrer de forma anormal, devido a fatores genéticos ou ambientais. O fato é que a partir do momento que a homeostase de íons metálicos se encontra afetada, o corpo sofre como aumento do estresse oxidativo, que desencadeia um processo patológico (DUCE; BUSH, 2010. ENSUNCHO, 2020).

Alem de serem potencialmente causadores de Alzheimer, esses também podem favorecê-la, aumentando a proporção e velocidade das agregações amiloides, por meio da interação da proteína beta amilóide com íons de Cu^{2+} , Fe^{2+} e Zn^{2+} (HAUSER-DAVIS *et al.*, 2015).

Diversos autores mencionam também a exposição e conseqüente absorção do alumínio e chumbo pelo organismo. Esses metais pesados exógenos não são regulados pelo organismo e contribuem no desenvolvimento da doença, por não serem excretados em determinadas concentrações e se acumularem no cérebro. Foi descrito por FALCO *et al* (2016) que os níveis de alumínio no organismo de pacientes acometidos pela DA são consideravelmente maiores que indivíduos saudáveis. Além disso, tais níveis são responsáveis por causar estresse oxidativo direto, pela sua alta toxicidade, levando a prejuízos cumulativos nas funções motoras e cognitivas (RIBEIRO; COSENZA, 2013).

Fatores de risco e prevenção

O Alzheimer é denominado uma doença multifatorial, por não possuir uma etiologia específica, apresentando como principais fatores a idade avançada, histórico familiar e fatores genéticos, que apesar de serem grandes influenciadores, não são determinantes (CARVAJAL, 2016).

É comprovado que grande parte dos portadores dos genes associados ao Alzheimer não apresentam a doença. Diversos pesquisadores sugerem que seja necessária uma combinação da genética com fatores ambientais, onde cada um desses eventos contribua com o desencadeamento da patologia com diferentes graus de severidade (BALTHAZAR; NITRINI, 2016).

Os fatores genéticos são complexos e em parte incompreendidos, mas sabe-se que são provenientes de uma herança autossômica dominante, com características variadas, de acordo com o gene afetado (SCHERE; CARRETTA, 2012). Foram identificadas mais de 20 variações genéticas como fatores de risco para a forma esporádica da doença. Entre esses, o mais discutido como parte da cascata amilóide é o polimorfismo do gene da apolipoproteína-E, presente no cromossomo 19. APOE é uma glicoproteína muito encontrada no cérebro com função de reparação de danos aos neurônios e transporte de colesterol. O alelo APOE-ε4 é uma variante dos três alelos existentes, indicado como fator de risco, pois contribui para a deposição acelerada de proteína beta amilóide (LOY *et al.*, 2014) e a mutações no gene MAPT codificador da proteína Tau capaz de aumentar sua fosforilação.

Além desses, 40% dos casos precoces são causados por mutações nos genes da presenilina 1, no cromossomo 14, e presenilina 2, no cromossomo 1, importantes proteínas na proteólise da beta amiloide, que, quando mutadas, podem alterar seu metabolismo (LUCATELLI *et al.*, 2009), assim como os genes codificadores da PPA presentes no cromossomo 21. Por isso, os indivíduos portadores da Síndrome de Down têm mais chances de desenvolver a doença (PHILIPSON *et al.*, 2010; XIE *et al.*, 2013).

Os fatores ambientais também são responsáveis por danos nos genes, uma vez que determinadas exposições podem danificar áreas dos cromossomos denominados sítios frágeis com facilidade, para sofrer quebras. Alguns desses sítios abrigam genes protetores, como o da enzima superóxido dismutase mitocondrial, que realiza a defesa antioxidante. Os danos nessa região podem permitir a ação dos radicais livres de oxigênio pelo córtex, danificando tanto os neurônios como outros

genes e levando ao aparecimento de manifestações clínicas que variam de acordo com o local da mutação (RIDGE *et al.*, 2013).

Quanto aos fatores modificáveis, estão incluídos idade, estilo de vida, ocupação e doenças adquiridas, que contribuem com o aparecimento da patologia, como hipertensão arterial, obesidade, desnutrição, diabetes, depressão e deficiência de vitaminas, principalmente B12 (SILVA; BRITO, 2018). Além desses, estudos mostram que níveis elevados de colesterol podem aumentar a produção de A β , assim como a magreza excessiva pode indicar falta de vitaminas B12, B3 E B9, associadas a efeitos secundários no aparecimento da doença. Foram estudados fatores como a ingestão prolongada de água com concentrações de alumínio, capaz de favorecer na agregação de beta amiloide (CRUZ *et al.*, 2020), tabagismo, isolamento social, baixa escolaridade e estresse. Essas variáveis sociais e ambientais têm sido abordadas, por terem grande efeito no funcionamento neuropsicológico.

Quanto à baixa escolaridade, pesquisas foram realizadas mostrando que a demência no Alzheimer tem grande prevalência em indivíduos com menos de 13 anos de estudo e com ocupação predominantemente manual, devido à reserva cognitiva. Um conjunto de variáveis que inclui estilo de vida, atividades de lazer, tipo de trabalho, nível socioeconômico ou outro tipo de estímulo intelectual que contribua para a criação de redes sinápticas alternativas, resistem melhor a danos neuronais (SOBRAL; PAÚL, 2013).

Existe uma vasta relação entre o Alzheimer e fatores alteráveis da saúde, principalmente a dieta, que contribui com o funcionamento cerebral, como, por exemplo, as vitaminas B12 e B6, que atuam na síntese de neurotransmissores, ou as concentrações de vitamina C nas terminações nervosas, atuando como neuromodulador, enfatizando o papel da intervenção nutricional na prevenção de diversas doenças, incluindo o Alzheimer (DOMÍNGUEZ, 2009).

Uma dieta correta é capaz de diminuir o estresse oxidativo natural do corpo. Por isso, é indispensável a ingestão de alimentos antioxidantes (MANGIALASCHE *et al.*, 2009. MIRANDA; GÓMEZ-GAETE; MENNICKENT, 2017), como peixe, grãos e

vegetais, baixo consumo de carne vermelha, prática regular exercício físico e estímulos cognitivos, sendo comprovado que essas ações atuam na prevenção do Alzheimer e melhoram o quadro clínico no início da doença, por meio da estimulação da neurogênese (KAMADA *et al.*, 2018.)

Considerações finais

Com base nesta revisão bibliográfica é possível concluir que o Alzheimer é uma doença complexa, com alta taxa de mortalidade, e que não se sabe ao certo a causa da doença. No entanto, existem várias possíveis vias que culminam no desenvolvimento da doença, com aparecimento precoce ou esporádico, dependendo dos fatores genéticos e ambientais associados, que determinam, também, a forma de evolução da doença e o seu fim comum: a degeneração cortical grave, demência e morte. Diante disso, observa-se que a melhor forma de prevenção ainda é o cuidado rigoroso com a saúde física e mental.

A pesquisa também evidencia que os mais afetados são indivíduos com baixa escolaridade e saúde precária, sendo uma doença de difícil diagnóstico, principalmente no início, devido aos padrões histopatológicos causarem sintomas que são confundidos com o processo de envelhecimento natural. As hipóteses etiológicas da doença são bem desenvolvidas e parecem se conectar em um único fenômeno com várias direções simultâneas, tornando o tratamento mais difícil e justificando o motivo de não ter sido encontrada uma forma de retardar o desenvolvimento da patologia. Com isso, é possível evidenciar a necessidade do estudo sobre a doença para fins terapêuticos.

Referências

ALIEV, G.; LI, Y.; PALACIOS, H. H.; OBRENOVICH, M. E. **Oxidative stress induced mitochondrial DNA deletion as a hallmark for the drug development in the context of the cerebrovascular diseases**. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011. v. 6, p. 222-241.

ALLARD, Simon *et al.* **Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype**. *J. Neurosci.*, 2012. v. 32, p. 2002-2012.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION (AA). 2020 **Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia**. Alzheimer's Association Report, 2020. v. 16, p 391-460

AMOAHA, S. K. S. *et al.* **Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 β ,10 α -diol on memory impairment in a mouse model of Alzheimer**. *European Journal of Pharmacology*, 2015. v. 769, p. 195-202.

ATRI, Alireza. **The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management**. *Med Clin North Am.* 2019. p. 263-293. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704681/>> Acesso em: 20 fev. 2021.

BAO, F *et al.* **Different beta-amyloid oligomer assemblies in Alzheimer brains correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity**. *Neurobiology of aging*. 2012. V. 33, n. 4, p. 825.

BITENCOURT, Eduarda Machado; KUERTEN, Claudia Marlaine Xavier; BUDNY, Josiane; TUON, Talita. **Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina**. *Revista Inova Saúde*, Criciúma: 2018. vol. 8, n. 2.

CABRAL, João Carlos Centurião *et al.* **Estresse e Reserva Cognitiva como determinantes independentes para o desempenho neuropsicológico de idosos saudáveis**. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2016. V. 21, p. 3499-3508.

CARRETTA, Marisa B.; SCHERER, Sabrina. **Perspectivas Atuais Na Prevenção Da Doença De Alzheimer**. *Estudos Interdisciplinares Sobre o envelhecimento*, Porto Alegre, 2012. v. 17, n. 1, p. 37-57.

CARVAJAL, Carlos. **Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer**. *Medicina pernambucana, Costa Rica*, Heredia: 2016. v. 33, n. 2, pág. 104-122.

CAVALCANTI, José Luiz de Sá; ENGELHARDT, Elias. **Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica.** RevBrasNeurol, 2012. v. 48, n. 4, p. 21-29.

CHENG, Y; TIAN, DY; WANG, YJ. **Eliminação periférica de A β derivado do cérebro na doença de Alzheimer:** fisiopatologia e perspectivas terapêuticas. TranslNeurodegener, 2020. V. 9, n. 16.

CLEMENTE, Cibele Emilia Torres; PINTO, Roberta Arb Saba Rodrigues. **Revisão e atualização dos biomarcadores no líquido para Doença de Alzheimer.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, 2017. V. 21, n. 1, p. 33-50.

COSTA, Isabela Parisi Da. **Neurobiologia da doença de Alzheimer.** Dissertação (Bacharelado em Ciências Biológicas), Rio claro, 2013. Disponível em <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/118771>> Acesso em: 26 fev. 2021.

CRUZ, Geraldo; NETO, Silva. **O nível de concentração de alumínio na água como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.** Brazilian Journal of Health Review . Curitiba, PR: 2020. v. 3, n. 5, p.15324-15339.

Cummings, MD; Jeffrey I. **Alzheimer Disease.** New England Journal of Medicine, 2004.

DOMÍNGUEZ, YeneisyLanyau. **La dieta en la enfermedad de Alzheimer.** Revista Cubana de Salud Pública, La Habana, Cuba, 2009. V. 35, p. 55-64.

DUCE, J.; BUSH, A. **Biological metals and alzheimer's disease:** implication for therapeutics and diagnostics. Neurobiology, 2010. v. 92. p. 1-18.

DUMONT, M; FLINT, Beal M. **Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer's disease.** Free Radic Biol Med., 2011. v. 51, n. 5, p. 1014-26.

EISELE, YS *et al.* **Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis.** J Neurosci, 2014. v. 34, p. 10264–10273.

ENSUNCHO, Adolfo; ROBLES, Juana R.; LAFONT, Jennifer. **Modelado molecular de los complejos de aluminio(III) con el péptido β -amiloide implicado en la enfermedad de Alzheimer.** Inf. tecnol., La Serena, Chile: 2020. v. 31, n. 5, p. 71-78.

ESPINOSA, Diego Rolando H. *et al.* **O papel das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em algumas doenças neurodegenerativas.** Revista Fac. Med., Cidade do México: 2019. v. 62, n. 3, pág. 6 a 19.

FALCAO, Adriana dos Santos. **Agregação E Formação De Amilóides Por Proteínas Neuroinflamatórias S100a8 E S100a9 E Implicações Em Processos Neurodegenerativos.**(Mestrado em Bioquímica) - Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa, 2015.

FALCO, Anna De et al. **Doença De Alzheimer: Hipóteses Etiológicas E Perspectivas De Tratamento.** Quim. Nova, 2016. v. 39, n. 1, p. 63-80

FARR, S. A.; SANDOVAL, K. E.; NIEHOFF, M. L. **Central and peripheral administration of antisense oligonucleotide targeting amyloid- β protein precursor improves learning and memory and reduces neuroinflammatory cytokines in Tg2576 (A β PPswe) mice.**JAlzheimers Dis., 2014. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577464/>> acesso em 01 Janeiro de 2020.

FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. **Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados.** Psicologia, Saúde e Doenças, 2017. v. 18, núm. 1, p. 131-139.

FERREIRA, P *et al.* **Alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer.** Revista Latino-Americana De Enfermagem, 2008. v. 16, p 151-157.

RODRIGUES, Nathan Miranda *et al.* **Análise da patogênese da doença de Alzheimer.** HU Rev, 2019. V. 45, p. 465-470.

FIGUEIRAS, A. R. **Desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o transporte cerebral de micro RNAs e sua aplicação na doença de Alzheimer.** Boletim Informativo Geum, 2016.v. 7, p. 12.

FLOOD, DG. WEST, MJ; COLEMAN, PD; TRONCOSO, JC. **Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease.**Lancet. 1994. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7916070/>> Acesso em 10 Dezembro 2020

GALE, Seth A.; ACAR, Diler; DAFFNER, Kirk R. **Dementia.** The American Journal of Medicine, 2018. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425707/>> Acessado em: 23 jan. 2021.

GEMELLI, Tanise; ANDRADE, Rodrigo B. de; CASTRO, Alexandre Luz; GARCIA, Larissa P.; FUNCHO, Cláudia. **Estresse Oxidativo como Fator Importante na Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.** Revista Brasileira Multidisciplinar, 2013. V. 16, n. 1, p. 67-78.

Golde, T; Ran, Y; Felsenstein, K. **Shifting a complex debate on γ -secretase cleavage and Alzheimer's disease.** EMBO Journal, 2012. v. 31, p.2237-2239 .

HAAS, C. **Strategies, Development, and Pitfalls of Therapeutic Options for Alzheimer's Disease.** J Alzheimer's Dis, 2012. V. 28, p. 241–281.

HARTMANN, AP *et al.* **Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and other dementias: preliminary findings.** Arq Neuropsiquiatr, 2004. v.62, p. 751-755.

HAUSER-DAVIS; R. A. *et al.* **Disruption of zinc and copper interactions with A β (1–40) by a non-toxic, isoniazid-derived, hydrazone: a novel biometal homeostasis restoring agent in Alzheimer's disease therapy?.** Metallomics, 2015. V. 7, p 743–747.

KAMADA, Márcio *et al.* **Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer.** Ver Soc Bras Clin Med, São Paulo, SP: 2018. v. 16, n. 2 .

KARRAN, E.; MERCKEN, M.; DE STROOPER, B. **The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics.** Nat. Rev. Drug Discov., 2011. v. 10, p. 698-712.

KRAFT , AD; HARRY, GJ. **Features of microglia and neuroinflammation relevant to environmental exposure and neurotoxicity.** Int J Environ Res Public Health, 2011. v. 8, n. 7, p. 2980–3018.

KREUTZ, Fernando. **Efeito do peptídeo beta-amiloide sobre a biossíntese de gangliosídeos e avaliação da atividade neuroprotetora do GM1.** Dissertação (Especialista em Bioquímica) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

KOROLEV, IO. **Alzheimer's disease: a clinical and basic science review.** Medical Student Research Journal, 2014. V. 4, p. 24-33.

KUCMANSKI, Luciane Salete *et al.* **Doença de Alzheimer: desafios enfrentados pelo cuidador no cotidiano familiar.** Rev. bras. geriatr. gerontol., 2016. v.19, n.6, p.1022-1029.

LEIBING, Annette. **Doença de Alzheimer - (Um)a história.** 21^o Reunião Anual da ABA, Vitória, ES: 1998.

LOY, C. T. *et al.* **Genetics of dementia.** Lancet, London, England: 2014. V. 383, p. 828-840.

LUCATELLI, Juliana Faggion *et al.* **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio.** Rev. psiquiatr. Clin., São Paulo, SP: 2009. v. 36, n. 1, p. 16-24.

LUNARDI, Paula Santana. **Efeito da huperzina-A sobre a secreção de S100B em cultura primária de astrócitos e fatias hipocâmpais**. Dissertação (Especialista em Neurociências), Porto Alegre, 2010.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende *et al.* **Neuroinflammation in Alzheimer's disease**. Revista Brasileira Militar De Ciências, 2020. v. 6, n. 14, 2020

MANGIALASCHE, F. *et al.* **Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment**. Ageing Research Reviews, 2009. v. 8, p 285–305.

MAYEUX, R; REITZ, C. **Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers**. Biochemical Pharmacology, 2014. v. 88, p. 640-651.

MCKHANN, GM *et al.* **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease**. Alzheimers Dem, 2011. V. 7 p. 263–269.

MENEZES, T.L.; ANDRADE-VALENÇA; L.P.A.; VALENÇA, M.M. **Magnetic resonance imaging study cannot individually distinguish individuals with mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease, and normal aging**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2013. v. 71, p. 207-212.

MIRANDA, Arnoldo; GOMEZ-GAETE, Carolina; MENNICKENT, Sigrid. **Dieta mediterrânea e seus efeitos benéficos na prevenção da doença de Alzheimer**. Rev. medic. Chile, Santiago: 2017. v. 145, n. 4, p. 501-507

MOREIRA, Marcos; MOREIRA, Shirlene Vianna. **O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer**. Psicol. Pesqui. Juiz de Fora: 2020. v.14 p. 83-110.

MONTOYA, Carmen Maria Ocana *et al.* **Perfil clínico neuropsicológico de possível comprometimento cognitivo do subtipo de Alzheimer**. MEDISAN, Santiago de Cuba, 2019. v. 23, n. 5 p. 875-891.

NELSON, PT *et al.* **Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A review of the literature**. J Neuropathol Exp Neurol, 2012. V. 71, p. 362-381.

NIRANJAN, R. **The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes**. Mol Neurobiol. 2014. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23783559/>> Acesso em: 10 fev. 2021.

OLIVEIRA, Giúlia Jäger Maximowicz; CICHACEWSKI, Camila Luisa Roda; CARNEIRO, Carolina Fantin; CAMPOS, Leticia Fuganti; LIGOCKI, Antônio Carlos Campos. **Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer.** BRASPEN J, 2020. V. 35, p. 421-426.

OLIVEIRA JUNIOR, Pedro Paulo de Magalhães. **Medida da espessura cortical com imagens de ressonância magnética: técnica e aplicações na doença de Alzheimer e na polimicrogria.** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dissertação (Doutorado em Ciências Radiológicas), São Paulo, 2008

PARIKH, Vinay; BERNARD, Carcha S. **Interactions between A β oligomers and presynaptic cholinergic signaling: age-dependent effects on attentional capacities.***Behav Brain Res*, 2014. v. 274 pag 30-42.

PAULA, Vanessa JR de; GUIMARAES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V. **Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal.** Rev. psiquiatr. Clin., São Paulo, SP: 2009. v. 36, n. 5, p. 197-202.

PHILIPSON, Ola; LORD, Anna; GUMUCIO, Astrid; O'CALLAGHAN, Paul; LANNFELT, Lars; NILSSON, Lars N. **Animal models of amyloid-beta-related pathologies in Alzheimer's disease.** FEBS J, 2010. v. 277, p.1389-409, Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20136653/>> Acesso em: 20 mar. 2021.

POIRIER, Judes; GAUTHIER, Serge. **Doença De Alzheimer: O Guia Completo.** MG Editores, 2016

RIBEIRO, AM; COSENZA, RM. **Envelhecimento normal do sistema nervoso.** Neuropsicologia do desenvolvimento: uma abordagem multidimensional, Artmed, Porto Alegre, 2013.

RIDGE. PG; EBBERT, MT; KAUWE, JS. **Genetics of Alzheimer's disease.** Biomed Res Int. 2013. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984328/>> acesso em 15 de Janeiro de 2021.

RODRIGUES, Tamires de Q.; CASTRO, Alice da S. de; CONCEIÇÃO, Tiffany F.da; LEITE, João 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*, 2020. V. 12, p.1-8.

SANTOS, Anna Luiza Moraes; FRAGA, Vanessa Gomes; MAGALHÃES, Carolina Antunes; SOUZA, Leonardo Cruz de; GOMES, Karina Braga. **Doença de Alzheimer e diabetes Mellitus Tipo 2: Qual a relação?.** Rev Bras Neurol, 2017. V. 53, p. 17-26.

SANTOS, Filipe Miguel Da Cunha Saraiva. **A doença de Alzheimer: importância dos metais na neuropatologia da doença.** Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa, Porto: 2011.

SCHELTENS, P. *et al.* **Alzheimer's Disease.** The Lancet, 2016. V. 388, p.505–517.

SCHERR, Paul A.; EVANS, Denis A; HEBERT, Liesi; WEUVE, J. **Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census.** *Neurology*, 2013. V. 80, p. 1778-1783.

SECRIERU, Alina. **Síntese e avaliação in vitro da atividade de derivados de quinolina na hiperfosforilação de proteínas tau na Doença de Alzheimer.** Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) UNIVERSIDADE DO ALGARVE, 2017.

SERRANO-POZO, Alberto; FROSCHE, Matthew P.; MASLIAH, Eliezer MASLIAH; HYMAN, Bradley T. **Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease.** Cold Spring Harb Perspect Med, 2011.

SILVA, João Pedro Dantas Oliveira da; BRITO, WalleryGlleysianne Ferreira de. **Novas bases terapêuticas na prevenção demencial baseadas na prevenção dos fatores de risco modificáveis.** *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, 2018. v. 1, n. 2, p. 506-512 .

SOBRAL, M.; PAÚL, C. **Reserva cognitiva, envelhecimento e demências.** *Revista E-Psi*, 2013. v. 5, p. 113-134.

SPILLERE, Leonardo. **Doença de Alzheimer : fisiopatologia e novas abordagens terapêuticas.** Dissertação (Especialista em Farmacologia) Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2015. Disponível em <<http://repositorio.unesc.net/handle/1/3606>> Acesso em: 10 mar. 2021.

TALMELLI, Luana Flávia da Silva *et al.* **Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência.** *Acta paul. enferm.*, São Paulo ,2013. v. 26, n. 3, p. 219-225.

VENTURA, Ana L. M. *et al.* **Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo.** *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo: 2010. v. 37, n. 2, p. 66-72.

XIE, Hong; HOU, Steve; JIANG, Ju; SEKUTOWICZ, Maria; KELLY, Jonathan; BACSKAI, Brian J. **Rapid cell death is preceded by amyloid plaque-mediated oxidative stress.** *Proc Natl AcadSci USA*, 2013. v. 7, p. 7904-7909.

ZENARO, Elena; PIACENTINO, Gennj; CONSTANTIN, Gabriela. **The blood-brain barrier in Alzheimer's disease.** *Neurobiology of Disease*,2017. V 107, p. 41-56.



ZIDAN, Melissa et al. **Motor and functional changes in different stages of Alzheimer's disease.** Rev. psiquiatr. clín., São Paulo, 2012. v. 39, n. 5, p. 161-165.