

# NOVAS PERCEPÇÕES DA DOENÇA DE ALZHEIMER NA ERA DOS BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO

*Data de aceite: 03/07/2023*

### **Tamara Silva**

Preceptora do Laboratório de Genética.  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e  
Pesquisa - PROPEP. Universidade do  
Grande Rio - Unigranrio/Afya  
<https://orcid.org/0000-0001-9453-748X>

### **Pedro Hernán Cabello Acero**

Professor Adjunto Doutor da Escola de  
Ciências da Saúde. Universidade do  
Grande Rio - Unigranrio/Afya  
<http://lattes.cnpq.br/9756311182448074>

**RESUMO:** A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo e sua causa exata ainda não é totalmente compreendida. A DA pode ser classificada em doença de Alzheimer de início precoce e de início tardio. Na forma precoce, os fatores genéticos exercem influência preponderante, enquanto na forma tardia existe uma forte interação de fatores ambientais associados a fatores genéticos de risco. Desde que a DA foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, diversas estratégias de diagnóstico envolvendo o rastreamento populacional tem sido alvo de intensa pesquisa. Em um

passado não muito distante, indivíduos muitas vezes recebiam um diagnóstico tardio; no entanto, a disponibilidade de biomarcadores genéticos e presentes no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e plasma permitem cada vez mais diagnósticos com mais confiança no início da doença. Devido à enorme carga assistencial, no Brasil e no mundo, abordagens inovadoras são necessárias para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz dos pacientes portadores dessa patologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Alzheimer. Neurodegeneração. Biomarcadores. Diagnóstico clínico precoce.

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative pathology that affects millions of individuals worldwide and its exact cause is still not fully understood. AD can be classified into early-onset and late-onset Alzheimer's disease. In the early form, genetic factors exert a preponderant influence, while in the late form there is a strong interaction of environmental factors associated with genetic risk factors. Since AD was first described in 1906 by Alois Alzheimer, several diagnostic strategies involving population screening have been the subject

of intense research. In the not-too-distant past, individuals often received a late diagnosis; however, the availability of genetic biomarkers and those present in the cerebrospinal fluid (CSF) and plasma allow increasingly more confident diagnoses at the onset of the disease. Due to the enormous care burden, in Brazil and in the world, innovative approaches are necessary for the early diagnosis and effective treatment of patients with this pathology.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease. Neurodegeneration. Biomarkers. Early clinical diagnosis.

## 1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia resultante de uma neurodegeneração cerebral progressiva, sendo a principal forma de demência registrada. Em 2018, a organização World Alzheimer Report apontou que naquele ano 50 milhões de pessoas apresentavam a demência no mundo. Atualmente, a cada três segundos um novo relato é registrado, estimando-se que em 2035 o mundo terá 81 milhões de casos e em 2050 alcançará mais de 152 milhões de pessoas (Patterson, 2018). Desses casos, cerca de 60% são relacionados a doença de Alzheimer.

Em nosso país ainda não é claro o impacto econômico causado pela DA, pois o tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não possui dados específicos para esta doença, abordando apenas demência de forma genérica e registrando assim 1,7 milhões de idosos com demência (Melo *et al.*, 2020). Contudo, o rápido e contínuo processo de envelhecimento da população leva a um crescimento ininterrupto dos gastos com medicamentos e tratamentos que combatem a DA no Brasil (Aprahamian *et al.*, 2009). Todo o mundo vem sofrendo com o aumento progressivo do custo da doença, assim, países como o Reino Unido, Canadá, Austrália e EUA têm gastos estimados de £18 bilhões, U\$15 bilhões, U\$6,6 bilhões e U\$172 bilhões, respectivamente (Wimo e Prince, 2010; Alzheimer's Association, 2019).

## 2 | DOENÇA DE ALZHEIMER

Essencialmente, o processo de envelhecimento, comum a todos os organismos vivos, é o conjunto de alterações com características moleculares e celulares, como aumento de estresse oxidativo levando a danos ao DNA, diminuição na homeostase de proteínas e lipídeos e aumento na glicação de proteínas, correlacionado ao declínio funcional da homeostase fisiológica (Kenyon, 2010; Melzer, Pilling e Ferrucci, 2020). O envelhecimento vem sendo considerado a principal causa para o aumento de várias doenças crônicas e neurodegenerativas, tais como doença arterial coronariana, doença renal crônica, diabetes mellitus tipo 2, doença de Alzheimer, entre outras (Melzer, Pilling e Ferrucci, 2020).

A doença de Alzheimer (DA) é progressiva, neurodegenerativa e clinicamente caracterizada pela multiplicidade de deficiências cognitivas nos domínios visuoespacial, de linguagem e na função executiva (Reitz, Brayne e Mayeux, 2011; Stern, 2012). Em geral, a DA tem início dos sintomas clínicos de modo precoce (antes dos 65 anos) e tardio

(após os 65 anos), sendo este último o mais comum (Barber *et al.*, 2017). A procura pela compreensão dos mecanismos implicados no desenvolvimento da DA tem envolvido múltiplas áreas como a biologia celular, neurociências, genética molecular, bioquímica e biologia estrutural (Chouraki e Seshadri, 2014).

O avanço na elucidação da patogênese da DA tem se centrado no papel aparente de inúmeros resíduos da proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ 40-42), características patológicas comuns às formas geneticamente diversificadas desta patologia complexa (de Sá Cavalcanti e Engelhardt, 2012).

### 3 | HIPÓTESE DA CASCATA B-AMILOIDE

Atualmente a hipótese da cascata  $\beta$ -amiloide, proposta primeiramente pelos pesquisadores Hardy e Allsop em 1991, é amplamente aceita na comunidade científica. De maneira geral, o processo de clivagem da proteína precursora amiloide (APP) ocorre a partir da  $\alpha$ -secretase que cliva APP em dois fragmentos, sAPP $\alpha$  e CTF $\alpha$ , sendo estes peptídeos solúveis considerados não-amiloidogênicos (Kuhn *et al.*, 2010). Contudo, numa via alterada, a clivagem realizada pela  $\alpha$ -secretase e posteriormente pela  $\beta$  (BACE) e  $\gamma$ -secretase gera peptídeos solúveis de A $\beta$ 40 e insolúveis de A $\beta$ 42. Estes fragmentos podem acumular excessivamente por possuírem propriedades aglutinativas e acabam favorecendo a formação de monômeros, dímeros e posteriormente oligômeros no meio extracelular (Beckett *et al.*, 2012; Jimenez e Velez, 2015).

### 4 | CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é caracterizada, histopatologicamente, pela degeneração dos neurônios e atrofia cortical difusa, favorecendo o comprometimento dos sistemas de neurotransmissão, especialmente nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas (Serrano-Pozo *et al.*, 2011).

As bases histológicas e fisiopatológicas da DA provocam a redução de diversos neurotransmissores, como a acetilcolina (Ach), pela diminuição da colina-acetiltransferase e dos receptores nicotínicos de Ach, a noradrenalina e serotonina (Francis *et al.*, 1999; Thomsen *et al.*, 1991). Outro neurotransmissor envolvido, na gênese e na apresentação clínica da doença, vem ganhando maior repercussão científica: a dopamina (Gibb *et al.*, 1989; Storga *et al.*, 1996; Rossato *et al.*, 2009; Broussard *et al.*, 2016). A dopamina é um importante neurotransmissor que atua em múltiplos mecanismos de comunicação neuronal (Moreno-Castilla *et al.*, 2016). Devido a isso, alterações no sistema dopaminérgico (DAergic) são comumente relatadas em pacientes com DA e frequentemente relacionadas aos sintomas cognitivos e não cognitivos (Lammel *et al.*, 2008).

Atualmente, o diagnóstico clínico da DA segue os critérios estabelecidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) e é realizado a partir da determinação do declínio cognitivo do paciente, do aspecto clínico de síndrome demencial, dos exames de imagem, dosagens de biomarcadores e da exclusão de diversos fatores etiológicos. Usualmente, é realizada uma variedade de exames e testes neurocognitivos que fornecem dados clínicos e indicam para o quadro “provável” ou “possível” de Doença de Alzheimer.

Embora o diagnóstico definitivo só ocorra *post-mortem*, por meio da realização do exame histológico do tecido cerebral (McKhann *et al.*, 2011), exames que possam detectar a concentração de A $\beta$ 42 e tau hiperfosforilada associados aos biomarcadores moleculares são de suma importância, uma vez que fornecem informações valiosas para equipe médica e orientam na escolha do tratamento mais adequado retardando os sintomas e possibilitando a melhora na qualidade de vida do paciente.

## 5 | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As manifestações clínicas da DA geralmente são observadas após alguns anos do início dos processos neuropatológicos, como a deposição extracelular da proteína A $\beta$ 42 e do acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares da proteína TAU (Nobili *et al.*, 2017). Como consequência desses acúmulos, gradativas lesões nos neurônios podem ocorrer, bem como perdas dos processos sinápticos, aumento da neuroinflamação e da neurotoxicidade, além da perda da plasticidade neuronal, levando à apoptose dessas células (Serrano-Pozo *et al.*, 2011; Palasí *et al.*, 2015).

À medida que essas proteínas vão se acumulando no interior e exterior dos neurônios, os indivíduos acometidos por tal patologia começam a apresentar alguns sintomas que, por muitas vezes, são ignorados pelos seus cuidadores e/ou familiares, dificultando assim o retardo significativo desses sintomas através dos fármacos apropriados (Nobili *et al.*, 2017).

## 6 | ESTÁGIOS CLÍNICOS DA DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Um dos principais pontos na investigação clínica da DA é determinar a presença e gravidade do declínio cognitivo, e dentre os instrumentos recomendados para essa avaliação de desempenho cognitivo estão o Mini Exame de Estado Mental (MEEM) e o *Clinical Dementia Rating* (CDR). Quando associados, esses testes permitem um melhor entendimento da evolução natural da doença em seus diferentes estágios, possibilitando uma avaliação global da demência e, a partir do desempenho observado no MEEM e CDR, a equipe médica pode direcionar com mais eficácia o tratamento farmacológico que deverá ser realizado por cada indivíduo (Forgerini e Mastroianni, 2020).

Como já mencionado, à medida que a extensão das lesões provocadas pelo acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides e emaranhados neurofibrilares aumenta, a degeneração cognitiva se torna mais evidente por conta das dificuldades apresentadas pelo paciente na realização das suas tarefas cotidianas. Na fase inicial ou pré-clínica, os lapsos de memória podem ser confundidos com um esquecimento considerado normal devido ao avanço da idade. Anos após, o indivíduo pode apresentar a piora progressiva dos lapsos de memória, assim como o comprometimento da memória operacional, dificuldade na comunicação e na orientação temporal-espacial, caracterizando essa fase como estágio de demência leve (Reisberg *et al.*, 1982).

Posteriormente, o paciente pode manifestar maiores dificuldades para realizar as atividades diárias totalmente sozinho, embora ainda seja capaz de ter uma rotina de autocuidado. Também pode apresentar desorientação temporal e espacial, maior dificuldade na comunicação (afasia transcortical sensorial) e para realizar tarefas motoras comuns (apraxia ideomotora) (Schilling *et al.*, 2022). Episódios de alucinação e agitação, com ou sem agressividade, discalculia e agnosia visual podem ser manifestados nessa fase que é nomeada como estágio de demência moderada (Lacerda *et al.*, 2020).

A terceira fase da demência na DA é conhecida como estágio de demência grave, na qual o paciente se encontra totalmente dependente de terceiros, com a memória comprometida e fragmentada, linguagem restrita a poucas palavras, apresentando desorientação temporal e pessoal, incontinência urinária e fecal, contrações musculares súbitas e breves (mioclonias), dificuldade de manter-se sentado e no processo de deglutição e, em alguns casos, crises epiléticas (Palop e Mucke, 2009; Xu *et al.*, 2021).

## 7 | EVIDÊNCIA GENÉTICA

Até o momento, diversos estudos genéticos identificaram a existência de três genes causais da DA, via transmissão hereditária autossômica dominante, sendo eles o gene da *proteína precursora amilóide (APP)* e das *presinilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2)*. Cerca de 1% dos casos de DA em humanos são precoces, onde o indivíduo afetado pode manifestar 1 ou mais mutações autossômicas dominantes das 300 relatadas nesses três genes (Pimenova *et al.*, 2018; Jansen *et al.*, 2019; Hampel *et al.*, 2021). Além de um grande grupo de genes que aumentam o risco do desenvolvimento multifatorial da doença, como o gene da *apolipoproteína E (APOE)*, na qual a participação da carga genética é em geral de 10% (Yasuda *et al.*, 1999; Harold *et al.*, 2009; Lambert *et al.*, 2009; Edwards III *et al.*, 2019).

O gene *APP* apresenta 17 éxons e 643 variantes genéticas já identificadas. Estudos sugerem que mais de 50 dessas variações estão associadas à forma familiar e precoce da doença DA. As mutações descritas geralmente levam a uma clivagem irregular da APP e o consequente aumento da taxa de  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ . Dentre os éxons 16 e 17 do gene, que codificam a região C-terminal da proteína, são descritas mais de 25 mutações. Essas variantes

são classificadas como *missenses* e deleções de íntrons, sendo todas já associadas à DA precoce. Deste rol de 25 mutações, sabe-se que o éxon 17 apresenta 22 variantes genéticas (Hooli *et al.*, 2012; Cruts, Theuns e Van Broeckhoven, 2012).

As presenilinas 1 e 2 são codificadas pelos genes *PSEN1* e *PSEN2*, sendo proteínas similares e consideradas o núcleo catalítico do complexo  $\gamma$ -secretase (Kung, 2012). O gene *PSEN1* está localizado no cromossomo 14 e é composto de 12 éxons (Puglielli *et al.* 2003; Cunningham *et al.*, 2022). A proteína apresenta seis diferentes isoformas, que variam entre 184-467 aa (Imbimbo *et al.* 2005), e pode ser encontrada no complexo de Golgi, retículo endoplasmático, membrana nuclear e membrana celular (de Strooper *et al.*, 1997; Walter *et al.*, 1996). São conhecidas mais de 200 mutações associadas à DA no gene *PSEN1* que alteram a conformação de seu sítio de clivagem e estima-se que essas mutações são responsáveis por 18 a 50% dos casos de DA precoce (Yasuda *et al.*, 1999).

A variante  $\epsilon 4$  do gene *apolipoproteína E (APOE)* tem sido irrefutavelmente reconhecida como fator de risco para a DA tardia (Coon *et al.*, 2007; Altmann *et al.*, 2014). O *APOE* é composto por quatro éxons, possuindo 6.740 nucleotídeos, e codifica a apolipoproteína E, importante glicoproteína multifuncional relacionada a várias vias de sinalização, incluindo o metabolismo e redistribuição de lipoproteínas e colesterol, homeostase sináptica e metabolismo da glicose (Raber, 2008; Nyarko *et al.*, 2018).

O *APOE*, localizado no cromossomo 19, apresenta três isoformas principais que são codificadas por diferentes alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . Essas isoformas se diferem por cisteína e arginina nas posições 112 e 158 da proteína (Selkoe, 2001). A isoforma *APOE- $\epsilon 2$*  contém cisteína e cisteína, respectivamente, nas posições 112 e 158, sendo a menos comum; a isoforma *APOE- $\epsilon 3$*  é a mais comum e contém cisteína e arginina nessas duas posições; a isoforma *APOE- $\epsilon 4$*  contém arginina e arginina, e quando em homozigose pode aumentar o risco de desenvolver a patologia de Alzheimer tardia de 3 a 15 vezes (Nyarko *et al.*, 2018; Yin *et al.*, 2012).

## **8 | BIOMARCADORES NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR) E PLASMÁTICOS**

Atualmente são conhecidos biomarcadores no LCR e no plasma que detectam indiretamente a concentração de  $A\beta 42$ , tau total e fosforilada, que são importantes na correlação com a intensidade do processo neurodegenerativo e patologia do emaranhado neurofibrilar, respectivamente, tanto na DA tardia quanto na precoce (Olsson *et al.*, 2016; Graff-Radford *et al.*, 2021).

Segundo os critérios de diagnósticos atuais, os exames que detectam  $A\beta 42$  e tau (t-tau = tau total; p-tau = tau fosforilada) devem ser utilizados em conjunto, onde concentrações baixas de  $A\beta 42$  e altas de t-tau e p-tau podem sugerir o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, mesmo em estágio inicial (Blennow *et al.*, 2010; Van Harten *et al.*, 2018).

## 9 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredita-se que a ampla disponibilidade de biomarcadores no LCR e no plasma associados aos biomarcadores genéticos possam ser adequados para a triagem precoce dos pacientes, e identificação de indivíduos com baixa probabilidade de desenvolver a patologia, diminuindo assim a ameaça global do aumento dos casos da doença de Alzheimer. Além disso, uma vez identificados os pacientes com a fisiopatologia da DA em desenvolvimento, é de suma importância que estes sejam selecionados para investigações mais específicas, utilizando de estratégias eficazes e alinhadas com a medicina de precisão.

## REFERÊNCIAS

ALTMANN, Andre. *et al.* Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. **Annals of neurology**, v. 75, n. 4, p. 563-573, 2014.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.

BARBER, Imelda S. *et al.* Mutation analysis of sporadic early-onset Alzheimer's disease using the NeuroX array. **Neurobiology of aging**, v. 49, p. 215. e1-215. e8, 2017.

BECKETT, Caroline. *et al.* Nuclear signalling by membrane protein intracellular domains: the AICD enigma. **Cellular signalling**, v. 24, n. 2, p. 402-409, 2012.

BLENNOW, Kaj. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 3, p. 131-144, 2010.

BROUSSARD, John I. *et al.* Dopamine regulates aversive contextual learning and associated in vivo synaptic plasticity in the hippocampus. **Cell reports**, v. 14, n. 8, p. 1930-1939, 2016.

CHOURAKI, Vincent; SESHADRI, Sudha. Genetics of Alzheimer's disease. **Advances in genetics**, v. 87, p. 245-294, 2014.

COON, Keith D. *et al.* A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 68, n. 4, p. 8183, 2007.

CRUTS, Marc; THEUNS, Jessie; VAN BROECKHOVEN, Christine. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. **Human mutation**, v. 33, n. 9, p. 1340-1344, 2012.

CUNNINGHAM, Fiona. *et al.* Ensembl 2022. **Nucleic acids research**, v. 50, n. D1, p. D988-D995, 2022.

DE SÁ CAVALCANTI, José Luiz; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

DE STROOPER, Bart. *et al.* Phosphorylation, subcellular localization, and membrane orientation of the Alzheimer's disease-associated presenilins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 6, p. 3590-3598, 1997.

EDWARDS III, George A. *et al.* Modifiable risk factors for Alzheimer's disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 146, 2019.

FORGERINI, Marcela; MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho. Monitoring compliance with Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Alzheimer's disease. **Dementia & neuropsychologia**, v. 14, p. 24-27, 2020.

FRANCIS, Paul T. *et al.* The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 137-147, 1999.

GIBB, W. R. *et al.* The substantia nigra and ventral tegmental area in Alzheimer's disease and Down's syndrome. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 52, n. 2, p. 193-200, 1989.

GRAFF-RADFORD, Jonathan *et al.* New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 3, p. 222-234, 2021.

HAMPEL, Harald. *et al.* The amyloid- $\beta$  pathway in Alzheimer's disease. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481-5503, 2021.

HOOLI, B. V. *et al.* Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. **Neurology**, v. 78, n. 16, p. 1250-1257, 2012.

IMBIMBO, Bruno P.; LOMBARD, Jay; POMARA, Nunzio. Pathophysiology of Alzheimer's disease. **Neuroimaging Clinics**, v. 15, n. 4, p. 727-753, 2005.

JANSEN, Iris E. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. **Nature genetics**, v. 51, n. 3, p. 404-413, 2019.

JIMENEZ-DEL-RIO, Marlene; VELEZ-PARDO, Carlos. Alzheimer's disease, drosophila melanogaster and polyphenols. **Natural Compounds as Therapeutic Agents for Amyloidogenic Diseases**, p. 21-53, 2015.

KENYON, Cynthia J. The genetics of ageing. **Nature**, v. 464, n. 7288, p. 504-512, 2010.

KUHN, Peer-Hendrik. *et al.* ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive  $\alpha$ -secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. **The EMBO journal**, v. 29, n. 17, p. 3020-3032, 2010.

KUNG, Hank F. The  $\beta$ -amyloid hypothesis in Alzheimer's disease: seeing is believing. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 3, n. 4, p. 265-267, 2012.

LACERDA, Isabel B. *et al.* Patterns of discrepancies in different objects of awareness in mild and moderate Alzheimer's disease. **Ageing & Mental Health**, v. 24, n. 5, p. 789-796, 2020.

LAMBERT, Jean-Charles. *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. **Nature genetics**, v. 41, n. 10, p. 1094-1099, 2009.

LAMMEL, Stephan. *et al.* Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. **Neuron**, v. 57, n. 5, p. 760-773, 2008.

MCKHANN, Guy M. *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. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.



- MELO, Simone Cecília de. *et al.* Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 78, p. 762-771, 2020.
- MELZER, David; PILLING, Luke C.; FERRUCCI, Luigi. The genetics of human ageing. **Nature Reviews Genetics**, v. 21, n. 2, p. 88-101, 2020.
- MORENO-CASTILLA, Perla. *et al.* Dopaminergic neurotransmission dysfunction induced by amyloid- $\beta$  transforms cortical long-term potentiation into long-term depression and produces memory impairment. **Neurobiology of aging**, v. 41, p. 187-199, 2016.
- NOBILI, Annalisa. *et al.* Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. **Nature communications**, v. 8, n. 1, p. 14727, 2017.
- NYARKO, Jennifer NK. *et al.* Profiles of  $\beta$ -amyloid peptides and key secretases in brain autopsy samples differ with sex and APOE  $\epsilon$ 4 status: impact for risk and progression of Alzheimer disease. **Neuroscience**, v. 373, p. 20-36, 2018.
- OLSSON, Bob. *et al.* CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 7, p. 673-684, 2016.
- PALASÍ, Antonio. *et al.* Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? **Journal of neurology**, v. 262, n. 5, p. 1238-1246, 2015.
- PALOP, Jorge J.; MUCKE, Lennart. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. **Archives of neurology**, v. 66, n. 4, p. 435-440, 2009.
- PATTERSON, Christina. World alzheimer report 2018. 2018.
- PIMENOVA, Anna A.; RAJ, Towfique; GOATE, Alison M. Untangling genetic risk for Alzheimer's disease. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 300-310, 2018.
- PUGLIELLI, Luigi; TANZI, Rudolph E.; KOVACS, Dora M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 4, p. 345-351, 2003.
- RABER, Jacob. AR, apoE, and cognitive function. **Hormones and Behavior**, v. 53, n. 5, p. 706-715, 2008.
- REISBERG, Barry. *et al.* The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. **The American journal of psychiatry**, 1982.
- REITZ, Christiane; BRAYNE, Carol; MAYEUX, Richard. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 3, p. 137-152, 2011.
- ROSSATO, Janine I. *et al.* Dopamine controls persistence of long-term memory storage. **Science**, v. 325, n. 5943, p. 1017-1020, 2009.
- SCHILLING, Lucas Porcello. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, p. 25-39, 2022.
- SELKOE, Dennis J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiological reviews**, 2001.
- SERRANO-POZO, Alberto. *et al.* Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a006189, 2011.

STERN, Yaakov. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 11, p. 1006-1012, 2012.

STORGA, D. *et al.* Monoaminergic neurotransmitters, their precursors and metabolites in brains of Alzheimer patients. **Neuroscience letters**, v. 203, n. 1, p. 29-32, 1996.

THOMSEN, T. *et al.* In vitro effects of various cholinesterase inhibitors on acetyl- and butyrylcholinesterase of healthy volunteers. **Biochemical pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 139-141, 1991.

VAN HARTEN, Argonde C. *et al.* Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. **Neurology**, v. 91, n. 4, p. e300-e312, 2018.

WALTER, Jochen. *et al.* The Alzheimer's disease-associated presenilins are differentially phosphorylated proteins located predominantly within the endoplasmic reticulum. **Molecular medicine**, v. 2, p. 673-691, 1996.

WIMO, Anders; PRINCE, Martin James. World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. **Alzheimer's Disease International**, 2010.

XU, Ying. *et al.* Systematic review of coexistent epileptic seizures and Alzheimer's disease: incidence and prevalence. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 69, n. 7, p. 2011-2020, 2021.

YASUDA, Minoru. *et al.* A pedigree with a novel presenilin 1 mutation at a residue that is not conserved in presenilin 2. **Archives of Neurology**, v. 56, n. 1, p. 65-69, 1999.

YIN, Yan-Wei. *et al.* Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. **Neuroscience letters**, v. 514, n. 1, p. 6-11, 2012.