

ALZHEIMER – UMA REVISÃO ABRANGENTE SOBRE ETIOLOGIA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 02/05/2024

Julia Ramalho Teixeira

Graduando do curso de Medicina
Instituição: Centro Universitário
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)
<http://lattes.cnpq.br/4927593594487839>

Millene Cristina de Souza Ferreira

Graduando do curso de Medicina
Instituição: Centro Universitário
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)
<http://lattes.cnpq.br/4408552128814640>

Gisele Aparecida Fófano

Professora da disciplina Metodologia
Científica II no Centro Universitário
Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)
<http://lattes.cnpq.br/7815127926159292>

em diferentes regiões do cérebro, além da degeneração neurofibrilar, devido à hiperfosforilação das proteínas Tau e a consequente incapacidade de executar suas funções, como manter a estrutura dos neurônios. Atualmente, o diagnóstico é feito por meio de testes neuropsiquiátricos, exames de imagem e monitoramento de biomarcadores específicos. Além disso, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo que estabelecem critérios diagnósticos da doença baseados nos sintomas apresentados pelo paciente e resultados de exames complementares. A investigação de abordagens terapêuticas é de extrema importância ao avaliar o perfil populacional crescente de idosos, fator de risco importante para o desenvolvimento da doença. Dessa forma, hoje os medicamentos aprovados têm como alvo a neurotransmissão colinérgica, uma vez que a transmissão colinérgica no cérebro é importante para manutenção da memória, aprendizado e atenção. Antagonistas dos receptores glutamatérgicos também são utilizados no tratamento objetivando reduzir a excitotoxicidade causada pelo excesso

RESUMO: A Doença de Alzheimer se configura como um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizada pelo dano cognitivo, que afeta diversas funções neurológicas do organismo. A patologia está associada à diversas causas e seu desenvolvimento não é completamente esclarecido. Entretanto, os estudos atuais refletem a relevância da formação de placas beta-amilóides e o processo de neuroinflamação e disfunção sináptica causado pelo depósito dessas

de transmissão glutamatérgica na doença. Entretanto, diversos outros mecanismos de tratamento não-medicamentoso estão sendo estudados e, alguns, já sendo utilizados em pacientes, como a imunoterapia, relevante para produção de anticorpos anti-amilóides e anti-tau que neutralizam as placas amilóides e se ligam às proteínas para evitar sua propagação.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer, diagnóstico, tratamento.

INTRODUÇÃO

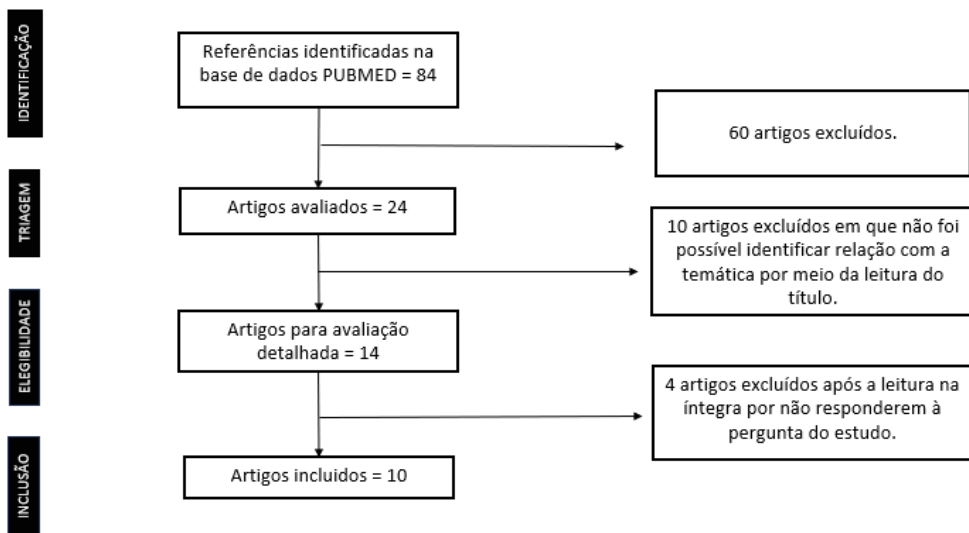
Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária, além de outros sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. A doença se instala quando há processamento inadequado de algumas proteínas do sistema nervoso central. A partir disso, surgem fragmentos de proteínas tóxicas dentro dos neurônios e nos espaços que existem entre eles. Como consequência, ocorre perda progressiva de neurônios em certas regiões do cérebro, como o hipocampo, que controla a memória, e o córtex cerebral, essencial para a linguagem, raciocínio, memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato. O ambiente de cuidados primários se torna, muitas vezes, o ponto de entrada do paciente com a Doença de Alzheimer no sistema de saúde. Dessa forma, é necessário discutir sobre a sistematização da doença para padronizar uma abordagem adequada aos pacientes, aperfeiçoando a triagem e detecção de sinais e sintomas presentes, em conjunto com a correta indicação de exames complementares, favorecendo a detecção precoce da doença. (BRASIL. Ministério da Saúde; LISS et al, 2021)

A DA é uma das doenças neurodegenerativas mais distribuídas pela população, afetando cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo e espera-se que mais de 100 milhões de pessoas sejam diagnosticadas até 2050, sendo uma das principais causas de demência que acometem a população atual. Essa doença está associada a fatores genéticos e ambientais, mas o fator de risco mais proeminente é a idade, sendo, portanto, mais prevalente nos grupos mais velhos. Alguns dos sintomas mais comuns da doença incluem declínio da memória, mudança na personalidade, raciocínio dificultado, julgamento deficiente, distúrbios do sono e incapacidade de realizar tarefas diárias normais. Quando avança para estágios mais graves, pode causar sintomas como desnutrição, falência de múltiplos órgãos e até morte cerebral. É possível classificar a doença em esporádica e familiar, sendo que, a esporádica geralmente afeta pessoas acima de 65 anos e é frequentemente chamada de DA de início tardio, enquanto as formas familiares são influenciadas por fatores genéticos que envolvem uma mutação autossômica dominante e afetam pessoas entre 30-65 anos de idade, mencionado como DA de idade precoce. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN; 2021; MA, HONG, YANG, 2022).

A patogênese da doença está associada a vias complexas, incluindo metabolismo inadequado da proteína beta-amilóide, disfunção sináptica, deposição e fosforilação da proteína tau, além do envolvimento de vias inflamatórias e oxidativas. Atualmente, para diagnosticar a doença, é preciso de uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) de moléculas traçadoras e/ou da análise da proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR). A proteína tau 181 fosforilada pode ser usada como biomarcador confirmatório e prognóstico para doença. O tratamento sintomático com inibidores da colinesterase, antagonistas dos receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e terapia combinada são abordagens terapêuticas atualmente aprovadas para a DA. Portanto, o presente estudo objetiva reunir informações, mediante análise de estudos recentes, entender aspectos pertinentes à doença de Alzheimer, sobretudo a etiologia, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagens terapêuticas (KHAN; BARVE; KUMAR; 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN; 2021).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura onde realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Os descritores utilizados foram: Alzheimer's disease, etiology, diagnosis e management. Foram encontrados 84 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos, classificados como artigos de revisão e meta-análises. Artigos pagos e com data de publicação em data superior aos últimos cinco anos foram excluídos da análise, selecionando-se 10 artigos pertinentes à discussão.



Fluxograma 1 – Seleção de artigos

Fonte: De autoria própria, 2024.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A doença de Alzheimer é uma das causas mais comuns de demência. Atualmente, ela afeta aproximadamente 40 milhões de pessoas em todo o mundo. Especula-se que esse número aumente progressivamente devido ao envelhecimento da população, podendo afetar até 115 milhões de pessoas até 2050. O fator de risco mais importante para o aparecimento da doença é o envelhecimento, já que é um processo que ocorre em múltiplos órgãos e possui grande influência nos sistemas celulares, na perda de sinapses e aumento dos ventrículos em áreas específicas do cérebro. Além disso, fatores genéticos e ambientais, como poluição do ar, desnutrição, metais e infecções desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença, já que podem induzir o estresse oxidativo, neuroinflamação e neurodegeneração. A obesidade e a diabetes também são considerados fatores de risco relevantes da doença, por terem relação com a diminuição do suprimento sanguíneo cerebral e consequente inflamação e isquemia cerebral. A ausência de vascularização no cérebro influencia na perda de memória, decorrente da redução da plasticidade sináptica e da neurogênese prejudicada. (BREIJYEH; KARAMAN, 2020; ATHA; BALUSHI; KHAN; 2021; MA; HONG; YANG, 2022).

Esta doença é estudada por cientistas e pesquisadores ao longo de anos e, em virtude de sua complexidade, sua patogênese é pouco esclarecida. Entretanto, a teoria atual mais aceita envolve a hipótese amilóide, que sugere o acúmulo de proteínas beta amilóides no cérebro, levando à toxicidade neuronal no sistema nervoso central. Estas proteínas, uma vez depositadas no cérebro, são reconhecidas como material estranho e desencadeiam uma resposta inflamatória e imunológica cerebral podendo, eventualmente, levar a morte celular e neurodegeneração. A proteína precursora amilóide (APP) desempenha função importante no desenvolvimento do cérebro, da memória e na plasticidade sináptica. Ela atua protegendo os neurônios, modulando as interações entre as células e, portanto, regulando a plasticidade sináptica. Os fragmentos (monômeros) das proteínas beta amilóides se agregam em oligômeros e formam placas amilóides que, por sua vez, invadem a membrana do neurônio afetando negativamente as sinapses cerebrais, responsáveis pela neuroplasticidade do cérebro e pela propagação de um impulso nervoso pela rede neuronal cerebral. A resposta do organismo ao estresse causado pelo excesso dessas placas aumenta a taxa de síntese proteica neuronal levando ao acúmulo de subprodutos, como o fosfato. A concentração excessiva de fosfatos promove fosforilação da APP, resultando em uma produção ainda maior de proteínas beta-amilóides. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; MA; HONG; YANG, 2022).

Além disso, o sistema colinérgico tem papel fundamental na função cognitiva. A acetilcolina, principal neurotransmissor desse sistema, influencia na manutenção da consciência, sendo importante para aprendizagem, memória, sono e vigília. A degeneração do sistema colinérgico é um dos mecanismos fisiopatológicos presentes na DA, evidenciado

por níveis reduzidos desse neurotransmissor na fenda sináptica dos pacientes, se tornando fator contribuinte para o desencadeamento de sintomas neurodegenerativos. A acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação de acetilcolina, pode se acumular na fenda sináptica e contribuir para redução da acetilcolina no cérebro. A partir disso, uma das formas de tratamento sintomático da patologia inclui medicamentos que atuam inibindo a ação dessa enzima. (MA; HONG; YANG, 2022; BITTNER et al, 2023; KHAN; KHATIK; DATUSALIA, 2023)

Outras hipóteses dissertam sobre a degeneração neurofibrilar, disfunção sináptica e desequilíbrio dos neurotransmissores. Existem proteínas neuronais microtubulares, denominadas proteínas Tau, que estão envolvidas na polimerização e estabilização da montagem de microtúbulos que mantém a integridade do citoesqueleto, uma rede de filamento de proteínas que cruzam o citosol das células e as auxiliam a realizar suas funções. A hiperfosforilação dessas proteínas forma emaranhados neurofibrilares (NTFs) que se depositam no citosol celular, impedem a manutenção da estrutura do neurônio devido à diminuição da afinidade das proteínas pelos microtúbulos. Além disso, a deposição desses emaranhados no citosol celular afeta a transmissão sináptica e transdução de sinais celulares, contribuindo para ausência da resposta do sistema nervoso correspondente aos impulsos nervosos e execução da função que ele transmitia. Esse dano progressivo à transmissão sináptica contribui para degeneração gradual das células do cérebro e causa comprometimento da memória (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; MA, HONG; YANG, 2022).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo para estabelecer critérios de diagnóstico clínico para a DA que incluem: (1) provável doença de Alzheimer, que pode ser diagnosticada por demência confirmada por testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória, atividade diária prejudicada, déficits em 2 ou mais áreas da cognição, além de outros sintomas como afasia (comprometimento da linguagem), apraxia (alteração motora), agnosia (perda de percepção) que podem começar entre os 40 e 90 anos de idade, na ausência de outra doença sistêmica ou cerebral que justifique o quadro, (2) possível Doença de Alzheimer, em que existe a síndrome demencial sem causa aparente, mas com variações na forma de início, apresentação e curso que podem ser explicadas por outra doença, (3) Doença de Alzheimer definitiva, confirmada histopatologicamente por biópsia ou autópsia e (4) a improvável Doença de Alzheimer, caracterizada por início súbito de sinais neurológicos, focais, distúrbios de marcha, crises convulsivas precoces que podem ser explicadas por outra doença (BREIJEYH; KARAMAN, 2020).

Atualmente o diagnóstico e prognóstico da DA é baseado em testes neuropsicológicos, além de neuroimagem e monitoramento de biomarcadores aceitos. Por exemplo, a análise da concentração de peptídeos amiloide β e proteínas tau totais e hiperfosforiladas no líquido cefalorraquidiano (LCR), apesar de ser um procedimento invasivo e algumas vezes intoleráveis ou inviáveis para pacientes idosos, é um dos métodos mais utilizados para detecção da doença. Oligômeros amilóides acumulados em placas senis, também indicadores da DA, podem ser visualizados com tomografia por emissão de pósitrons (PET). Métodos de imagem não invasivos, como PET com fluodesoxiglicose fornece informações sobre o metabolismo cerebral e pode ter uma importante utilidade clínica, principalmente para acompanhamento dos estágios da doença. A ressonância magnética dos cérebros dos pacientes evidencia encolhimento das regiões do hipocampo e do córtex entorrinal, responsáveis, principalmente, pela formação, organização e armazenamento de memórias, principalmente durante o sono. (TIWARI et al, 2019; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021).

A tomografia por emissão de pósitrons e a análise do LCR revelaram que alterações patológicas iniciam cerca de duas décadas antes do aparecimento dos sintomas. Portanto, o diagnóstico no início dos sintomas pode não ser tão vantajoso, visto que o comprometimento cognitivo e as alterações patológicas já estariam em estágios mais elevados. Sendo assim, a detecção precoce da doença é fundamental para permitir um melhor planejamento para cuidados e compreensão dos sintomas do paciente, melhorando seu prognóstico e tratamento, além de melhorar a qualidade de vida dos cuidadores. Isso pode acontecer por meio do uso de biomarcadores do LCR e do sangue, como o peptídeo A β 42, concentração da proteína tau fosforilada, ativação glial, entre outros. O sublimar de A β 42 do LCR foi previsto por níveis basais mais elevados dos marcadores do processamento da APP, revelando que a presença dessas proteínas indica eventos fisiopatológicos precoces para anormalidade. Entretanto, por se tratar de exames invasivos, com custo elevado, acesso restrito e possíveis efeitos colaterais, um número limitado de pacientes são testados com esses biomarcadores (KHAN; BARVE; KUMAR; 2020; VEITCH et al, 2022)

A doença pode ser dividida em 4 fases, sendo elas: (1) pré-clínica ou pré-sintomática, caracterizada por leve perda de memória e alterações patológicas precoces no córtex e hipocampo, sem comprometimento funcional nas atividades diárias, (2) estágio leve ou inicial, caracterizada pela aparição de sintomas que podem atrapalhar nas atividades diárias, como perda de memória e concentração, desorientação e mudanças no humor, (3) estágio moderado que reflete o acometimento da doença pelo córtex cerebral, resultando em aumento da perda de memória, perda de controle de impulsos, dificuldade na linguagem, envolvendo leitura, escrita e fala e (4) DA grave ou estágio tardio, que envolve o acúmulo grave de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, ocasionando um comprometimento funcional e cognitivo progressivo que pode levar a incapacidade do paciente para atividades básicas e fisiológicas, como engolir e urinar (BREIJEYH; KARAMAN, 2020)

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

As expectativas para o aumento do número de pessoas diagnosticadas com Doença de Alzheimer tornam a orientação terapêutica da doença necessária, uma vez que a doença é complexa e não tem cura, já que o tratamento visa aliviar os sintomas, mas não alteram o progresso da doença subjacente. A DA é um distúrbio heterogêneo, com elevada variação de biomarcadores e testes cognitivos que podem confundir a compreensão da progressão e do tratamento da doença. Ao compreender sua patogênese, o desenvolvimento de inibidores não tóxicos e estáveis da síntese da proteína beta amiloide é essencial e, atualmente, se trata de um desafio importante para os pesquisadores. Além disso, danos e perdas neuronais são causas relevantes de disfunção cognitiva na DA. Sendo assim, preservar as sinapses existentes e evitar a perda neuronal é fundamental para cognição dos pacientes (MA; HONG; YANG, 2022; VEITCH et al, 2022)

Medicamentos que têm como alvo a neurotransmissão colinérgica ou glutamatérgica são tratamentos atualmente disponíveis para DA. Alguns processos fisiológicos da doença destroem células produtoras de acetilcolina, reduzindo a transmissão colinérgica no cérebro. Os inibidores da acetilcolinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, podem melhorar a cognição do paciente, mas são eficazes somente na DA leve a moderada. Eles atuam bloqueando as enzimas colinesterase e impedem a quebra de acetilcolina, preservando um elevado nível deste na fenda sináptica. Por outro lado, o Cloridrato de Memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor muscarínico, é um dos exemplos dos medicamentos usados para tratar a doença em estágios mais avançados. Este reduz a excitotoxicidade causada pelo excesso de cálcio causado pela transmissão glutamatérgica no cérebro. A terapia combinada, uma mistura do antagonista do receptor muscarínico e donepezil, também evidenciou resultados eficazes no tratamento de estágios mais graves da doença (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021)

Além dos medicamentos mencionados, a imunoterapia é utilizada para desenvolver agentes anticorpos anti-amilóides e anti-tau que neutralizam as placas amilóides e se ligam aos monômeros das proteínas para evitar sua propagação. Ademais, possíveis mediações genéticas que objetivam combater a doença em sua origem estão sendo estudadas, medicamentos que têm como alvo as placas amilóides, os emaranhados neurofibrilares, interferindo nos genes e proteínas defeituosas com a intenção de repará-los e propor a inserção de novo material genético nas células vivas. Alguns investigadores estão reavaliando a natureza das proteínas beta-amilóides em condições não-patológicas que podem contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens de tratamento. Sabe-se que essas proteínas atuam como um peptídeo contra bactérias, fungos e vírus, sendo benéficos para patologias agudas, mas prejudicial em casos de inflamações crônicas, tal como a Doença de Alzheimer. Apesar de esses planos sejam uma abordagem favorável, ainda não foi desenvolvido um medicamento aprovado para o mercado. (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; ATHAR; BALUSHI; KHAN, 2021; MARIN; BUDSON, 2023)

Nos estágios mais avançados da doença, comportamentos agitados e agressivos tornam-se mais comuns, influenciando em uma maior dificuldade, além de sofrimento para os pacientes e seus cuidadores. Abordagens comportamentais como Descrever, Investigar, Criar e Avaliar (DICE) podem contribuir a identificação e gerenciamento dos sintomas mais graves, ao mesmo tempo que favorecem a própria saúde dos cuidadores. Além disso, os responsáveis pelo paciente devem ser treinados para adotar abordagens tranquilizadoras, reconsideráveis, redirecionáveis e relaxantes para amenizarem tais sintomas. A musicoterapia é um exemplo de técnica comportamental muito utilizada para pacientes com a doença, evidenciando melhora de humor e de sintomas cognitivos e comportamentais. Apesar dos inúmeros desafios para padronizar métodos mais precisos em casos mais críticos, a criação de estratégias não farmacológicas tem mostrado resultado positivo no bem-estar dos pacientes. (MARIN; BUDSON, 2023).

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é uma das principais causas de demência do mundo. A compreensão dos fatores e mecanismos que envolvem a doença se faz importante, visto sua alta complexidade e prevalência nas idades mais velhas. A partir disso ao considerar a diminuição da taxa de mortalidade e aumento da expectativa de vida da população atual, o número de pessoas vulneráveis para a doença se eleva. A discussão de sua patogênese, evidenciando a atuação das proteínas beta amilóides e os emaranhados neurofibrilares no processo de declínio cognitivo, perda de memória, dificuldade de concentração e nos demais sintomas contribui para a seleção de abordagens mais eficazes. Embora ainda existam desafios para o tratamento a doença, a evolução da ciência, juntamente ao aperfeiçoamento de pesquisas clínicas contribuem para o avanço e descoberta de novas práticas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- Athar T, Al Balushi K, Khan SA. **Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease.** Mol Biol Rep. 2021 Jul;48(7):5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34181171; PMCID: PMC8236749.
- Bittner N, Funk CSM, Schmidt A, Bempohl F, Brandl EJ, Algharably EEA, Kreutz R, Riemer TG. **Psychiatric Adverse Events of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease and Parkinson's Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis.** Drugs Aging. 2023 Nov;40(11):953-964. doi: 10.1007/s40266-023-01065-x. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37682445; PMCID: PMC10600312.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Alzheimer. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20\(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais.](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais.) Acesso em: 28 fev. 2024

Breijyeh Z, Karaman R. **Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment.** *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24):5789. doi: 10.3390/molecules25245789. PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.

Khan S, Barve KH, Kumar MS. **Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease.** *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.

Khan SS, Khatik GL, Datusalia AK. **Strategies for Treatment of Disease-Associated Dementia Beyond Alzheimer's Disease: An Update.** *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(2):309-339. doi: 10.2174/1570159X20666220411083922. PMID: 35410602; PMCID: PMC10190146.

Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, Devanand DP, Fillit HM, Susman J, Mintzer J, Bittner T, Brunton SA, Kerwin DR, Jackson WC, Small GW, Grossberg GT, Clevenger CK, Cotter V, Stefanacci R, Wise-Brown A, Sabbagh MN. **Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis.** *J Intern Med.* 2021 Aug;290(2):310-334. doi: 10.1111/joim.13244. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33458891; PMCID: PMC8359937.

Ma C, Hong F, Yang S. **Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions.** *Molecules.* 2022 Feb 11;27(4):1210. doi: 10.3390/molecules27041210. PMID: 35209007; PMCID: PMC8876037.

Marin A, Budson AE. **Recent advances in understanding Alzheimer's Disease: diagnosis and management strategies.** *Fac Rev.* 2023 Oct 10;12:24. doi: 10.12703/r/12-24. PMID: 37829574; PMCID: PMC10565909.

Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. **Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** *Int J Nanomedicine.* 2019 Jul 19;14:5541-5554. doi: 10.2147/IJN.S200490. PMID: 31410002; PMCID: PMC6650620.

Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, DeCarli C, Green RC, Harvey D, Jack CR Jr, Jagust W, Landau SM, Morris JC, Okonkwo O, Perrin RJ, Petersen RC, Rivera-Mindt M, Saykin AJ, Shaw LM, Toga AW, Tosun D, Trojanowski JQ; **Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative to improve early detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2022 Apr;18(4):824-857. doi: 10.1002/alz.12422. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34581485; PMCID: PMC9158456.