

PROCESSO DE ENVELHECIMENTO ASSOCIADO À DOENÇA DE ALZHEIMER E SEUS ASPECTOS GENÉTICOS E FARMACOLÓGICOS

Amanda Geovana Pereira de Araújo ¹
Igor Luiz Vieira de Lima Santos ²
Carliane Rebeca Coelho da Silva ³

RESUMO

O envelhecimento envolve alterações neurobiológicas estruturais, funcionais e químicas. Por consequência, permite a aptidão de doenças crônicas, que por sua vez irão afetar a saúde e satisfação de vida do idoso. A doença de Alzheimer (DA), é uma enfermidade neuro-degenerativa que acarreta a redução das funções cognitivas, interferindo no comportamento e na personalidade da pessoa. O trabalho objetiva a responsabilidade de aprofundar os conhecimentos sobre a DA, e além disso, tem a finalidade de compilar dados a respeito das influências genéticas, farmacológicas e seus tratamentos. A sistematização metodológica trata-se de um estudo exploratório com características qualitativas como ferramentas subsidiárias de informações essenciais para atingir os objetivos propostos. Com as consultas aos bancos de dados de sequências genômicas e de conhecimento associado ao componente genético da doença de Alzheimer, foram reconhecidos alguns genes descritos como influenciadores da DA hereditária potencialmente relevantes, entre os mais representativos estão, APP, PSEN1, PSEN2, ApoE4, A2M, Catepsina D e SOD2. O último estando envolvido em mecanismos celulares para reparar os problemas oxidativos. No âmbito farmacológico foi visto que o uso contínuo do Omeprazol pode influenciar no declínio cognitivo da DA. Os medicamentos usados para o controle da doença são os inibidores da colinesterase, denominados de tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina e metrifonato. Além desses medicamentos, práticas como atividade física, acunputura, gerontologia e até mesmo a ingestão de vitaminas, como a E, podem auxiliar no tratamento da doença, enfatizando uma melhor qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Neurodegenerativa, Medicamentos, Genes, Idosos, Declínio cognitivo.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento celular está associado à redução da funcionalidade das mitocôndrias e conseqüentemente a elevada produção de radicais livres e espécies químicas reativas. Com

¹ Graduanda do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - PB, amanda.cansenza@gmail.com;

² Prof. Adjunto, Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO da Universidade Federal de Campina Grande - PB, igorsantosufcg@gmail.com;

³ Professora Orientadora: Pós-Doutora pela RENORBIO / UFRPE / EMBRAPA - PB, carliane.rebeca@gmail.com;

isso, ao envelhecer a produção de espécies reativas tende a aumentar. Nessa perspectiva, o estresse oxidativo que é o desequilíbrio entre espécies reativas e a remoção delas, contribui para o envelhecimento celular por meio de diversos mecanismos celulares e moleculares. Em consequência, isso permite a aptidão de doenças crônicas que por sua vez irão afetar a saúde e satisfação de vida do idoso (DA SILVA, 2011).

Como exemplo, são os distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer (DA) que é a principal causa de demência nos países ocidentais e geralmente é causada por muitos fatores, incluindo fatores ambientais, genéticos e estilo de vida. A fisiopatologia torna-se complexa envolvendo muitos sistemas neurotransmissores e processos fisiopatológicos (AHMAD et al., 2017).

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neuro-degenerativa que acarreta a redução das funções cognitivas, atenuando as capacidades de trabalho e a relação social, interferindo no comportamento e na personalidade da pessoa. A redução das capacidades e competências individuais durante a velhice é enfatizada ao passo que os idosos se tornam mais ambientalmente maleáveis e menos ambientalmente proativos, as interações humano-ambientais são prejudicadas e a mobilidade desses indivíduos se torna limitada (ALBUQUERQUE, 2018).

Conforme a DA evolui existe um aumento da demanda de cuidado aumentando o trabalho para o familiar cuidador. O cuidado da pessoa idosa com a DA por ser uma doença neurodegenerativa e progressiva exige cuidados constantes. Tem-se orientado técnicas de gerontotecnologias com foco nas vivências dessas pessoas. A gerontologia é caracterizada por prestar subsídio tecnológico e atenção às pessoas idosas e seus familiares cuidadores. É reputada como o desenvolvimento de produtos, ambientes e serviços para prosperar o cotidiano das pessoas idosas, proporcionando melhor qualidade de vida.

Sendo assim, os cuidados com esses pacientes devem ser criteriosos, racionais e cautelosos, visto que o consumo indiscriminado de medicamentos e a automedicação têm se tornado tema de grande preocupação da saúde pública (YANAGIHARA et al., 2015; CARVALHO et al., 2018). Dessa maneira, o uso de forma contínua de medicamentos, como o Omeprazol tem aumentado expressivamente nos últimos anos, representando um potencial risco a saúde pública, visto que há uma possível associação entre a utilização do Omeprazol e o risco de demência, em especial o Alzheimer. Com isso, este medicamento consumido de forma desregrada e deliberada representa um grave risco a saúde das populações.

Além do âmbito farmacológico, é possível definir outros fatores que estão relacionados com a causa fisiopatológica da doença, como o fator genético, o qual é considerado preponderante na etiopatogenia da DA. Componentes genéticos já foram associados à DA quando qualquer um desses genes é alterado grandes quantidades do fragmento de uma proteína tóxica chamada de peptídeo beta-amilóide são produzidos no cérebro. Este peptídeo pode se acumular no cérebro para formar aglomerados chamados placas amilóides, que são característicos da DA. Um acúmulo de peptídeo beta amilóide tóxico e placas amilóides pode levar à morte de células nervosas e aos sinais e sintomas progressivos desse distúrbio. Existem diversos genes que podem estar relacionados com a doença, um exemplo deles é o PSEN2 (presenilina 2), que quando mutado pode acarretar a afecção. Além desse, outros genes também podem estar envolvidos nesse acometimento como o gene APP (Proteína precursora de beta amilóide). Em contrapartida, também existem genes envolvidos em mecanismos celulares para reparar danos oxidativos um exemplo, é o gene SOD2 (superóxido dismutase 2). Nesse contexto, as células cerebrais degeneram e morrem, causando uma redução constante na memória e na função mental.

Por conseguinte, este trabalho objetiva-se na responsabilidade de aprofundar e organizar os conhecimentos sobre a DA, uma vez que o tema é bastante complexo. Muitos podem ser os genes envolvidos e como eles podem atuar no acometimento e evolução da doença que atinge muitas pessoas no Brasil e no mundo. Além do caráter genético o trabalho tem a finalidade de compilar dados a respeito das influências farmacológicas e suas formas de tratamento. Dessa forma, a pesquisa é fundamentada pelo interesse geral sobre esta afecção e a expectativa pela possibilidade da melhoria da qualidade de vida dos pacientes com Alzheimer, utilizando as ferramentas e informações necessárias frente ao problema. Para isso, a pesquisa foi realizada em bancos de dados, sendo ela, metodológica e sistemática para a busca e aquisição de informações elegeo os artigos mais representativos acerca da DA.

Indivíduos acometidos pela DA sofrem transtornos irremediáveis na sua vida cotidiana e no seio familiar. Esses problemas afetam a saúde mental dos envolvidos de ambos os lados, pois trata-se de uma doença sem causa aparente e silenciosa que chega na maioria dos casos com o tempo, favorecida pelo processo inerente do envelhecimento humano. Em síntese, o estudo é relevante para a comunidade de modo geral, não só acadêmica. Uma vez que é um conhecimento bastante complexo, multifatorial e carente de indicação direta de causalidade, visto que as associações podem ser bem amplas e que ainda existe muito para se descobrir. Todavia, alguns cientistas já conseguiram identificar componentes genéticos associados ao

problema. Desse modo, é possível ter uma visão mais global e aplicada a respeito do tema com um maior conhecimento dos componentes associados com a afecção possivelmente favorecendo a atenuação dos transtornos causados pela progressão do Alzheimer.

METODOLOGIA

O referente trabalho trata-se de um estudo inicial com potencial tecnológico e explicativo, bem como de revisão bibliográfica como ferramenta para a compreensão dos efeitos do processo do envelhecimento humano em pacientes acometidos pelo Alzheimer, além de aprofundar de forma qualitativa os conhecimentos envolvendo a preocupação sobre esta problemática. Além disso, a análise das informações obtidas em bancos de dados públicos disponíveis on-line possibilita a descoberta de possíveis novos genes candidatos, bem como de identificação do funcionamento da progressão do Alzheimer.

A pesquisa literária foi realizada no segundo semestre de 2018 sendo concentrada nas plataformas bibliográficas de pesquisas científicas NCBI, PubMed, KEGG e UniProt utilizando os seguintes descritores: “Alzheimer” e “Idosos”, traduzindo-os para a compatibilidade da plataforma de pesquisa que apresenta o idioma inglês. A utilização dos descritores, isoladamente ou em conjunto, com operadores booleanos do tipo “AND, OR e NOT” foi empregada para aprimorar as pesquisas garantindo a inclusão dos artigos considerados de referência ou mais atuais sobre a temática proposta.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponíveis nas plataformas de pesquisa, publicações que apresentaram dados qualitativos condizentes com os objetivos propostos, além de estudos científicos de referência e prioritários, mas não exclusivos, dos últimos 20 anos. Foram excluídos da pesquisa trabalhos que não atendiam aos critérios de buscas, bem como aqueles que divergiam do objetivo proposto no presente trabalho. As análises iniciais dos conteúdos encontrados se basearam numa leitura detalhada dos artigos, resultando em uma seleção de quais atenderiam a necessidade de solucionar a problemática e sua compreensão. Por fim, as informações pertinentes foram agrupadas de maneira sistematizada para discussão sobre o tema, neste artigo foram trabalhados um total de 19 artigos em inglês para compor esse trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que os sintomas da DA incluem alterações cognitivas, perda de memória e alterações comportamentais e são caracterizadas por lesão sináptica, seguida de perda neuronal associada à neurodegeneração. O sintoma mais comum da DA é um gradual declínio na capacidade de memorizar novas informações. Durante a fase inicial da doença há também interferência em outros domínios cognitivos que afetam a capacidade de raciocínio, humor, habilidades de julgamento e uso da linguagem. Eventualmente, os pacientes com DA não conseguem realizar diariamente atividades de vida e eles se tornam dependentes dos outros. (AHMAD et al., 2017). Isto pode acarretar uma série de distúrbios fisiológicos precursores de processos depressivos tanto no paciente quanto nos seus familiares cuidadores. A principal característica patológica e diagnóstica do Alzheimer é a acumulação de duas proteínas neurotóxicas que se agregam no sistema nervoso central: a β -amilóide ($A\beta$), gerada a partir de uma proteína precursora amilóide (APP) que se agrega em placas extracelulares e a tau hiperfosforilada (pTau) que formam emaranhados neurofibrilares intracelulares (GRIMALDI, 2018).

Segundo Khurshid (2017) pode-se relatar dois tipos de DA: a de início precoce que contribui apenas para um pequeno número de casos (menos superior a 1%), com sintomas aparentes antes dos 65 anos, como em pacientes abrigando mutações genéticas, assim, mutações nos cromossomos 21 (APP), 14 (presenilina 1) e 1 (presenilina 2) causam a formação de proteínas anormais. Já o segundo tipo é a de início tardio (esporádica) que ocorre mais frequentemente com início aos 65-70 anos. As causas deste tipo de DA não são completamente compreendidas, mas elas provavelmente envolvem uma combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, fatores relacionados que aumentam o risco de doença.

Outro importante aspecto que vale a pena ressaltar é o impacto de tais medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) no declínio cognitivo. Recentemente foram observados riscos e efeitos do consumo prolongado como a hipocloridria, hipergastrinemia e atrofia gástrica. Alguns estudos alertam também para o risco e complicações infecciosas e de nefrite intersticial aguda, além de uma possível associação entre a utilização do Omeprazol e o risco de demência em especial o Alzheimer (ROJO et al., 2010; VIANNA et al., 2013). Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são amplamente utilizados para o tratamento de doenças gastrointestinais, mas também têm sido potencialmente implicados no declínio cognitivo (VIEGAS, 2017).

Os resultados indicam que a DA é acompanhada por uma resposta inflamatória. No entanto, tem sido claro que as células mielóides (incluindo microglia cerebral e possivelmente se infiltrando em citos) contribuem ativamente para a patogênese e progressão da doença. Nesse contexto, estudos recentes de associação genômica ampla têm ligado polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes relacionados com inflamação ao aumento do risco de DA, incluindo um SNP que codifica a variante R47H em Trigger-Receptor expresso em Células Mielóides 2 - TREM2 (CHENG-HATHAWAY, 2018). Outro componente genético que quando mutado implica a patogênese e progressão da DA é o A2M, devido à sua capacidade de mediar a depuração e degradação de beta A, o principal componente dos depósitos beta-amilóides.

Dessa forma, com as consultas aos bancos de dados de sequências genômicas e de conhecimento associado ao componente genético da doença de Alzheimer, foram constatados inúmeros genes em diferentes cromossomos, como o ApoE4, esse gene encontra-se associado a lipoproteínas plasmáticas e centrais, as quais, estão relacionadas aos emaranhados neurofibrilares de Alzheimer e à proteína β -amilóide em placas senis. Participa ainda da redistribuição dos lipídios que se seguem à neurodegeneração no cérebro. No encéfalo, a APOE é produzida especialmente pelos astrócitos, menos expressivamente pela microglia e, sob certas condições, pelos neurônios. Esse gene tem três alelos designados como APOE-e2, APOE-e3 e APOE-e4 e a presença de uma cópia de APOE-e4 aumenta o risco de DA tardia em três vezes, enquanto a presença de duas cópias aumentam em cerca de doze vezes. A presença de cópias indevidas de genes pode promover o desbalanceamento genético propiciando o acometimento de diversas doenças. O gene da APOE está localizado no cromossomo 19, dentro da região genômica previamente associada à doença de Alzheimer familiar de início tardio (CAVALCANTI, 2012).

A DA tem uma etiologia genética forte, mas complexa e já demonstrou heterogeneidade alélica em locus específicos bem como uma herança poligênica. É possível que complexidade adicional, incluindo interações gene-gene, também esteja envolvida na etiologia. Embora mutações raras em múltiplos genes possam afetar a DA de início precoce, apenas a variação na APOE tem um grande efeito na forma de início tardio mais comum da DA (HOHMAN, 2016).

Além do APOE outros genes foram descritos como influenciadores potencialmente relevantes para a DA de início tardio, como é relatado na Tabela 1, a qual demonstra componente genético relacionado no acometimento em humanos. A tabela apresenta os genes,

as variantes, abreviações, localização cromossômica e se essas variantes aumentam o risco ou fornecem proteção para os acometidos.

Tabela 1: Genes / variantes (SNPs) associadas à doença de Alzheimer de início tardio.

Variante	Gene	Abreviação	Cromossomo	Risco/proteção
rs7412	Apolipoproteína E	APOE	19q13.32	Risco
rs429358	Apolipoproteína E	APOE	19q13.32	Proteção
rs744373	Integrador de pontes 1	BIN1	2q14.3	Risco
rs11136000	Clusterin	CLU	8p21.1	Proteção
rs3764650	Cassete de ligação de ATP, subfamília A (ABC1), membro 7	ABCA7	19p13.3	Risco
rs3818361	Complemento componente (3b / 4b) receptor 1 (grupo sanguíneo Knops)	CR1	1q32.2	Risco
rs3851179	Proteína de montagem de clatrina de ligação fosfatidilinositol	PICALM	11q14.2	Proteção
rs610932	Membrana-abrangendo 4 domínios, subfamília A, membro 6A	MS4A6A	11q12.2	Proteção
rs3865444	Molécula CD33	CD33	19q13.41	Proteção
rs670139	Membrana abrangendo 4 domínios, subfamília A, membro 4E	MS4A4E	11q12.2	Risco
rs9349407	Proteína associada a CD2	CD2AP	6p12.3	Risco

Em contrapartida, a tabela 2 apresenta os genes patogênicos da DA familiar de início precoce. Visto que em laboratórios mundialmente reconhecidos utilizam painéis genéticos específicos para detecção da predisposição ao Alzheimer. Para surpresa dos resultados a Fulgent Genetics e a Prevention Genetics utilizam apenas 3 genes nesses painéis, são eles: APP, PSEN1 e PSEN2, os quais apresentam dados acerca das variantes patogênicas, a porcentagem da expressividade da doença, a localização cromossômica, abreviação e contagem de exons.

Tabela 2: variantes patogênicas da doença de Alzheimer familiar de início precoce.

Gene	Porcentagem	Cromossomo	Contagem de éxons	Abreviação
Presenilina 1	30 % - 70%	14q24.2	14	PSEN1
Proteína precursora da beta amilóide	15%	21q21.3	20	APP
Presenilina 2	5%	1q42.3	17	PSEN2

Dessa forma, os pacientes com DA possuem uma forma hereditária da doença, pois carregam mutações nas proteínas presenilinas (PSEN1 ou PSEN2) ou na proteína precursora da amilóide (APP). Estas mutações ligadas à doença resultam no aumento da produção da forma mais longa de beta-amilóide. As presenilinas são indicadas como reguladoras do processamento

de APP através de seus efeitos sobre a gama-secretase, uma enzima que cliva a APP. Além disso, pensa-se que as presenilinas estão envolvidas na clivagem do receptor Notch de tal modo que, ou regulam diretamente a atividade da gama-secretase, ou atuam nelas próprias (Lecrux et al., 2006; Guyant-Marechal et al., 2008).

Nessa perspectiva, além do caráter genético há também explicações farmacológicas frente a doença de Alzheimer, na tentativa de atenuar os sintomas, visto que a DA vem crescendo esporadicamente devido ao aumento da longevidade e os medicamentos são caros e inacessíveis, mesmo com a distribuição pelo SUS. Os mais utilizados para o tratamento de Alzheimer são os inibidores da colinesterase.

Nesse contexto, a tabela 3 apresenta a farmacologia dos inibidores das colinesterases, levando em consideração a droga, dosagem, meia-vida de eliminação, posologia diária, metabolização e eliminação desses fármacos, os quais são utilizados para fins terapêuticos.

Tabela 3: Farmacologia dos anticolinérgicos utilizados para tratamento de sintomas da DA.

Droga	Dosagem (mg/dia)	Meia-vida de eliminação	Posologia diária	Metabolização e excreção
Tacrina	40 - 160	Curta (3 – 4 h)	4 tomadas	Hepática (CYP 1A2) risco de hepatotoxicidade
Donepezil	05/out	Intermediária (7 h)	Dose única	Hepática (CYP 2D6 e 3A4) Excreção renal (droga intacta)
Rivastigmina	06/dez	Curta (1 – 2 h)	2 tomadas	Sináptica + excreção renal (baixo risco de interações)
Galantamina	dez/24	Longa (70 h)	2 tomadas	Hepática (CYP 2D6 e 3A4)

*CYP: isoenzima do citocromo – P450.

A primeira droga dessa classe a ser experimentada com êxito em seres humanos foi a tacrina, porém, a tacrina revelou toxicidade. O donepezil foi a segunda medicação aprovada, nos Estados Unidos, para o tratamento da DA. Outro inibidor de colinesterase que recebeu grande interesse para o tratamento da DA foi a rivastigmina, essa droga é um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase, mas há pouca evidência de que essa teórica vantagem bioquímica produza benefícios demonstráveis em seres humanos com DA. Após a rivastigmina, apresentou-se a galantamina, um alcalóide originalmente extraído dos bulbos da anêmona caucasiana e do narciso, entretanto é um inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase com pequena atividade inibitória da butirilcolinesterase. Além desses, ainda há outro fármaco inibidor irreversível denominado de metrifonato (FORLENZA, 2005).

Além disso, estudos correlacionam a associação positiva entre pessoas que tomam antidepressivos e o Alzheimer. No entanto, a depressão em si é que está mais ligada ao Alzheimer do que os medicamentos, isso porque o estado depressivo, o mau humor e a

irritabilidade causam inflamação nos neurônios. Quando constante essa inflamação pode levar ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. Todavia, pesquisas relatam que indivíduos com déficit cognitivo ou DA provavelmente estão utilizando um antidepressivo e que isso é mais evidente se o antidepressivo for administrado antes dos 65 anos de idade (MORAROS, 2017).

Embora as atividades farmacológicas não sejam tão eficazes, devido ao fato de ainda não saber com precisão e especificidade a causa fisiopatológica da doença, uma vez que o fármaco mais eficaz é aquele que atua em uma causa específica, existem outras alternativas não farmacológicas que podem auxiliar no tratamento deste acometimento. Nesse sentido, pesquisas mostraram que a vitamina E (alfa-tocoferol) tem sido usada no tratamento da Doença de Alzheimer, tendo ação antioxidante, produzindo um desaceleramento do processo de envelhecimento celular, e retardando o desenvolvimento da doença. Além disso, a técnica de acupuntura é uma terapia milenar que consiste na aplicação de agulhas em pontos específicos do corpo para tratar doenças e para promover saúde, essa técnica pode ser mais eficaz do que fármacos, e também pode aumentar o efeito do donepezil na melhoria da capacidade cognitiva em função dos pacientes com DA, auxiliando na melhoria da capacidade de vida diária desses indivíduos (ZHOU et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível concluir que os pacientes com DA são acometidos por diversos fatores, tanto ambientais quanto genéticos, e muitos são os medicamentos que podem controlar a doença ou até mesmo estar relacionado com a causa neuropatológica dela, como foi visto no uso contínuo do Omeprazol. Assim, evidencia-se que a automedicação e o consumo de forma desregrada e deliberada representam um grave risco a saúde das populações que podem levar a possíveis consequências nocivas. Nesse contexto, também existem mecanismos não farmacológicos que podem promover o controle da doença auxiliando e atenuando os problemas gerados pela DA, o exercício físico pelos idosos é um exemplo de melhoria. Além disso, existem outras práticas fomentadoras desse equilíbrio como a prática de gerontologia que tem a finalidade de compreender e cuidar do idoso acometido pelo Alzheimer. Essa é a ciência capaz de estudar o processo de envelhecimento humano com atenção às necessidades físicas, emocionais e sociais. Em síntese, o componente genético da afecção é forte candidato a sua causa, uma vez que uma mutação em um nucleotídeo pode acentuar o grau de expressividade

de determinado gene e causar problemas ao indivíduo. Portanto, assim como tantas outras heranças genéticas essa ainda é carente de informações que possam explicar com mais eficiência a causa da doença. Devido a isso é fundamental o envolvimento de estudos futuros para a descoberta de outros fatores influenciadores do problema, facilitando a descoberta da cura e conseqüentemente de melhores intervenções terapêuticas, enfatizando uma melhor qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Khurshid et al. Commonalities in biological pathways, genetics, and cellular mechanism between Alzheimer Disease and other neurodegenerative diseases: an in silico-updated overview. **Current Alzheimer research**, v. 14, n. 11, p. 1190-1197, 2017.

CARVALHO, Clodevan Silva; CARVALHO, Alana Soares; PORTELA, Fernanda Santos. Uso Indiscriminado e Irracional de Antinflamatórios não Esteroidais (Aines) por Pacientes Idosos em uma Rede de Farmácias do Sudoeste da Bahia. **Id on Line Revista de Psicologia**, v. 12, n. 40, p. 1051-1064, 2018.

CHENG-HATHAWAY, Paul J. et al. The T rem 2 R47H variant confers loss-of-function-like phenotypes in Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, v. 13, n. 1, p. 29, 2018.

DA SILVA ALBUQUERQUE, Dayse et al. Contribuições teóricas sobre o envelhecimento na perspectiva dos estudos pessoa-ambiente. **Psicologia USP**, v. 29, n. 3, p. 442-448, 2018.

DA SILVA, Wallison Junio Martins; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.

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

FORLENZA, Orestes V. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer**. Archives of Clinical Psychiatry, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

GRIMALDI, Alfonso et al. Inflammation, neurodegeneration and protein aggregation in the retina as ocular biomarkers for Alzheimer's disease in the 3xTg-AD mouse model. **Cell death & disease**, v. 9, n. 6, p. 685, 2018.

GUYANT-MARECHAL I 1, Berger E , Laquerrière A , Rovelet-Lecrux A , Viennet G , Frebourg T , Rumbach L, Campion D , Hannequin D . **Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication**. **Neurology**. 2008 Dec 2;71(23):1925-6. doi:10.1212/01.wnl.0000339400.64213.56.

HOHMAN, Timothy J. et al. Discovery of gene-gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium. *Neurobiology of aging*, v. 38, p. 141-150, 2016.

ILHA, Silomar et al. **Gerontotecnologias utilizadas pelos familiares/cuidadores de idosos com alzheimer: contribuição ao cuidado complexo.** *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 27, n. 4, 2018.

JANSSEN JC 1 , Beck JA , Campbell TA , Dickinson A , Fox NC , Harvey RJ , Houlden H , Rossor MN , Collinge J. **Early onset familial Alzheimer disease: Mutation frequency in 31 families.** *Neurology*. 2003 Jan 28;60(2):235-9.

MARCON G 1 , Di Fede G , Giaccone G , Rossi G , Giovagnoli AR , Maccagnano E , Tagliavini F . **A novel Italian presenilin 2 gene mutation with prevalent behavioral phenotype.** *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):50911. doi: 10.3233/JAD-2009-0986.

MORAROS, John et al. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta- analysis. *Depression and anxiety*, v. 34, n. 3, p. 217-226, 2017.

ROJO, Leonel E. et al. **Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer disease.** *Journal of Alzheimer Disease*, v. 19, n. 2, p. 573-589, 2010.

ROVELET-LECRUX A 1 , Hannequin D , Raux G , Le Meur N , Laquerrière A , Vital A , Dumanchin C , Feuillet S , Brice A , Vercelletto M , Dubas F , Frebourg T , Campion D. **APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy.** *Nat Genet*. 2006 Jan;38(1):24-6. Epub 2005 Dec 20.

SERENIKI, Adriana; VITAL, M. A. B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, v. 30, n. 1 supl 0, 2008.

VIANNA, Luciano von der Goltz. **Fragmentos de pessoa e a vida em demência: etnografia dos processos demenciais em torno da doença de Alzheimer.** 2013.

VIEGAS, Ana; NABAIS, Sara. **Associação entre os inibidores da bomba de prótons e o risco de demência.** *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 33, n. 1, p. 79-80, 2017.

WALLON, David et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 30, n. 4, p. 847-856, 2012.

YANAGIHARA, Gabriela Rezende et al. **Efeitos da administração em longo prazo do omeprazol sobre a densidade mineral óssea e as propriedades mecânicas do osso.** *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 50, n. 2, p. 232-238, 2015.

ZHENG JJ, Li WX, Liu JQ, Guo YC, Wang Q, Li GH, Dai SX, Huang JF. **Low expression of aging-related NRXN3 is associated with Alzheimer disease: A systematic review and**

meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97(28):e11343. doi: 10.1097/MD.00000000000011343. Epub 2018 Jul 13. PubMed PMID: 29995770; PubMed Central PMCID: PMC6076205.

ZHOU, Jing et al. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 94, n. 22, 2015.