

ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS OCORRIDAS EM IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Daniely Luiz Taveira¹
Juliana Xavier da Silva²
Luzinaldo Alves de Oliveira Júnior³
Marta Ielanne dos Santos⁴
João Antonio Silva Araújo⁵

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) se manifesta a partir do acúmulo exacerbado de beta amiloide no meio extracelular e pela proteína tau hiperfosforilada no meio intracelular levando à degeneração neuronal na estrutura do hipocampo e afetando diretamente a plasticidade neuronal, a conectividade interneuronal e mielinização. **Objetivo:** Descrever as alterações neuroanatômicas em idosos com a doença de Alzheimer. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica realizada entre maio e junho de 2023 por meio de um levantamento de artigos acadêmicos em português, inglês e espanhol publicados entre 2018 e 2023, nas bases de dados Lilacs, Scielo e Pubmed utilizando descritores em Ciências da Saúde: Neuroanatomia; Córtex cerebral; Alzheimer; Idosos; Sistema Nervoso Central; combinados entre si através dos operadores booleanos "AND" e "OR". **Resultados:** Ao total foram identificados 818 artigos, sendo 100 na Lilacs, 01 na Scielo e 717 na PubMed, os quais tiveram seus títulos lidos e após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 trabalhos para leitura na íntegra, pois estes foram os que mais se adequaram à proposta desta pesquisa. **Conclusão:** A literatura atual destaca que as alterações neuroanatômicas acontecem em relação à assimetria e densidade em regiões cerebrais como o hipocampo, córtex entorrinal, parahipocampo, lobo temporal em áreas medial, lobo parietal, pre-frontal, encolhimento do lobo frontal, bulbo olfatório, cerebelo e córtex entorrinal, causando redução nas áreas motoras, diminuição do hipocampo, mudanças no volume da substância cinzenta e lesões na substância branca.

Palavras-chave: Neuroanatomia. Córtex cerebral. Alzheimer. Idosos. Sistema Nervoso Central.

INTRODUÇÃO

Grøntved et al. (2018) definem a doença de Alzheimer (DA) pelo acúmulo de peptídeos beta amiloide devido a quebra da proteína percussora de amiloide (PPA), situados no tecido cerebral no espaço extracelular que promove uma cascata neurotóxica através das placas desenvolvidas, bem como a hiperfosforilação da proteína de tau ligada a microtúbulos nas células neurais que formam os emaranhados neurofibrilares e por conseguinte

¹ Graduanda do Curso de Psicologia da Escola de Ensino Superior do Agreste Paraibao (EESAP) - PB, danielyluiz14@gmail.com;

² Enfermeira. Graduanda do Curso de Psicologia da Escola de Ensino Superior do Agreste Paraibao (EESAP) - PB, julianaxvr83@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Psicologia da Escola de Ensino Superior do Agreste Paraibao (EESAP) - PB, luzinaldoju@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de Psicologia da Escola de Ensino Superior do Agreste Paraibao (EESAP) - PB, ielanne12santos@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Fisioterapeuta (UFPB), Especialização em Aprendizagem Motora (USP), Mestre em Ciências da Reabilitação (UFRN). Docente da Faculdade EESAP – PB. joaooaraújo@gmail.com.

desencadeiam inflamações e disfunções na comunicação sináptica de um neurônio para o outro, ocasionando também a neurodegeneração. Desse modo, consideram-se os fatores citados como responsáveis pela perda de memória, atrofia cortical e outras disfunções cognitivas e físicas (KUMAR ET AL., 2018).

Guyton e Hall (2017) pontuam que o sintoma inicial está associado à perda de memória episódica, de maneira que as habilidades em evocar recordações livremente de modo seletivo são prejudicadas. Sendo assim, o processo de codificação de novas informações torna-se dificultoso conforme a doença avança, ainda mais as disfunções executivas, as complicações na linguagem e orientação espacial, alteração no humor, na personalidade e o isolamento social são observadas no curso da DA, e conseqüentemente esses fatores interferem na capacidade do funcionamento normal e autônomo do indivíduo (GROSSMAN e PORTH, 2016).

A doença não possui cura e sua causa pode seguir um esquema multifatorial incluindo condições ambientais, genéticas e estilo de vida. Os agentes de riscos são classificados entre modificáveis e não modificáveis. O primeiro representa 35% de ameaça geral da doença, sendo relacionado aos problemas cardiovasculares dentre eles a hipertensão, diabetes, obesidade, tabagismo, sedentarismo e inatividade cognitiva. O último as questões genéticas, sexo e idade. O número de casos com a DA tem sido continuamente acentuado no grupo de idade avançada de acordo com o envelhecimento da população. Estima-se que a doença quadriplique até o ano de 2050 (GRØNTVED et al., 2018).

Miotto et al., (2021) descrevem que os biomarcadores utilizados para detecção da DA são realizados através de medições de proteínas próprias do líquido cefalorraquidiano (LCR) e com o auxílio de técnicas de neuroimagem. O tratamento indicado ainda não foi encontrado e os procedimentos aplicados são voltados para retardar a os sintomas de declínio cognitivo nos pacientes dos quais apresentem a sintomatologia da doença. Os três tipos de medicações aplicadas para o procedimento são anticolinérgicas: gelatamina, rivastigmina e donepezila as quais possuem resultados semelhantes ao avultamento da acetilcolina.

De acordo com Brasileiro Filho (2016) reconhece-se a patologia como a maior causa de demência a nível global bem como a mais comum no grupo da terceira idade com predomínio exponencial em idosos entre os 65 e 95 anos de idade. Entre todas as classificações de demência ela aparece como responsável por 60% a 80% dos casos. Os fenômenos ocorrem a partir da região do lobo temporal medial, intrinsecamente no hipocampo e córtex entorrinal, as manifestações encontradas apontam de forma típica as

características sobre o declínio estrutural, cognitivo e funcional na DA (ROMERO et al., 2022).

Compreende-se as estruturas componentes do sistema nervoso central (SNC), e este pertencente ao sistema nervoso (SN), aquelas localizadas internamente no esqueleto axial entre a cavidade craniana e o canal vertebral, encarregado de receber e enviar informações pelas vias aferentes e eferentes. Ainda em sua organização, o SN também abrange o sistema nervoso periférico (SNP), formado pelos gânglios, nervos e terminações nervosas. Com isso, alterações de ordens patológicas podem comprometer o desenvolvimento do sujeito em aspectos físicos e cognitivos, que logo refletem em seu comportamento (MACHADO E HAERTEL, 2022).

A finalidade desse trabalho é contribuir para comunidade científica/acadêmica de maneira elucidativa sobre a importância em compreender as alterações ocorridas no SNC dos idosos em decorrência da doença de Alzheimer, consequentemente a coadjuvante em relação ao declínio cognitivo, estrutural e funcional do cérebro. Aspectos estes que interferem dentro da esfera capacitativa dos indivíduos em manter suas atividades administrativas e cotidianas, dificuldades atreladas a uma doença de condições multifatoriais. A relevância é trazer para o leitor os riscos neurodegenerativos promovidos pela doença, inclinándolo a um panorama baseado em estudos científicos e precisos para conseguir intuir de forma detalhada sobre a questão principal do vigente estudo.

OBJETIVO

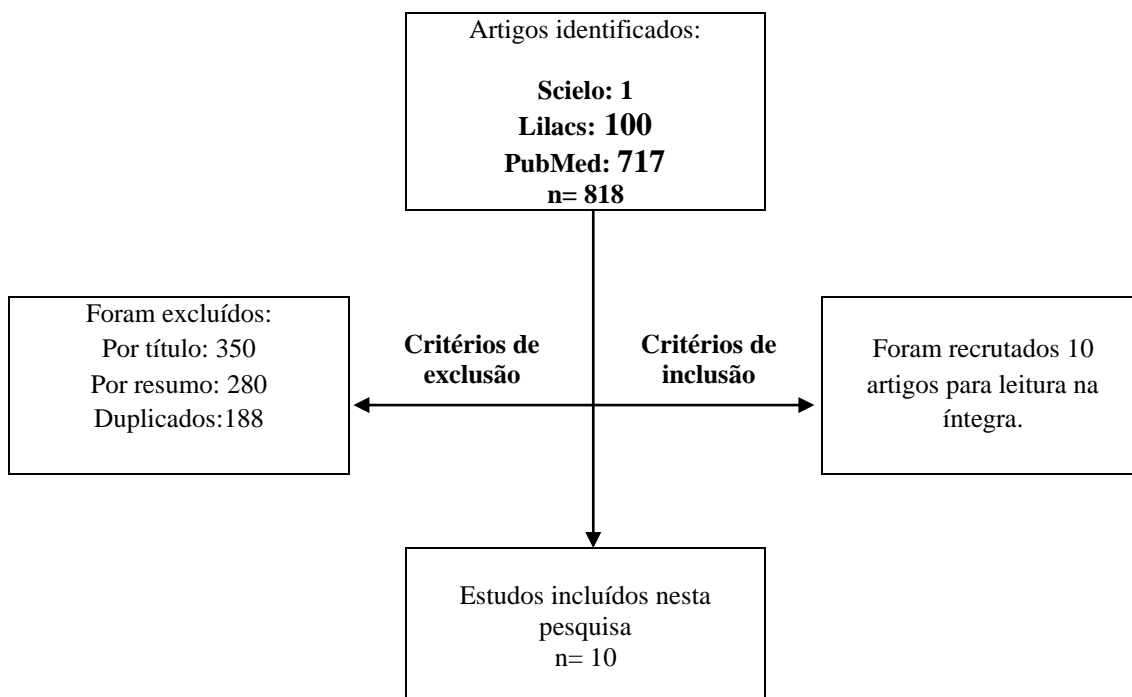
Identificar e descrever, através da análise da literatura atual, as alterações neuroanatômicas em idosos com a doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura que tomou como embasamento a pergunta norteadora “quais são as alterações neuronatômicas ocorridas em idosos com doença de Alzheimer?” Para a realização desta pesquisa foram exploradas as bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs entre os meses de maio e junho de 2023 aplicando-se os seguintes descritores em Ciências da Saúde: Alzheimer; Idosos; Córtex cerebral; Sistema Nervoso Central; Neuroanatomia combinados entre si através dos operadores booleanos "AND" e "OR".

Para este estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos que trouxessem em seus resumos a etiologia e/ou alterações estruturais causadas pela doença de Alzheimer; pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos cujo conteúdo fosse voltado a outras demências; teses e dissertações; artigos que não estivessem em português, inglês ou espanhol. Os artigos foram agrupados e em seguida tiveram seus títulos lidos, os que melhor se adequaram ao objetivo proposto foram selecionados para uma leitura rigorosa dos seus resumos e, por fim, dez artigos foram escolhidos para leitura na íntegra. Dessa maneira foi possível realizar uma interpretação criteriosa de modo garantir a qualidade e a relevância dos estudos selecionados, contribuindo assim para a escrita de revisão bibliográfica consistente e fundamentada na literatura atual. O fluxograma a seguir (figura 1) apresenta a metodologia empregada para seleção dos artigos:

Figura 1 - Processo seletivo dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão mencionados na metodologia, foram incluídos neste estudo dez artigos acadêmicos todos extraídos da base de dados PubMed. Devido aos critérios estabelecidos alguns trabalhos oriundos das demais plataformas mencionadas anteriormente foram encaminhados ao agrupamento para a seleção, no entanto, precisaram ser descartados pois suas inclinações não se adequavam as abordagens

fundamentais, ou seja, as perguntas norteadoras para integração de informações a serem direcionadas para este estudo.

Quadro 1 - características gerais dos artigos incluídos na presente pesquisa.

| Autores/ano | Título | Objetivo | Delineamento do estudo | Principais resultados |
|-----------------------|--|--|-------------------------------|--|
| ADAMS et al. (2021) | Reduced Repetition Suppression in Aging is Driven by Tau-Related Hyperactivity in Medial Temporal Lobe | Investigar os efeitos do Tau na supressão de repetições, a redução da atividade para apresentações repetidas de estímulos em comparações com novos estímulos. | Estudo transversal | Idosos cognitivamente normais com patologia de baixa tau apresentam alterações focais em atividades em subregiões no lobo temporal medial. |
| FILIPPI et al. (2018) | Changes in functional and structural brain connectome along the Alzheimer's disease continuum | Investigar a arquitetura estrutural e funcional da rede cerebral em pacientes com a doença de Alzheimer, bem como o comprometimento leve amnésico, avaliar a relação entre a conectividade funcional da rede cerebral saudável e a topografia da atrofia cerebral em pacientes ao longo da doença. | Estudo transversal | A degeneração do Alzheimer no continuum da doença está associada a uma ruptura precoce das conexões anatômicas do cérebro. |
| IRITANI et al. (2021) | Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease | Avaliar as associações de declínio olfativo e cognitivo com síndromes geriátricas e com as mudanças estruturais do cérebro em adultos mais velhos. | Estudo transversal | O índice olfativo cognitivo constuiu-se como ferramenta útil para poder distinguir o envolvimento do lobo frontal, encolhimento das áreas temporais mediais e do cérebro, bem como na fragilidade/dependência em adultos idosos com progressão da cognição na doença de Alzheimer. |
| JOSEPH et al. (2021) | Dorsolateral prefrontal cortex excitability abnormalities in Alzheimer's Dementia: Findings from transcranial magnetic stimulation and electroencephalography study | Comparar a excitabilidade cortical no córtex pré-frontal dorsolateral em pacientes com doença de Alzheimer e idosos saudáveis e avaliar sua relação com a cognição na DA. | Estudo transversal | O estudo mostrou com o auxílio do TMS-EEG que pacientes com DA apresentam maior excitabilidade no córtex pré-frontal dorsolateral do que o grupo de controle saudável. |
| LIZUKA et al. (2021) | Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline | Investigar a ligação entre o olfato e reduções de volume nas regiões temporais mediais, incluindo o parahipocampo, córtex entorrinal | Estudo de caso-controle | O declínio olfativo pode ser refletido diretamente nas regiões temporais mediais, com volumes |

| | | | | |
|-----------------------------|---|--|---------------------------|---|
| | in aged subjects | e subcampos do hipocampo. | | reduzidos do para-hipocampo, em lugar das alterações morfológicas no córtex entorrinal e no hipocampo. |
| OLIVITO et al. (2020) | Cerebellar dentate nucleus functional connectivity with cerebral cortex in Alzheimer's disease and memory: a seed-based approach | Testar possíveis alterações na conectividade funcional cerebelocerebral e correlações com o comprometimento da memória em um grupo de pacientes com (DA). | Estudo de caso-controle | O desempenho inferior da memória na doença de Alzheimer pode estar relacionado com a conectividade funcional alterada dentro dos módulos funcionais cerebelocorticais específicos, sugerindo dessa forma a contribuição cerebelar para a fisiopatologia da DA e disfunções típicas de memória. |
| OSSENKOP PELE et al. (2019) | Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease | Examinar associações transversais entre tau regional, γ – amilóide e a espessura cortical e função neuropsicológica em todo o espectro pré-clínico e clínico de Alzheimer (DA). | Estudo transversal | O PET tau mostrou-se mais sensível em relação ao PET A β em medidas de espessura cortical para identificar modificações cognitivas precoces na doença de Alzheimer pré-clínica. |
| ROE et al. (2021) | Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer's disease | Estabelecer trajetórias de afinamento cortical assimétrico e examinar desvios dessas trajetórias em pacientes com DA. | Estudo longitudinal | Os resultados evidenciam uma diferenciação voltada ao sistema de organização assimétrica adaptativa do córtex heteromodal no envelhecimento e na DA. |
| VOGEL et al (2021) | Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease | Identificar a trajetórias espaço-temporais distintas da patologia tau. | Estudo longitudinal | Os resultados evidenciaram que a variação na patologia de tau é comum e sistemática. |
| YAMASHITA et al. (2018) | Functional connectivity change between posterior cingulate cortex and ventral attention network relates to the impairment of orientation for time in Alzheimer's disease patients | Esclarecer as alterações de conectividade funcional associadas ao comprometimento da Orientação Temporal (TO) usando fMRI em estado de repouso e análise baseada em sementes. | Estudo de caso - controle | Os resultados indicam que a parte posterior direita do giro temporal médio pode desempenhar um papel importante com relação a Orientação Temporal (TO) em conjunto com o córtex cingulado posterior e a desconexão entre o córtex cingulado posterior e a rede de atenção ventral direta, pode ocasionar distúrbios na (TO) em pacientes com a doença de Alzheimer. |

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Segundo Joseph et al. (2021) devido a neurodegeneração na doença de Alzheimer as regiões lesadas estão situadas como estruturas relacionadas em primeira instância, à memória. Com isso, dentre elas encontram-se o córtex entorrinal, ademais o seguimento neurodegenerativo estende-se ao hipocampo, área na qual correlaciona-se à composição do sistema límbico, além dos campos neocorticais, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral. Em pessoas com a DA utilizando o método de Eletroencefalografia (EEG) são identificadas atividades de alta intensificação elétrica em eletrodos localizados próximos as regiões frontotemporal ou temporal. Pacientes que apresentam essa hiperexcitabilidade cortical indicam inicialmente declínio cognitivo precoce em comparação aqueles sem a atividade epileptiforme. Conforme estudos feitos com Eletromiografia (EMG) e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) sugerem também a excitabilidade associada ao córtex motor, dessa forma, o córtex pre-frontal dorsolateral que envolve o funcionamento executivo torna-se uma área criticamente afetada pela DA, além de evidências em que apontam anormalidades funcionais e estruturais, ainda mais, prejuízos referentes à plasticidade.

Em estudos realizados com um grupo de idosos de boa orientação de tempo e outro com má orientação de tempo, foi evidenciado através da ressonância magnética que a redução da conectividade do córtex pré-frontal dorsolateral bilateral está relacionada à função disexecutiva e a deficiência visoespacial encontra-se correlacionada de modo significativo com a redução da conectividade no córtex parietal inferior esquerdo nos pacientes com a doença de Alzheimer. Além de atrofia cerebral, as disfunções e perda de correlação foram apresentadas em idosos no estágio grave da doença. O distúrbio da orientação de lugar pode estar associado a lesões no giro parahipocampal, pois o mesmo possui neurônios específicos conhecidos por “célula de lugar” responsáveis pela orientação espacial. As técnicas de neuroimagem mostram uma hipoperfusão no lobo temporal bem como em regiões medial como córtex cingulado posterior e precuneus, ainda mais os lóbulos parietais superior e inferior, locais comportáveis para deposição de β – amiloide (YAMASHITA et al., 2018).

De maneira análoga, conseguimos visualizar entre esses estudos realizados acima a afirmativa das alterações no lobo temporal em áreas medial e as reduções das funções executivas como resultado das modificações presentes no córtex pré-frontal dorsolateral na doença de Alzheimer que corroboram as dificuldades encontradas na função motora dos idosos em estágios leves ou graves da DA.

De acordo com Iritani et al. (2021) em exames feitos com ressonância magnética, idosos com a doença de Alzheimer manifestam maior encolhimento em todos os âmbitos encefálicos o que prejudica conjuntamente o desempenho físico dos mesmos. Ademais, considera-se a maior área de lesões de substância branca, além de ser caracterizada por atrofia no lobo temporal medial, o comprometimento olfativo desses indivíduos está interligado à redução do bulbo olfatório, pois já no estágio inicial da patologia, a conectividade entre o hipocampo e bulbo olfatório é interrompida. Nesse estudo realizado, foi descoberto que o encolhimento do lobo frontal concentra-se a nível mais alto em mulheres do que em homens com síndrome de sacorpenia no curso da progressão da DA.

As mudanças ocorridas no funcionamento olfativo apontam o sinal inicial na doença de Alzheimer. Estudos de neuroimagem evidenciam as alterações patológicas da doença acontecidas na amígdala e no hipocampo, com ênfase no parahipocampo e no córtex entorrinal. São regiões importantes em relação ao reconhecimento olfativo e identificação. Em outros estudos foi possível observar a detecção de odor em seu funcionamento normal, porém o reconhecimento do dor foi de modo específico prejudicado (LIZUKA et al., 2021). Dessa forma, conclui-se que, o bulbo olfatório em conexão com o hipocampo, parahipocampo, córtex entorrinal e amígdala, estruturas integrantes da região límbica, que podem envolver as diversas memórias afetivas são afetadas no período iniciativo da doença de Alzheimer.

De acordo com Adams et al. (2021) a deposição da proteína de tau ocorre no lobo temporal medial e promove impacto direto em sua estrutura e funcionamento no contexto do envelhecimento normal, assim também como na DA, com base nos exames de ressonância magnética funcional baseada em tarefas (fMRI) e em tomografia por emissão de posição (PET). Nesse estudo foi encontrado atividade neural anormal nas áreas do hipocampo e córtex entorrinal em adultos idosos antes dos indícios de declínio cognitivo, com isso apontaram a progressão para doença de Alzheimer. A redução da supressão de repetição na DA é minimizada, pois para que os estímulos repetitivos sejam amortecidos na atividade neural é preciso não haver nova codificação.

Estudos clínicos e de neuroimagem recentes investigaram a estrutura do cerebelo associada à doença de Alzheimer e descobriram que essa região ainda negligenciada na patologia contém alterações cerebelares. O envolvimento do vermes cerebelar com o lobo cerebelar posterior no curso inicial da doença e a extensão para o lobo cerebelar anterior foi correlacionada aos estágios mais avançados da DA. Mudanças ocorrem no volume da substância cinzenta conforme os estágios da doença. Na inspeção visual por ressonância

magnética, a presença de atrofia foram encontradas no lobo temporal medial, diferenças nas áreas do núcleo denteado esquerdo, sendo este o maior canal de saída cerebelar, e lobo occipital direito. As alterações na DA estão ligadas não somente aos níveis regionais, mas também aos níveis de rede que consequentemente interferem na conectividade funcional (OLIVITO et al., 2020).

Segundo Roe et al. (2021) as modificações na espessura cortical acontecem de maneira mais acelerada na doença de Alzheimer em comparação ao envelhecimento normal. Com base em amostras e métodos de análises as regiões frontal e temporal são suscetíveis ao adelgaçamento no envelhecimento e apresentam alterações mais rápidas na patologia de Alzheimer. Ossenkopppele et al. (2019) demonstraram que na DA prodrômica como na demência de Alzheimer foram encontrados relações em nível intensificados entre o aumento da patologia de tau e a espessura cortical. Ainda por cima, o córtex occipital está relacionado a uma das áreas mais afetadas na velocidade e processamento de atenção devido à deposição de β -amilóide.

Em amostras da DA foi identificado que o grau de atrofia está relacionado com o fluxo conexional funcional e de modo denso nas vias estruturais e funcionais em direção ao epicentro da doença. Os danos ocorridos na substância branca apresentam mudanças funcionais na conectividade do cérebro. No estudo realizado, os pacientes com DA manifestaram anormalidades na análise gráfica estrutural e funcional como envolvimento de todos os polos cerebrais. O ponto de atrofia culminante foi localizado na região do hipocampo esquerdo. As áreas temporais e parietais também apontavam redução da integridade estrutural, funcional e na conectividade do cérebro (FILIPPI et al., 2018).

Segundo Vogel et al. (2021) o avanço da patologia tau na doença de Alzheimer tem sido relatada como um modelo de evolução singular, no entanto, outros estudos mostram que esse padrão pode ser baseado em dados os quais incluem múltiplos padrões espaço-temporais. De acordo com os estágios da doença acontece a participação de diferentes regiões do cérebro e pontos de disseminação da proteína tau responsável pela atrofia cortical e neurodegeneração. Em estágios anteriores no lobo temporal medial, nos iniciais no lobo parietal e por conseguinte, nos estágios posteriores nos lobos temporais.

CONCLUSÃO

A literatura atual destaca que as alterações neuroanatômicas acontecem em relação à assimetria e densidade em regiões cerebrais como o hipocampo, córtex entorrinal,

parahipocampo, lobo temporal em áreas medial, lobo parietal, pre-frontal, encolhimento do lobo frontal, bulbo olfatório, cerebelo e córtex entorrinal, causando redução nas áreas motoras, diminuição do hipocampo, mudanças no volume da substância cinzenta e lesões na substância branca. Ciente do exposto, as modificações mencionadas são resultados colaterais da doença que comprometem também as características cognitivas e funcionais dos indivíduos. Contudo, faz-se necessário a realização de novas pesquisas e estudos avançados de investigação voltados à doença de Alzheimer com direcionamento para novos possíveis tratamentos buscando sanar as causas apresentadas em detrimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. N.; MAASS, A.; BERRON, D. et al. **Reduced Repetition Suppression in Aging is Driven by Tau – Related Hyperactivity in Medial Temporal Lobe.** The Journal of Neuroscience, v. 41, n. 17, p. 3917-3931, 17 de mar. 2021.
2. BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo patologia.** – 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
3. FILIPPI, M.; BASAIA, S.; CANU, E. et al. **Changes in functional and structural brain connectome along the Alzheimer’s disease continuum.** Molecular psychiatry, v. 25, n. 1, p. 230–239, 09 de maio. 2020.
4. GRØNTVEDT, R. G.; SCHRODER, N. T.; SANDO, B. S. et al. **Alzheimer’s disease.** Current Biology, v.28, n 11, p. R645-R649, 04 de jun. 2018
5. GROSSMAN, S; PORTH, M, C. **Fisiopatologia.** – 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
6. HALL, J. E; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica.** – 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2017.
7. IRITANI, O.; OKUNO, T.; MIWA, T. et al. **Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/ dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer’s disease.** Geriatrics & Gerontology International, v. 21, n 3, p. 291-298, 19 de jan. 2021.
8. JOSEPH, S.; KENEZEVIC, D.; ZOMORRODI, R. et al. **Dorsolateral prefrontal cortex excitability abnormalities in Alzheimer's Dementia: Findings from transcranial magnetic stimulation and electroencephalography study.** International Journal of Psychophysiology, 06 de set. 2021.
9. KUMAR, V; ABBAS, A. K; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica.** – 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2018.
10. LIZUKA, N.; MASAOKA, Y.; KUBOTA, S. et al. **Entorhinal cortex and parahippocampus volume reductions impact olfactory decline in aged subjects.** Brain and Behavior, v. 11, n 5, 26 de mar. 2021.
11. MACHADO, A.; HAERTEL, L. M. **Neuroanatomia funcional.** - 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.
12. MIOTTO, C. E.; DE LUCIA, S. C. E.; SCAFF, M. **Neuropsicologia clínica.** – 2. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2021.
13. OLIVITO, G.; SERRA, L.; MARRA, C. et al. **Cerebellar dentate nucleus functional connectivity with cerebral cortex in Alzheimer's disease and memory: a seed-based approach.** Neurobiology of Aging, v. 89, p. 32-40, 15 de jan. 2020.
14. OSSENKOPPELE, R.; SMITH, R.; OHLSSON, T. et al. **Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease.** Neurology, v. 92, n. 6, p. 601-612, 9 jan. 2019.
15. ROE, J. M.; PIÑEIRO, V. D.; SØRENSEN, Ø. et al. **Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer’s disease.** Nature Communications, v. 12, n. 1, 01 de fev. 2021.
16. ROMERO, C. A.; ROGERS, N.; MARTÍN, S. C. et al. **Disfunción inmunológica en enfermedad de Alzheimer; proinflamatoria en etapas iniciales y regulatoria, y exhausta en etapas avanzadas.** Revista Hospital Clínico Universidade de Chile, v. 33, n. 3 p. 189-199, 29 de dez. 2022.
17. VOGEL, W. J.; YOUNG, A.; OXTOBY, P. N. et al. **Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer’s disease.** Nature medicine, v. 27, n. 5, p. 871–881, 20 de dez. 2021



18. YAMASHITA, K. I.; UEHARA, T.;
PRAWIROHARJO, P. et al. **Functional connectivity change between posterior cingulate cortex and ventral attention network relates to the impairment of orientation for time in Alzheimer's disease patients.** Brain Imaging and Behavior, v. 13, n. 1, p. 154-161, 12 de abr. 2018.