



Uma abordagem geral da doença de Alzheimer

An overview of Alzheimer's disease

Una visión general de la enfermedad de Alzheimer

Anna Júlia Tamiozzo Reis¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da doença de Alzheimer (DA). **Revisão bibliográfica:** A DA é a causa mais comum de comprometimento cognitivo ou demência em indivíduos com mais de 65 anos, com 47 milhões de pessoas vivendo com a doença em todo o mundo. Esta pode ser definida como uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva caracterizada por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares como resultado do acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A β) no lobo temporal medial e nas estruturas neocorticais. A DA tipicamente se apresenta com comprometimento cognitivo amnésico proeminente e posterior acometimento cognitivo. **Considerações finais:** A DA é um grave problema de saúde pública por representar uma das principais causas de morte mundialmente. Seu diagnóstico envolve uma abordagem interdisciplinar cuja finalidade é avaliar os sinais e sintomas clínicos desta doença multifatorial e as alterações bioquímicas. A terapêutica da doença perpassa por medidas não farmacológicas, na qual a principal consiste na atividade física e o tratamento farmacológico atual tem o objetivo de atrasar a progressão da doença, mas sem efeito curativo, sendo composta pelos inibidores da colinesterase e pela memantina.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Envelhecimento, Demência.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Alzheimer's disease (AD). **Bibliographic review:** AD is the most common cause of cognitive impairment or dementia in individuals over 65 years of age, with 47 million people living with the disease worldwide. This can be defined as a slowly progressive neurodegenerative disease characterized by neuritic plaques and neurofibrillary tangles as a result of accumulation of amyloid-beta peptide (A β) in the medial temporal lobe and neocortical structures. AD typically presents with prominent amnesic cognitive impairment and subsequent cognitive impairment. **Final considerations:** AD is a serious public health problem because it represents one of the main causes of death worldwide. Its diagnosis involves an interdisciplinary approach whose purpose is to evaluate the clinical signs and symptoms of this multifactorial disease and the biochemical alterations. The treatment of the disease involves non-pharmacological measures, in which the main one is physical activity and the current pharmacological treatment aims to delay the progression of the disease, but without a curative effect, consisting of cholinesterase inhibitors and memantine.

Keywords: Alzheimer's disease, Aging, Dementia.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la enfermedad de Alzheimer (EA). **Revisión bibliográfica:** La EA es la causa más común de deterioro cognitivo o demencia en personas mayores de 65 años, con 47 millones de personas viviendo con la enfermedad en todo el mundo. Esto se puede definir como una enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva caracterizada por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares como resultado de la acumulación de péptido beta amiloide (A β) en el lóbulo temporal medial y estructuras neocorticales. AD típicamente se presenta con deterioro cognitivo amnésico prominente y deterioro cognitivo posterior. **Consideraciones finales:** La EA es un grave problema de salud pública porque representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Su diagnóstico implica un abordaje interdisciplinario cuyo propósito es evaluar los signos y síntomas clínicos de esta enfermedad multifactorial y las alteraciones bioquímicas. El tratamiento de la enfermedad implica medidas no farmacológicas, en las que la principal es la actividad física y el tratamiento farmacológico actual pretende retrasar la progresión de la enfermedad, pero sin efecto curativo, consistente en inhibidores de la colinesterasa y memantina.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Envejecimiento, Demencia.

INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome causada por doenças que levam ao comprometimento cognitivo, comportamento alterado e falta de autocuidado. A demência, incluindo a doença de Alzheimer (DA), é um dos principais contribuintes para a incapacidade e dependência dos idosos, e é evidente que a doença tem consequências sociais e econômicas. A carga da doença afeta as pessoas que a têm, suas famílias e cuidadores, bem como a sociedade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) consiste na 5ª principal causa de morte mundialmente, sendo um grave problema de saúde pública. No mundo, cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de demência, sendo que a DA representa 60 a 70% desses casos (SÁNCHEZ MÁA, et al., 2020; KNAPSKOG AB, et al., 2021; ELONHEIMO HM, et al., 2021).

A DA é a causa mais comum de comprometimento cognitivo ou demência em indivíduos com mais de 65 anos e, com o aumento da longevidade, prevê-se uma pandemia mundial de comprometimento cognitivo leve (MCI), DA e demência relacionada à DA (ADRD). A DA é a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos e a única das 10 principais causas que ainda está aumentando significativamente. Atualmente, prevê-se que o número de pacientes com DA no mundo atinja 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050 (ATRI A, 2019; ELONHEIMO HM, et al., 2021; KNAPSKOG AB, et al., 2021; DADALTO EV e CAVALCANTE FG, 2021).

A DA é um distúrbio progressivo que afeta 10% da população com idade maior que 65 anos e, devido à falta de tratamentos modificadores da doença, tornou-se a quinta principal causa de morte em todo o mundo. A DA ocorre raramente antes dos 65 anos de idade, e esses casos são considerados DA de “início precoce”. Atualmente, 47 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, e estima-se que triplicará (cerca de 131 milhões) até 2050. Os custos diretos e indiretos para cuidados de saúde relacionados à DA são estimados em quase US\$ 500 bilhões anualmente (TIWARI S, et al., 2019; CORTES-CANTELI M e IADECOLA C, 2020; WELLER J e BUDSON A, 2018).

A genética e a causa da DA são complexas e incompletamente compreendidas. O risco de DA atribuível a fatores genéticos é estimado em 70%. A DA autossômica dominante familiar é rara (<1%), geralmente se manifesta na DA de início precoce (idade de início <65 anos; <4% da DA) e é causada por mutações na presenilina 1, proteína precursora amilóide ou presenilina 2. Na forma mais comum de DA, a DA esporádica de início tardio, muitas variações genéticas contribuem para aumentar ou diminuir o risco; mais de 20 foram identificados. O maior risco ou gene de suscetibilidade na DA esporádica envolve a apolipoproteína-E (APOE). Os alelos APOE- ϵ 4 estão associados à deposição acelerada de A β e início precoce e maior risco de desenvolver sintomas de DA (ATRI A, 2019).

A DA tipicamente se apresenta com comprometimento cognitivo amnésico proeminente, mas também pode se manifestar menos comumente como comprometimento cognitivo não amnésico. A apresentação da DA com dificuldade de memória de curto prazo é mais comum, mas também ocorre comprometimento na fala expressiva, no processamento visuoespacial e nas funções executivas (agilidade mental). A maioria dos casos de DA não é herdada de forma dominante e existe uma relação complexa com a genética em muitas pessoas com DA (KNOPMAN DS, et al., 2021).

As características neuropatológicas clássicas da DA são placas de amiloide- β (A β) e agregados intraneuronais de tau hiperfosforilada (emaranhados neurofibrilares) (CORTES-CANTELI M e IADECOLA C, 2020). Além de causar incapacidade e problemas de saúde para os pacientes, a DA também pode representar um fardo substancial para os cuidadores (GROSSBERG GT, et al., 2019).

Nesse sentido, torna-se essencial o estudo da DA a fim de propiciar diagnóstico precoce e tratamento adequado à sintomatologia apresentada de forma a retardar a progressão da doença além de melhorar a qualidade de vida dos doentes. O objetivo do estudo foi analisar as características da Doença de Alzheimer.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A demência é uma síndrome clínica caracterizada por declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, função executiva e visuoespacial, personalidade e comportamento, que causa perda de habilidades para realizar atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária. De acordo com o Relatório da Associação Internacional de Alzheimer, estima-se que a cada 3,2 segundos, um novo caso de demência é detectado mundialmente. Aproximadamente 47 milhões de pessoas em todo o mundo sofriam de demência em 2015, e espera-se que o número quase triplique para 132 milhões até 2050. O custo mundial da demência foi calculado em 818 bilhões de dólares em 2015, e estima-se que esses custos aumentem para dois trilhões de dólares até 2030. A DA é de longe a causa mais comum de demência e representa até 80% de todos os diagnósticos de demência (WELLER J e BUDSON A, 2018; DADALTO EV e CAVALCANTE FG, 2021; ELONHEIMO HM, et al., 2021).

A doença de Alzheimer (em homenagem ao psiquiatra alemão Alois Alzheimer) é o tipo mais comum de demência e pode ser definida como uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva caracterizada por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares como resultado do acúmulo do peptídeo beta-amilóide (A β) na área mais afetada do cérebro, no lobo temporal medial e nas estruturas neocorticais (KNOPMAN DS, et al., 2021; BREIJYEH Z e KARAMAN R, 2020).

A doença de Alzheimer é a principal causa de demência e está rapidamente se tornando uma das doenças mais caras, letais e onerosas deste século. Atualmente, existem cerca de 50 milhões de pacientes com DA em todo o mundo e esse número deve dobrar a cada 5 anos e aumentar para 152 milhões em 2050. Em 2016, o sistema de classificação Global Burden of Disease listou a DA como a quarta maior doença para morte prematura e a sexta doença mais onerosa (BREIJYEH Z e KARAMAN R, 2020; SERRANO-POZO A e GROWDON J, 2019; YU TW, et al., 2021). DA afeta 5,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos e é a quinta principal causa de morte entre os americanos com 65 anos ou mais. A carga de DA afeta indivíduos, suas famílias e a economia, com custos globais estimados em US\$ 1 trilhão anualmente. No Brasil, estima-se que 1,1 milhão de pessoas idosas sofram de demência, sendo aproximadamente 55% dos casos de Doença de Alzheimer (BREIJYEH Z e KARAMAN R, 2020; SERRANO-POZO A e GROWDON J, 2019; SCHELTENS P, et al., 2021; ALMEIDA CR e PEREIRA ABCNG, 2022).

Embora possa ocorrer em pessoas mais jovens, é principalmente uma doença de idosos. A prevalência de DA aumenta acentuadamente com o avanço da idade. A incidência de demência aumenta com a idade, aproximadamente 5 a 8% são afetados acima de 65 anos, o número aumenta para 25 a 50% conforme a idade aumenta acima de 85 anos. Globalmente, após os 65 anos de idade, a taxa de incidência da DA dobra a cada 5 anos. A prevalência de DA para homens foi menor do que para mulheres em 19 a 29%.

Além disso, a DA está associada a altas cargas de comorbidade (KHAN S, et al., 2020; SUN BL, et al., 2018; ERKKINEN MG, et al., 2018).

Fisiopatologia

A DA é neuropatologicamente complexa e é caracterizada por placas amiloides extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e morte de células nervosas. As placas amiloides são compostas de amiloide- β (A β), um produto de clivagem do precursor da proteína amiloide- β (A β PP). A β PP é progressivamente clivada pela β -secretase (BACE 1) e depois pela γ -secretase para formar A β . Os monômeros A β agregam-se progressivamente em oligômeros, fibrilas e placas amiloides insolúveis. Os emaranhados neurofibrilares, o outro agregado proteico característico da DA, são compostos de proteína tau hiperfosforilada. Em condições normais, a tau promove a estabilização dos microtúbulos; quando hiperfosforilada, a tau se acumula em “emaranhados” compostos por filamentos helicoidais pareados (CUMMINGS JL, et al., 2019; ELONHEIMO HM, et al., 2021).

A hipótese da cascata amilóide da DA postula que o acúmulo de A β desregula a função sináptica e neuronal, criando as condições intracelulares para a formação de emaranhados neurofibrilares, levando à perda neuronal e maior comprometimento da função do neurotransmissor. Supõe-se que a perda de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal (e conseqüente perda de sinalização) crie um déficit colinérgico que contribui para a perda de memória de curto prazo na DA. Essas patologias complexas podem ocorrer sequencialmente, mas muitas estão presentes simultaneamente no cérebro da pessoa com DA (TOLAR M, et al., 2020).

Na macroscopia, a DA se caracteriza pela atrofia do córtex cerebral, associada ao incremento do sistema ventricular, pela diminuição ou perda da pigmentação da neuromelanina e pela perda de volume cerebral que afeta especialmente a substância branca (CUMMINGS JL, et al., 2019; ERKKINEN MG, et al., 2018).

Classificação da DA, fatores de risco e de proteção

Existem vários fatores de risco adicionais associados a um risco aumentado de desenvolver DA além da idade, incluindo a presença do alelo apoproteína *ApoE* ϵ 4, doença cerebrovascular (aproximadamente duas vezes), hiperlipidemia, tabagismo, diabetes (aproximadamente duas vezes), obesidade (1,6 vezes), e traumatismo cranioencefálico. Além da idade, o risco de desenvolver a doença aumenta com depressão, baixa escolaridade, isolamento social e inatividade cognitiva (ERKKINEN MG, et al., 2018; ELONHEIMO HM, et al., 2021).

É sugerido pela Organização Mundial da Saúde, de acordo com vários estudos, que o risco de demência e, portanto, também de DA, pode ser reduzido com uma maior reserva cognitiva, prática de exercícios regularmente, dieta mediterrânea, evitando tabagismo e uso excessivo de álcool e mantendo peso saudável, dieta, pressão arterial, colesterol e níveis de glicose no sangue (ELONHEIMO HM, et al., 2021).

A DA pode ser classificada tipicamente em dois tipos: esporádica e familiar. A DA esporádica afeta pessoas com mais de 65 anos e é muitas vezes referida como DA de início tardio (LOAD). As formas familiares de DA são influenciadas por fatores genéticos e hereditários, o grupo afetado situa-se entre 30 e 65 anos de idade e é referido como DA de início precoce (EOAD). O tipo familiar de DA é originado por uma rara mutação autossômica dominante que ocorre em três genes: Proteína Precursora de Amiloide (APP), Presenilina 1 (PSEN1) e Presenilina 2 (PSEN2). A maioria dos casos de DA é esporádica e decorre de fatores ambientais e poucas influências genéticas. Um fator de risco genético encontrado em casos esporádicos de DA por meio de estudos detalhados de associação do genoma (GWASs) é a presença do alelo epsilon 4 na apolipoproteína E4 (ApoE4) (ATHAR T, et al., 2021).

Quadro clínico e diagnóstico

A DA típica (também referida como forma amnésica ou límbica) é caracterizada pelo início insidioso e progressão gradual da perda de memória em associação com outros domínios cognitivos (frequentemente visuoespaciais e função executiva) que leva a uma perda de independência funcional. A amnésia observada

na DA típica afeta principalmente a memória episódica declarativa, memórias autobiográficas associadas a eventos, horários, lugares e emoções específicos, e geralmente é mais evidente para memórias recentes no início do curso da doença. Esse padrão de perda de memória reflete a disfunção das estruturas temporais mesiais e se manifesta de várias maneiras. Os indivíduos podem perder objetos, repetir conversas ou perguntas ou ter dificuldade em acompanhar datas e compromissos. Sintomas como dificuldades de compreensão, julgamento, pensamento e linguagem reduzidas se desenvolvem com o tempo (FROLICH L e HAUSNER L, 2021).

Na forma não amnésica, a doença se inicia com alterações comportamentais, depressão, dificuldades de linguagem, dificuldades de orientação ou problemas visuais (KNAPSKOG AB, et al., 2021). Pacientes com DA desenvolvem sintomas comportamentais e psicológicos de demência, incluindo delírios, percepções errôneas, transtornos de humor e distúrbios comportamentais. Os sintomas psiquiátricos representam um marco da DA, representando sofrimento aos doentes e desafios para os cuidadores, dos quais os principais são apatia, depressão, agressividade, ansiedade, irritabilidade, alucinações e distúrbios de sono (YU TW, et al., 2021).

Um diagnóstico preciso da DA geralmente envolve uma abordagem interdisciplinar baseado em uma combinação de informações anamnéticas (também de parentes), apresentação de sintomas, testes cognitivos, exame somático e exames estruturais e funcionais do cérebro. Considerando os sintomas neurocognitivos da DA, os sinais clínicos mais comuns são perda de memória e, às vezes, depressão e apatia. Os sintomas do estágio intermediário e posteriores incluem desorientação, confusão, alterações comportamentais e problemas com a fala ou linguagem (DULEWICZ M, et al., 2022; KNAPSKOG AB, et al., 2021).

Os níveis de amiloide solúvel, tau fosforilada e tau total podem ser medidos no fluido espinhal e usados para diagnóstico. Existe uma relação inversa entre o líquido espinhal amiloide e as placas amilóides no cérebro. Os níveis de amiloide solúvel são mais baixos em pessoas com doença de Alzheimer e pessoas positivas para *APOE-ε4*, mas também diminuem um pouco com o aumento da idade. Pessoas com demência de corpos de Lewy, demência vascular e demência frontotemporal também podem ter níveis um pouco mais baixos de amiloide. Total-tau é um marcador não específico de dano neuronal e aumenta em muitas condições. A tau fosforilada, por outro lado, é considerada específica da DA. Ao interpretar as respostas dos marcadores de demência, não se deve enfatizar os resultados individuais, mas vê-los no contexto. Pelo menos dois dos três marcadores devem ser patológicos quando o diagnóstico da doença de Alzheimer é feito (KNAPSKOG AB, et al., 2021).

Na ressonância magnética (RM) do cérebro (possivelmente tomografia computadorizada (TC) se houver uma contra-indicação para um exame de ressonância magnética), atrofia do hipocampo nos lobos temporais mediais pode ser vista em casos clássicos. A tomografia por emissão de pósitrons com desoxiglicose marcada com flúor 18 (FDG PET), que mede a atividade metabólica no cérebro, pode ser usada, especialmente quando os achados da ressonância magnética são menos pronunciados e o diagnóstico é incerto. Na doença de Alzheimer, observa-se tipicamente um metabolismo temporoparietal reduzido (KNAPSKOG AB, et al., 2021; KHAN S, et al., 2020).

Tratamento

Atualmente, as estratégias não farmacológicas representam a 1ª linha de tratamento, no qual o cuidador tem papel fundamental. Estas estratégias incluem aromaterapia, fototerapia, fisioterapia, tratamento fonoaudiólogo, musicoterapia, terapia com animais e atividades sociais. Além disso, existem estudos que mostram os efeitos benéficos do exercício físico sobre a função cerebral, uma vez que pode reduzir o risco de deterioração cognitiva e retardar o aparecimento de demência. Fortalecendo essa hipótese, alguns estudos demonstram que pessoas que não praticam exercícios físicos aumentam significativamente o risco de comprometimento cognitivo. Assim, o exercício físico é proposto como medida de fácil acesso, baixo custo e poucos efeitos colaterais (SÁNCHEZ MÁA, et al., 2020). A terapêutica farmacológica da DA centraliza-se em atrasar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do portador, sem exercer ação curativa pois não tem efeito nos mecanismos fisiopatológicos. Na atualidade, apenas duas classes de

terapia farmacológica estão disponíveis para pacientes com DA. Os inibidores da colinesterase (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina e Galantamina) são a terapia recomendada para pacientes com demência leve, moderada ou grave da DA, bem como demência da doença de Parkinson. Estes consistem nos únicos fármacos com melhoras relevantes na função cognitiva de pacientes com, de modo a controlar a sintomatologia e exercendo melhoria na função colinérgica nas sinapses neuronais por aumentarem a disponibilidade de acetilcolinesterase na fenda sináptica (WELLER J e BUDSON A, 2018).

A memantina, que tem atividade como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato e agonista da dopamina, é aprovada para uso em pacientes com DA moderada a grave (mini-exame do estado mental [MEEM] <15) que apresentam dificuldade de atenção e estado de alerta. Este medicamento modula níveis aumentados de glutamato que podem ocasionar disfunção neuronal, além de atuar na redução da atividade da enzima GSK-3 β , a qual está às características fisiopatológicas da DA de forma a atenuar a fosforilação da proteína tau e a deposição de amiloide- β (WELLER J e BUDSON A, 2018; NEWCOMBE EA, et al., 2018).

Para pacientes que escolhem terapia alternativa, o nutracêutico huperzina A mostrou benefícios tanto na função de memória quanto nas atividades da vida diária. No entanto, embora a huperzina A seja um medicamento aprovado pelo governo fora dos Estados Unidos (EUA), ela não é regulamentada pela *Food and Drug Administration* dos EUA e pode estar sujeita a flutuações de potência e pureza. A deficiência de vitamina D também foi identificada como fator de risco independente para o desenvolvimento de demência de qualquer causa, sendo a suplementação recomendada para pacientes nos quais a deficiência é diagnosticada (WELLER J e BUDSON A, 2018; PARNETTI L, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é a forma de demência mais prevalente, sendo um grave problema de saúde pública por representar uma das principais causas de morte mundialmente. Seu diagnóstico envolve uma abordagem interdisciplinar cuja finalidade é avaliar os sinais e sintomas clínicos desta doença multifatorial e as alterações bioquímicas. A terapêutica da doença perpassa por medidas não farmacológicas, na qual a principal consiste na atividade física e o tratamento farmacológico atual tem o objetivo de atrasar a progressão da doença, mas sem efeito curativo, sendo composta pelos inibidores da colinesterase e pela memantina.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA CR e PEREIRA ABCNG. Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020. R. Saúde, 2022; 13(1):54-60.
2. ATHAR T, et al. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. Mol Biol Rep, 2021; 48(7): 5629-5645.
3. ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Med Clin North Am, 2019; 103(2): 263-293.
4. BREIJYEH Z e KARAMAN R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules, 2020; 25(24): 5789.
5. CORTES-CANTELI M e IADECOLA C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol, 2020; 75(8): 942-951.
6. CUMMINGS JL, et al. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. J Alzheimers Dis, 2019; 67(3): 779-794.
7. DADALTO EV e CAVALCANTE FG. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. Ciência & Saúde Coletiva, 2021; 26(01): 147-157.
8. DULEWICZ M, et al. Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. Int J Mol Sci, 2022; 23(15): 8598.

9. ERKKINEN MG, et al. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018; 10(4): a033118.
10. ELONHEIMO HM, et al. Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18(22): 11839.
11. FROLICH L e HAUSNER L. Disease-modifying treatment approaches for Alzheimer's disease. *Nervenarzt*, 2021; 92(12): 1239-1248.
12. GROSSBERG GT, et al. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2019; 67(4): 1157-1171.
13. KHAN S, et al. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 2020; 18(11): 1106-1125.
14. KNAPSKOG AB, et al. Alzheimer's disease – diagnosis and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2021; 141(7).
15. KNOPMAN DS, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021; 7(1): 33.
16. NEWCOMBE EA, et al. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2018; 15(1): 276.
17. PARNETTI L, et al. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*, 2019; 11(1): 7.
18. SÁNCHEZ MÁA, et al. Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A systematic review. *Aten Primaria*, 2020; 52(5): 307-318.
19. SCHELTENS P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021; 397(10284): 1577-1590.
20. SERRANO-POZO A e GROWDON JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis*, 2019; 67(3): 795-819.
21. SUN BL, et al. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*, 2018; 34(6): 1111-1118.
22. TIWARI S, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*, 2019; 14: 5541-5554.
23. TOLAR M, et al. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers Dement*, 2020; 16(11): 1553-1560.
24. WELLER J e BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 2018; 7: 1000-1161.
25. YU TW, et al. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(15): 8208.