

REPERCUSSÕES ORGÂNICAS E EMOCIONAIS DECORRENTES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Organic and emotional repercussions related to Alzheimer's Disease: a narrative literature review

André Rodrigues de Senna Batista Filho¹, Marina de Pádua Pires², Angélica Thaís de Freitas Santos³, Isabelle Aguiar Carvalho Andrade⁴, Ana Clara Noleto Tolentino⁵, Lincoln Lamec Rodrigues Rocha⁶, João Victor Maciel Paes Landim⁷, Josiane Santos Brant Rocha – Ph.D⁸

RESUMO: A doença de Alzheimer é caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo, com fisiopatologia não totalmente conhecida, em que há um comprometimento gradual da memória. É uma doença demencial crônica senil que, com o aumento da expectativa de vida mundial, apresenta uma projeção de aumento em sua prevalência, o que torna necessário a realização de mais pesquisas nessa área, como feito nessa revisão de literatura. Sobre sua patologia, sabe-se que ela resulta de lesão cerebral gerada por uma reação inflamatória neurotóxica iniciada no córtex hipocampal com perda das aptidões cognitivas e memória de curto prazo, espalhando-se, com o avançar da doença, por todo córtex cerebral. Para melhor explicar seu surgimento, fatores de risco modificáveis - fatores ambientais, estilo de vida e morbidades prévias - e não modificáveis - aspecto genético - foram estabelecidos, sendo possível analisar uma possível compensação entre os fatores predisponentes da doença e o seu aspecto multifatorial. Somado a isso, o Alzheimer gera alterações no estilo de vida dos principais cuidadores, a família. Por a evolução da doença tornar o paciente progressivamente mais debilitado em sua autonomia e independência, a presença de um cuidador é cada vez mais necessitada para a realização das atividades cotidianas, o que pode ser debilitante para o cuidador gerando, simultaneamente, a sobrecarga, física, financeira, social e emocional. Portanto, devido ao aumento da prevalência projetada para a doença nos próximos anos, há necessidade de maior quantidade de estudos para uma elucidação mais clara da sua fisiopatologia, além do quão prejudicial a debilitação emocional do cuidador pode ser para o paciente, podendo proporcionar, assim, seu cuidado integral, a longo prazo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Epidemiologia; Fisiopatologia; Cuidadores; Qualidade de Vida.

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

² Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

³ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

⁴ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

⁵ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

⁶ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

⁷ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC.

⁸ Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - UNB, Docente do Programa de PID - Graduação em Cuidados Primários à saúde. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário FIPMOC (Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros) - UNIFIPMOC.

ABSTRACT: Alzheimer's disease is characterized by a neurodegenerative disorder, with physiopathology not fully known yet, in which there is a gradual impairment of memory. It is a senile chronic dementia disease that is projected to increase due to the prevalence of the enhancement of human beings' lifespan, making it necessary to carry out more research in this area, as done in this literature review. Regarding its pathology, it is known that it results from a brain injury generated by a neurotoxic inflammatory reaction initiated in the hippocampal cortex with loss of cognitive skills and short-term memory, spreading, as the disease progresses, throughout the cerebral cortex. In order to better explain it, modifiable risk factors - environmental factors, lifestyle, and previous morbidities - and non-modifiable - genetic aspects - were established, making it attainable to analyze possible compensation between the predisposing factors of the disease and its multifactorial aspect. In addition, Alzheimer generates changes in the lifestyle of the main caregiver, usually the closest family members. As the evolution of the disease makes the patient progressively more impaired in his autonomy and independence, the presence of a caregiver is increasingly needed for the performance of daily activities, which can be debilitating for the caregiver as well, generating physical, financial, social, and emotional overloads. Therefore, there is a need for more studies to clarify its physiopathology due to the projected increase in the prevalence of the disease in the coming years, furthermore, objectifying integrality in health, it's important to create more studies correlating the repercussions of emotion weakness in caregivers and good care.

Keywords: Alzheimer Disease; Epidemiology; Physiopathology; Caregivers; Quality of Life.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) pode ser caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo esporádico que afeta preponderantemente a população idosa. Presume-se que seja uma doença multifatorial relacionada à interação de fatores ambientais e genéticos. Nela, há perda gradual da memória operacional e de curta duração, que evolui gradativamente para o comprometimento da memória de longa duração^{1,2,3}.

O distúrbio tem como base dois aspectos neuropatológicos principais: as placas amiloides extracelulares e os emaranhados neurofibrilares intracelulares. Tais alterações podem comprometer a memória do indivíduo e acarretar modificações do pensamento e de outras funções cerebrais, uma vez que, induzem o estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção neuronal. É uma demência que progride gradual e lentamente, resultando em eventual morte celular e deterioração cerebral,

com perda progressiva das aptidões cognitivas^{2,4,5}.

No que diz respeito à epidemiologia, a Doença de Alzheimer é caracterizada por ser uma patologia crônica do envelhecimento que, com o aumento da expectativa de vida observada nos últimos anos, tem aumentado sua prevalência. A projeção é de que aumente de 47 milhões de pessoas, em 2015, para 132 milhões até 2050. Estima-se que menos de 1% dos indivíduos com menos de 65 anos sejam clinicamente afetados. Já indivíduos em idades mais avançadas, esse valor se encontra em faixas progressivamente maiores^{6,7,8}.

A duração média entre o aparecimento dos primeiros sintomas perceptíveis e a morte varia de 10 a 20 anos. Vale ressaltar que o aparecimento da demência não é algo normal do envelhecimento, não sendo possível, somente com a idade, estabelecer a causalidade da doença, necessitando, assim, da associação de fatores ambientais e genéticos. Com isso, pessoas com menos de 65 anos podem desenvolver a demência, apesar de ser uma ocorrência incomum^{4,9}.

Mudanças comportamentais e progressiva perda de autonomia que o paciente com Alzheimer apresenta faz com que a vida independente desse indivíduo se torne insustentável, demandando tempo de cuidado significativamente maior que, na maioria das vezes, é realizado pelos próprios familiares.

Tal cuidador sofre mudanças na sua rotina que, devido aos desafios multidimensionais produzidos pela doença, podem resultar num peso financeiro, físico ou emocional, comprometendo tanto a assistência ao paciente quanto a vida social do tratador¹⁰.

Frente ao exposto, a motivação principal para a realização deste trabalho decorreu do enfoque da temática da DA e sua repercussão em questões que envolvem o cenário da saúde, associado ao interesse crescente dos autores em suas práticas acadêmicas. Dessa maneira, a realização do estudo justifica-se pela importância da ampliação do conhecimento e empoderamento dos profissionais de saúde em relação a essa temática, a fim de que a qualidade no processo de assistência prestada aos doentes e cuidadores seja ampliada.

CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Esta consiste em uma publicação ampla, apropriada para interpretar a investigação prévia (em revistas científicas, livros e resumos) relacionada com a área do estudo, ou seja, é uma análise bibliográfica minuciosa, referente aos trabalhos já publicados sobre o tema escolhido e, posteriormente, apresenta uma análise crítica pessoal do autor. Essa categoria de artigos é

de extrema importância para o leitor, uma vez que lhe permite atualizar seu conhecimento sobre a temática trabalhada em curto espaço de tempo, podendo, assim, descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual ¹¹.

As questões que nortearam a realização do trabalho foram: Quais os aspectos epidemiológicos da Doença de Alzheimer? Quais as repercussões emocionais e orgânicas que podem decorrer dessa doença?

As informações foram extraídas de artigos indexados em bases eletrônicas e busca manual de citações em livros. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO), Google Acadêmico, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Nessas bases foram utilizados descritores nas línguas Português, Inglês e Espanhol. O período de abrangência esteve entre os anos de 2009 e 2020 (um artigo de 1998 devido à sua importância histórica).

Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde, a saber: doença de Alzheimer; fatores de risco; tratamento

multimodal; *Alzheimer disease* e *Neurodegenerative Diseases*. Com a finalidade de refinar a busca, a estas combinações foram acrescentados os termos: grupos etários; prevalência; etnia; sexo; emocionais; *prevalence*; *incidence*; *epidemiology*; *pysiopathology*; *amyloid beta-peptides*; *microglia*; *neurotransmitter agents* e *tau proteins*.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Aqueles que pareceram preencher os critérios para sua inclusão foram utilizados integralmente. Dessa maneira, foi criada uma pasta contendo a lista de artigos a serem incluídos no estudo. Os resumos foram compilados e direcionados segundo os objetivos para a construção do artigo.

Os critérios de inclusão foram determinados por serem artigos de pesquisa, relatórios estatísticos, estudos de caso e revisões sistemáticas publicados em periódicos que pontuassem acerca da doença de Alzheimer, da sua fisiopatologia e epidemiologia, dos tratamentos adotados e das alterações emocionais decorrentes dela.

RESULTADOS

Na base de dados Capes, DATASUS, Google Acadêmico, MEDLINE, Pubmed e Scielo, no período entre 2009 a 2020, foram

identificados 87 artigos. Do total, 33 foram selecionados para a lista de leitura de acordo com o cumprimento dos critérios de inclusão. Além disso, também foi utilizado busca manual, pesquisando em 5 literaturas, contudo 3 continham conteúdo que cumpria com os critérios de inclusão. Dos 33 artigos analisados, 13 eram artigos de revisão, 1 editorial; um dos estudos apresenta desenho transversal com abordagem qualitativa, 1 estudo com abordagem quantitativa transversal, 5 materiais eletrônicos, 4 artigos originais, 4 estudos qualitativo-descritivo transversal e 1 estudo comparativo.

Dentre os estudos selecionados, a abordagem temática se enquadra: na caracterização da doença de Alzheimer, considerando sua fisiopatologia e biomarcadores; sua epidemiologia; os diversos fatores de risco associados ao aparecimento da doença, como: diabetes e nutrição; o tratamento empregado para essa demência, associando a farmacologia e o benefício da prática de exercícios físicos; redução psicomotora na doença de Alzheimer; reabilitação de idoso com DA. Artigos trataram também da repercussão emocional e social decorrente da doença.

Encontraram-se estudos originários dos continentes americano, europeu e asiático, com destaque para publicações norte-americanas, brasileiras e europeias. Em

relação ao Brasil, destacaram-se estudos sobre a repercussão emocional que o Alzheimer gera no cuidador e no paciente, provenientes de dois centros de pesquisa, um localizado na região sul, liderado por psicólogos, e outro liderado por enfermeiros, na região sudeste.

DISCUSSÃO

Estima-se que 5,8 milhões de norte-americanos com 65 anos ou mais estejam vivendo com a DA em 2020, sendo que 80% desse montante apresenta 75 anos ou mais. Em relação à distribuição regional, os padrões podem variar de acordo com a prevalência e incidência dos fatores de risco, como obesidade na meia-idade e diabetes. No Brasil, a maioria dos casos apurados está na faixa etária de 80 anos ou mais (54%), com maior incidência na região Sudeste e menor na região Norte. Observa-se também que a partir dos 50 anos de idade tem-se um aumento progressivo de número de casos^{9,12}.

Em se tratando da distribuição entre os sexos, as mulheres manifestam a maior prevalência, devido ao fato de estas apresentarem maior expectativa de vida. Dos 5,8 milhões de pessoas com 65 anos ou mais com Alzheimer nos Estados Unidos, 62% são mulheres. Estudos realizados nos Estados Unidos, na Europa e no Reino Unido apresentaram divergências em seus padrões de incidência, o que indica que as diferenças no risco de

demência entre os sexos podem depender da idade e / ou região geográfica. No Brasil, nota-se também a maior prevalência no sexo feminino, com 63,3% do número de casos, o que pode ser justificado pela estimativa de que as mulheres possuem uma maior expectativa de vida somado à sua maioria no total da população^{9,13,14}.

No que se refere às diferenças étnicas, a maioria dos estudos indica que negros / afro-americanos têm 2x mais chances de apresentar DA ou outras demências do que os brancos, e os hispânicos / latinos têm cerca de 1,5x mais chances do que esses mesmos brancos. Acredita-se que as condições de saúde como doenças cardiovasculares e diabetes, associadas ao risco de Alzheimer, sejam responsáveis por essas diferenças, já que são mais prevalentes na população negra/ afro-americana e hispânica/latina. Já no Brasil essa realidade é contraditória, estando a população branca responsável pelo maior número de casos (52,9%), enquanto a população negra representa apenas 10,3% e a amarela 0,4%. Isso pode ser justificado pelo fato de a população negra apresentar-se em menor concentração em relação à branca, com respectivamente, 8,1% e 44,2% da parcela populacional^{9,14}.

Devido ao aumento da ocorrência da DA, é importante delimitar fatores de risco para o seu surgimento. Levando isso em

consideração, estudos observacionais postularam fatores modificáveis para o desenvolvimento do declínio cognitivo, estabelecendo uma possível conexão fisiopatológica entre algumas condições prévias e a DA, relacionadas ao estilo de vida (tabagismo, inatividade mental e física), a doenças prévias (diabetes mellitus, obesidade, depressão, hipertensão) e a fatores ambientais (baixo nível de escolaridade e baixo consumo nutricional). Também existem fatores não mutáveis, por serem mutações existentes nos genes de presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e proteína percussora amiloide (PPA) os principais^{15,16,17,18}.

O aspecto fisiopatológico não é totalmente conhecido, contudo, sua etapa inicial ocorre no hipocampo e córtex entorrinal, localizado no lobo temporal, e posteriormente se espalha para todo o córtex cerebral. Tendo isso em vista, a Hipótese da Cascata Amiloide é a teoria mais aceita para o início do Alzheimer. Ela descreve a deposição e acúmulo extracelular do peptídeo b-amiloide gerado pela clivagem da proteína percussora amiloide (APP) pelas enzimas denominadas a-, b- e g-secretases, produzidas pelas proteínas de membrana presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Com esse acúmulo, o peptídeo liga-se com receptores reconhecedores de padrões (PRR) da micróglia que, durante o curso da doença,

perde a característica homeostática e torna-se cronicamente ativada^{19,20,21}.

Com essa ativação, uma resposta inflamatória neurotóxica é produzida, gerando placas neuríticas nos locais da sinapse e alteração do controle iônico no meio intracelular dos neurônios, alterando o funcionamento das enzimas fosfatases e quinases. Esse desequilíbrio desencadeia a formação dos emaranhados de neurofibrilas por meio da hiperfosforilação da proteína tau presente no citoesqueleto dessas células, proporcionando inflamação tecidual, perda sináptica e --- eventual morte neural^{19,20,21}.

Como consequência da cascata neurotóxica, os níveis de neurotransmissores são reduzidos em produção e secreção, contribuindo para a piora clínica cognitiva progressiva do paciente acometido. Contudo, o desequilíbrio entre a produção e eliminação dos b-amiloides pode ser dividido em duas categorias da doença, DA de aparecimento precoce (antes dos 65 anos) e DA de aparecimento tardio (após os 65 anos). O primeiro é caracterizado por ser de origem autossômica dominante devido à mutação dos genes das proteínas APP, PSEN1 e PSEN2, responsáveis pelo aumento da produção de b-amilóide. Já o segundo tipo é considerado como sendo multifatorial, entretanto, a presença do gene da APOE e4 é a principal predisposição genética que ela apresenta,

produzindo uma proteína ApoE menos efetiva na eliminação das placas amiloides^{22,23,24}.

Independente da sua forma, a doença apresenta uma subdivisão em fases, dependendo da análise dos biomarcadores e dos aspectos clínicos presentes. Em sua fase pré-clínica ocorre o aumento progressivo do acúmulo amiloide e de neurofibrilas no tecido cerebral, contudo os pacientes apresentam-se clinicamente normais, não evidenciando alterações cognitivas e funcionais. Com a evolução da cascata causadora da neurotoxicidade, da perda sináptica e neural, ocorre uma transição para a fase de leve comprometimento cognitivo, na qual se observa perda de aspectos cognitivos, tais como perda de memória episódica e dificuldades de linguagem e reconhecimento. Progressivamente, o aspecto cognitivo tem piora significativa, e, somado a ele, há também déficit de aspectos funcionais, vindo a apresentar dificuldades na realização de atividades da sua vivência diária, caracterizando a última fase: a demência²⁵.

Levando em consideração que a DA é multifatorial, a busca de fármacos retardantes é realizada em um amplo espectro e, atualmente, a farmacoterapia baseia-se na utilização de inibidores da enzima acetilcolinesterase e agonistas do receptor de N-metil-D-aspartato. Além disso, existem pesquisas voltadas para outras alterações da

patologia como, por exemplo, a análise do mecanismo renina-angiotensina e sua implicação no envelhecimento e neurodegeneração, entretanto, até o momento não há evidências concretas da sua atuação^{26,27,28}.

Por ser uma doença que altera dramaticamente os níveis anteriores de autonomia e independência do ser para a realização de atividades instrumentais e básicas da vida diária, ela gera, no cuidador, uma mudança gradativa de seu estilo de vida, exigindo demandas cada vez mais complexas para a efetuação do cuidado integral. Com o passar do tempo, o modo de viver do cuidador é modificado com base nas necessidades do doente, que progressivamente amplia a sua necessidade de atenção. Além disso, os tempos de intervalo e descansos encurtam-se, gerando uma sobrecarga multidimensional,

Dessa forma, a assistência ao cuidador é fundamental, tendo em vista que a sobrecarga física, mental e emocional o torna vulnerável ao comprometimento de sua saúde, o que pode prejudicar o próprio tratamento. Para tanto, faz-se necessário que sejam estipuladas estratégias de enfrentamento saudáveis, tais como momentos de lazer, amparo na saúde mental, apoio familiar e da rede social externa. Além disso, de forma a mitigar a sobrecarga existente no cuidado, é importante

que engloba aspectos físicos, financeiros e emocionais, podendo até prejudicar a vida social do cuidador^{10,29}.

Levando em consideração o perfil do cuidador, há uma predominância de indivíduos em vínculo familiar, sendo a maioria do sexo feminino. Em geral, os cuidadores realizam uma ou mais atividades além do cuidado, aumentando, ainda mais, a sobrecarga nessa pessoa. Além disso, a rotina de cuidar pode propiciar o desenvolvimento de morbidades, visto que o papel de cuidar tem relação direta com o estresse, equilíbrio familiar e qualidade de vida. Dentre as morbidades, as com sintomas psicológicos mostram-se predominantes e ocorrem não somente pela sobrecarga, mas também pelo sentimento de despreparo para exercer essa função, associado à angústia de viver com o sofrimento do portador de Alzheimer^{30,31,32,33}. que ocorra uma integração de toda a família no problema, mesmo que uma pessoa assumo o maior controle da situação^{30, 34}.

Este estudo de revisão elucidou que a doença de Alzheimer pode ser caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo esporádico, que afeta preponderantemente a população idosa. Com o aumento da expectativa de vida, a prevalência da doença tem aumentado, principalmente em mulheres, por terem maior longevidade que os homens. Entre as manifestações que o paciente com Alzheimer

apresenta, as mudanças comportamentais e a progressiva perda de autonomia fazem com que a vida independente desse indivíduo se torne insustentável se não contar com o investimento de tempo e cuidado associado à terapia medicamentosa e práticas de exercícios capazes de mitigar o declínio cognitivo.

CONCLUSÃO

Este estudo de revisão narrativa elucidada que a doença de Alzheimer pode ser caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo que afeta preponderantemente a população idosa e com fisiopatologia não totalmente conhecida. Somado a isso, foi evidenciado que o aumento da expectativa de vida mundial é o principal fator para o crescimento projetado na prevalência da doença, principalmente em mulheres, por terem maior longevidade que os homens, o que justifica a necessidade de mais estudos nesta área. Além disso, as mudanças comportamentais e a progressiva perda de autonomia são as mais debilitantes, fazendo com que a vida independente desse indivíduo seja insustentável. Tal acometimento necessita de terapia medicamentosa e práticas de exercícios, importantes para a mitigação do declínio cognitivo, além de um investimento de tempo e cuidado, sendo importante o acompanhamento psicológico do cuidador, principalmente quando familiar, e a

cooperação entre os membros da família, pela sobrecarga física, financeira, social e emocional, devido à alteração do seu estilo de vida.

REFERÊNCIAS

1. Campbell WW. Exame do estado mental. In: Campbell WW. DeJong - O Exame Neurológico. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. 129-147.
2. Marques AFVSF, Lapa TASC. Anestesia e doença de Alzheimer - Percepções atuais. Rev Bras Anesthesiol. 2018; 68(2): 174-182.
3. Machado ABM, Haertel LM. Áreas Encefálicas Relacionadas com a Memória. In: Machado ABM, Haertel LM Neuroanatomia funcional. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2014. 269-273.
4. Honing LS, Small SA, Mayeux R. Doença de Alzheimer. In: Rowland LP, Mayer SA, Louis ED. Merritt - Tratado de Neurologia. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
5. Storti LB, Quintino DT, Michelato NS, Kusumota L, Marques S. Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. Rev Latino-Am Enfermagem. 2016; 24: e2751.

6. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M; Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Disease International (ADI)*, 2016. [acesso em 29 mar 2020]. Disponível em: <http://eprints.lse.ac.uk/id/eprint/67858>
7. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. 2017. [acesso em 29 mar 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf;jsessionid=622E83D4ECCD223F4E50A4F95BB3CF15?sequence=1>
8. Kamada M, Clemente JS, Monteiro AFF; Barros LVG, Helene AHE, Morato DM. Correlação entre exercício físico e qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018; 16(2): 119-22.
9. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2020; 16:391-460.
10. Martins, AMF, Hansel CG, Silva J. Mudanças de comportamento em idosos com Doença de Alzheimer e sobrecarga para o cuidador. *Esc Anna Nery*. 2016; 20(2): 352-356.
11. Atallah AN, Castro AA. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS: o elo entre a boa ciência e a boa prática. *Rev Imagem*. 1998; 20(1): V-IX.
12. Rodrigues TQ, Castro AS, Conceição TF, Leite JGAM, Ferreira VHS, Faustino AM. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2019; 12(4):1-8.
13. Ministério da Saúde. Sistemas de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). [acesso em 29 mar 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>
14. IBGE. População chega a 205,5 milhões, com menos brancos e mais pardos e pretos. [acesso em 29 mar 2020]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/18282-populacao-chega-a-205-5-milhoes-com-menos-brancos-e-mais-pardos-e-pretos>
15. Silva MJB, Paloro M, Hamasaki MY. Estado Nutricional e Risco de Doença de Alzheimer. *Acta Port Nutr*. 2016; (2): 24-27.
16. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association Between Midlife Vascular

- Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*, 2017; 317(14): 1443-1450.
17. Lopes CM, Monteiro Junior JCS, Pessoa IA, Wan-meyl FS, Burbano RMR. Diabetes mellitus e a doença de Alzheimer. *Arq Catarin Med*. 2018; 47(1): 159-168.
18. Crous-Bou M, Minguillón C, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*. 2017; 9(71).
19. Sarlus H, Heneka MT. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 2017; 127(9): 3240-3249.
20. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*. 2017; 47(3): 566-581.
21. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doelle CF. Alzheimer's disease. *Curr Biol*. 2018; 28(11): R635-R655.
22. Reddy PH. A Critical Assessment of Research on Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 57(4): 1017-1039.
23. Nam E, Nam G, Lim MH. Synaptic Copper, Amyloid- β , and Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. *Biochemistry*. 2020; 59(1): 15-17.
24. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016; 18(5): 421-430.
25. Aisen PS, Cummings J, Jack CF, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alz Res Therapy*. 2017; 9(60):.
26. Forgerini M, Mastroianni PC. Monitoring compliance with Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2020; 14(1): 24-27.
27. Labandeira-garcia JL, Rodriguez-perez AI, Garrido-gil P, Rodriguez-pallares J, Lanciengo JL, et al. Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: implications for aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9(129).
28. Abdalla S, Langer A, Fu X, Qwitterer U. ACE Inhibition With Captopril Retards the Development of Signs of Neurodegeneration in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(8): 16917-16942.
29. Anjos KF, Santos VC, Silva JK, Dantas LAA, Rosa DOS, Boery RNSO. Convivência entre Cuidador Familiar e Idosa com Doença de Alzheimer no Domicílio. *Rev Bras de Saúde Func*. 2019; 7(1).

30. Lenardt MH, Silva SC, Willig MH, Seima MD. O Idoso Portador da Doença de Alzheimer: O Cuidado e o Conhecimento do Cuidador Familiar. *Rev Min Enferm.* 2010; 14(3): 301-307.
31. Lenardt MH, Willig MH, Seima MD, Pereira LF. A condição de saúde e satisfação com a vida do cuidador familiar de idoso com Alzheimer. *Colomb Med.* 2011; 42(Supl 1): 17-25.
32. Cesário VAC, Leal MCC, Marques APO, Claudino KA. Estresse e qualidade de vida do cuidador familiar de idoso portador da doença de Alzheimer. *Saúde Debate.* 2017; 41(112): 171-182.
33. Borghi AC, Castro VC, Marcon SS, Carreira L. Sobrecarga de familiares cuidadores de idosos com doença de Alzheimer: um estudo comparativo. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2013; 21(4).
34. Pizolotto ALZ, Leite MT, Hildebrandt LM, Costa MC, Resta DG. Organização da família no cuidado ao idoso com doença de Alzheimer. *Espaç Saúde.* 2015; 16(4): 41-45.