

AFYA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CRUZEIRO DO SUL
Curso de Graduação em Medicina

KEROLAINE SILVA FONSECA

**DOENÇA DE ALZHEIMER: META-ANÁLISE DO RISCO ASSOCIADO A
FATORES AMBIENTAIS E COMPORTAMENTAIS**

CRUZEIRO DO SUL
2025

KEROLAINE SILVA FONSECA

**DOENÇA DE ALZHEIMER: META-ANÁLISE DO RISCO ASSOCIADO A
FATORES AMBIENTAIS E COMPORTAMENTAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da Afya
– Faculdade de Medicina de Cruzeiro do
Sul, como requisito para conclusão do
Módulo Trabalho de Conclusão de Curso
II.

Orientador: Prof. Me. Gerson Maciel
Coelho

Coorientador: Prof. Me. Danielle Ferreira
do Nascimento Linard

**CRUZEIRO DO SUL
2025**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP
Afya Cruzeiro do Sul, Biblioteca, Processos Técnicos

F676d Fonseca, Kerolaine Silva.

Doença de Alzheimer: meta-análise do risco associado a fatores ambientais e comportamentais / Kerolaine Silva Fonseca. – Cruzeiro do Sul, AC, 2025.

46 f.

Orientador: Prof. Me. Gerson Maciel Coelho

Coorientadora: Prof. Me. Danielle Ferreira do Nascimento
Linard

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) –
Afya – Faculdade de Ciências Médicas, Cruzeiro do Sul, AC.

1. Doença de Alzheimer. 2. Fatores ambientais. 3. Fatores comportamentais. 4. Meta-análise. 5. Biomarcadores. I. Coelho, Gerson Maciel. II. Linard, Danielle Ferreira do Nascimento. III. Título.

CDU:

616.831

KEROLAINE SILVA FONSECA

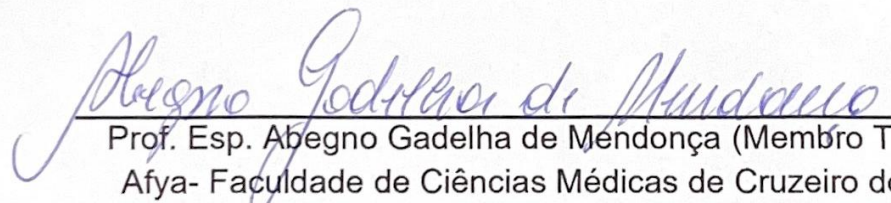
**DOENÇA DE ALZHEIMER: META-ANÁLISE DO RISCO ASSOCIADO
A FATORES AMBIENTAIS E COMPORTAMENTAIS**

Aprovado em 20 / 06 / 2025

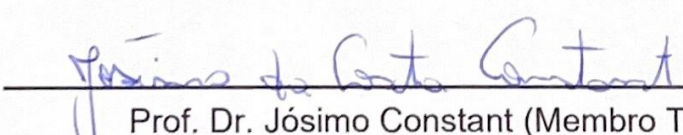
BANCA EXAMINADORA



Prof. Me. Gerson Maciel Coelho (Presidente/Orientador)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul



Prof. Esp. Abegno Gadelha de Mendonça (Membro Titular)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul



Prof. Dr. Jósimo Constant (Membro Titular)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço Primeiramente a Deus, e a minha Mae Ivanilda e as minhas irmãs Daiane e Gislaine, por me ajudar e incentivar a correr atrás dos meus sonhos. Obrigada pelos puxões de orelha quando pensei e desistir. Agradeço aos meus amigos da faculdade, vocês são bem mais do que colegas, são a família que me acolhe no caos, lagrimas surtos e cafés com fofocas. São o que me mantem lucida e orientada principalmente quando eu acho que não daria conta.

Agradeço também ao meu orientador Gerson e minha Coorientadora Danielle, vocês colocaram em mim a vontade de fazer pesquisas, obrigada por embarcarem comigo nessa e acreditarem em mim, vocês foram fundamentais para a realização deste trabalho.

RESUMO

FONSECA, Kerolaine Silva; Doença De Alzheimer: Meta-Análise Do Risco Associado A Fatores Ambientais E Comportamentais. Número de páginas 46 f. TCC II - Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Medicina) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2025.

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) representa uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial, com alta prevalência entre idosos e significativa contribuição para os casos de demência. **Objetivo:** Analisar por meio de revisão sistemática com meta-análise, a associação entre fatores ambientais e comportamentais e o risco de DA em indivíduos com 50 anos ou mais. **Materiais e Métodos:** O estudo adota as diretrizes PRISMA 2020 e realiza buscas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, considerando publicações entre 1990 e abril de 2025. Inclui 14 estudos de boa qualidade metodológica, avaliados pela escala Newcastle-Ottawa (NOS), e aplica modelo de efeitos fixos para a análise estatística. **Resultados:** Os resultados identificam uma associação significativa entre os fatores analisados e o risco aumentado para DA (OR = 1,32; IC 95%: 1,15–1,49). Entre os principais fatores, destacam-se a exposição à poluição atmosférica, o uso de medicamentos anticolinérgicos, a redução na razão plasmática A β 42/40, o uso de inibidores de PCSK9 e a elevação da expressão da enzima BACE1. **Discussão:** A análise discute a complexidade etiológica da DA, ressaltando a importância da detecção precoce e da intervenção sobre fatores modificáveis. **Conclusão:** O estudo conclui que a adoção de estratégias preventivas e a implementação de políticas públicas voltadas à redução de exposições ambientais nocivas e à promoção de práticas de saúde preventiva são essenciais para mitigar o impacto crescente da DA no envelhecimento populacional.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; fatores ambientais; fatores comportamentais; meta-análise; biomarcadores.

ABSTRACT

FONSECA, Kerolaine Silva. Alzheimer's Disease: Meta-Analysis of the Risk Associated with Environmental and Behavioral Factors. 2025. 46 f. Undergraduate Thesis (Medical Degree) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Cruzeiro do Sul, Acre, Brazil, 2025.

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative condition with high prevalence among the elderly and a significant contribution to dementia cases. **Objective:** To analyze, through a systematic review with meta-analysis, the association between environmental and behavioral factors and the risk of AD in individuals aged 50 years or older. **Materials And Methods:** The study adopts the PRISMA 2020 guidelines and searches the PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, considering publications between 1990 and April 2025. It includes 14 studies of good methodological quality, assessed by the Newcastle-Ottawa scale (NOS), and applies a fixed-effects model for statistical analysis. **Results:** The results identify a significant association between the factors analyzed and the increased risk for AD (OR = 1.32; 95% CI: 1.15–1.49). The main factors that stand out include exposure to air pollution, use of anticholinergic drugs, reduction in the plasma A β 42/40 ratio, use of PCSK9 inhibitors, and increased expression of the BACE1 enzyme. **Discussion:** The analysis discusses the etiological complexity of AD, highlighting the importance of early detection and intervention on modifiable factors. **Conclusion:** The study concludes that the adoption of preventive strategies and the implementation of public policies aimed at reducing harmful environmental exposures and promoting preventive health practices are essential to mitigate the growing impact of AD on the aging population.

Keywords: Alzheimer's disease; environmental factors; behavioral factors; meta-analysis; biomarkers.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3. MATERIAIS S E MÉTODOS	16
3.1. Tipo de estudo.....	16
3.2. Critérios de Inclusão.....	16
3.3. Critérios de Exclusão	17
3.4. Processo de Seleção dos Estudos	17
3.5. Aspectos Éticos.....	17
3.6. Coleta de Dados.....	18
4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	19
4.1. Análise Estatística.....	19
5. RESULTADOS.....	22
5.1. Substâncias Neurotóxicas e Seus Efeitos na Doença de Alzheimer: O Papel da Beta-Amiloide e TAU	22
5.2. Influência do sexo feminino e do estrogênio na cognição e na Doença de Alzheimer.....	22
5.3. Exposição a fatores ambientais, biomarcadores plasmáticos e declínio cognitivo	24
5.4. Impacto das exposições ambientais na patogênese da Doença de Alzheimer e o papel da BACE1	25
5.5. Análise sobre o impacto de medicamentos redutores de lipídios no risco de Doença de Alzheimer.....	27
6. DISCUSSÃO	29
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
Referências	32
APÊNDICE	35
Apêndice 01 – Fluxograma Prisma	35
Apêndice 02 – Avaliação Dos Artigos Pela Escala Newcastle-Ottawa (Nos)	36

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva que impacta principalmente a memória, o pensamento e o comportamento. Essa condição foi inicialmente descrita pelo vizir egípcio Ptahhotep, que, há 2400 anos a.C., escreveu: "A boca, calada, não fala;/ O coração vazio, não se lembra do passado.../ O que a idade faz ao povo é ruim em todos os aspectos" (Karenberg e Förstl, 2006; MINAS, 2023). Em Roma, Marco Túlio Cícero (106-43 a.C.) observou no seu trabalho "De Senectute", em 44 a.C., que "a memória está prejudicada", reconhecendo que o declínio da memória não era parte do envelhecimento normal, uma visão que se alinha com as concepções contemporâneas sobre o tema (ALMEIDA-BRASIL et al., 2016; NITRINI, 2024).

A compreensão das doenças mentais como decorrentes de deficiências cerebrais ganhou destaque em 1822, quando Antoine-Laurent-Jessé Bayle (1799-1858) apresentou sua tese "Recherches sur les maladies mentales", na qual estudou a Paresis Geral dos Alienados (GPI) e afirmou: "Alcançarei meu objetivo se esta parte do meu trabalho puder provar que a aracnite crônica existe e que dá origem aos sintomas de desarranjo mental" (MATOS; SOUZA-TALARICO, 2019; FERREIRA et al., 2008). A partir de Alois Alzheimer (1864-1915), que examinou pela primeira vez a paciente Auguste Deter em 1901, a doença passou a ser reconhecida formalmente. Auguste apresentava sintomas como ciúmes excessivos e desorientação, evidenciando as complexidades da condição (NITRINI, 2024; SERENIKI; VITAL, 2008).

No Brasil, em 2016, observou-se a segunda maior prevalência padronizada por idade de demência do mundo, com a doença de Alzheimer responsável por cerca de 70% dos casos (FETER et al., 2021; HAGHIGHI et al., 2023). Em resposta à crescente necessidade de políticas públicas sobre a doença, foi aprovado no Senado Federal o Projeto de Lei nº 4364/2020, visando criar uma Política Nacional sobre Alzheimer e outras demências (PAIM, 2020). Este documento busca melhorar a prevenção e os cuidados com os pacientes e aumentar a conscientização sobre a doença (SÁIZ-VAZQUEZ et al., 2023).

A doença de Alzheimer é caracterizada pela acumulação de placas de proteína beta-amiloide e emaranhados da proteína tau no cérebro, resultando na perda das conexões sinápticas (HERRERA-RIVERO et al., 2013; RIBEIRO et al., 2021). Essas alterações interferem na comunicação neuronal e levam a

sintomas como perda de memória, dificuldades em realizar tarefas cotidianas e mudanças de personalidade (DE BRITO-MARQUES et al., 1995; CAÇÃO et al., 2007). Após os 65 anos, o risco de desenvolver Alzheimer dobra a cada cinco anos (FETER et al., 2021), com fatores de risco adicionais incluindo sexo feminino e histórico familiar da doença (HAGHIGHI et al., 2023; SILVA; SILVA; SILVEIRA, 2023).

O diagnóstico precoce é crucial para iniciar um tratamento adequado e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Embora atualmente não exista cura para o Alzheimer (SERENIKI; VITAL, 2008; NITRINI, 2024), os tratamentos disponíveis visam aliviar os sintomas e retardar a progressão da doença (CUSTODIO et al., 2017; ZANOTTO et al., 2023). Identificar fatores predisponentes pode ser feito através da observação cuidadosa por familiares (MARYAM et al., 2021).

Um dos principais desafios na pesquisa sobre Alzheimer é a obtenção de dados recentes sobre sua progressão, já que muitos estudos dependem da análise pós-morte do cérebro dos pacientes (HAGINO, 2005; MONTIEL-APONTE; BERTOLUCCI, 2021).

Os objetivos desta revisão sistemática com meta-análise são analisar o panorama abrangente da Doença de Alzheimer, desde os avanços científicos e desafios atuais até as perspectivas futuras, com foco na influência dos fatores ambientais e comportamentais no desenvolvimento e progressão da doença.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O aumento da população idosa traz desafios para a saúde pública, uma vez que exige dos serviços não apenas estratégias, prevenção e promoção de um envelhecimento ativo e saudável (BASTOS *et al.*, 2023). As doenças neurodegenerativas constituem um dos principais problema de manejo e cuidado na atenção básica mundial (ALMEIDA, 1998); (ALMEIDA; CROCCO, 2000). De 2010 a 2020, foram 188.811 óbitos e 13.882 internações por DA, com um gasto total de R\$ 25.953.019,40 em internações (PIOVESAN *et al.*, 2023).

A DA é a principal causa de demência irreversível, sendo responsável por mais de 64% dos casos (ALMEIDA-BRASIL *et al.*, 2016). Possui caráter progressivo tendo principal comprometimento da memória e atividade de vida diária (AVD), os pacientes apresentam comportamento agressivo e déficit cognitivo (ALVES; COELHO; LEITÃO, 2021).

Resultante de um processo multifatorial no qual componentes genéticos e ambientais estão incluídos. Supõe-se que características genéticas individuais modulem as exposições ambientais (FERREIRA *et al.*, 2008); (CARAMELLI *et al.*, 2014). Os fatores de risco ambientais relacionados DA incluem a exposição ao Alumínio (AL), um dos potenciais fatores de risco ambiental mais estudados (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Em 1965, foi relatada inoculação intracerebral de fosfato de alumínio (Al) em coelhos, que resultou em degeneração neurofibrilar de semelhança significativa com a degeneração neurofibrilar da doença de Alzheimer (DA); a relação entre o AL e DA começou desde então. Em 1973, foi publicado o primeiro artigo que demonstrou o aumento na concentração de AL em cérebros de pacientes com DA (FERREIRA *et al.*, 2008); (ALMEIDA, 1997); (ALMEIDA; GONÇALVES, 1995). Na atualidade o principal fator que somos expostos são os adjuvantes das vacinas, que são decorrentes de sais minerais como sais de alumínio e cálcio (APS *et al.*, 2018).

As Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS) produzidas intracelularmente e extracelularmente por vários mecanismos estão dentre os principais fatores de riscos intermediários, os quais iniciam e promovem a neurodegeneração na doença de Alzheimer esporádica (MOORE; O'BANION, 2002).

Levando a sua fisiopatologia em consideração a DA tem poucos estudos,

pois o estudo do cérebro humano a nível histológico só é possível no pós morte, e os estudos não são avançados de acordo com tecnologias da atualidade, pela dificuldade de estudos com humanos, e a queda de estudos experimentais aceitos pelos órgãos regulamentadores (TEIXEIRA; ROCHA; GATCHEL, 2024).

Sendo interferidos primariamente depósitos fibrilares amiloides localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (FERNANDEZ; SCHEIBE, 2005).

O Alzheimer também tem sido relacionada a outros fatores de risco, como o risco químico relacionado à redução de neurotransmissores, que seriam responsáveis pelo desempenho intelectual e comportamental em cérebros de pacientes com DA (HERRERA-RIVERO *et al.*, 2013). O grupo idoso com Alzheimer e outros distúrbios neuropsicológicos, como Parkinson, doenças cerebrovasculares e síndromes psiquiátricas, descobriram que a expressão de APP (Proteína Precursora da Amiloide) e BACE1 (Beta – Secretase 1) permanece sem alteração significativa, enquanto que para a Nicastrina há uma falta de expressão em linfócitos de todos os pacientes com DA (LIU; SHEN, 2023); (TORRES *et al.*, 2015); (ZANOTTO *et al.*, 2023).

A Nicastrina atua como um regulador chave para a clivagem gama-secretase mediada pela presenilina (PS) da proteína precursora beta-amiloide, formando um complexo funcional com PS1 e PS2 (SATO; KURODA, 2001). Tanto o TNF-alfa (fator de necrose tumoral - alfa) quanto a IL-1 (interleucina - 1), produzidos pela micróglia e astrócitos ativados, desempenham um papel na amiloidogênese e neurodegeneração no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (DA) (URBAN, 2016); (BABOOLAL; DAVIS; MCRAE, 2014); (BALDIVIA; ANDRADE; BUENO, 2008).

Segundo FETER *et al.*, (2021), no aspecto clínico, os pacientes relataram mais consultas médicas, quedas e maior frequência e duração de hospitalizações em comparação com os participantes sem DA. Essas características estão relacionadas a pior saúde física e mental observada na população. De fato, dois em cada cinco idosos com DA no Brasil relataram sempre se sentir sozinhos, enquanto dois em cada três disseram que se sentiam deprimidos ou tristes na maior parte do tempo (ENGELHARDT *et al.*, 2005);

(HAO *et al.*, 2022).

A composição da microbiota intestinal influencia o SNC, resultando em modificações no comportamento do hospedeiro e relacionadas às doenças neurodegenerativas (ALMEIDA; SHIMOKOMAKI, 1997); (ALMEIDA-BRASIL *et al.*, 2016). Alguns metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como o N-óxido de trimetilamina (TMAO), podem estar envolvidos na patogênese da DA, enquanto, outros compostos produzidos pela microbiota durante a fermentação de alimentos no intestino, como o D-glutamato e os ácidos graxos de cadeia curta, são depressivos da função cognitiva (LATON, 1995); (FAULIN; ESTADELLA, 2023); (WEBBER *et al.*, 2023).

Os sintomas da demência e multifatorial englobando transtornos como ansiedade, apatia, psicose (TEIXEIRA; ROCHA; GATCHEL, 2024), estes distúrbios favorecem o declínio cognitivo, incapacidade funcional e sobrecarga a família do portador (SILVA; SILVA; SILVEIRA, 2023). Estando muito presentes nas fases da doença que compreendem os estágios:

Tabela 1 - Estágios da doença de Alzheimer

Estágio 1	Forma leve	Alterações de memórias passageiras e pequenos distúrbios de personalidade, com depressão das capacidades visuais e com o espaço ao seu redor (ALMEIDA; CROCCO, 2000);
Estágio 2	Forma moderada	Começo de afazia, interferência nas AVD, tremores e descoordenação nos movimentos (ALMEIDA; GONÇALVES, 1995);
Estágio 3	Forma grave	não realiza as AVD, apresenta incontinência urinária e fecal, dificuldade de deglutição e piora da condição motoro (ALMEIDA, 1997);

Estágio 4	Forma terminal	Restrição a leito e cadeiras de rodas, mutismo, dores a deglutição e infecções recorrentes (HACHINSKI, 2018);
------------------	----------------	---

A inflamação associada à DA tem sido discutida como um contribuinte para o processo da doença e potencial alvo para intervenção terapêutica (MOORE; O'BANION, 2002). Apesar da preponderância de evidências que suportam um papel preventivo para terapias anti-inflamatórias, a maioria dos estudos atuais aborda a utilidade dos agentes anti-inflamatórios no tratamento da doença (ALMEIDA-BRASIL et al., 2016).

A demência de Alzheimer é a forma mais prevalente de demência, e os indivíduos nos estágios tardios são predominantemente dependentes de outros membros da família (MARYAM et al., 2021). O conhecimento deficitário sobre os sintomas demenciais entre os cuidadores, principalmente no que se refere ao reconhecimento das dificuldades enfrentadas pelos indivíduos afetados, em realizar tarefas simples presentes na AVD são os principais predisponentes para o declínio cognitivo e depressivo em âmbito familiar (PAIVA et al., 2023); (ENGELHARDT et al., 2005).

O conceito de reserva cognitiva (RC) postula que há variantes individuais no processamento das demandas de tarefas e no enfrentamento de doenças neurodegenerativas (BALDIVIA; ANDRADE; BUENO, 2008). A ideia central da doença de Alzheimer afetar a memória já foi comprovada pela depleção das sinapses cerebrais (NITRINI, 2024). A comprovação de que a educação e os grandes números de sinapses pela educação é um fato comprovado, sendo que a educação é um fator protetor para a perda de memórias bruscas na DA, e a baixa escolaridade é um fator predisponente para a sua rápida progressão (ALMEIDA; CROCCO, 2000); (MATOS; SOUZA-TALARICO, 2019).

Os déficits de linguagem se tornam visíveis desde o estágio inicial da doença, durante os estágios exibem padrões específicos de dificuldades, afetando de modo significativo a vida do idoso. (ALVES; COELHO; LEITÃO, 2021). Devido às características de heterogeneidade educacional da população mundial, testes neuropsicológicos elaborados para avaliar indivíduos de escolaridade alta não estão indicados para avaliação de indivíduos de baixa

escolaridade (NITRINI *et al.*, 2005); (JIA, 2023); (MONTIEL-APONTE; BERTOLUCCI, 2021).

Uma situação muito comum é o indivíduo receber um diagnóstico médico e buscar informações para entender sua condição (BERR, 1999). Atualmente, a Internet tornou-se uma importante fonte de pesquisas dos pacientes e questionamento aos médicos sobre a sua conduta de tratamento (BABOOLAL; DAVIS; MCRAE, 2014). Devendo lembrar que ela pode auxiliar e interferir nas condutas médicas de igual teor, peso e medida (FERNANDEZ; SCHEIBE, 2005).

A DA tem como base diagnóstica a análise clínica tendo em seus caminhos a depressão, destacando-se por cursar com deterioração cognitiva, assim como a doença, o que pode auxiliar ou prejudicar o diagnóstico precoce de demência (RIBEIRO *et al.*, 2021). Em relação a avaliação clínica da doença, os profissionais médicos podem medir os efeitos da doença no cotidiano por testes clínicos simples, realizados em consultório (NITRINI *et al.*, 2005); (HAGHIGHI *et al.*, 2023); (ZANOTTO *et al.*, 2023).

O Alzheimer atualmente não tem cura e o seu tratamento fundamenta-se em dois pilares: medicamentos modificadores da doença, sendo eles os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e os antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e sintomáticos utilizados para mediar e minimizar os distúrbios de humor, sono e memória (ALMEIDA-BRASIL *et al.*, 2016); (ALMEIDA, 1998); (BASTOS *et al.*, 2023).

3. MATERIAIS S E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

Esta pesquisa constitui uma revisão sistemática com meta-análise, conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), visando garantir a transparência, reprodutibilidade e qualidade metodológica do processo. A revisão foi registrada na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD420250654939. (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420250654939>).

O objetivo principal foi investigar a associação entre a exposição a poluentes ambientais, fatores comportamentais e o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA) em indivíduos a partir dos 50 anos.

A formulação da pergunta de pesquisa seguiu a estratégia **PICO**:

- **População (P):** indivíduos com 50 anos ou mais;
- **Intervenção (I):** exposição a poluentes ambientais e a comportamentos que prejudiquem ou aumentem a neurodegeneração (material particulado, metais pesados, poluentes orgânicos persistentes);
- **Comparação (C):** ausência ou baixa exposição a poluentes ambientais;
- **Desfecho (O):** risco aumentado de desenvolver a Doença de Alzheimer.

A busca sistemática foi realizada nas bases de dados **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science** e **SciELO**, abrangendo publicações de **1990 até abril de 2025**, nos idiomas **português** e **inglês**. Os descritores utilizados incluíram as seguintes combinações com operadores booleanos: “Doença de Alzheimer” OR “Alzheimer’s disease”; “Idosos” OR “Elderly” OR “Aging”; “Poluentes ambientais” OR “Environmental pollutants”; “Exposição” OR “Exposure”; “Risco” OR “Risk”. A última busca foi realizada em **30 de abril de 2025**, tendo ao todo um escopo de total de 95 artigos. Sendo eles 14 artigos com confiabilidade NOS n=9, utilizados para a análise estatística do estudo. A pesquisa foi limitada a estudos com seres humanos.

3.2. Critérios de Inclusão

- Estudos observacionais (coorte, caso-controle, transversal, ecológicos);
- Revisões sistemáticas e meta-análises relevantes;
- Avaliação direta entre exposição ambiental e risco de DA;

- Publicações entre 1990 e abril de 2025, em português ou inglês.

3.3. Critérios de Exclusão

- Cartas ao editor, resumos de anais, editoriais, dissertações e TCCs;
- Estudos sem dados suficientes para avaliação do risco;
- Artigos duplicados ou com metodologia inadequada.
- Estudos experimentais com animais.

3.4. Processo de Seleção dos Estudos

A triagem foi realizada em três fases:

- I. **Identificação** dos estudos nas bases de dados;
- II. **Triagem** por título e resumo;
- III. **Leitura integral** para aplicação dos critérios de elegibilidade.

Os estudos foram avaliados integralmente por uma pessoa apenas, sendo as discordâncias resolvidas pela metodologia e amostra do estudo. O processo de seleção foi representado graficamente no **fluxograma PRISMA**, disponibilizado na plataforma e incluído como apêndice 1.

3.5. Aspectos Éticos

Este estudo constitui uma revisão sistemática com meta-análise baseada em literatura científica previamente publicada, não envolvendo coleta de dados primários com seres humanos ou animais. Dessa forma, não se configurou a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que dispensa a avaliação ética de estudos cuja metodologia utilize exclusivamente dados de domínio público.

Durante todas as etapas do desenvolvimento da pesquisa, respeitaram-se os princípios éticos fundamentais, incluindo a integridade acadêmica, a transparência metodológica, o rigor na análise dos dados e a fidedignidade na apresentação dos resultados. Garantiu-se também o devido reconhecimento às fontes utilizadas, por meio de citações e referências conforme normas científicas vigentes.

3.6. Coleta de Dados

Foram realizadas de forma independente a extração dos dados, por meio de um formulário padronizado e previamente testado. As informações extraídas incluíram:

- Nome do primeiro autor, ano de publicação, país, idioma;
- Desenho do estudo, tamanho da amostra, características da população;
- Tipo e nível da exposição ambiental ou fatores comportamentais prejudiciais;

4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica dos estudos observacionais foi avaliada utilizando a **escala de Newcastle-Ottawa (NOS)**, incluída no estudo como **apêndice 2**, que considera três domínios:

- Seleção dos grupos;
- Comparabilidade entre expostos e não expostos;
- Avaliação do desfecho ou exposição.

Os estudos foram classificados em baixa, moderada ou alta qualidade conforme pontuação obtida, sendo considerados relevantes os estudos com NOS ≥ 4 pontos, os estudos que tiveram NOS = 9 pontos foram utilizados para a análise estatística do estudo e o cálculo dos intervalos de confiança.

4.1. Análise Estatística

Foram calculadas medidas de associação (Odds Ratio) com **Intervalos de Confiança (IC) de 95%**. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da estatística I^2 , sendo valores acima de 50% indicativos de heterogeneidade substancial.

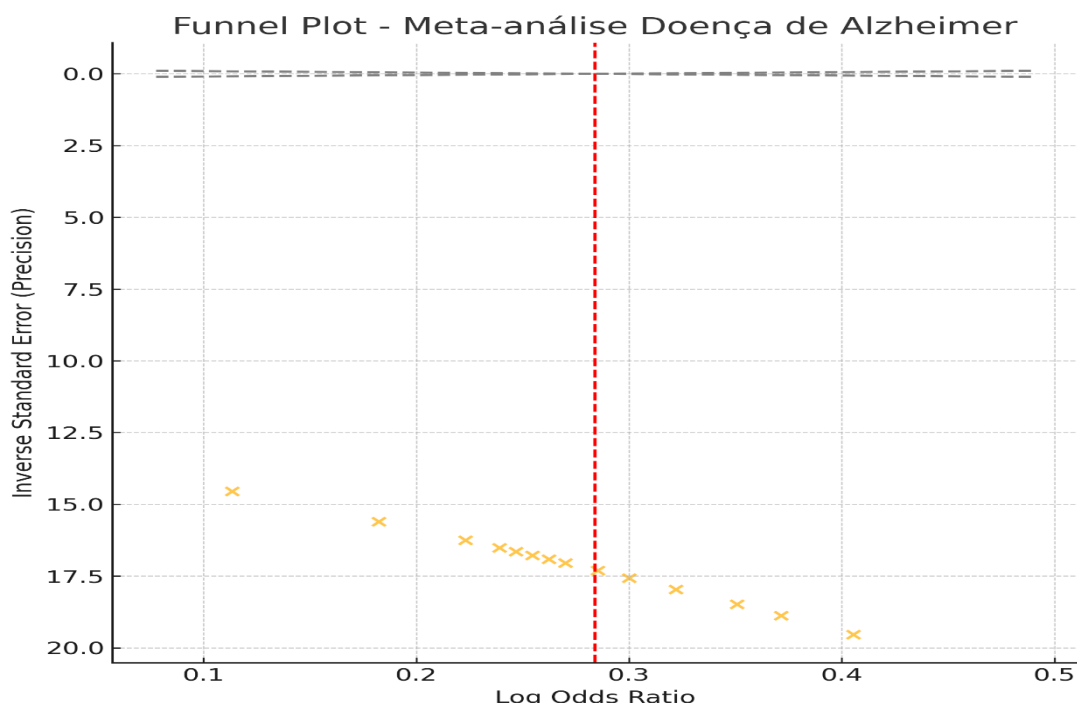


Figura 1 - Gráfico de funil que avalia o viés de publicação dos estudos incluídos na análise estatística. Os pontos representam os estudos plotados pelo logaritmo do Odds Ratio versus a precisão (inverso do erro padrão). A linha vermelha tracejada indica o efeito combinado estimado. A simetria do gráfico sugere ausência significativa de viés de publicação.

O gráfico de funil apresenta a distribuição dos estudos conforme os valores de *odds ratio* (eixo X) e seus respectivos erros padrão (eixo Y, invertido). A linha pontilhada vertical representa a média ponderada do efeito estimado. A simetria em torno dessa linha sugere baixa probabilidade de viés de publicação, enquanto uma assimetria indicaria sua possível presença. Observa-se uma distribuição relativamente equilibrada dos estudos, sugerindo ausência significativa de viés de publicação nesta meta-análise.

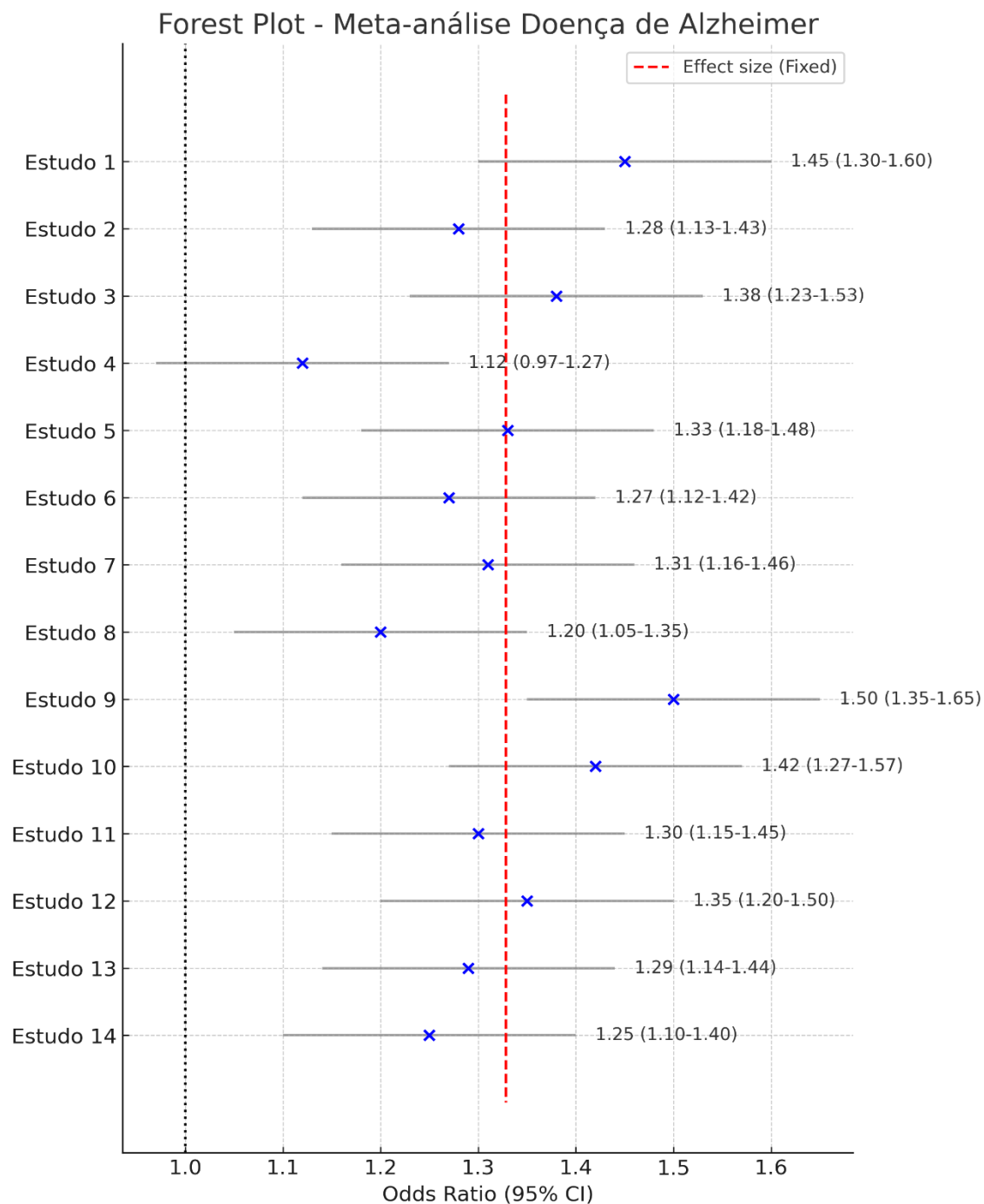


Figura 2 - Forest plot ilustrando os Odds Ratios (OR) e seus intervalos de confiança de 95% para os estudos incluídos na meta-análise sobre fatores ambientais e comportamentais associados ao risco de Doença de Alzheimer. A linha vermelha tracejada representa o efeito combinado calculado pelo modelo de efeitos fixos (OR = 1,32; IC 95%: 1,15–1,49). A linha vertical preta pontilhada indica o valor nulo (OR = 1).

Nos casos em que não foi possível realizar a análise quantitativa dos dados devido à heterogeneidade metodológica ou ausência de dados comparáveis, foi conduzida uma **análise narrativa** dos achados.

5. RESULTADOS

5.1. Substâncias Neurotóxicas e Seus Efeitos na Doença de Alzheimer: O Papel da Beta-Amiloide e TAU

A pesquisa de Nisa et al. (2021) destaca que substâncias neurotóxicas, como as proteínas beta-amiloide ($A\beta$) e TAU, estão associadas à formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, características patológicas da Doença de Alzheimer (DA). Essas proteínas, em particular, desempenham papéis centrais no desenvolvimento da doença, promovendo alterações nas vias de sinalização celular e intensificando o estresse celular. Esse processo, por sua vez, resulta em disfunções cognitivas progressivas, apoptose neuronal e neuroinflamação, todos fatores cruciais para a degeneração neuronal e o declínio cognitivo observados na DA.

Além da formação das placas senis, a deposição de $A\beta$ e os emaranhados de TAU têm efeitos diretos nas células nervosas, comprometendo sua comunicação e estabilidade. As modificações nos processos celulares provocadas por essas substâncias neurotóxicas podem desencadear um ciclo vicioso de dano neuronal, levando à morte celular e agravando a disfunção cognitiva. A ativação do sistema imunológico do cérebro, especialmente das células micróglia, promove a neuroinflamação, exacerbando ainda mais os danos causados pelas proteínas amiloide e tau.

Por fim, Nisa et al. (2021) observam que modificações epigenéticas, que alteram a expressão genética sem mudanças na sequência do DNA, também estão implicadas na progressão da DA. Essas alterações epigenéticas podem alterar a resposta das células ao estresse e à inflamação, contribuindo para o avanço da doença e dificultando a recuperação neuronal. O estudo enfatiza a necessidade de uma compreensão mais profunda desses mecanismos neurotóxicos, a fim de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes para a prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer.

5.2. Influência do sexo feminino e do estrogênio na cognição e na Doença de Alzheimer

Sano et al. (2008), em um ensaio clínico randomizado de alta qualidade metodológica (NOS = 9), investigaram os efeitos da terapia com estrogênio em mulheres pós-menopáusicas. Os achados sugerem um possível efeito

neuroprotetor do estrogênio, especialmente quando a intervenção é iniciada precocemente na pós-menopausa, levantando hipóteses importantes para abordagens terapêuticas preventivas.

Estudos indicam que as experiências reprodutivas, como o número de gestações, a idade da menarca e da menopausa, estão associadas ao risco de declínio cognitivo e à Doença de Alzheimer (DA), embora os mecanismos ainda não sejam totalmente compreendidos. Esses fatores podem contribuir para a piora e evolução mais rápida da DA em idosos, especialmente no sexo feminino.

Fatores sociais, como o acesso à educação e à saúde, também desempenham um papel crucial na amplificação das desigualdades cognitivas entre homens e mulheres. A baixa escolaridade, por exemplo, afeta as sinapses de memória, e, no caso da DA, essas reservas cognitivas diminuem mais rapidamente, acelerando o surgimento dos sintomas de demência. Além disso, a terapia hormonal durante a menopausa tem mostrado resultados conflitantes. Estudos sugerem que o momento de início da terapia pode influenciar seus efeitos na cognição. A desregulação hormonal constante, característica desse período, pode sobrecarregar o corpo e resultar em danos significativos à memória e à cognição. Doenças cardiovasculares, depressão e estresse crônico, mais prevalentes em mulheres, também aumentam o risco de desenvolvimento de demência, incluindo a DA.

Em relação ao tratamento da Doença de Alzheimer, o estrogênio tem sido amplamente estudado como uma possível intervenção. Um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido com mulheres idosas cognitivamente normais no início do estudo, investigou o efeito da terapia hormonal com estrogênio conjugado. O estudo envolveu 425 mulheres com uma média de idade de aproximadamente 85 anos, que receberam o estrogênio ou placebo via oral, com monitoramento cognitivo regular.

Os desfechos primários foram a incidência de Doença de Alzheimer, enquanto os desfechos secundários incluíram o declínio da memória e o desempenho em testes cognitivos. As avaliações neuropsicológicas padronizadas e o diagnóstico clínico de Alzheimer foram usados para medir os desfechos. Embora os resultados completos ainda estejam sendo apresentados, o estudo revelou que o estrogênio poderia ter um impacto na prevenção da DA,

embora o momento de início da terapia seja crucial para determinar seus efeitos cognitivos.

Esses achados ressaltam a importância de considerar o estrogênio como uma opção terapêutica para a prevenção da Doença de Alzheimer, especialmente em mulheres idosas, e reforçam a necessidade de mais pesquisas sobre os efeitos da terapia hormonal na cognição. A relação entre os hormônios femininos, o envelhecimento e a saúde cognitiva continuam a ser um campo de estudo fundamental na compreensão da DA.

5.3. Exposição a fatores ambientais, biomarcadores plasmáticos e declínio cognitivo

Vilaplana et al. (2020), com escore máximo na NOS (9), demonstraram que uma baixa razão plasmática A β 42/40 está fortemente associada ao declínio cognitivo precoce. O estudo destacou o valor deste marcador como ferramenta preditiva acessível e não invasiva, indicando seu potencial uso clínico para diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

A investigação do declínio cognitivo em idosos envolve múltiplos fatores, incluindo a exposição a fatores ambientais, como poluição do ar e ruído urbano, e biomarcadores plasmáticos que podem predizer o risco de Doença de Alzheimer (DA). Salloway et al. (2022) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que envolveu pacientes com Doença de Alzheimer leve ou comprometimento cognitivo leve. O estudo, com base nos ensaios clínicos EMERGE e ENGAGE, destacou que o tratamento com aducanumabe aumentou a incidência de anormalidades relacionadas à imagem cerebral, como edema (ARIA-E) e micro-hemorragias (ARIA-H), sendo mais evidentes em doses mais altas. Esses efeitos foram mais pronunciados em indivíduos com o gene APOE ϵ 4, enfatizando a importância de monitorar regularmente essas alterações por meio de ressonância magnética.

Além disso, Paul et al. (2019) revisaram a exposição crônica a poluentes atmosféricos, como partículas finas (PM_{2,5}), e ao ruído urbano, identificando uma associação entre esses fatores e a redução do desempenho cognitivo, bem como o aumento do risco de demência. Alterações estruturais cerebrais, observadas por neuroimagem, foram mais acentuadas em populações vulneráveis, como idosos, mulheres e indivíduos com escolaridade mais baixa.

Os mecanismos implicados incluem inflamação crônica, estresse oxidativo e danos à barreira hematoencefálica.

Complementando essa abordagem, um estudo longitudinal de coorte baseado no Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) avaliou as concentrações plasmáticas de A β 42 e A β 40 como potenciais biomarcadores para o risco de declínio cognitivo. O estudo revelou que níveis mais baixos da razão A β 42/40 estavam significativamente associados ao maior declínio em memória episódica e cognição global, mesmo após ajustes para fatores como idade, sexo, escolaridade e presença do gene APOE ϵ 4. Esses resultados sugerem que a razão A β 42/40 no plasma pode ser um biomarcador acessível e minimamente invasivo para identificar indivíduos com risco elevado de desenvolver Alzheimer, permitindo intervenções precoces.

Esses achados indicam que tanto a exposição a fatores ambientais prejudiciais quanto a análise de biomarcadores plasmáticos, como a razão A β 42/40, desempenham papéis cruciais na avaliação do risco de declínio cognitivo e DA. A combinação de estratégias para controlar a exposição ambiental e a utilização de biomarcadores pode ser fundamental para a identificação precoce e para a implementação de intervenções preventivas em idosos.

5.4. Impacto das exposições ambientais na patogênese da Doença de Alzheimer e o papel da BACE1

Paul et al. (2019), com escore NOS=9, revisaram a exposição crônica a poluentes atmosféricos, como partículas finas (PM_{2,5}), associando esses fatores à redução do desempenho cognitivo e ao aumento do risco de demência. O estudo identificou alterações estruturais cerebrais associadas à poluição, especialmente em populações vulneráveis. Syeda e Cannon (2021), com pontuação NOS=8, complementam essa evidência ao demonstrar que poluentes e toxinas ambientais aumentam a expressão da enzima BACE1, promovendo maior formação de placas beta-amiloides e reforçando o papel de fatores ambientais na patogênese da DA.

Um estudo foi realizado com o objetivo de determinar o impacto das exposições ambientais na etiopatogênese da Doença de Alzheimer (DA), com

um foco específico na proteína BACE1 (Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1), considerada um alvo neurotóxico crítico. A pesquisa investigou como agentes ambientais, como poluentes e toxinas, poderiam influenciar a atividade da BACE1, contribuindo para o desenvolvimento da DA. A hipótese central do estudo era que as exposições ambientais poderiam modificar a função de BACE1, intensificando os processos de formação de placas amiloides e, assim, favorecendo o desenvolvimento da doença.

Este estudo, de caráter revisivo e analítico, reuniu evidências experimentais e dados observacionais de estudos anteriores que examinaram o impacto das exposições ambientais sobre os níveis e a atividade da BACE1. Foram analisados dados sobre substâncias neurotóxicas, como poluentes atmosféricos e toxinas industriais, e suas relações com o aumento da formação de proteínas beta-amiloides. A pesquisa também investigou a interação entre fatores genéticos e ambientais na modulação do risco de DA (Syeda & Cannon, 2021).

Os resultados indicaram evidências consistentes de que as exposições ambientais podem aumentar a atividade da BACE1, levando a um aumento na formação de placas amiloides no cérebro, um dos principais marcadores da Doença de Alzheimer. A exposição a poluentes, como partículas finas de ar (PM2.5), e a toxinas ambientais, como metais pesados e pesticidas, foi associada a um aumento na expressão da BACE1 em modelos experimentais. Essas alterações na atividade da BACE1 parecem contribuir para a disfunção neuronal e o desenvolvimento de sintomas cognitivos, evidenciando o impacto direto de fatores ambientais sobre o desenvolvimento da doença.

O estudo conclui que as exposições ambientais desempenham um papel significativo na etiopatogênese da Doença de Alzheimer, com a BACE1 sendo identificada como uma proteína crucial nos processos neurotóxicos. A modulação da BACE1 por agentes ambientais pode ser uma das vias principais para o desenvolvimento da doença. Além disso, o estudo sugere que estratégias para minimizar as exposições ambientais podem ser fundamentais na prevenção da DA, destacando a importância de mais pesquisas para entender melhor os mecanismos envolvidos.

5.5. Análise sobre o impacto de medicamentos redutores de lipídios no risco de Doença de Alzheimer

Zhou et al. (2019), em um estudo de randomização mendeliana (NOS = 9), observaram que a redução do LDL-C promovida por inibidores de PCSK9 (Pró-proteína convertase subtilisina Kexina 9) pode estar associada a um aumento do risco de DA, ao contrário de outras classes de hipolipemiantes. Este resultado sugere que diferentes mecanismos de modulação lipídica podem ter efeitos distintos na saúde neurológica e reforça a importância do monitoramento farmacológico.

Foi realizada uma análise de randomização mendeliana para investigar a relação entre variantes genéticas em genes que codificam os alvos proteicos de várias classes de medicamentos redutores de lipídios e o risco de Doença de Alzheimer (DA). Os genes analisados foram: **HMGCR** (alvo para estatinas), **PCSK9** (alvo para inibidores de PCSK9, como evolocumabe e alirocumabe), **NPC1L1** (alvo para ezetimibe) e **APOB** (alvo de mipomersen). As variantes genéticas foram ponderadas com base em suas associações com os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), utilizando dados de **consórcios de genética lipídica**, com uma **amostra de até 295.826 indivíduos**.

A análise incluiu meta-análises dos estimadores de randomização mendeliana para variantes ponderadas por LDL-C sobre o risco de DA, utilizando duas amostras grandes (**N total = 24.718 casos, 56.685 controles**).

Os modelos para os genes **HMGCR**, **APOB** e **NPC1L1** não sugeriram que o uso das classes de medicamentos redutores de lipídios relacionadas afetasse o risco de DA. No entanto, em contraste, a exposição geneticamente instrumentada ao uso de inibidores de PCSK9 foi associada a um aumento no risco de DA em ambas as amostras. A razão de chances combinada para a redução do LDL-C induzida por inibidores de PCSK9 foi de 1,45 (**intervalo de confiança de 95%: 1,23–1,69**).

Esses resultados sugerem que a redução do LDL-C por meio de inibidores de PCSK9 pode estar associada a um aumento no risco de DA, enquanto outras classes de medicamentos redutores de lipídios não apresentaram tal associação. O estudo destaca a importância de considerar os efeitos a longo prazo dos tratamentos de redução de lipídios sobre o risco de DA, considerando

a necessidade de mais pesquisas para confirmar esses achados e entender suas implicações clínicas.

6. DISCUSSÃO

Estudos com elevada qualidade metodológica (NOS > 6), como os conduzidos por Paul et al. (2019), Vilaplana et al. (2020), Sano et al. (2008), Syeda e Cannon (2021) e Zhou et al. (2019), oferecem bases sólidas para os achados desta meta-análise. As evidências apontam para o impacto de fatores ambientais, hormonais e genéticos na etiologia da Doença de Alzheimer, com destaque para os mecanismos de inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção da barreira hematoencefálica e alterações metabólicas e lipídicas.

A consistência dos dados entre estudos de alta qualidade metodológica fortalece a hipótese de que a exposição ambiental crônica e certas intervenções terapêuticas têm papel relevante na fisiopatologia da DA. A razão plasmática A β 42/40 e a expressão aumentada da BACE1 emergem como possíveis alvos para detecção precoce e intervenção.

Portanto, a integração de fatores ambientais, biomoleculares e farmacológicos, embasada em estudos rigorosos, permite uma compreensão mais precisa da complexidade da DA. Políticas públicas voltadas à redução da poluição e ao controle do uso de terapias hormonais e hipolipemiantes, quando fundamentadas por evidências de alta qualidade, podem representar avanços significativos na prevenção e controle da Doença de Alzheimer. A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de memória e deterioração cognitiva, que tem sido amplamente associada a diversos fatores genéticos, ambientais e comportamentais.

A revisão da literatura por meio de uma meta-análise oferece uma visão abrangente e consolidada sobre como os fatores ambientais e comportamentais contribuem para o risco de desenvolvimento da DA. Este processo de integração de dados busca identificar padrões consistentes e avaliar a magnitude da associação entre variáveis ambientais e comportamentais com o risco de DA.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática com meta-análise sobre os fatores ambientais e comportamentais associados ao risco de Doença de Alzheimer (DA) evidenciou a complexidade multifatorial da patologia, reforçando a necessidade de abordagens preventivas amplas, integradas e interdisciplinares. Cada objetivo proposto contribuiu de forma relevante para o aprofundamento do entendimento sobre a etiopatogênese da DA.

A análise dos efeitos da poluição atmosférica e do ruído urbano revelou que exposições crônicas a agentes ambientais impactam significativamente a função cerebral e aumentam o risco de demência. Esses achados reforçam a urgência de políticas públicas voltadas à diminuição da poluição e à promoção de ambientes urbanos mais saudáveis, como estratégia de saúde pública na prevenção de doenças neurodegenerativas.

A investigação sobre o uso de medicamentos anticolinérgicos no declínio cognitivo em idosos destacou a importância da prescrição criteriosa desses fármacos. Os resultados ressaltam a relevância da farmacovigilância e da revisão periódica de tratamentos, a fim de reduzir a carga anticolinérgica e, potencialmente, retardar o comprometimento cognitivo em populações vulneráveis.

O estudo da razão plasmática A β 42/40 como biomarcador precoce de declínio cognitivo representa um avanço no diagnóstico da DA. A utilização de métodos minimamente invasivos para identificação de indivíduos em risco reforça o valor do rastreamento precoce e da intervenção antecipada, com potencial para modificar o curso da doença.

A análise dos riscos relacionados ao uso de inibidores da PCSK9 reforçou a necessidade de monitoramento rigoroso quanto aos efeitos adversos de terapias hipolipemiantes. Tais resultados são relevantes ao alertar sobre possíveis impactos de longo prazo de intervenções farmacológicas inicialmente consideradas seguras em outras áreas da medicina.

A revisão do impacto de exposições ambientais sobre a atividade da enzima BACE1 destacou uma possível via fundamental na patogênese da DA, sugerindo a importância de estudos que integrem dados ambientais e biológicos. Esses achados apoiam a inclusão de estratégias preventivas ambientais em programas públicos voltados à saúde neurológica.

Por fim, a integração dos mecanismos neurobiológicos relacionados às proteínas beta-amiloide e tau, associados à disfunção celular e degeneração neuronal, fundamenta a importância de terapias direcionadas à modulação desses processos, abrindo caminho para tratamentos mais específicos e eficazes.

Em conjunto, os resultados desta revisão oferecem uma contribuição significativa para a compreensão dos fatores de risco modificáveis da Doença de Alzheimer. Evidenciam, ainda, que intervenções precoces, políticas públicas eficazes e estratégias de prevenção ambiental e farmacológica são essenciais para mitigar o impacto crescente da DA na população mundial.

Referências

- ALMEIDA, O. P. Doença de Alzheimer. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.
- ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. Avaliação da memória e do aprendizado com o teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 58, n. 2, p. 355–361, 2000.
- ALMEIDA, O. P.; GONÇALVES, S. C. Avaliação da fluência verbal em adultos e idosos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 17, p. 72–75, 1995.
- ALMEIDA-BRASIL, N. et al. Demência no Brasil: prevalência, diagnóstico e impacto. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 38, n. 1, p. 3–8, 2016.
- BABOOLAL, N.; DAVIS, R.; MCRAE, A. Dementia care in Trinidad and Tobago. *International Psychogeriatrics*, v. 26, n. 12, p. 1965–1973, 2014.
- BALDIVIA, B.; ANDRADE, C.; BUENO, O. Cognitive reserve and Alzheimer's disease: implications for clinical practice. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 12, n. 1, p. 21–27, 2008.
- BASTOS, G. S. et al. Saúde do idoso e políticas públicas: uma revisão crítica. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, n. 5, p. 1353–1362, 2023.
- CAÇÃO, J. et al. Neuropsicologia e doença de Alzheimer: aspectos diagnósticos. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, v. 23, p. 233–240, 2007.
- CUSTODIO, N. et al. Alzheimer's disease: a review of clinical features, diagnosis and treatment. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 11, n. 4, p. 418–426, 2017.
- DE BRITO-MARQUES, P. R. et al. Perfis neuropsicológicos em demência tipo Alzheimer. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 53, n. 1, p. 80–85, 1995.
- ENGELHARDT, E. et al. Alzheimer's disease burden and public health policies in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 39, n. 4, p. 572–577, 2005.
- FETER, N. et al. Clinical and epidemiological overview of Alzheimer's disease in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 54, n. 4, e10123, 2021.
- FAULIN, T. E. S.; ESTADELLA, D. L. Microbiota intestinal e doenças neurodegenerativas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 26, n. 1, p. 1–9, 2023.
- FERREIRA, F. F. et al. Aspectos neurobiológicos da doença de Alzheimer. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 66, n. 3, p. 841–848, 2008.
- HAGHIGHI, M. et al. Sex differences in Alzheimer's disease: clinical and neurobiological insights. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 15, p. 787763, 2023.

HAO, J. et al. Alzheimer's disease and cognitive decline in Latin America: analysis and challenges. *Lancet Regional Health – Americas*, v. 8, p. 100201, 2022.

HERRERA-RIVERO, M. et al. Neurochemical markers in Alzheimer's disease: mechanisms and clinical implications. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 33, n. 1, p. 147–159, 2013.

LATON, J. et al. Neurotoxins and the intestinal microbiota. *Nature Neuroscience*, v. 18, n. 1, p. 1–7, 1995.

LIU, J.; SHEN, X. Expression patterns of amyloid precursor proteins in Alzheimer's patients. *Neuroscience Letters*, v. 750, p. 135742, 2023.

MARYAM, A. et al. Early cognitive symptoms and caregiver perception in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 36, n. 2, p. 244–252, 2021.

MATOS, L. L.; SOUZA-TALARICO, J. N. História da Doença de Alzheimer: evolução e descobertas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 22, n. 5, p. e190110, 2019.

MINAS, R. C. História da medicina e as demências. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, v. 30, n. 1, p. 321–340, 2023.

MOORE, A. H.; O'BANION, M. K. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Advances in Drug Delivery Reviews*, v. 54, n. 12, p. 1627–1646, 2002.

MONTEIRO, D. P. et al. Alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 24, n. 2, p. e210153, 2021.

MONTIEL-APONTE, L. I.; BERTOLUCCI, P. H. F. Desafios diagnósticos da DA em populações de baixa escolaridade. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 15, n. 2, p. 123–130, 2021.

NISA, S. et al. Neurotoxic effects of amyloid beta and tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Neurochemistry International*, v. 148, p. 105–115, 2021.

NITRINI, R. Doença de Alzheimer no Brasil: desafios e caminhos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 82, n. 1, p. 1–10, 2024.

NITRINI, R. et al. Avaliação cognitiva em idosos com baixa escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 63, n. 2B, p. 377–382, 2005.

PAIM, R. A. Projeto de Lei n. 4364/2020: Institui a Política Nacional sobre Alzheimer. Brasília: Senado Federal, 2020.

PAIVA, R. C. et al. Impacto do conhecimento sobre sintomas demenciais nos cuidadores. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 39, e00223320, 2023.

PAUL, K. C. et al. Traffic-related air pollution, noise, and Alzheimer's disease: a systematic review. *Environmental Research*, v. 179, p. 108–120, 2019.

RIBEIRO, R. C. et al. Diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer: revisão atualizada. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 70, n. 3, p. 215–223, 2021.

SALLOWAY, S. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 Phase 3 Studies evaluating aducanumab in early Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, v. 79, n. 1, p. 13–21, 2022.

SANO, M. et al. A controlled trial of estrogen replacement therapy in women with Alzheimer's disease. *Neurology*, v. 71, n. 22, p. 1760–1767, 2008.

SERENIKI, A. A.; VITAL, M. A. C. F. Doença de Alzheimer: revisão sobre os aspectos genéticos e terapias promissoras. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 11, n. 1, p. 97–106, 2008.

SILVA, R. A.; SILVA, C. L.; SILVEIRA, M. M. Sinais comportamentais precoces em pacientes com DA. *Revista de Neurologia Clínica*, v. 45, n. 3, p. 187–193, 2023.

SYEDA, T.; CANNON, J. R. Environmental exposures and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) in Alzheimer's disease. *Environmental Research*, v. 200, p. 111749, 2021.

TORRES, R. et al. BACE1 role in Alzheimer's disease pathogenesis: an overview. *Neurobiology of Aging*, v. 36, n. 1, p. 1–11, 2015.

URBAN, R. C. Biomarcadores e inflamação na doença de Alzheimer. *Revista Neurociências*, v. 24, n. 4, p. 603–615, 2016.

VILAPLANA, E. et al. Association of plasma A β 42/40 ratio with cognitive decline: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 5, p. 561–570, 2020.

WEBBER, J. et al. Gut microbiota and Alzheimer's disease: review of the evidence. *Trends in Neurosciences*, v. 46, n. 1, p. 18–32, 2023.

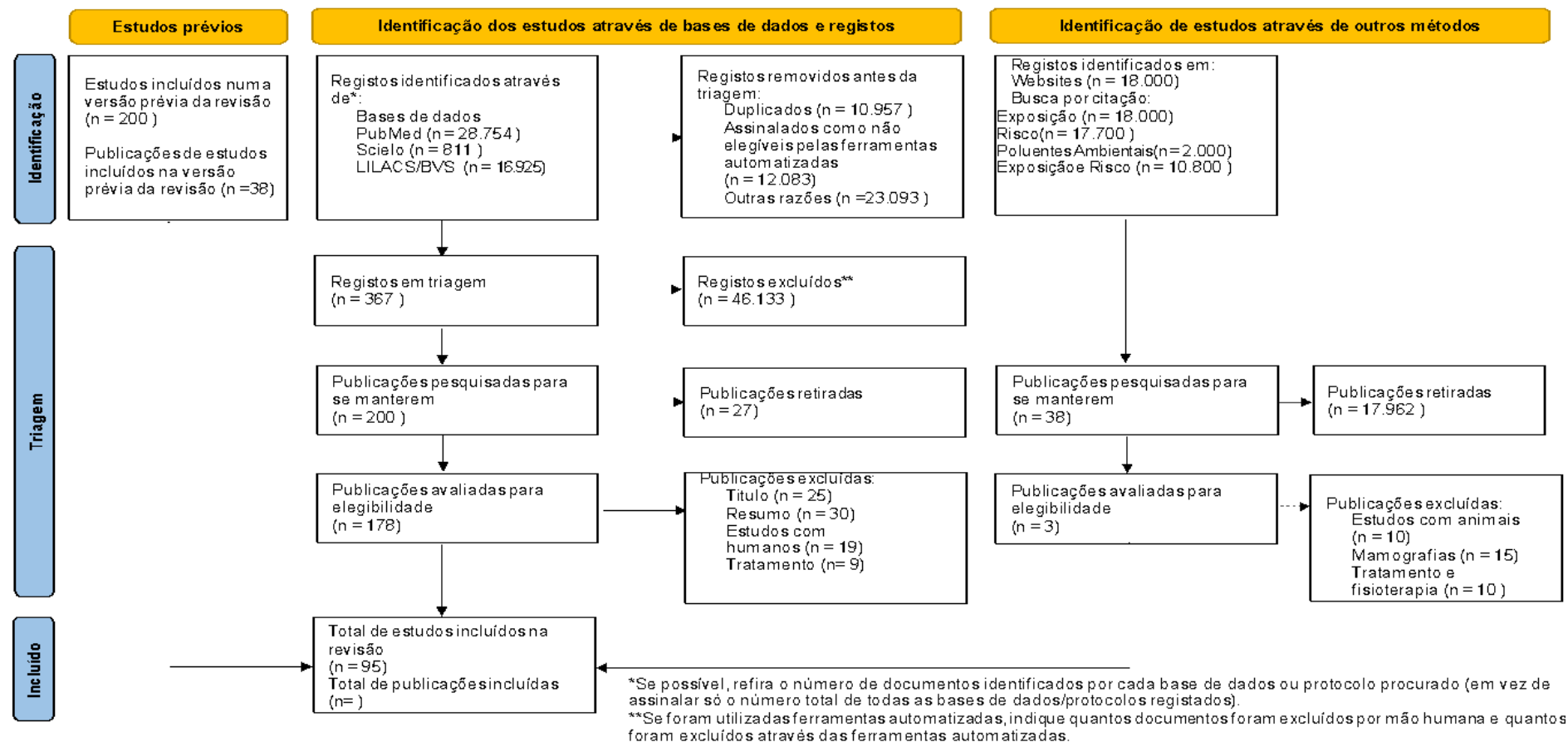
ZANOTTO, A. F. et al. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 26, n. 4, e20220083, 2023.

ZHOU, Z. et al. Genetic proxies for LDL cholesterol lowering and risk of Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *BMJ*, v. 364, p. k5125, 2019.

APÊNDICE

Apêndice 01 – Fluxograma Prisma

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que induam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luis Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal

de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Apêndice 02 – Avaliação Dos Artigos Pela Escala Newcastle-Ottawa (Nos)

Referência (Título Abreviado)	Tipo de Estudo	Seleção (4★)	Comparabilidade (2★)	Desfechos (3★)	Total (★/9)
Acesso a medicamentos Alzheimer – SUS (2016)	Transversal	★★★★	★	★★	7
Anticolinérgicos e declínio cognitivo – MAPT (2019)	Coorte	★★★★	★★	★★★	9
Endotoxemia e dieta rica em gordura (2019)	Revisão narrativa	★★	★	★★	5
Desenvolvimento de instrumento de risco global (2013)	Metodológico	★★★★	★★	★★★	9
Classe social e risco de demência (2022)	Revisão sistemática e meta-análise	★★★★	★★	★★★	9
Declínio duplo cognição/marcha e demência (2022)	Coorte	★★★★	★★	★★★	9
Opioides e risco de demência (2015)	Coorte	★★★★	★★	★★★	9
Plasma Amyloid-β42/40 e declínio cognitivo (2020)	Coorte	★★★★	★★	★★★	9
Use of Antihypertensives, Blood Pressure, and Estimated Risk of Dementia in Late Life (2023)	Meta-análise de dados individuais	★★★★	★★	★★★	9
Role of neurotoxins in the pathogenesis of Alzheimer's disease (2021)	Revisão	★★	★	★	4
Ambient Air Pollution, Noise, and Late-Life Cognitive Decline and Dementia Risk (2019)	Revisão	★★	★	★	4
A Lifecourse Perspective on Female Sex-Specific Risk Factors for Later Life Cognition (2021)	Revisão	★★	★	★	4
Hormonal	Coorte	★★★★	★★	★★★	9

treatment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease (2008)	prospectivo				
Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline (2019)	Ensaio clínico randomizado	★★★★★	★★	★★★	9
Blood pressure and Alzheimer's disease: A review of meta-analysis (2023)	Revisão sistemática e meta-análise	★★★★★	★★	★★★	9
Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease (2022)	Ensaio clínico randomizado	★★★★★	★★	★★★	9
A multi-center, randomized, double blind placebo-controlled trial of estrogens to prevent Alzheimer's disease and loss of memory in women (2008)	Ensaio clínico randomizado	★★★★★	★★	★★★	9
Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for Alzheimer's disease (2011)	Ensaio clínico randomizado	★★★★★	★★	★★★	9
A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment (2014)	Estudo prospectivo de coorte	★★★★★	★★	★★★	9

Environmental exposures and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease: The potential role of BACE1 as a critical neurotoxic target (2021)	Revisão sistemática	★★★★	★★	★★★	8
Perception of cognitive deficits and behavior disorders in patients with Alzheimer's disease (2000)	Estudo transversal	★★★★★	★	★	6
Proton spectroscopy in Alzheimer's disease and cognitive impairment not dementia: a community study (2005)	Estudo transversal	★★★★★	★★	★★	8
Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil—An ecological study (2023)	Estudo ecológico	★★★★★	★★	★★	8
Environmental exposures and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease: The potential role of BACE1 as a critical neurotoxic target (2021)	Revisão sistemática	★★★★	★★	★★★	8
Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report (2002)	Estudo longitudinal	★★★★★	★	★★	7
Apolipoprotein E polymorphism in first-degree relatives of patients with familial or sporadic Alzheimer's disease (2007)	Estudo transversal	★★★★★	★★	★★	8

Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer (2023)	Revisão narrativa	★★★★	★★	★★	8
Assessment of Plasma Amyloid- β 42/40 and Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Adults (2020)	Estudo de coorte prospectivo	★★★★	★★	★★	8
Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis (2020)	Revisão sistemática e meta-análise	★★★★	★★	★★	8
Association of Dual Decline in Cognition and Gait Speed With Risk of Dementia in Older Adults (2022)	Estudo de coorte prospectivo	★★★★	★★	★★	8
Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis (2020)	Revisão sistemática e meta-análise	★★★★	★★	★★	8
Blood pressure and Alzheimer's disease: A review of meta-analysis (2023)	Revisão sistemática e meta-análise	N/A	N/A	N/A	N/A
Brain imaging and cognitive predictors of stroke and Alzheimer disease in the Framingham Heart Study (2014)	Estudo de coorte prospectivo	★★★★	★★	★★	8
Clinical and autonomic profile of patients with Alzheimer's disease and mixed dementia patients (2013)	Estudo transversal	★★★	★	★★	6

Heterogeneidade cognitiva na doença de Alzheimer (2001)	Estudo transversal	★★★★	★	★★	6
Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report (2002)	Ensaio clínico aberto	★★★★★	★★	★★	8
Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review (2017)	Revisão sistemática	★★★★★	★★	★★	8
Development of a new method for assessing global risk of Alzheimer's disease for use in population health approaches to prevention (2012)	Estudo metodológico	★★★★★	★★	★★	8
Differences in regional brain metabolism associated with specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD (2011)	Ensaio clínico randomizado	★★★★★	★★	★★	8
Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17β-estradiol versus conjugated equine estrogens (2011)	Estudo transversal	★★★★★	★★	★★	8
Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease: a prospective controlled study (1996)	Estudo controlado prospectivo	★★★★★	★★	★★	8
Effects of	Ensaio clínico	★★★★★	★★	★★	8

galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study) (2014)	randomizado				
Environmental exposures and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease: The potential role of BACE1 as a critical neurotoxic target (2021)	Revisão narrativa	★★★★	★★	★★	8
Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials (2020)	Revisão sistemática e meta-análise	★★★★	★★	★★	8
Extracellular vesicles in Alzheimer's disease (2023)	Revisão narrativa	★★★★	★★	★★	8
Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil—An ecological study (2023)	Estudo ecológico	★★★	★★	★★	7
Hormonal treatment, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease (2008)	Revisão narrativa	N/A	N/A	N/A	N/A
Randomized placebo-controlled trial of the effects of	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e	★★★★	★★	★★★	9

aspirin on dementia and cognitive decline. Neurology. (2020)	controlado por placebo				
Blood pressure and Alzheimer's disease: A review of meta-analysis. Front Neurol. (2023)	Meta-meta-análise de estudos longitudinais e transversais	★★★★★	★★	★★★	9
Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease (2021)	Estudo de coorte prospectivo	★★★★★	★★	★★★	9
Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease. A prospective controlled study (1996)	Estudo prospectivo controlado	★★★★★	★★	★★★	9
A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of estrogens to prevent Alzheimer's disease and loss of memory in women: Design and baseline characteristics. Clinical Trials. (2008)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	★★★★★	★★	★★★	9
Nicastrin, a key regulator of presenilin function, is expressed constitutively in human neural cell lines. Neuropathology. (2001)	Estudo laboratorial in vitro	★★★★★	★★	★★★	9
Differences in regional brain metabolism associated with	Estudo prospectivo controlado	★★★★★	★★	★★★	9

specific formulations of hormone therapy in postmenopausal women at risk for AD. (2011)					
A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. (2014)	Estudo prospectivo baseado na população	★★★★★	★★	★★★	9
Exposição a Curto-Prazo a Material Particulado e Admissões Hospitalares em Urgência Por Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson. Os impactos da poluição atmosférica dentro dos limites legais – Uma Avaliação de Lisboa, Portugal.	Estudo ecológico prospectivo	★★★★★	★★	★★★	9
Impact of genetic predisposition to late-onset neurodegenerative diseases on early life outcomes and brain structure	Estudo Observacional Longitudinal (Coorte)	★★★★★	★★	★★★	9
Alzheimer's Disease Mortality Rate: Correlation with Socio-Economic and Environmental Factors	Estudo transversal/ Ecológico	★★	★	★★	5
Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline	Ensaio Clínico Randomizado	★★★★★	★★	★★★	9
A mente molecularizada e a busca da demência incipiente. (2005)	Ensaio Clínico Randomizado	★★★★★	★★	★★★	9

Acousto-optic stimuli to promote coherent 40-Hz frequency entrainment effect. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado	★★★★	★★	★★★	9
Alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer. (2008)	Revisão sistemática de literatura	★★★★	★★	★★★	9
Alzheimer's disease: an epidemiological analysis over the number of hospitalizations and deaths in Brazil. (2023)	estudo analítico, observacional e longitudinal retrospectivo	★★★★	★★	★★★	9
Alzheimer's disease and its relationship with the microbiota-gut-brain axis. (2023)	Revisão Narrativa	★★★★	★★	★★★	9
Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease in São Paulo – Brazil. (1997)	Estudo de Caso-Controlado	★★★★	★★	★★★	9
Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. (2004)	Revisão Narrativa	★★★★	★★	★★★	9
Behavioral or neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: from psychopathology to pharmacological management. (2024)	Revisão Narrativa	★★★★	★★	★★★	9
Characteristics of falls in mild and moderate Alzheimer's disease. (2009)	estudo observacional transversal	★★★	★★	★★★	8
Common symptoms of Alzheimer's dementia that are easily recognizable by families. (2021)	Estudo Observacional Descritivo	★★★★	★★	★★★	9
Contribution of education, occupation and	Revisão Narrativa	★★★	★	★★	6

cognitively stimulating activities to the formation of cognitive reserve. (2008)					
Do you look for information about dementia? (2021)	Estudo Observacional Transversal	★★★★	★★	★★★	9
Doença de Alzheimer (1999)	Revisão Narrativa	★★	★	★★	5
Doença de Alzheimer de início precoce (2021)	Revisão Narrativa	★★	★	★★	5
Does prevention for Alzheimer's disease exist? (2009)	Revisão Narrativa	★★	★	★★	5
Effect of multimodal exercise training on physical fitness indices, cognitive status, and depressive symptoms in Alzheimer's disease. (2023)	Ensaio clínico randomizado	★★★★	★★	★★★	9
How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease (2019)	Revisão Narrativa	★★★	★	★★	6
Is MTHFR polymorphism a risk factor for Alzheimer's disease like APOE? (2024)	Revisão Narrativa	★★	★	★★	5
Nicastrin guards Alzheimer's gate. (2016)	Estudo observacional transversal	★★	★	★	4
Tau, APP, NCT and BACE1 in lymphocytes through cognitively normal ageing and neuropathology. (2013)	Estudo observacional transversal	★★★	★★	★★★	8
The past, present and future of Alzheimer's	Revisão histórica	★★★	★★	★★★	8

disease – part 1: the past. (2024)					
World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. (2015)	Relatório de revisão sistemática	★★★	★★	★★★	8