

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



NATHÁLIA DA SILVA ALVES

**ANÁLISE MOLECULAR DOS GENES *ANKK1*, *BIN1* E *DAT1* RELACIONADOS À
DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO**

DUQUE DE CAXIAS

2025

NATHÁLIA DA SILVA ALVES

**ANÁLISE MOLECULAR DOS GENES *ANKK1*, *BIN1* E *DAT1* RELACIONADOS À
DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES DO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG BIOTRANS) como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Ciências Biomédicas.

Orientadores: Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Profa. Dra. Tamara Silva

DUQUE DE CAXIAS

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

A474a Alves, Nathália da Silva.

Análise molecular dos genes ANKK1, BIN1 e DAT1 relacionados à doença de Alzheimer em uma amostra de pacientes do Estado do Rio de Janeiro / Nathália da Silva Alves. – Duque de Caxias, Rio de Janeiro, 2025. 112 f.

Orientador: Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo.
Orientadora: Profa. Dra. Tamara Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciência da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, Rio de Janeiro, 2025.

1. Biomarcadores. 2. Doença de Alzheimer. 3. Neurodegeneração. 4. Polimorfismos. I. Cardozo, Sergian Vianna. II. Silva, Tamara. III Título. IV. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”.

CDD: 610

Rodrigo de Oliveira Brainer CRB-7: 6814

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 13:00 horas, do dia 26 de março de 2025, o Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional, realizou sessão de Defesa da Dissertação versando sobre o projeto intitulado "ANÁLISE MOLECULAR DOS GENES ANKK1, BIN1 e DAT1 RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES DO RIO DE JANEIRO", de autoria de Nathália da Silva Alves, aluna do Mestrado Acadêmico, sob orientação do Professor Sergian Vianna Cardozo e da Professora Tamara Silva. A sessão foi aberta pelo Prof. Victor Talarico Leal Vieira, presidente da Comissão, que nos termos regimentais convocou os demais Membros da Comissão Examinadora: Profa. Gabriella Medeiros de Abreu e Prof. Mário Campos Junior. Em seguida, passou à palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Após a apresentação, a candidata foi arguida pelos examinadores e suas respostas foram consideradas satisfatórias.

O presidente declarou a mestranda Nathália da Silva Alves APROVADA, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biomédicas, de acordo como o Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional do convênio tripartite entre UNIGRANRIO, INMETRO e UERJ. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão, em que foi lavrada a presente ata, que será assinada pelos Membros da Comissão Examinadora.

Duque de Caxias, 26 de março de 2025.

Prof. Dr. Victor Talarico Leal Vieira
Universidade do Grande Rio - UNIGRANRIO
Presidente da banca

Profa. Dra. Gabriella Medeiros de Abreu
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Dr. Mário Campos Junior
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ/IOC

Prof. Dr. Sergian Vianna Cardozo
Coordenador Geral
Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional - BIOTRANS

À minha amada avó Ione, que a demência levou suas lembranças, mas jamais apagou o amor que deixou em meu coração. Seu afeto continua a brilhar em minha vida, como as estrelas eternas que iluminam o céu.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por ser minha luz e fortaleza em todos os momentos dessa jornada. Agradeço também à Nossa Senhora de Fátima, Santa Rita de Cássia e São Bento, cujas intercessões me sustentaram nos momentos mais desafiadores, renovando minha fé e esperança.

Aos meus orientadores, expresso minha sincera gratidão pela orientação, paciência e confiança depositadas em meu trabalho. Agradeço pela generosidade no compartilhamento de conhecimentos e pela sabedoria com a qual me guiaram em cada etapa deste processo, contribuindo de maneira fundamental para minha evolução acadêmica e profissional.

Aos meus pais, sou eternamente grata pelo apoio incondicional, pela confiança e pelo amor que sempre me proporcionaram. Cada conquista que alcancei foi possível graças à dedicação, aos ensinamentos e à segurança que sempre me ofereceram. Sem o apoio de vocês, minha trajetória não teria sido a mesma, e por isso, sou profundamente grata por tudo o que fizeram por mim.

Ao meu noivo, expresso minha profunda gratidão pela parceria constante, paciência, compreensão e, principalmente, pelo amor que sempre me fortaleceu. Sua presença foi essencial em todos os momentos, oferecendo não apenas apoio emocional, mas também a motivação necessária para seguir em frente com confiança.

Aos meus avós, minha gratidão por serem exemplos de força, sabedoria e amor. Seus ensinamentos, gestos de carinho e dedicação formaram a base de quem sou. Os valores que compartilharam comigo são um legado que carrego com muito orgulho e gratidão.

Às minhas madrinhas, agradeço pelo apoio constante, pela orientação generosa e pela presença firme em minha jornada. As palavras de incentivo e a sabedoria de vocês foram essenciais não apenas nos momentos de celebração, mas também durante os desafios que enfrentei.

Aos meus amigos e colegas de laboratório, sou imensamente grata pela convivência diária, pelas trocas de conhecimento, pelo aprendizado mútuo e pelo apoio nos momentos de dificuldade. Cada um de vocês contribuiu de maneira

significativa para meu crescimento profissional e pessoal, tornando essa experiência ainda mais enriquecedora.

A todos que de alguma forma estiveram presentes, meu sincero e profundo agradecimento. Cada um teve um papel essencial nesta trajetória, e sou grata por poder contar com pessoas tão especiais ao meu redor.

"Investigar a mente humana é explorar um universo de complexidade infinita, onde cada descoberta revela novas camadas do desconhecido."

(Nathália Alves)

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa de crescente prevalência, impulsionada pelo envelhecimento populacional, e configura-se como um desafio significativo para a saúde pública mundial. Estima-se que 46,8 milhões de pessoas sejam afetadas pela DA, com projeções indicando um aumento exponencial até 2050. A patogênese da doença é caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas, especialmente a memória. A DA pode ser classificada em início precoce (DAIP) e início tardio (DAIT), sendo a DAIP frequentemente associada a variantes nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*. Outros genes, como *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1*, têm sido estudados por sua possível influência na susceptibilidade e progressão da doença, dada sua participação em vias metabólicas e neurobiológicas específicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre as variantes genéticas *ANKK1* rs1800497, *BIN1* rs744373 e *DAT1* rs2652511 com a DA, além de investigar sua possível associação com a progressão dessa demência. A amostra foi composta por 246 indivíduos, sendo 189 alocados no Grupo Controle e 57 no Grupo de Pacientes, com idades superiores ou iguais a 55 anos. Estes participantes foram acompanhados na Unidade Básica de Saúde de Campos Elísios, localizada no município de Duque de Caxias, e no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A caracterização sociodemográfica revelou predominância do sexo feminino e diferenças significativas na escolaridade ($p < 0,001$). A avaliação clínica, realizada por meio do *Clinical Dementia Rating* (CDR), indicou maior prevalência do score 0,5, sugerindo que a maioria dos participantes estava em estágios iniciais de comprometimento cognitivo. A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por PCR em tempo real, utilizando ensaios TaqMan®. A análise dos dados revelou desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg para o polimorfismo *ANKK1* rs1800497 nos pacientes ($\chi^2 = 4,218$; $p = 0,045$), com maior frequência do genótipo GG nos casos (63%) em comparação com os controles (45%) ($p = 0,015$). Os polimorfismos *BIN1* rs744373 e *DAT1* rs2652511 não demonstraram associação significativa com a DA. Os resultados sugerem uma possível associação do polimorfismo *ANKK1* rs1800497 com a DA, enquanto *BIN1* rs744373 e *DAT1* rs2652511 não apresentaram impacto relevante na doença. Estudos adicionais com amostras maiores são necessários para elucidar de forma mais aprofundada o papel desses polimorfismos na patogênese da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Neurodegeneração. Polimorfismos. Biomarcadores.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative condition of increasing prevalence, driven by an ageing population, and presents a significant challenge for global public health. It is estimated that 46.8 million people are affected by AD, with projections indicating an exponential rise by 2050. The pathogenesis of the disease is characterised by a progressive decline in cognitive functions, particularly memory. AD can be classified into early-onset AD (EOAD) and late-onset AD (LOAD), with EOAD often associated with variants in the *APP*, *PSEN1*, and *PSEN2* genes. Other genes, such as *ANKK1*, *BIN1*, and *DAT1*, have been studied for their potential influence on susceptibility and disease progression, given their involvement in specific metabolic and neurobiological pathways. The aim of this study was to assess the association between the genetic variants *ANKK1* rs1800497, *BIN1* rs744373, and *DAT1* rs2652511 with AD, as well as to investigate their possible association with dementia progression. The sample consisted of 246 individuals, with 189 in the Control Group and 57 in the Patient Group, all aged 55 years or older. These participants were followed up at the Basic Health Unit in Campos Elíseos, located in the municipality of Duque de Caxias, and at the Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Sociodemographic characterisation revealed a predominance of females and significant differences in educational levels ($p < 0.001$). Clinical assessment, conducted using the Clinical Dementia Rating (CDR), indicated a higher prevalence of score 0.5, suggesting that most participants were in the early stages of cognitive impairment. Genotyping of the polymorphisms was performed by real-time PCR using TaqMan® assays. Data analysis revealed a deviation from Hardy-Weinberg equilibrium for the *ANKK1* rs1800497 polymorphism in patients ($\chi^2 = 4.218$; $p = 0.045$), with a higher frequency of the GG genotype in cases (63%) compared to controls (45%) ($p = 0.015$). The *BIN1* rs744373 and *DAT1* rs2652511 polymorphisms did not show a significant association with AD. The results suggest a potential association of the *ANKK1* rs1800497 polymorphism with AD, while *BIN1* rs744373 and *DAT1* rs2652511 did not have a relevant impact on the disease. Further studies with larger samples are needed to more thoroughly elucidate the role of these polymorphisms in the pathogenesis of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease. Neurodegeneration. Polymorphisms. Biomarkers.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolução da distribuição etária da população brasileira por sexo: Censos de 2010 e 2022	2
Figura 2. Proporção da população residente no Brasil por grupos etários (1980-2022)	3
Figura 3. Processamento da proteína precursora beta-amiloide (APP)	5
Figura 4. Despolimerização dos microtúbulos e hiperfosforilação da proteína Tau	6
Figura 5. Anatomia patológica da Doença de Alzheimer	7
Figura 6. Ressonância magnética em corte coronal - estruturas anatômicas do lobo temporal normal	8
Figura 7. Atrofia do lobo temporal em paciente com comprometimento de memória	8
Figura 8. Atrofia frontotemporal em paciente com declínio neurológico progressivo	9
Figura 9. Estrutura das isoformas de APOE	14
Figura 10. Transferência de lipídios entre neurônios e astrócitos facilitada pela APOE	16
Figura 11. Disfunção na via de sinalização do <i>BIN1</i> associada a taupatias	24
Figura 12. Mecanismo de sinalização do receptor D2 de dopamina e seus efeitos metabólicos	26
Figura 13. Mecanismo de funcionamento do gene <i>Transportador de Dopamina 1 (DAT1)</i>	29
Figura 14. Delineamento experimental	32
Figura 15. Gráfico de discriminação alélica <i>ANKK1</i>	39
Figura 16. Gráfico de discriminação alélica <i>BIN1</i>	40

Figura 17. Gráfico de discriminação alélica *DAT1* 41

ÍNDICES DE QUADROS

Quadro 1. Classificação do <i>Clinical Dementia Rating</i> (CDR) e os impactos funcionais associados a cada estágio da doença	34
Quadro 2. Desenho das sondas para genotipagem utilizadas na análise molecular	38

INDÍCE DE TABELAS

Tabela 1. Genes envolvidos na etiopatogenia da Doença de Alzheimer	13
Tabela 2. Descrição das variáveis quantitativas para pacientes e controles	43
Tabela 3. Análise descritiva do CDR para os grupos paciente e controle	44
Tabela 4. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs1800497 do gene <i>ANKK1</i> relacionado à doença de Alzheimer	45
Tabela 5. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs744373 do gene <i>BIN1</i> relacionado à doença de Alzheimer	46
Tabela 6. Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs2652511 do gene <i>DAT1</i> relacionado à doença de Alzheimer	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 A Doença de Alzheimer	1
1.2 Epidemiologia da DA	1
1.3 Etiologia da DA	4
1.4 Anatomia Patológica DA.....	6
1.5 Diagnóstico da DA.....	10
1.6 Formas da DA: precoce e tardia	11
1.7 Bases genéticas da DA	12
1.7.1 Genes envolvidos na forma tardia	13
1.7.2 Genes envolvidos na forma precoce	17
1.8 Fatores ambientais	19
1.8.1 Poluição ambiental	19
1.8.2 Estilo de vida e dieta.....	20
1.8.3 Educação e estímulo cognitivo	20
1.8.4 Exposição a metais pesados	20
1.8.5 Infecções e inflamações crônicas	21
1.8.6 Exposição a pesticidas	21
1.8.7 Tabagismo e consumo de álcool	21
1.8.8 Estresse e distúrbio do sono	22
1.9 Epigenética na DA.....	22
1.10 <i>Integrador de ponte 1 (BIN1)</i>	23
1.11 <i>Repetição de anquirina e domínio contendo quinase 1 (ANKK1)</i>	25
1.12 <i>Transportador de dopamina 1 (DAT1)</i>	27
2. JUSTIFICATIVA	30
3. OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos	32
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
4.1 Amostras.....	33
4.2 Avaliação clínica	33
4.3 Coleta de sangue.....	35
4.4 Extração do DNA genômico.....	36

4.5	PCR em tempo real (qPCR):	36
4.6	Análise estatística.....	42
5.	RESULTADOS	42
5.1	Caracterização sociodemográfica da amostra.....	42
5.2	Análise genética	44
5.2.1	Gene <i>ANKK1</i>	44
5.2.2	Gene <i>BIN1</i>	45
5.2.3	Gene <i>DAT1</i>	46
6.	DISCUSSÃO	48
6.1	Caracterização sociodemográfica das amostras	48
6.2	Análise genética	51
6.2.1	Gene <i>ANKK1</i>	51
6.2.2	Gene <i>BIN1</i>	53
6.2.3	Gene <i>DAT1</i>	56
7.	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	ANEXOS.....	86
	ANEXO A	86
	ANEXO B	95
	ANEXO C	96

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia resultante de uma neurodegeneração cerebral progressiva, sendo a principal forma de demência registrada. A DA é caracterizada pelo acúmulo de placas de proteína beta-amilóide (A β) e emaranhados neurofibrilares compostos de proteína Tau no tecido cerebral. O surgimento destes agregados leva a um declínio gradual das funções cognitivas, como memória, raciocínio e comportamento (BEKRIS *et al.*, 2010). Essa condição afeta principalmente pessoas idosas, embora casos raros também possam ocorrer em pessoas mais jovens (THAKUR *et al.*, 2018).

À medida que a DA avança, os indivíduos frequentemente enfrentam uma gama de sinais e sintomas que comprometem significativamente sua vida cotidiana e seu bem-estar geral. No estágio inicial, são comuns lapsos leves de memória e dificuldades na recuperação de palavras (BEKRIS *et al.*, 2010). No entanto, à medida que a DA avança, estes sintomas pioram e incluem grave perda de memória, confusão, desorientação e alterações na personalidade e no comportamento. As causas subjacentes da DA não envolvem apenas o acúmulo de placas de beta amilóide (A β) e emaranhados de proteínas Tau, mas também inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção sináptica (JU; TAM, 2022). Apesar de extensas pesquisas, a causa exata dessa patologia ainda não é completamente elucidada, e os tratamentos atuais concentram-se principalmente no controle dos sintomas, em vez de interromper ou reverter a progressão da doença. O diagnóstico e a intervenção imediatos são cruciais, pois podem ajudar a controlar eficazmente os sintomas e melhorar a qualidade de vida tanto dos pacientes como dos cuidadores (LANCTÔT *et al.*, 2020).

1.2 Epidemiologia da DA

O cenário demográfico do Brasil passa por mudanças notáveis, conforme indicam dados fornecidos pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) em 2022. Em 1980, apenas 4,0% da população tinha 65 anos ou mais. Em 2022, esse

número subiu para 10,9%, marcando o maior percentual já registrado no Censo Demográfico. Este aumento significativo é acompanhado por uma mudança igualmente marcante no extremo oposto do espectro etário: a percentagem de crianças com idade igual ou inferior a 14 anos caiu de 38,2% em 1980 para 19,8% em 2022 (Figura 1). Estas mudanças sublinham o envelhecimento da população, no qual a proporção de indivíduos mais jovens diminuiu em comparação com o aumento da população idosa. Os dados do Censo Demográfico 2022 mostram que o número de indivíduos com 65 anos ou mais atingiu 22.169.101, refletindo um aumento de 57,4% desde 2010 (Figura 2) (IBGE, 2022).

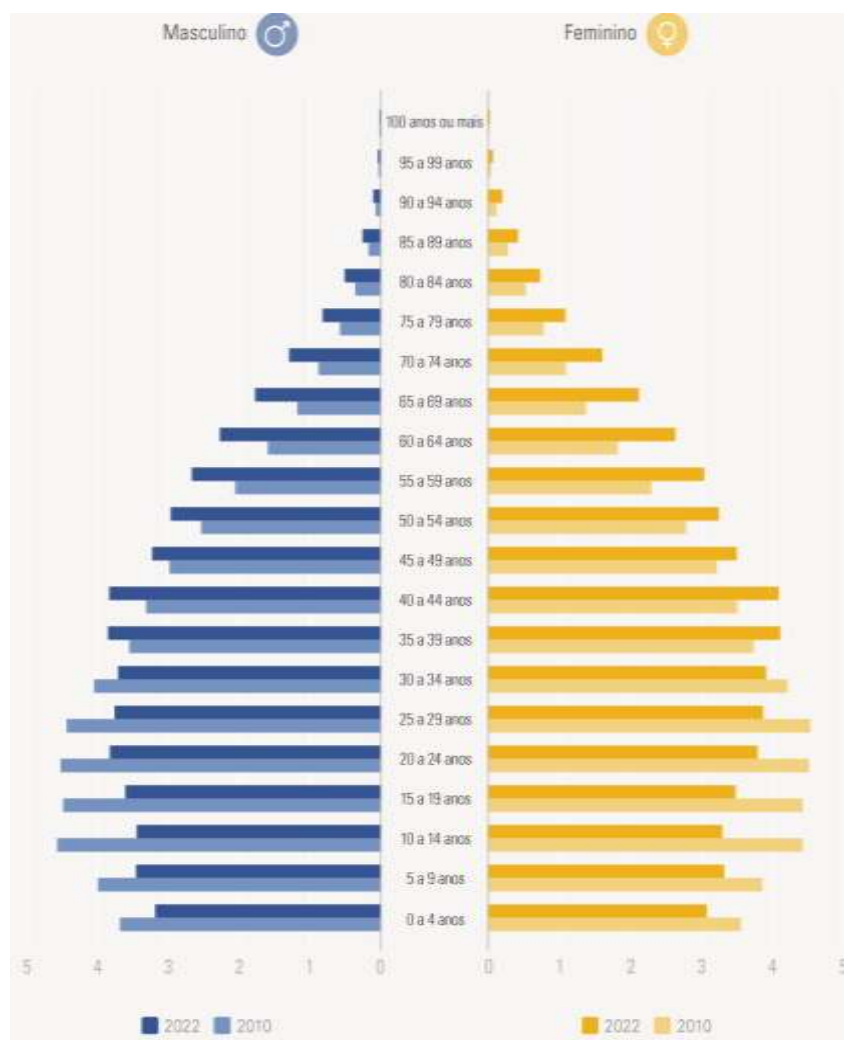


Figura 1. Evolução da Distribuição Etária da População Brasileira por Sexo: Censos 2010 e 2022.

O gráfico mostra a distribuição percentual da população brasileira de acordo com idade e sexo, comparando os dados dos censos demográficos de 2010 e 2022. No eixo vertical, estão listadas as faixas etárias, variando de "0 a 4 anos" até "100 anos ou mais". A população masculina é representada à esquerda com barras azuis (com diferentes tonalidades para 2010 e 2022), enquanto a população

feminina está à direita com barras amarelas (também com tonalidades diferentes para 2010 e 2022). Cada barra mostra a porcentagem da população total em cada faixa etária. Fonte: IBGE, 2022.

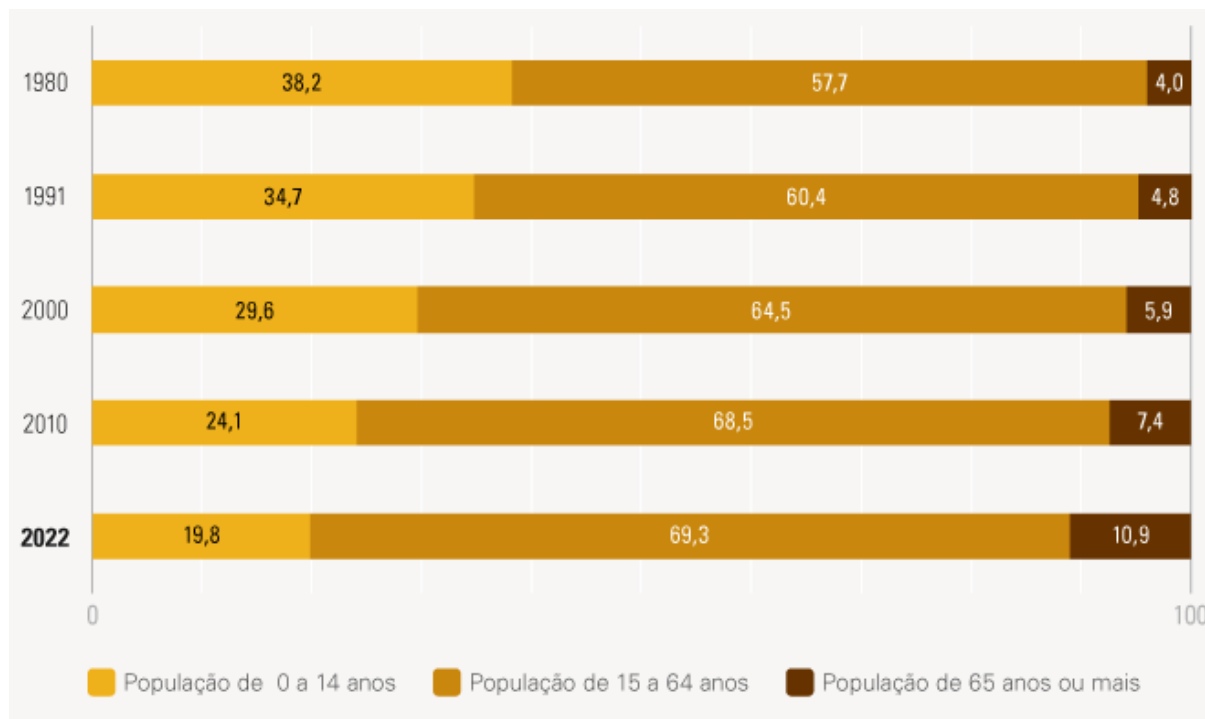


Figura 2. Proporção da População Residente no Brasil por Grupos Etários (1980-2022). O gráfico mostra a proporção da população residente no Brasil em diferentes grupos etários entre 1980 e 2022. Observa-se uma redução contínua na população de 0 a 14 anos (de 38,2% em 1980 para 19,8% em 2022) e um aumento na população de 65 anos ou mais (de 4,0% em 1980 para 10,9% em 2022). A população de 15 a 64 anos também cresceu, mas em menor proporção (de 57,7% em 1980 para 69,3% em 2022). Fonte: IBGE, 2022.

A DA não é apenas uma preocupação localizada, ou seja, de alguns países ou continentes; mas sim um desafio global para a saúde pública. Com o envelhecimento da população em muitas partes do mundo, a prevalência dessa condição neurodegenerativa vem aumentando significativamente (LI *et al.*, 2022). Em 2018, a organização *World Alzheimer Report* apontou que naquele ano cerca de 50 milhões de pessoas apresentavam demência no mundo. Um dado alarmante é que a cada três segundos um novo relato de demência é registrado, estimando-se que em 2035 o mundo terá 81 milhões de casos, e em 2050 alcançará mais de 152 milhões de pessoas (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2018). O rápido e contínuo processo de envelhecimento da população leva a um crescimento ininterrupto dos gastos com medicamentos e tratamentos que combatem a DA no Brasil (ESCORSIM, 2021; FREITAS *et al.*, 2023).

No Brasil, ainda não é claro o impacto econômico causado pela DA, pois o tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não possui dados específicos para esta doença, abordando apenas demência de forma genérica. Entretanto, todo o mundo vem sofrendo com o aumento progressivo do custo da doença e países como o Reino Unido, Canadá, Austrália e EUA têm gastos estimados de £18 bilhões, U\$15 bilhões, U\$6,6 milhões e U\$172 bilhões, respectivamente (WIMO; PRINCE, 2010; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019).

1.3 Etiologia da DA

A DA é caracterizada pela formação de agregados de proteínas beta-amilóide, formando as placas amilóides localizadas especialmente fora do neurônio. Além disso, nesta doença também ocorre a agregação de proteínas Tau hiperfosforiladas dentro dos neurônios, gerando os emaranhados neurofibrilares.

O processamento da proteína precursora beta-amilóide (APP) (Figura 3) envolve uma via complexa que é influenciada por vários fatores, resultando em múltiplos produtos proteolíticos. Existem duas vias principais através das quais pode ocorrer a clivagem da APP: a via não amilóide e a via amilóide (HAASS; SELKOE, 2018). Na via não amilóide, a APP é clivada pela α -secretase, que libera fragmentos solúveis, conhecidos como sAPP α . Esses fragmentos estão associados a processos neuroprotetores e à modulação da plasticidade sináptica. Por outro lado, na via amilóide, a APP é clivada primeiro pela β -secretase (BACE1) e depois pela γ -secretase, que gera peptídeos β -amilóides (A β). Entre estes, o A β 42 é propenso à agregação, levando à formação de placas amilóides e alterações neuropatológicas características da doença de Alzheimer (DA). Além disso, a clivagem da APP pela γ -secretase produz o domínio intracelular da APP (AICD), que pode modular a expressão gênica e a sinalização intracelular (SAITO *et al.*, 2011; MÜLLER; DELLER; KORTE, 2017; SUN *et al.*, 2017).

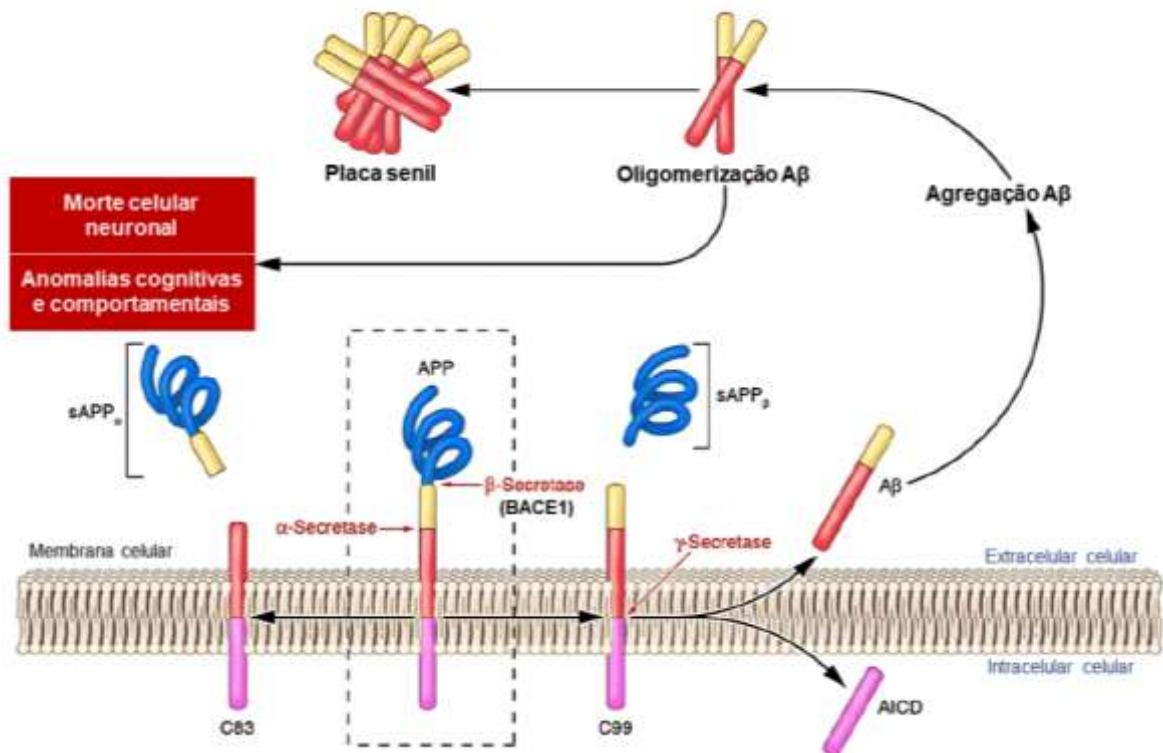


Figura 3. Processamento da Proteína Precursora Beta-Amilóide (APP). A proteína precursora beta-amilóide (APP) é clivada pela α -secretase ou pela β -secretase. Quando clivada pela α -secretase, gera fragmentos solúveis (sAPP α), que não são tóxicos. Quando clivada pela β -secretase, gera fragmentos solúveis diferentes (sAPP β), levando à produção de beta-amilóide, que pode se agregar em placas, levando a problemas neurodegenerativos. Fonte: Adaptado de GANDY *et al.*, 2005.

Segundo a literatura, a agregação do peptídeo A β 1-42 leva à formação de placas senis que, por sua vez, podem acelerar a agregação da Tau e a formação de emaranhados neurofibrilares (WANG; MANDELKOW, 2016). Além disso, a disfunção da via de processamento da proteína Tau (Figura 4), emerge como um fator crítico na degeneração neuronal característica da DA. Quando a proteína Tau sofre hiperfosforilação anormal, sua capacidade de interagir e estabilizar as tubulinas, componentes essenciais do citoesqueleto celular, é comprometida. Essa diminuição na afinidade com as tubulinas leva à desagregação do citoesqueleto, resultando na interrupção do tráfego axonal e, por fim, na morte neuronal (DUJARDIN *et al.*, 2014; IQBAL; LIU; GONG, 2016).

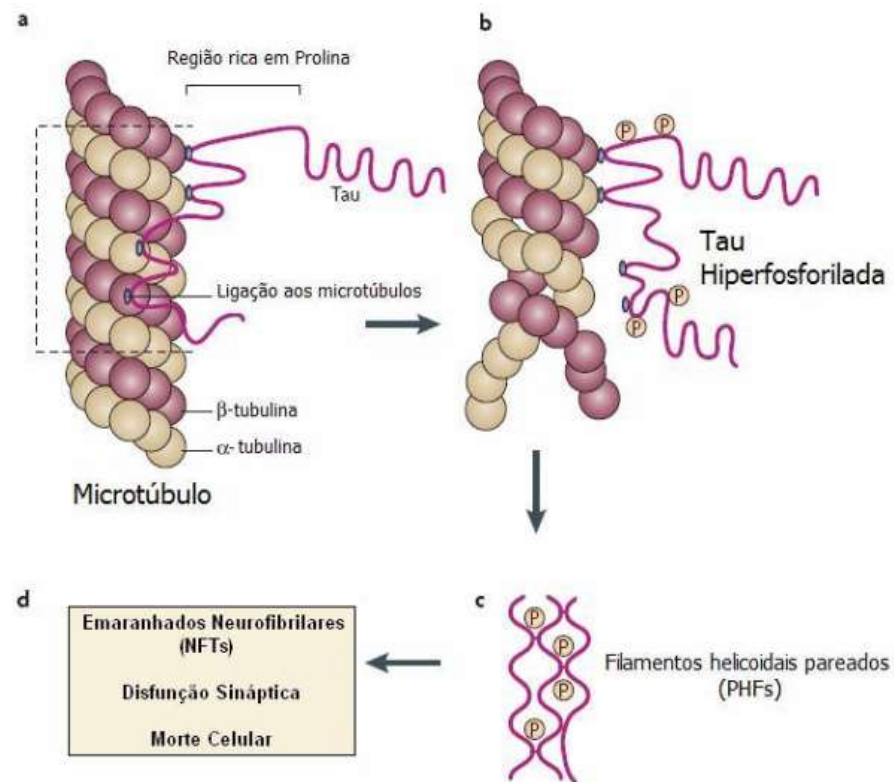


Figura 4. Despolimerização de microtúbulos e hiperfosforilação da proteína Tau. A proteína Tau (MAPT) desempenha várias funções essenciais para o funcionamento normal das células nervosas. **a**) Os microtúbulos que fornecem suporte aos neurônios são estabilizados pela proteína Tau. **b**) Os microtúbulos podem tornar-se instáveis quando fosforilados em locais de serina/treonina. **c**) Quando a proteína Tau é hiperfosforilada, ela se separa dos microtúbulos e forma filamentos helicoidais pareados (PHFs). **d**) A formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs), que são agregados insolúveis, pode contribuir para a disfunção sináptica e morte neuronal, como observado na doença de Alzheimer. Fonte: Adaptado de MAZANETZ; FISCHER, 2007.

1.4 Anatomia Patológica DA

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por alterações neuropatológicas progressivas que comprometem a integridade estrutural e funcional do cérebro (DETURE; DICKSON, 2019). Essas alterações incluem a deposição extracelular de placas senis, compostas principalmente por β -amiloide ($A\beta$), e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau (PINTO *et al.*, 2025). Além dessas lesões histopatológicas fundamentais, a doença é marcada por degeneração neuronal, perda sináptica, atrofia cortical, processos inflamatórios e alterações vasculares, contribuindo para o declínio progressivo das funções cognitivas e neurológicas (Figura 5).

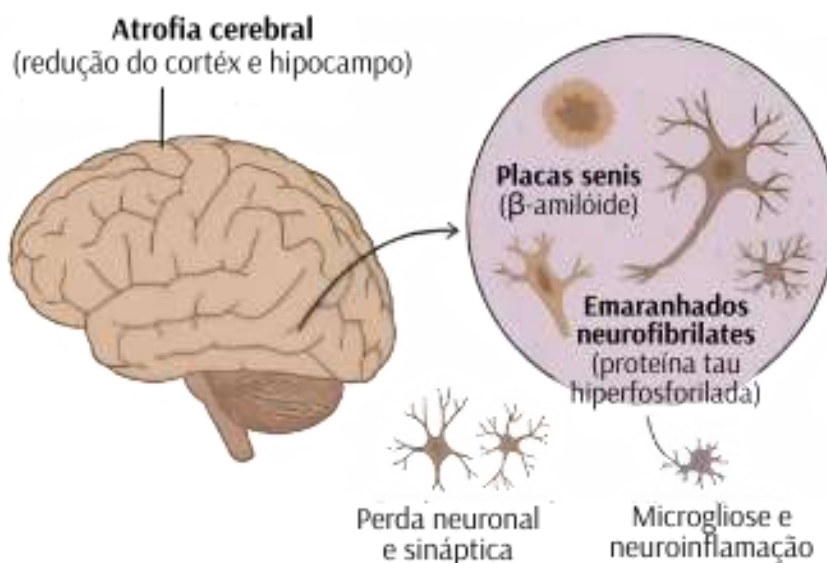


Figura 5. Anatomia patológica da Doença de Alzheimer. Representação esquemática das principais alterações histopatológicas da Doença de Alzheimer, incluindo a atrofia cerebral, acúmulo de placas senis compostas por β -amilóide, emaranhados neurofibrilares formados por proteína tau hiperfosforilada, perda neuronal e sináptica, além da ativação microglial e neuroinflamação. **Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

A atrofia cerebral é uma característica histopatológica marcante da DA, especialmente evidente nas estruturas mesiais do lobo temporal, como o hipocampo e o córtex entorrinal (IGARASHI *et al.*, 2023). Essas regiões desempenham um papel essencial na formação e consolidação da memória e estão entre as primeiras a sofrer degeneração na doença. A figura 6 ilustra a anatomia normal do lobo temporal, destacando suas principais estruturas, enquanto as figuras 7 e 8 apresentam as alterações observadas na DA, incluindo a redução volumétrica significativa do hipocampo e do córtex entorrinal, acompanhada por perda neuronal e diminuição da densidade sináptica.

Essas mudanças estruturais estão diretamente associadas ao declínio da memória episódica, um dos primeiros sintomas clínicos da doença. Estudos neuropatológicos indicam que a perda sináptica é um dos principais determinantes do comprometimento cognitivo na DA, evidenciada pela redução da expressão de proteínas sinápticas essenciais, como a sinaptofisina (PUNTAMBEKAR *et al.*, 2022). Além disso, a diminuição dessas proteínas compromete a transmissão neuronal e impacta a conectividade funcional (UTZ *et al.*, 2021).

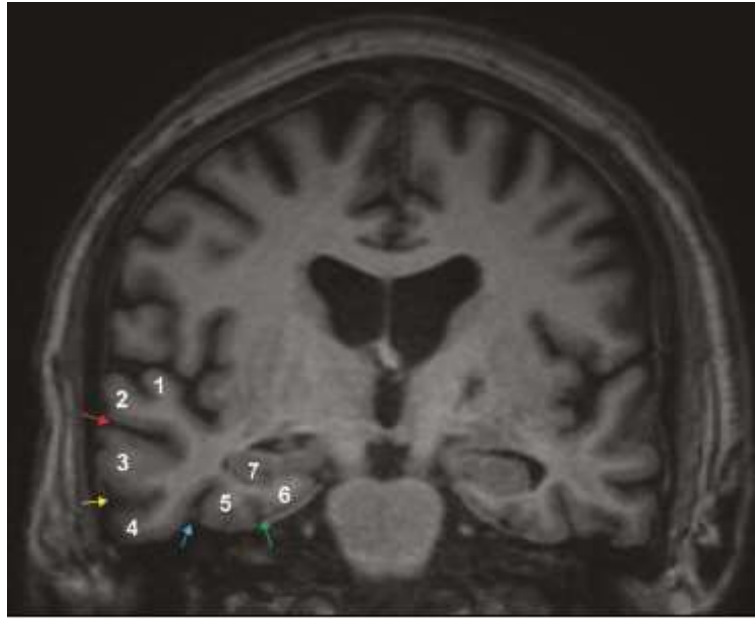


Figura 6. Ressonância magnética em corte coronal - estruturas anatômicas do lobo temporal normal. Os números indicam: (1) giro temporal transversal; (2) giro temporal superior; (3) giro temporal médio; (4) giro temporal inferior; (5) giro occipitotemporal lateral; (6) giro parahipocámpal/occipitotemporal medial; (7) hipocampo. As setas indicam: em vermelho, o sulco temporal superior; em amarelo, o sulco temporal inferior; em azul, o sulco occipitotemporal; e em verde, o sulco colateral. Fonte: BISINOTTO; JARRY; REIS, 2021

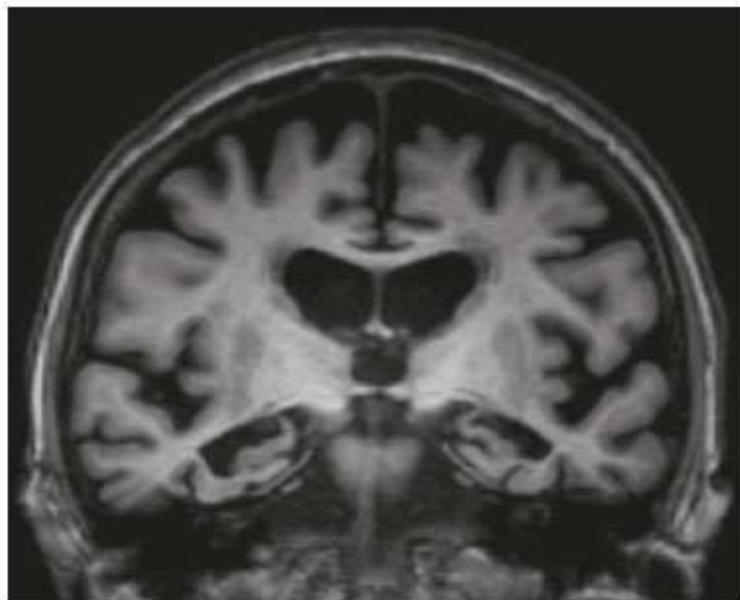


Figura 7. Atrofia do lobo temporal em paciente com comprometimento de memória. Corte coronal de ressonância magnética demonstrando atrofia do lobo temporal em paciente do sexo feminino, 77 anos, com queixas de esquecimento para fatos recentes e redução da atenção. Observa-se alargamento dos cornos temporais e redução volumétrica dos hipocampos. Fonte: BISINOTTO; JARRY; REIS, 2021.

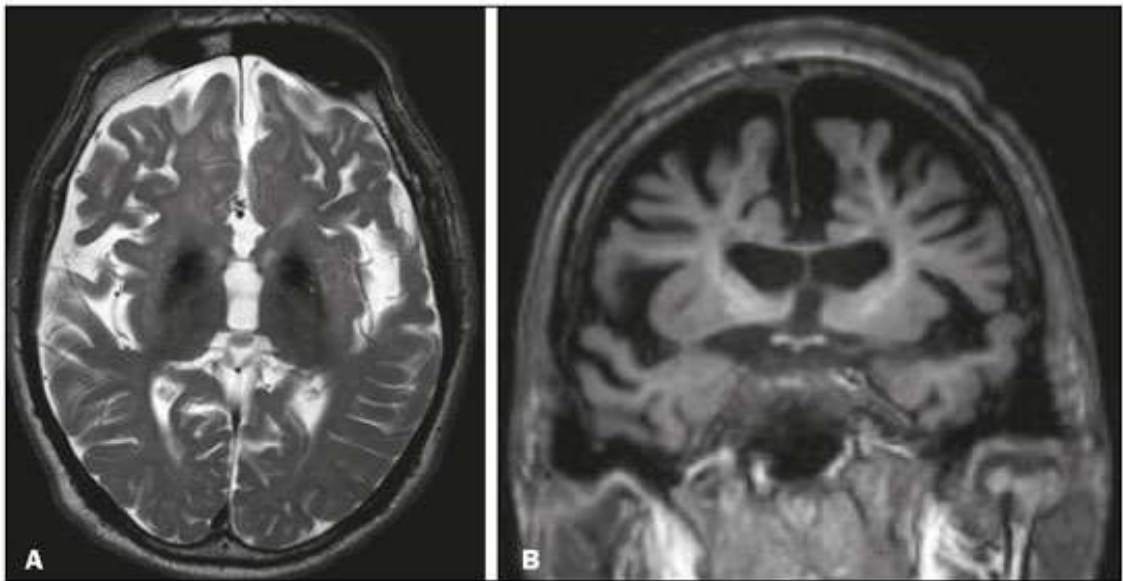


Figura 8. Atrofia frontotemporal em paciente com declínio neurológico progressivo. Cortes axial (A) e coronal (B) de ressonância magnética demonstrando redução volumétrica do encéfalo acima do esperado para a idade em paciente do sexo masculino, 37 anos, com involução neurológica progressiva. Observa-se atrofia predominante nos lobos frontal e temporal, com preservação relativa das regiões corticais posteriores. Fonte: BISINOTTO; JARRY; REIS, 2021.

A progressão da Doença de Alzheimer (DA) segue um padrão neuropatológico bem definido, descrito pelos estágios de Braak e Braak (1991), que classificam a distribuição dos emaranhados neurofibrilares em seis fases distintas. Inicialmente, esses agregados intracelulares surgem no córtex transentorrinal e no hipocampo, estruturas essenciais para a memória (THERRIAULT *et al.*, 2022). Com a evolução da doença, espalham-se para o neocórtex associativo, afetando áreas responsáveis por funções cognitivas superiores. Nos estágios mais avançados, a disseminação atinge amplamente o córtex, resultando em atrofia cortical severa e comprometimento cognitivo grave, característico da demência avançada (SERRANO *et al.*, 2024).

Os emaranhados neurofibrilares resultam da hiperfosforilação da proteína tau, que, em condições fisiológicas, estabiliza os microtúbulos e participa do transporte intracelular. Na DA, essa modificação patológica compromete sua função, levando ao colapso do citoesqueleto neuronal, disfunção axonal e morte celular (ZHANG *et al.*, 2021). A presença e a progressão desses depósitos correlacionam-se diretamente com a severidade do comprometimento cognitivo (MAASS *et al.*, 2018).

A neuroinflamação crônica desempenha um papel crucial na DA, sendo mediada principalmente pela ativação persistente da microglia e dos astrócitos (ZHANG *et al.*, 2023). A presença de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares estimula a liberação de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e IL-6, exacerbando a neurodegeneração e a disfunção sináptica (KINNEY *et al.*, 2018). Além disso, a disfunção da barreira hematoencefálica facilita a infiltração de células imunológicas periféricas, intensificando a resposta inflamatória no sistema nervoso central (CAVALIER *et al.*, 2023).

1.5 Diagnóstico da DA

O diagnóstico da DA envolve avaliação clínica, testes neuropsicológicos, imagens cerebrais e análises laboratoriais. Os profissionais de saúde avaliam o histórico médico e os sintomas do paciente. Os testes neuropsicológicos são frequentemente administrados para avaliar o funcionamento cognitivo, incluindo testes de memória, linguagem, raciocínio e habilidades visuoespaciais. Além disso, os exames de imagem cerebral, como ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), podem ser utilizados para detectar padrões característicos de atrofia cerebral e acúmulo de placas de proteína beta-amilóide e emaranhados de proteína Tau, marcadores neuropatológicos da DA (KRELL-ROESCH *et al.*, 2016; IBRAHIM *et al.*, 2021; VEMURI; JONES; JACK, 2012). Embora não haja um único teste definitivo para o diagnóstico da DA, a combinação de múltiplos métodos de avaliação clínica e investigação complementar é essencial para uma abordagem diagnóstica abrangente e precisa (BERTRAM *et al.*, 2012). Contudo, o diagnóstico definitivo da DA é obtido somente após a morte do paciente, por meio de uma análise neuropatológica do cérebro, onde são observadas características patológicas distintivas da doença, como placas de proteína beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares compostos por proteína Tau (DETURE; DICKSON, 2019).

1.6 Formas da DA: precoce e tardia

A DA apresenta duas classes distintas em relação à idade de início dos sintomas clínicos: a de início precoce (DAIP), que ocorre antes dos 65 anos; e a de início tardio (DAIT), que se manifesta após os 65 anos de idade. A DAIT é mais prevalente e comum do que a forma DAIP, sendo reconhecida como a manifestação predominante da doença. Estudos indicam uma forte influência genética na DAIT, com uma herdabilidade em torno de 80%. Um dos principais fatores de risco genético associado é a presença do gene da Apolipoproteína E (*APOE*), particularmente o alelo $\epsilon 4$, que está correlacionado com um aumento no risco de desenvolver a doença. Além dos fatores genéticos, aspectos ambientais, como estilo de vida, dieta, prática de exercícios e exposição a toxinas, podem influenciar a suscetibilidade à doença de Alzheimer. Esses fatores não são causas diretas da doença, mas podem modular seu risco e progressão (BHARDWAJ *et al.*, 2017; ADANI *et al.*, 2020; ABUBAKAR *et al.*, 2022; GAUVRIT *et al.*, 2022).

Por outro lado, a DAIP é uma forma menos comum e mais agressiva da doença, e está frequentemente associada a mutações em três genes específicos: *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*. O gene *APP* desempenha um papel crucial no desenvolvimento da DAIP, no qual variantes nesse gene resultam na produção excessiva ou no processamento inadequado da proteína beta-amilóide, levando ao acúmulo anormal desta no cérebro - característica patológica central da doença. Além disso, os genes *PSEN1* e *PSEN2* também têm um papel significativo, como componentes essenciais das secretases, enzimas responsáveis pelo processamento da proteína precursora amilóide. Variações nesses genes podem alterar a função das secretases, aumentando a produção de fragmentos de beta-amilóide e promovendo o acúmulo de placas amilóides, o que acelera a neurodegeneração associada à doença. Indivíduos com alterações deletérias nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* geralmente apresentam sintomas mais graves e de início precoce em comparação com aqueles com a forma tardia da doença (JOUBERT *et al.*, 2016; DAI *et al.*, 2018; GIAU *et al.*, 2019).

1.7 Bases genéticas da DA

Estudos de ligação, de genes candidatos e de associação de todo o genoma (*Genome-Wide Association Studies* – GWAS) têm possibilitado a identificação de variantes gênicas associadas à susceptibilidade à doença de Alzheimer (DA), contribuindo para a elucidação de novas vias biológicas envolvidas em sua patogênese. Até o momento, além dos três genes causais estabelecidos (*APP*, *PSEN1* e *PSEN2*) e das variantes de risco *APOE* e *MAPT*, nenhuma outra variante funcional foi definitivamente caracterizada como determinante para o desenvolvimento da doença (VAN CAUWENBERCHE; VAN BROECKHOVEN; SLEEGERS, 2016; LAMBERT *et al.*, 2023).

No entanto, diversas investigações têm analisado genes ligados a doenças neurológicas e psiquiátricas como potenciais candidatos a influenciar a idade de início da DA, tanto na forma precoce (DAIP) quanto na forma tardia (DAIT) (DESIKAN *et al.*, 2017). Nesse contexto, genes como *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1* têm sido apontados como relevantes devido à sua participação em vias neurobiológicas associadas à função sináptica e neurotransmissão. O gene *DAT1* está diretamente envolvido no sistema dopaminérgico, cujas alterações podem comprometer a comunicação neuronal e contribuir para déficits cognitivos (MORENO-CASTILLA *et al.*, 2016; BROUSSARD *et al.*, 2016; DESIKAN *et al.*, 2017). O *BIN1*, amplamente associado à DA em estudos de GWAS, desempenha um papel essencial na regulação do citoesqueleto neuronal e na manutenção da integridade sináptica, enquanto o *ANKK1*, envolvido na sinalização dopaminérgica, tem sido investigado por sua possível influência na neuroinflamação e plasticidade neuronal.

Evidências também sugerem que a DA leva à disfunção de neurotransmissores como acetilcolina, noradrenalina e serotonina, particularmente no hipocampo, comprometendo a conectividade sináptica e acelerando a neurodegeneração, resultando na progressiva deterioração da memória e outras funções cognitivas (HENSTRIDGE; HYMAN; SPIRES-JONES, 2019; TSETSENIS; BROUSSARD; DANI, 2023). Além das manifestações cognitivas, sintomas neuropsiquiátricos, como alterações comportamentais e flutuações de humor, têm sido associados a variações genéticas em genes envolvidos nessas vias, incluindo *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1* (LARSSON *et al.*, 2017; RAJ *et al.*, 2018).

Dessa forma, a relação entre genes causais, variantes de risco e genes candidatos torna-se essencial para compreender os mecanismos fisiopatológicos da DA. A Tabela 1 apresenta a categorização dos genes investigados neste estudo, destacando suas respectivas funções e potenciais impactos na progressão da doença.

Gene	Tipo	Função	Relação com DA
APP (Proteína Precursora Amilóide)	Causal	Envolvido na produção do peptídeo β -amilóide	Mutações levam ao acúmulo de placas amiloides, característica patológica da DA.
PSEN1 (Presenilina 1)	Causal	Componente da γ -secretase, responsável pela clivagem da APP	Mutações resultam na produção da forma mais tóxica do β -amilóide, aumentando o risco de DA de início precoce.
PSEN2 (Presenilina 2)	Causal	Similar ao PSEN1, auxilia na clivagem da APP	Mutações afetam a degradação da APP, contribuindo para a patogênese da DA.
APOE (Apolipoproteína E)	Variante genética fator de risco	Transporte de lipídios e manutenção neuronal	O alelo $\epsilon 4$ aumenta significativamente o risco de DA esporádica.
MAPT (Proteína Tau Associada a Microtúbulos)	Variante genética fator de risco	Estabiliza os microtúbulos neuronais	Alterações podem levar à hiperfosforilação da tau, formando emaranhados neurofibrilares.
BINI (Integrador de Ponte 1)	Candidato	Regula processos de endocitose e tráfego de membrana	Polimorfismos estão associados ao aumento do risco de DA esporádica.
ANKK1 (Anquirina com Repetições e Domínio Quinase 1)	Candidato	Relacionado à neurotransmissão dopaminérgica	Pode influenciar a cognição e o risco de desenvolvimento de DA indiretamente.
DATI (Transportador de Dopamina 1)	Candidato	Transportador de dopamina envolvido na recaptação sináptica	Variantes podem influenciar a neurotransmissão dopaminérgica e modular a cognição na DA.

Tabela 1. Genes envolvidos na etiopatogenia da Doença de Alzheimer. A tabela apresenta uma classificação dos principais genes associados à DA, organizados conforme seu papel na etiopatogenia da doença. Os genes são categorizados em causais, variantes genéticas de risco e genes candidatos, sendo descritas suas funções biológicas e seu impacto nos mecanismos fisiopatológicos da DA. Entre os processos destacados estão o acúmulo de peptídeo β -amilóide, a hiperfosforilação da proteína tau, alterações no tráfego endossomal e sináptico, bem como a modulação da neurotransmissão dopaminérgica.

1.7.1 Genes envolvidos na forma tardia

A identificação de genes associados à forma tardia de doenças neurodegenerativas tem sido um marco importante para compreender os fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento dessas condições. Entre os genes mais estudados, destaca-se o *APOE* (apolipoproteína E), cuja relevância vai além da predisposição genética, abrangendo funções essenciais no metabolismo lipídico. O

gene *APOE* é composto por quatro éxons, distribuídos ao longo de 6.740 nucleotídeos, e codifica a apolipoproteína E, uma glicoproteína multifuncional intimamente relacionada ao metabolismo e redistribuição de lipoproteínas e colesterol (RABER, 2008). No cérebro, a *APOE* está envolvida no transporte de lipídios para as células nervosas, auxiliando na manutenção da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso central (HOLTZMAN; HERZ; BU, 2012).

O *APOE* encontra-se localizado no cromossomo 19, apresenta três isoformas principais que são codificadas por diferentes alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ (LOZUPONE; PANZA, 2024). Essas isoformas (Figura 9) se diferem por cisteína e arginina nas posições 112 e 158 da proteína (FRIEDEN; GARAI, 2012; RAULIN *et al.*, 2019). A isoforma *APOE*- $\epsilon 3$ é a mais comum e contém cisteína e arginina, respectivamente, nas posições 112 e 158. Já a isoforma *APOE*- $\epsilon 2$ contém a cisteína nas duas posições e, na isoforma *APOE*- $\epsilon 4$ contém a arginina nas duas posições (YASSINE; FINCH, 2020).

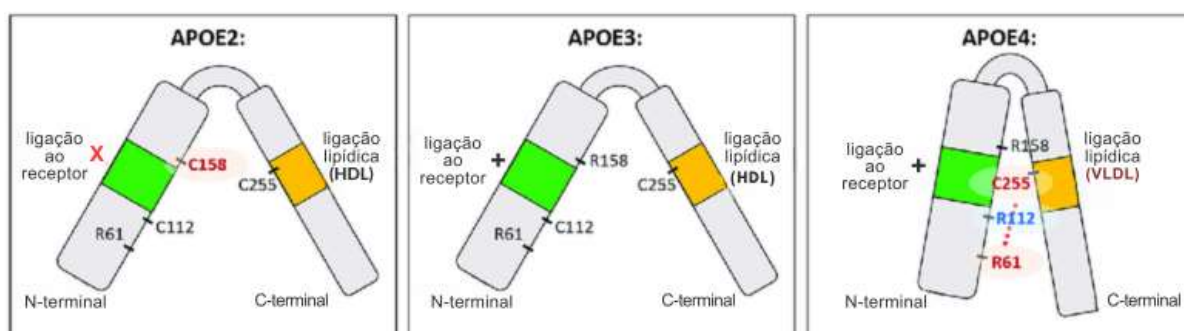


Figura 9. Estrutura das isoformas da APOE. A APOE é uma proteína solúvel e secretada, composta por domínios N-terminal e C-terminal conectados por uma região central flexível. O domínio N-terminal contém a região de ligação ao receptor (verde), enquanto o C-terminal abriga a região de ligação aos lipídios (laranja). As isoformas se distinguem pelas diferenças nos aminoácidos das posições 112 e 158. Em APOE2, a presença de cisteína na posição 158 (C158) pode comprometer a ligação ao receptor. Já em APOE4, a substituição por arginina na posição 112 (R112) altera a conformação da proteína, expondo R61, que interage com C255 no domínio C-terminal (linha vermelha pontilhada). Essa interação estrutural influencia a função da APOE4 em comparação às outras isoformas, como sua maior afinidade por VLDL em vez de HDL. Em APOE3 e APOE2, onde C112 substitui R112, essa interação não ocorre, pois R61 permanece oculto. Fonte: Adaptado de FERNANDEZ *et al.*, 2019.

Cada alelo varia na sua estrutura de aminoácidos, conferindo diferentes propriedades à apolipoproteína E, que é uma proteína envolvida no transporte de lipídios no organismo. A variante $\epsilon 3$ é a mais comum e considerada neutra em termos de risco para a DA, enquanto $\epsilon 2$ está associada a um possível efeito protetor e $\epsilon 4$ está

relacionada a um maior risco de desenvolvimento da doença (LIU *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2021).

A relação entre o alelo $\epsilon 4$ do gene *APOE* e a Doença de Alzheimer é bem estabelecida na literatura, sendo que indivíduos portadores de uma ou duas cópias deste alelo apresentam risco significativamente aumentado de desenvolver a doença (MARTENS *et al.*, 2022). Em contraste, o alelo $\epsilon 2$ tem sido associado a um efeito protetor (LI *et al.*, 2020). A presença do alelo $\epsilon 4$ está intimamente ligada a um início precoce da DA e a um aumento nos depósitos de beta-amilóide no cérebro, um dos principais marcadores neuropatológicos característicos da doença (YAMAZAKI *et al.*, 2019; WILLIAMS; BORCHELT; CHAKRABARTY, 2020). Embora os mecanismos exatos pelos quais o alelo $\epsilon 4$ contribui para o aumento do risco ainda estejam sendo investigados, estudos indicam que a *APOE* desempenha um papel crucial na remoção e reciclagem de beta-amilóide no cérebro (ZHAO *et al.*, 2018; MARTENS *et al.*, 2022). No entanto, o alelo $\epsilon 4$ parece ser menos eficiente nesse processo, resultando no acúmulo anormal de beta-amilóide, um dos principais aspectos patológicos da DA (HAMPEL *et al.*, 2021).

Além disso, a distribuição e o impacto do alelo $\epsilon 4$ na suscetibilidade à DA variam consideravelmente entre diferentes grupos étnicos. Em populações caucasianas, o alelo $\epsilon 4$ é amplamente prevalente, e indivíduos homozigotos apresentam um risco até 12,5 vezes maior de desenvolver a doença em comparação com os não portadores (EMRANI *et al.*, 2020). Em populações afro-americanas, apesar da frequência relativamente alta do alelo, o risco associado à DA é menor, com um aumento aproximado de 5,7 vezes para indivíduos homozigotos (BARNES, 2022; GLEASON *et al.*, 2022). Em populações hispânicas/latinas, esse risco é ainda mais reduzido, alcançando cerca de 2,2 vezes (LIU *et al.*, 2013. MARQUEZ *et al.*, 2022). Por outro lado, em populações japonesas, o impacto do alelo $\epsilon 4$ na susceptibilidade à DA é significativamente mais pronunciado, podendo aumentar o risco em até 33 vezes para indivíduos homozigotos (KANGLAN *et al.*, 2018; BESIN; HUMARDANI; MULYANATA, 2023; MIYASHITA *et al.*, 2023).

Essa variação na associação entre o alelo $\epsilon 4$ e a DA pode ser explicada por uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, que modula a manifestação da doença (UDDIN *et al.*, 2019). Portanto, a análise da distribuição do alelo $\epsilon 4$ deve ser realizada com cautela, considerando a necessidade

de levar em conta múltiplos determinantes na etiologia da DA e evitando a correlação direta entre a frequência do alelo e a incidência da doença, sem considerar a complexidade dos fatores envolvidos (RAULIN *et al.*, 2022).

A APOE é predominantemente expressa no sistema nervoso central, onde desempenha papéis importantes no reparo neuronal, na plasticidade sináptica e na inflamação (LIU *et al.*, 2013). Deste modo, a APOE está presente em vários tipos de células, incluindo astrócitos, células do plexo coróide, micróglia e células murais vasculares (YAMAZAKI *et al.*, 2019). Vários estudos relataram a presença de APOE em neurônios sob estresse. Assim, a APOE se conecta com receptores neuronais de lipoproteínas de baixa densidade (LDLRs), como o LRP1, para transportar lipídios de células vizinhas para os neurônios (Figura 10) (TROUTWINE *et al.*, 2022). Estudos recentes sugerem que a APOE também regula o metabolismo de A β , e diferentes isoformas de APOE (APOE2, APOE3 e APOE4) podem modular a deposição e toxicidade de A β , afetando assim o risco de desenvolver DA (ZLOKOVIC, 2013; VERGHESE; TAI *et al.*, 2019).

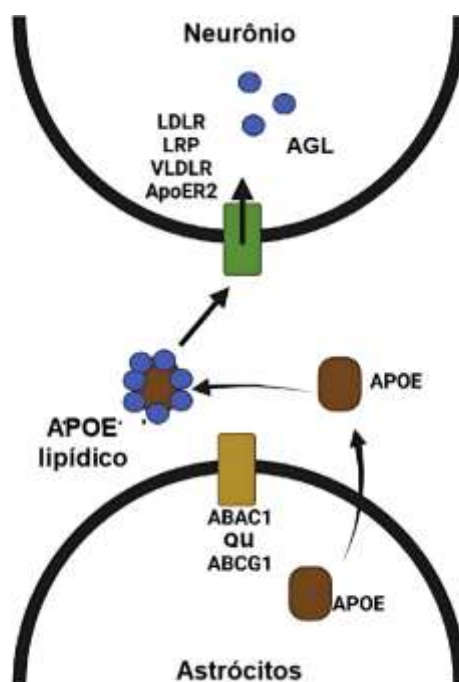


Figura 10. Processo de transferência de lipídios entre neurônios e astrócitos facilitada pela APOE. Os astrócitos no sistema nervoso central secretam a apolipoproteína E (APOE), que se associa a lipídios para formar partículas de lipoproteína. Transportadores de membrana como ABCA1 e ABCG1 ajudam a transferir esses lipídios para a APOE. As partículas de APOE-lipídios são então capturadas por receptores específicos nos neurônios, como LDLR, VLDLR, LRP e ApoER2. Após a internalização, os lipídios são metabolizados, liberando ácidos graxos livres que os neurônios utilizam como fonte de

energia e para a síntese de membranas. Este processo é crucial para a manutenção e reparo das membranas celulares neuronais. Fonte: Adaptado de TROUTWINE *et al.*, 2022.

1.7.2 Genes envolvidos na forma precoce

A complexidade genética das doenças neurodegenerativas, incluindo aquelas de início precoce, reflete uma interação multifacetada entre fatores genéticos e ambientais. Entre os genes mais amplamente estudados, estão aqueles relacionados à formação e ao processamento de proteínas-chave associadas a patologias características, como as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares (GUERREIRO; BRAS, 2015). Nesse contexto, os genes *APP* (*proteína precursora beta-amilóide*) e *MAPT* (*proteína Tau associada à microtúbulo*) desempenham papéis centrais e exemplificam como variações genéticas podem impactar diretamente os mecanismos patológicos subjacentes (KARRAN; DE STROOPER, 2016; FITZPATRICK *et al.*, 2017).

Em 1984, enquanto estudavam a trissomia 21 que causa a Síndrome de Down, os pesquisadores Glenner e Wong sequenciaram pela primeira vez a *proteína precursora beta-amilóide (APP)*. Mais tarde, os estudiosos descobriram que o gene que codifica a *APP* está localizado no mesmo cromossomo (21q21.2), o que levou à hipótese de que poderia estar associado à demência. Esta hipótese foi apoiada pelos estudos de Goate *et al.* (1991), Kang *et al.* (1987), Tanzi *et al.* (1987) e Robakis *et al.* (1987).

A *APP* consiste em uma glicoproteína localizada na membrana celular. Esta possui 10 variantes distintas de cadeias, o que pode resultar em comprimentos variados da proteína (304 a 770 aminoácidos [aa]) (BAYER *et al.*, 2001). A clivagem proteolítica é responsável pela formação desta proteína em diversas células, tanto neuronais como não neuronais, e está presente no plasma humano (NILSBERTH *et al.*, 2001). A variante 695 aa é a isoforma mais comum (BRUNO *et al.*, 2005).

O gene *APP* compreende 17 éxons e os cientistas identificaram 643 variantes genéticas até o momento. Acredita-se que mais de 50 dessas variações estejam ligadas à DA. Estas alterações geralmente levam a uma clivagem anormal da *APP*, resultando num aumento na relação A β 42/A β 40. Os éxons 16 e 17 do gene codificam

a região C-terminal da proteína e possuem mais de 25 mutações, todas associadas ao DAIP.

Segundo a literatura, o éxon 17 contém apenas 22 variantes genéticas. Em um estudo de Di Fede *et al.* (2009), foi descrito um caso raro de doença autossômica recessiva ligada à DA em que uma mutação resultou na troca de alanina por valina na posição 673 da proteína. Esta mutação aumentou a relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, levando ao desenvolvimento da DA. Outra variação foi observada no éxon 16 do mesmo gene, envolvendo troca de alanina por treonina (rs63750847), resultando em redução de até 40% na produção de $A\beta_{42}$. Estes estudos foram realizados em pacientes da Islândia e sugerem que esta variante impede de alguma forma a clivagem da APP pelo BACE1, proporcionando um fator protetor contra a DA (JONSSON *et al.*, 2012).

Além das variações genéticas relacionadas à formação das placas amiloides, outro aspecto crucial da patogênese da DA envolve a proteína Tau, cuja disfunção está diretamente associada à formação de emaranhados neurofibrilares, outra característica patológica da doença. A proteína Tau é codificada pelo gene *MAPT*, situado no cromossomo 17q21-22. Assim como o *APOE*, esse gene é responsável por diversas isoformas, cuja expressão diferencial pode influenciar o curso e a gravidade da doença (ALLEN *et al.*, 2014; FERNÁNDEZ-CALLE *et al.*, 2022). O gene *MAPT* está envolvido com diversos processos, entre eles o estabelecimento e manutenção da polaridade neuronal, montagem e estabilidade dos microtúbulos influenciando na plasticidade do citoesqueleto, bem como nas sinapses e na clivagem apoptótica de proteínas celulares (YOSHIDA *et al.*, 2012; GU; LIU 2020).

Os transcritos do gene *MAPT* apresentam níveis de expressão diferentes no sistema nervoso a depender do tipo e do estágio de maturação dos neurônios (BLOOM, 2014). Várias patologias neurodegenerativas vêm sendo associadas a mutações neste gene, incluindo a DA. Como já mencionado anteriormente, os emaranhados neurofibrilares são formados por proteínas Tau hiperfosforiladas que promovem a desintegração dos microtúbulos, levando a danos nas sinapses e favorecimento da neuroinflamação e neurotoxicidade, sendo essa a segunda evidência característica do desenvolvimento da doença de Alzheimer (BLOOM, 2014; FALCO *et al.*, 2016). Estudos identificaram que a variante p.(Arg406Trp), acelera a fosforilação exacerbada de Tau favorecendo, portanto, o desenvolvimento da DA de início precoce (JOSVIK *et al.*, 2015; RAWAT *et al.*, 2022).

A interação do *MAPT* com os microtúbulos é essencial para a adequada organização e função dos axônios, o que influencia o transporte intracelular de organelas e vesículas, a plasticidade sináptica e a arquitetura neuronal (ZHANG *et al.*, 2012). *MAPT* é uma proteína intrinsecamente desordenada, o que significa que sua estrutura não é fixa, permitindo que ela se adapte e interaja com outras moléculas de forma dinâmica que em condições patológicas, pode sofrer alterações sob condições patológicas, o *MAPT* pode sofrer alterações pós-traducionais, tais como fosforilação anormal (JUCKER; WALKER, 2013).

1.8 Fatores ambientais

Estudos têm demonstrado que fatores ambientais desempenham um papel crucial no risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Esses fatores podem atuar de maneira direta ou indireta na modulação de processos biológicos relacionados à neurodegeneração, influenciando mecanismos como inflamação, estresse oxidativo e homeostase proteica cerebral. A compreensão desses fatores é fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas para a redução da incidência e progressão da DA (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

1.8.1 Poluição ambiental

A exposição prolongada a poluentes atmosféricos, como material particulado (PM_{2,5}), ozônio (O₃) e dióxido de nitrogênio (NO₂), tem sido associada ao aumento do risco de desenvolvimento da DA. Estudos epidemiológicos sugerem que esses poluentes podem atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear processos inflamatórios no sistema nervoso central, além de contribuir para o estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, fatores fundamentais na patogênese da DA (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2020).

De acordo com Chen *et al.* (2017), residentes em áreas urbanas com altos índices de poluição apresentam maior risco de desenvolver demência, incluindo Alzheimer. Essa associação é mediada pela inflamação crônica causada pelos poluentes, que afeta a função das células gliais e a homeostase cerebral.

1.8.2 Estilo de vida e dieta

Há evidências crescentes de que hábitos de vida saudáveis, incluindo a prática regular de atividade física e uma dieta equilibrada, podem reduzir o risco de DA. A dieta mediterrânea, rica em antioxidantes, ácidos graxos poli-insaturados e compostos anti-inflamatórios, tem sido amplamente estudada como um fator protetor contra a neurodegeneração (SCARMEAS *et al.*, 2009).

Por outro lado, uma dieta rica em gorduras saturadas, açúcares e alimentos processados está associada a um maior risco de DA. Esses alimentos promovem inflamação sistêmica, resistência à insulina e disfunção metabólica, fatores que contribuem para a deposição de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro (CUNNANE *et al.*, 2020).

1.8.3 Educação e estímulo cognitivo

O nível educacional e a estimulação cognitiva ao longo da vida são considerados fatores protetores contra a DA. A teoria da reserva cognitiva sugere que indivíduos com maior nível educacional possuem uma capacidade aumentada de compensar as perdas neuronais associadas à doença, retardando o surgimento dos sintomas clínicos (VAN LOENHOUD *et al.*, 2019; WILSON *et al.*, 2019).

Estudos longitudinais demonstram que atividades cognitivas regulares, como leitura, jogos de raciocínio e aprendizado contínuo, estão associadas a um menor risco de demência (TSAI; SHEN, 2022). Esse estímulo fortalece as conexões sinápticas e promove a neuroplasticidade, proporcionando maior resiliência contra os danos neurodegenerativos.

1.8.4 Exposição a metais pesados

A exposição crônica a metais pesados, como alumínio, mercúrio e chumbo, tem sido proposta como um fator de risco ambiental para a DA. Esses metais podem se acumular no cérebro, induzir toxicidade neuronal e interferir na homeostase do cálcio, além de favorecer a agregação de proteínas patológicas, como o beta-amilóide (BONDY, 2010; NISA *et al.*, 2021).

Embora a relação entre alumínio e DA ainda seja controversa, estudos em modelos experimentais sugerem que a exposição prolongada a esse metal pode

exacerbar os processos neurodegenerativos, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos (MORRIS *et al.*, 2017).

1.8.5 Infecções e inflamações crônicas

Infecções crônicas e inflamações sistêmicas têm sido relacionadas ao aumento do risco de DA. Patógenos como o vírus *Herpes simplex* tipo 1 (HSV-1) e a bactéria *Porphyromonas gingivalis*, associada à periodontite, podem atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear respostas imunes exacerbadas no cérebro (DOMINY *et al.*, 2019).

A neuroinflamação resultante dessas infecções pode contribuir para a formação de placas beta-amiloides, além de promover a disfunção sináptica e a morte neuronal. Estratégias preventivas, como o controle de infecções bucais e o tratamento precoce de infecções virais, podem, portanto, desempenhar um papel relevante na prevenção da DA (ITZHAKI *et al.*, 2016).

1.8.6 Exposição a pesticidas

A exposição a pesticidas é um fator ambiental que tem sido consistentemente associado ao aumento do risco de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Estudos sugerem que pesticidas como o DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) podem causar neurotoxicidade e disfunção mitocondrial, além de promover a formação de radicais livres, fatores que contribuem para a degeneração neuronal (RICHARDSON *et al.*, 2014).

A exposição ocupacional a pesticidas está associada a um risco aumentado de demência, especialmente em trabalhadores agrícolas. Deste modo, a regulamentação do uso desses compostos e a adoção de práticas agrícolas seguras são medidas importantes para reduzir esse risco (TANG *et al.*, 2018).

1.8.7 Tabagismo e consumo de álcool

O tabagismo e o consumo excessivo de álcool são fatores de risco para a DA. O tabagismo está relacionado ao aumento do estresse oxidativo e da inflamação cerebral, enquanto o consumo excessivo de álcool pode levar à atrofia cerebral e ao comprometimento cognitivo (PANZA *et al.*, 2020).

Estudos mostram que o tabagismo passivo também pode ter efeitos neurotóxicos, aumentando o risco de declínio cognitivo em indivíduos expostos (CHEN *et al.*, 2019). Por outro lado, o consumo moderado de vinho tinto, que contém resveratrol, tem sido associado a efeitos neuroprotetores, embora essa relação ainda precise ser melhor elucidada (GROPPER *et al.*, 2020).

1.8.8 Estresse e distúrbio do sono

O estresse crônico e os distúrbios do sono são fatores ambientais que podem aumentar o risco de DA, pois o estresse prolongado eleva os níveis de cortisol, que, em excesso, pode ser neurotóxico, afetando a plasticidade sináptica e contribuindo para o declínio cognitivo (ROTHMAN *et al.*, 2021).

Além disso, o sono de má qualidade prejudica a remoção do beta-amiloide pelo sistema glinfático, contribuindo para sua deposição no cérebro. Por isso, adotar hábitos saudáveis de sono é uma estratégia importante na prevenção da doença de Alzheimer (XIE *et al.*, 2013).

1.9 Epigenética na DA

A DA envolve uma série de alterações neurológicas que afetam principalmente a memória e a cognição. Embora fatores genéticos, como a variante $\epsilon 4$ do gene APOE, desempenhem um papel central no risco de DA, a epigenética tem emergido como um fator crucial na modulação da expressão gênica e na patogênese dessa doença. A epigenética refere-se a modificações hereditárias na expressão gênica que não envolvem mudanças na sequência do DNA, incluindo modificações como metilação do DNA, modificações de histonas e interferência por RNA não codificante.

Estudos têm demonstrado que alterações epigenéticas podem influenciar a formação de placas de proteína beta-amiloide, emaranhados de Tau, e a disfunção da homeostase neuronal, processos fundamentais na DA (COPPEDÈ, 2021). A metilação do DNA, por exemplo, pode afetar a expressão de genes envolvidos na inflamação e resposta imune, que são amplamente implicados na patologia da DA (KULKARNI *et al.*, 2023). As modificações nas histonas, como a acetilação e desacetilação, estão associadas ao controle da transcrição de genes neuroprotetores,

enquanto as pequenas moléculas de RNA, como os microRNAs, podem regular a expressão de genes envolvidos no processo de apoptose e de estresse oxidativo (XIAO; LIU; JIAO, 2020).

A epigenética oferece uma perspectiva promissora para novos diagnósticos e tratamentos para a DA. Alterações epigenéticas podem ser reversíveis, sugerindo que estratégias terapêuticas para reverter essas modificações poderiam ser eficazes na prevenção ou tratamento da DA (SHARMA; MEHTA; SINGH, 2020). Além disso, a pesquisa em epigenética pode contribuir para a identificação de biomarcadores precoces para o diagnóstico, permitindo a detecção da DA em estágios mais iniciais, quando intervenções terapêuticas seriam mais eficazes (NIKOLAC PERKOVIC *et al.*, 2021).

1.10 Integrador de ponte 1 (*BIN1*)

O gene do *Integrador de Ponte 1 (BIN1)* está localizado no cromossomo 2q14.3, sendo composto por 19 éxons. Este gene codifica a proteína BIN1 que apresenta papel importante no tráfego intracelular de lipídios, no processo de endocitose mediada por clatrina, no remodelamento de membrana e na regulação do citoesqueleto e ciclo celular (PROKIC *et al.*, 2014; RABANEDA-BUENO *et al.*, 2021).

O BIN1 é uma proteína citoplasmática expressa em vários tecidos, incluindo o cérebro, onde está abundantemente presente nas terminações nervosas e nos locais das junções neuromusculares (CHAPUS *et al.*, 2013). Sua função primária está relacionada à dinâmica das membranas celulares e à formação de invaginações membranosas, como as invaginações em formato de caveolas (HOLLER *et al.*, 2014; MIYAGAWA *et al.*, 2016). Essas invaginações desempenham um papel importante na endocitose mediada por clatrina, no recrutamento de proteínas sinalizadoras e na regulação do tráfego intracelular. Além disso, o *BIN1* tem sido implicado em processos como formação de vesículas sinápticas, homeostase do cálcio e sinalização neuronal (CELAFATE *et al.*, 2016; MIYAGAWA *et al.*, 2016).

Neste contexto, o gene *BIN1* vem sendo sugerido como um dos principais genes de suscetibilidade genética associados à DA. As suas variantes têm sido associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de DA, particularmente em

combinação com o alelo $\epsilon 4$ do gene da *APOE*. Estudos recentes sugerem que *BIN1* poderia impactar o tráfico de colesterol e a endocitose no cérebro, bem como a eliminação dos peptídeos beta-amilóide ($A\beta$), que podem contribuir para a patologia da DA (DONG *et al.*, 2017; RABANEDA-BUENO *et al.*, 2021). Além disso, a proteína *BIN1* também pode aumentar o perigo de desenvolver DA ao interagir com proteína Tau e desencadear hiperexcitabilidade da rede dependente de Tau (Figura 11), aumentando assim a probabilidade de formação de placas beta-amilóides e emaranhados neurofibrilares (CHAPUIS *et al.*, 2013; VOSKOBIYNYK *et al.*, 2020).

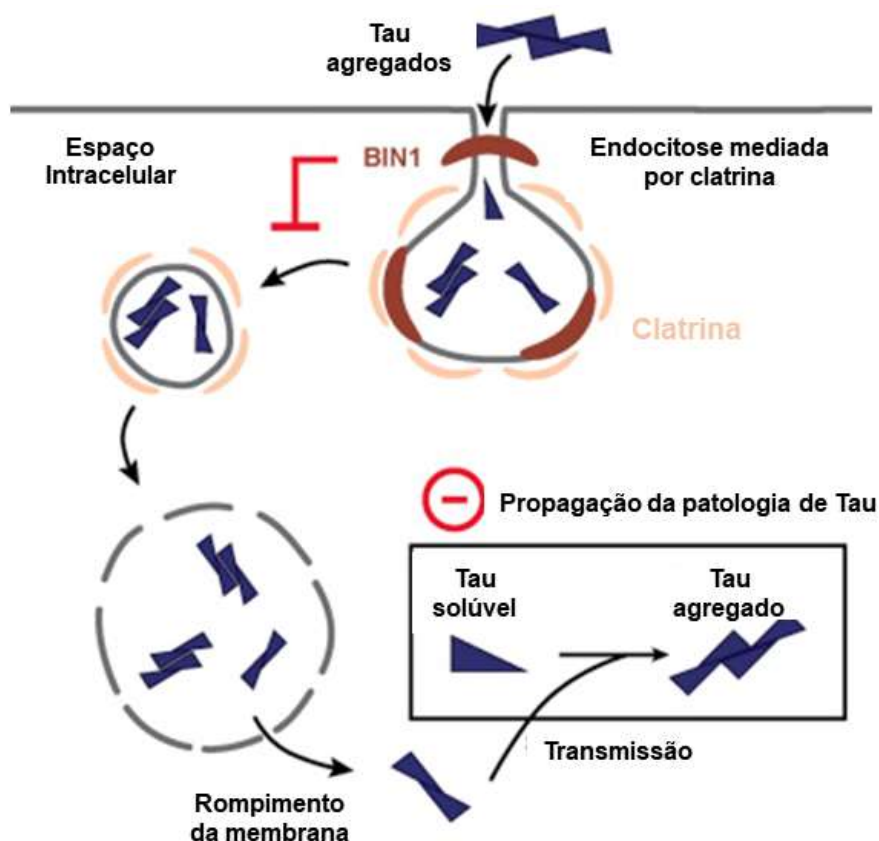


Figura 11. Disfunção na via de sinalização da BIN1 associadas à taupatias. A proteína *BIN1* desempenha um papel crucial na propagação da patologia relacionada à proteína Tau. Ela aumenta eficientemente a internalização de agregados de Tau por endocitose, facilitando sua entrada na célula. Além disso, a *BIN1* promove o tráfico endossomal, contribuindo para a propagação intracelular dos agregados de Tau e sua disseminação para outras regiões neuronais. Esse processo pode levar à disseminação da patologia Tau ao longo do tempo e contribuir para a progressão de doenças neurodegenerativas, como a DA. Fonte: Adaptado de CALAFATE *et al.*, 2016.

1.11 Repetição de anquirina e domínio contendo quinase 1 (ANKK1)

O gene *ANKK1*, em inglês, *Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1*, localizado na região cromossômica 11q23.2, está intimamente ligado ao gene *DRD2*, que codifica o receptor dopaminérgico D2 (receptor D2). O polimorfismo mais estudado do *ANKK1* é o Taq1A (rs1800497), uma substituição de nucleotídeo que resulta em diferentes variantes alélicas, modulando a expressão do receptor D2 e, conseqüentemente, a regulação da via de sinalização dopaminérgica (MUNAFÒ *et al.*, 2007; BLUM *et al.*, 2012). Essa via é fundamental para o sistema de recompensa cerebral, influenciando comportamentos como alimentação, adesão a dietas e controle metabólico (SAVITZ *et al.*, 2013; PINTO *et al.*, 2018).

A ligação da dopamina ao receptor D2 ativa uma cascata intracelular mediada por proteínas G, que inibem a enzima adenilato ciclase (AC) (Figura 12). Esse mecanismo reduz os níveis de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), modulando a ativação de proteínas quinases envolvidas na regulação de funções cerebrais. A resposta final é o aumento da sensação de recompensa cerebral, essencial para comportamentos como ingestão alimentar e adesão terapêutica (MIZUTA *et al.*, 2012; FORD, 2014). Indivíduos com menor densidade de receptores D2 apresentam uma resposta cerebral prejudicada à dopamina, o que aumenta a propensão a comportamentos compulsivos, como transtornos alimentares e dificuldade em seguir planos terapêuticos (KOMESU *et al.*, 2019; KESSLER *et al.*, 2021).

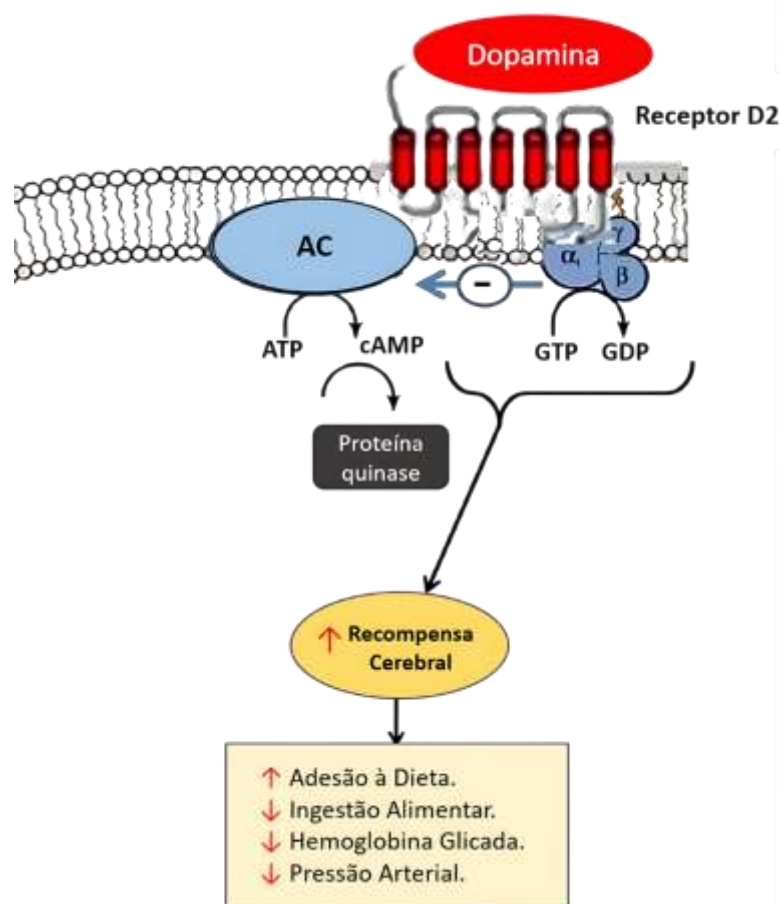


Figura 12. Mecanismo de sinalização mediado pelo receptor D2 de dopamina e seus efeitos metabólicos. A interação da dopamina com o receptor D2 ativa a proteína G, promovendo a inibição da adenilato ciclase (AC) e, conseqüentemente, a redução da conversão de ATP em cAMP. Essa via de sinalização diminui a ativação de proteínas quinases, resultando no aumento da sensação de recompensa cerebral. Os efeitos metabólicos incluem maior adesão à dieta, redução da ingestão alimentar, diminuição dos níveis de hemoglobina glicada e redução da pressão arterial. Fonte: Adaptado de ABDULNOUR, 2010.

Estudos apontam que o polimorfismo Taq1A (rs1800497) está associado à redução da densidade de receptores D2, especialmente em portadores do alelo A1, o que compromete a capacidade do sistema de recompensa cerebral em responder à dopamina. Isso predispõe esses indivíduos a distúrbios dopaminérgicos, incluindo obesidade, dependência química e dificuldades em implementar mudanças comportamentais (JOHNSON *et al.*, 2013; BLUM *et al.*, 2014).

A relevância do *ANKK1* vai além da dopamina. O gene codifica uma proteína com domínios de repetição de anquirina e uma região quinase, que regula a fosforilação de proteínas-alvo e influencia processos inflamatórios e apoptóticos,

essenciais para a integridade celular, especialmente em neurônios (KOENEKE *et al.*, 2020; NIU *et al.*, 2023). Sua interação com vias dopaminérgicas destaca seu papel na neurotransmissão e plasticidade sináptica, fundamentais para funções como memória e aprendizado (YAO *et al.*, 2015).

No contexto de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (DA), alterações na via ANKK1-DRD2 podem impactar negativamente a função cerebral, contribuindo para o declínio cognitivo. Polimorfismos, como o Taq1A, têm sido associados a maior risco de desenvolvimento de DA, especialmente devido à influência nas vias dopaminérgicas e na resposta ao estresse oxidativo e à neuroinflamação (TÖNNIES; TRUSHINA, 2017; BLUM *et al.*, 2018). Embora as alterações específicas na expressão do *ANKK1* em tecidos cerebrais de pacientes com DA ainda não sejam completamente compreendidas, evidências indicam que o eixo ANKK1-DRD2 desempenha papéis críticos em regiões-chave como o hipocampo e o córtex, essenciais para a memória e o aprendizado (NKAM *et al.*, 2017).

Compreender a interação entre os polimorfismos do *ANKK1* e a modulação da sinalização dopaminérgica é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, com foco não apenas em doenças neurodegenerativas, mas também em condições metabólicas e comportamentais que envolvem o sistema de recompensa cerebral.

1.12 *Transportador de dopamina 1 (DAT1)*

O gene *Transportador de Dopamina 1 (DAT1)*, também conhecido como *SLC6A3*, é uma peça fundamental no sistema dopaminérgico, desempenhando um papel crucial na regulação da neurotransmissão de dopamina e, por conseguinte, na modulação de diversos processos fisiológicos e comportamentais. Este gene está localizado no braço curto do cromossomo 5 humano (5p15.3) e compreende 15 éxons.

O gene *DAT1* apresenta uma característica notável que é a presença de um VNTR (*Variable Number Tandem Repeat*) localizado em sua região promotora, na região não codificante 3' (GRÜNBLATT *et al.*, 2019). O VNTR consiste em uma repetição variável de um segmento curto de DNA, cuja quantidade de repetições pode variar entre os indivíduos, impactando a regulação da expressão do gene. Essa

variação tem sido amplamente investigada devido à sua associação com transtornos neuropsiquiátricos, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a dependência de substâncias (PINEAU *et al.*, 2019). Além do VNTR, variantes pontuais no gene *DAT1* também foram descritas, ampliando a compreensão das interações entre variações genéticas e fenótipos clínicos (ŠERÝ *et al.*, 2015; GRÜNBLATT *et al.*, 2019). A diversidade no número de repetições do VNTR e a presença de outras variantes genéticas no *DAT1* podem modular a função dopaminérgica, influenciando comportamentos como impulsividade e atenção e estando associadas a condições clínicas específicas (ROUSSOTTE *et al.*, 2015).

Dentre essas variantes pontuais, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2652511, também referido como -839C/T, tem sido estudado devido ao seu impacto na expressão do transportador de dopamina (SCHUMACHER-SCHUH *et al.*, 2013). Esse SNP está localizado na região promotora do gene *DAT1*, podendo modular a disponibilidade de dopamina no cérebro e influenciar processos neurobiológicos como estresse oxidativo, inflamação e neurotoxicidade (CHEN *et al.*, 2024). Estudos indicam que tais mecanismos estão diretamente relacionados à patogênese da Doença de Alzheimer, sugerindo que variações no *DAT1*, incluindo o SNP rs2652511, podem desempenhar um papel importante na predisposição e progressão da doença (PAN *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2024).

A via de funcionamento do gene *DAT1* é essencial para manter o equilíbrio neuroquímico (Figura 13). A proteína transportadora de dopamina, produzida pelo gene *DAT1*, funciona como co-transportador de dopamina e sódio na membrana celular pré-sináptica (PENMATSU; WANG; GOUAUX, 2013). A proteína utiliza o gradiente de concentração de sódio para capturar moléculas de dopamina da fenda sináptica e devolvê-las à célula, encerrando assim o sinal dopaminérgico. A recaptação de dopamina pelo *DAT1* é essencial para a regulação dos níveis sinápticos de dopamina, garantindo a transmissão adequada dos sinais neuronais e prevenindo os efeitos nocivos associados à estimulação dopaminérgica excessiva (HONG; AMARA, 2010; HANSEN *et al.*, 2014).

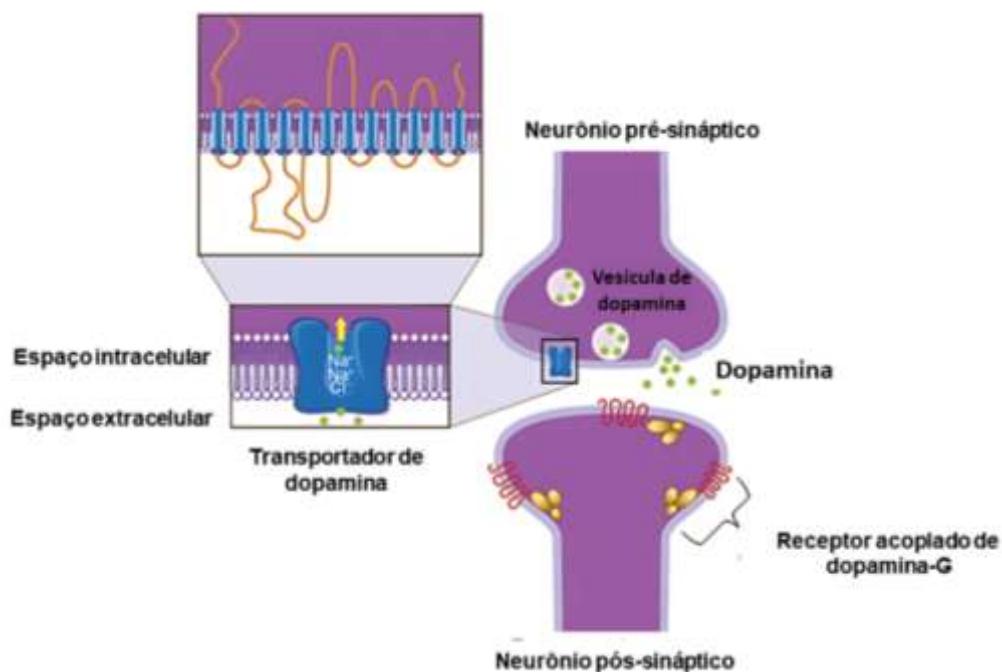


Figura 13. Neurotransmissão dopaminérgica e recaptção da dopamina pela proteína DAT1.

Representação esquemática do processo de liberação, recepção e recaptção da dopamina na sinapse neuronal. O neurônio pré-sináptico libera a dopamina armazenada em vesículas na fenda sináptica, onde interage com receptores acoplados à proteína G no neurônio pós-sináptico, desencadeando a transmissão do sinal nervoso. Após sua ação, a dopamina é recaptada pelo transportador de dopamina (DAT1) na membrana do neurônio pré-sináptico, sendo direcionada para o interior celular, onde é reciclada. Esse mecanismo regula a concentração do neurotransmissor na sinapse e desempenha um papel crucial na modulação da atividade neuronal. Fonte: Adaptado de OVERK; MUFSON, 2010.

Variações genéticas no gene *DAT1* podem causar desequilíbrios na neurotransmissão dopaminérgica devido ao impacto na função da proteína transportadora de dopamina. Esses desequilíbrios estão ligados a múltiplos distúrbios neuropsiquiátricos, como TDAH, esquizofrenia, transtorno bipolar e dependência de substâncias (RUSSO, NESTLER, 2013; SALATINO-OLIVEIRA; ROHDE; HUTZ, 2018). Desse modo, a dopamina desempenha um papel importante em várias funções cerebrais, incluindo memória e cognição. Embora não exista uma ligação direta entre o gene *DAT1* e a DA, as alterações no funcionamento dos sistemas neurotransmissores, incluindo os sistemas dopaminérgicos, podem ter um impacto indireto no risco e na progressão de doenças neurodegenerativas (MCGEER; MCGEER, 2013; GRACE, 2016).

Portanto, compreender cada vez mais as vias biológicas associadas à DA é essencial para aprimorar o diagnóstico precoce e identificar alvos terapêuticos mais eficazes. A análise dessas vias pode revelar os processos celulares e moleculares

envolvidos na patogênese da doença, fornecendo informações valiosas para o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e personalizados (FLACE *et al.*, 2021).

Diante da relevância dos genes *BIN1*, *ANKK1* e *DAT1* no contexto das doenças neurodegenerativas, sua investigação se torna fundamental para ampliar a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à Doença de Alzheimer. A associação dessas variantes genéticas com processos neurobiológicos relacionados à plasticidade sináptica, função dopaminérgica e metabolismo lipídico pode contribuir para o entendimento de potenciais fatores de risco e biomarcadores da doença. Assim, este estudo busca correlacionar essas informações genéticas com a população estudada, fornecendo dados que possam subsidiar futuras pesquisas e abordagens terapêuticas. Dessa forma, a análise desses genes no contexto da DA se mostra essencial para ampliar o conhecimento sobre seus possíveis impactos nos mecanismos neurobiológicos envolvidos na patologia.

2. JUSTIFICATIVA

A Doença de Alzheimer (DA), o tipo predominante de demência, é responsável por 60% a 70% dos casos de demência no mundo (SCHILLING, *et al.*, 2022), afetando cerca de 55 milhões de pessoas globalmente, conforme relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021). Essa condição representa um importante problema de saúde pública, com uma prevalência que aumenta exponencialmente com o envelhecimento populacional. A maioria dos diagnósticos ocorre após os 65 anos de idade (BETTER; MAPPIG, 2024), mas também há casos precoces, que representam 2% a 5% dos casos totais, muitas vezes associados a fatores genéticos específicos (SIRKIS *et al.*, 2022). A projeção de que o número de casos de demência ultrapasse 139 milhões até 2050 (OMS, 2021) destaca a urgência de ampliar os esforços de investigação e intervenções nesta área.

Embora as causas exatas da DA ainda não estejam completamente elucidadas, há um consenso de que os fatores genéticos desempenham um papel significativo na sua etiologia. Estima-se que cerca de 1% dos casos de DA sejam atribuídos às formas autossômicas dominantes da doença, associadas a mutações

nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* (KARCH; CRUCHAGA; GOATE, 2014; CACACE; SLEEGERS; VAN BROECKHOVEN, 2016). Até o momento, mais de 330 mutações foram identificadas nesses genes, reforçando a hipótese de que a cascata beta-amilóide desempenha um papel central no desenvolvimento da doença. Além disso, avanços recentes expandiram a compreensão sobre outros genes de susceptibilidade à DA, como *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1*, que estão envolvidos em vias metabólicas e processos neurobiológicos que podem modular o risco da doença (BHARDWAJ *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2021; REITZ *et al.*, 2023).

O gene *ANKK1* está relacionado à regulação dopaminérgica e pode estar associado a alterações comportamentais observadas em pacientes com DA. Da mesma forma, o gene *DAT1*, envolvido no transporte de dopamina, pode influenciar o declínio cognitivo. Já o gene *BIN1* é reconhecido como o segundo maior fator de risco genético para a DA de início tardio, estando implicado na regulação da endocitose e no metabolismo do beta-amilóide (NASERI *et al.*, 2019; WALLERT *et al.*, 2022).

A compreensão dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos da DA pode ser significativamente aprimorada por meio da investigação desses genes, permitindo identificar novos alvos terapêuticos. Essa abordagem também pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada, que visam intervenções adaptadas ao perfil genético e fenotípico de cada paciente (KARCH; GOATE, 2015; ZHU; LIU; HE, 2017; PANZA *et al.*, 2019). Assim, este estudo busca explorar o impacto potencial dos genes *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1* na patogênese da DA, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre os fatores genéticos subjacentes à doença e contribuir para o avanço de terapias mais eficazes e direcionadas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a possível associação de variantes genéticas nos genes *ANKK1* (rs1800497), *BIN1* (rs744373) e *DAT1* (rs2652511) com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, investigando sua contribuição para o surgimento e agravamento das variáveis clínicas patológicas da doença.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar características clínicas e demográficas entre indivíduos com e sem diagnóstico de DA para identificar possíveis fatores associados à doença.
- Avaliar a associação das variantes polimórficas dos genes *ANKK1* (rs1800497), *BIN1* (rs744373) e *DAT1* (rs2652511) com a Doença de Alzheimer.
- Relacionar os resultados das análises moleculares aos aspectos patológicos observados na progressão da doença.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Técnicas de biologia molecular foram utilizadas para elaborar o plano de trabalho. Por meio do delineamento experimental, é possível ter uma compreensão clara das metodologias de pesquisa empregadas neste projeto (Figura 9).

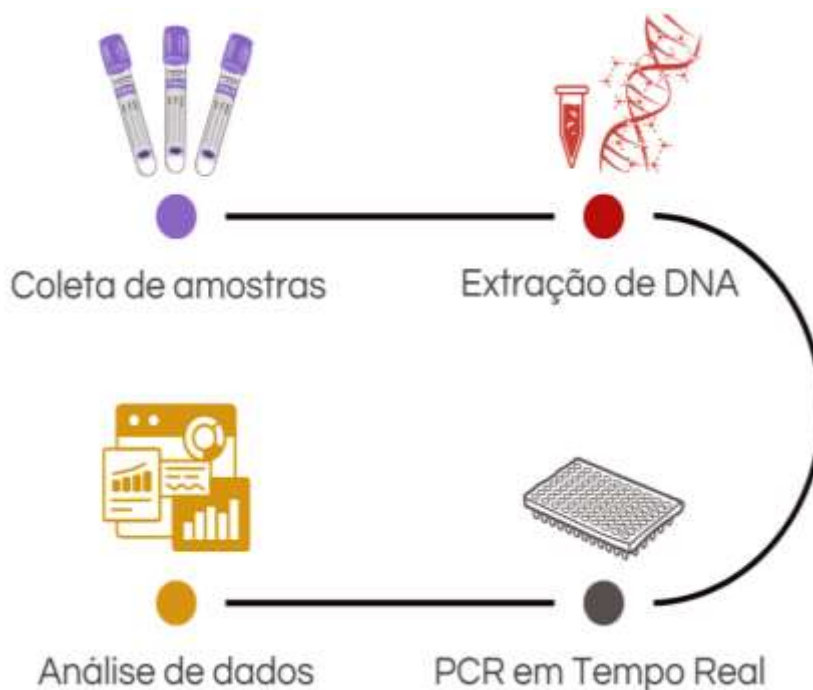


Figura 14. Delineamento experimental. Diagrama esquemático do delineamento experimental, destacando as etapas consecutivas do processo. Inicialmente, ocorre a coleta de amostras, seguida pela extração de DNA. Posteriormente, é realizada a PCR em tempo real dos genes *ANKK1* (rs1800497), *BIN1* (rs744373) e *DAT1* (rs2652511) e, por fim, a análise dos resultados obtidos. Fonte: Elaborado pelo próprio autor, 2024.

4.1 Amostras

Uma coorte composta por 246 indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos foi selecionada a partir da Unidade Básica de Saúde de Campos Elísios, situada no município de Duque de Caxias, e do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Esses participantes foram distribuídos em duas categorias: Grupo Controle, com 189 indivíduos, e Grupo Pacientes, com 57 indivíduos. Os critérios de inclusão para o Grupo Controle foram: ausência de histórico familiar de Doença de Alzheimer (DA), pontuação no *Clinical Dementia Rating* (CDR) entre 0 e 0,5, e idade mínima de 55 anos. Para o Grupo Pacientes, os critérios de inclusão foram: idade superior a 55 anos, diagnóstico clínico confirmado de DA, e pontuação no CDR entre 1, 2 ou 3. Em ambos os grupos, foram excluídos indivíduos com evidências de doenças cerebrovasculares.

4.2 Avaliação clínica

A doença investigada neste estudo foi diagnosticada clinicamente por nossos colaboradores, as equipes de Geriatria e Gerontologia da Unidade Básica de Saúde de Campos Elísios e do Instituto de Psiquiatria da UFRJ. Eles utilizaram os critérios *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (MCKHANN *et al.*, 1984; MCKHANN *et al.*, 2011) para o diagnóstico. Médicos qualificados realizaram a avaliação clínica, que incluiu a análise do *Clinical Dementia Rating* (CDR), conforme em anexo A (MAIA *et al.*, 2006) e a realização de tomografia computadorizada (TC) do crânio.

O CDR é um instrumento empregado para medir o desempenho cognitivo e funcional em uma escala de 0 a 3. As informações necessárias para o CDR são obtidas através de perguntas feitas ao paciente e a um informante que o acompanha diariamente. Seis domínios cognitivos são avaliados, culminando em uma classificação do grau de demência do paciente, que varia desde comprometimento cognitivo questionável até demência grave (Quadro 1) (MACEDO MONTAÑO; RAMOS, 2005).

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Quadro 1. Classificação do *Clinical Dementia Rating (CDR)* e os impactos funcionais associados a cada estágio da doença. O *Clinical Dementia Rating (CDR)* é uma ferramenta de avaliação amplamente utilizada na classificação e no acompanhamento da demência. Ele categoriza os pacientes em diferentes estágios de comprometimento cognitivo e funcional, que vão desde nenhum comprometimento (CDR 0) até demência grave (CDR 3). Este quadro ilustra os diferentes estágios do CDR e os respectivos níveis de funcionalidade associados a cada um, fornecendo uma visão clara da progressão da doença ao longo do tempo. Fonte: Adaptado de MACEDO MONTAÑO; RAMOS, 2005.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIGRANRIO, nº:43112214.0.0000.5283 (anexo B). Todos os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), conforme anexo C. Todo e qualquer procedimento somente foi iniciado após este consentimento expresso.

4.3 Coleta de sangue

Mediante agendamento prévio, foi realizada a coleta de 5 mL de sangue total por profissionais devidamente qualificados, seguindo rigorosos protocolos de biossegurança para garantir a integridade e a qualidade do material biológico. As amostras foram imediatamente acondicionadas em tubos estéreis contendo EDTA como anticoagulante, preservando a estabilidade dos constituintes sanguíneos para as análises genéticas subsequentes. Cada tubo foi identificado por uma etiqueta contendo o nome do paciente, garantindo o rastreamento adequado. Após a coleta, as amostras foram armazenadas em caixas térmicas com gelo reciclável, garantindo uma temperatura controlada entre 2°C e 8°C durante todo o transporte. O deslocamento até o Laboratório de Genética da Unigranrio (LabGen) foi realizado em veículo adequado, seguindo normas rigorosas de biossegurança e respeitando um tempo máximo de transporte previamente estabelecido para minimizar qualquer degradação do material.

No LabGen, as amostras passaram por um protocolo padronizado de recepção e conferência antes de serem processadas e armazenadas sob condições controladas até a realização das análises genéticas. O estudo adotou um modelo de fluxo contínuo de amostras obtidas por conveniência, permitindo novas coletas ao longo do período da pesquisa, conforme a adesão voluntária dos participantes. Esse procedimento assegurou um aporte amostral adequado para as análises planejadas, contribuindo para a qualidade e a confiabilidade dos dados gerados no estudo.

4.4 Extração do DNA genômico

A extração e purificação do DNA genômico a partir de sangue compreendem várias etapas que incluem a lise das células, extração de proteínas e do RNA, e precipitação do DNA. A extração foi realizada a partir da camada de leucócitos de uma alíquota de sangue periférico, utilizando kit de extração FlexiGene® DNA Kit (Qiagen®), de acordo com o protocolo do fabricante. Um tubo eppendorf foi utilizado para misturar 250µL de tampão FG1 e 100µL de sangue. Após inverter o tubo 5 vezes, ele foi levado à centrífuga e centrifugado por 1 minuto a 10.000rpm. O sobrenadante foi descartado e o tubo foi invertido até a secagem do pellet. Em seguida, a protease e o tampão FG2 foram adicionados e misturados em tubo eppendorf. Após a adição de 50µL de tampão FG2/protease, o tubo foi homogeneizado por vórtex até que o sedimento estivesse completamente dissolvido. O tubo foi incubado a 65°C por 5 minutos e então foram adicionados 50µL de isopropanol absoluto até que a precipitação do DNA fosse visível. Após retornar a amostra à centrífuga por 5 minutos e descartar o sobrenadante, foram adicionados 50µL de etanol 70%, agitados em vórtex e centrifugados. O sobrenadante foi então descartado e finalmente foram adicionados 50µL de tampão FG3. O tubo foi agitado em vórtex e incubado a 65°C por 10 minutos.

O DNA extraído foi quantificado utilizando o equipamento DS-11™ Espectrofotômetro/Fluorômetro (Denovix®) para determinação de sua concentração e pureza. Em seguida, foi armazenado em freezer a -15°C no Laboratório de Genética (LabGen), garantindo a preservação de sua integridade para análises futuras.

4.5 PCR em tempo real (qPCR):

A técnica de PCR em tempo real com sondas TaqMan® (Thermo Fisher Scientific®) foi utilizada para analisar os polimorfismos presentes nos genes *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1* nas amostras do estudo. Essas sondas consistem em oligonucleotídeos que possuem um fluoróforo na extremidade 5' e um silenciador na extremidade 3'. Para cada alelo analisado neste experimento, foram obtidas sondas específicas com diferentes fluoróforos para auxiliar na sua identificação. Quando a sonda está intacta, a proximidade do silenciador reduz a fluorescência do fluoróforo, absorvendo energia e liberando calor no meio circundante. No entanto, se a região alvo estiver presente,

a sonda liga-se entre os oligonucleótidos e, durante a extensão, a DNA polimerase cliva-a utilizando atividade de 5' nuclease. Isto separa o fluoróforo do silenciador, resultando num aumento da fluorescência no meio circundante, permitindo a identificação dos alelos/genótipos de cada indivíduo.

Todas as sondas utilizadas no experimento foram adquiridas pela Thermo Fisher Scientific® do Brasil e utilizadas conforme protocolo pré-estabelecido pelo fabricante. As análises das variantes *ANKK1* (rs1800497), *DAT1* (rs2652511) e *BIN1* (rs744373) foram realizadas por meio da técnica de PCR em tempo real, seguindo o mesmo protocolo experimental.

A preparação do mix de reação incluiu o Fast MasterMix (Thermo Fisher Scientific®) na concentração 2X, a sonda TaqMan® específica para cada variante na concentração de 40X, água estéril e DNA genômico. Para as variantes *ANKK1* e *DAT1*, foram adicionados 2µL de DNA (10-30 ng) por reação. No caso da variante *BIN1*, o volume final de DNA foi ajustado para 2,5µL (10-30 ng) por reação, mantendo os demais componentes e condições inalterados. Essa adaptação visou atender às especificidades dessa análise.

Também foi incluído um controle negativo, que consiste em todos os reagentes utilizados na reação de PCR, mas sem adição de DNA. Este controle é implementado para garantir que não haja contaminação com qualquer DNA. As reações foram realizadas no equipamento QuantStudio™ 7 Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific®). As condições de amplificação foram as seguintes: 60°C por 30 segundos, 95°C por 20 segundos; e posteriormente 50 ciclos com 95°C por 1 segundo; 60°C por 30 segundos; e uma extensão final de 60°C por 10 segundos.

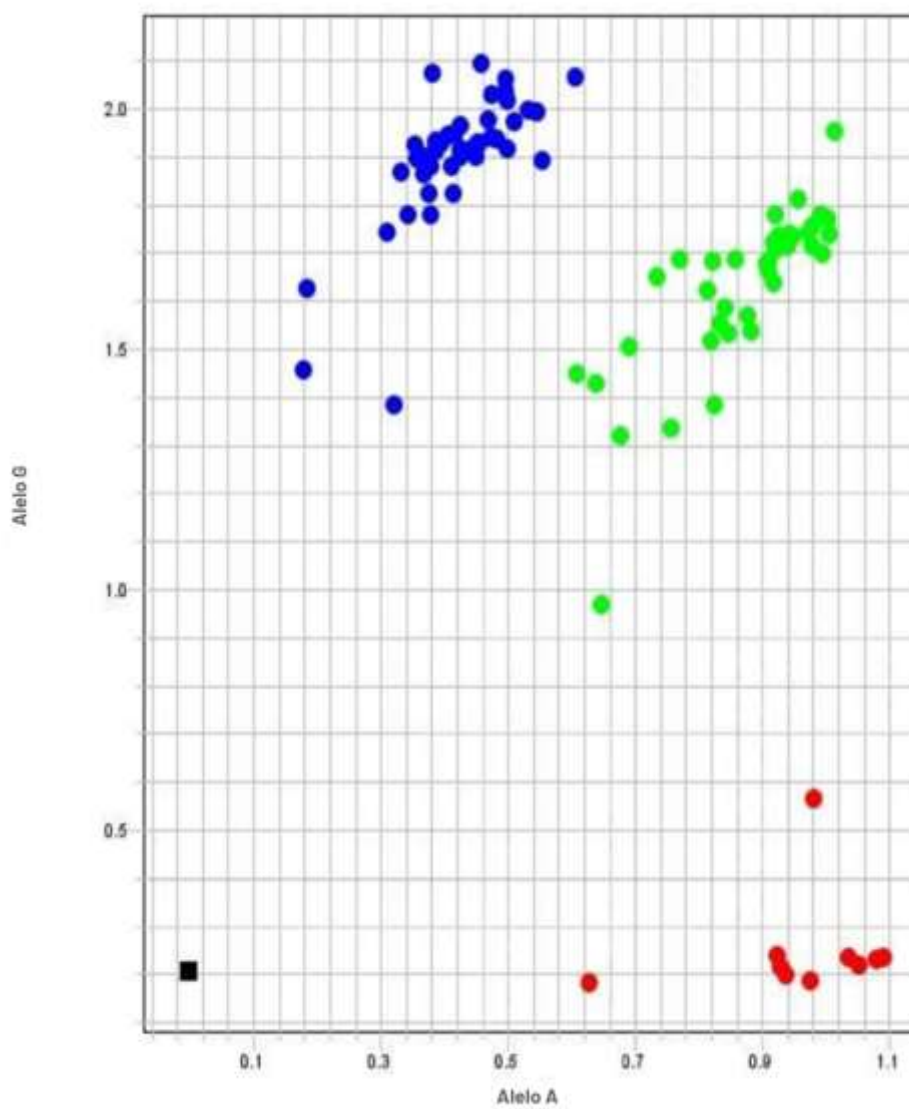
É importante ressaltar que todas as reações foram realizadas em condições controladas e padronizadas para minimizar variações técnicas e garantir a reprodutibilidade dos dados. Tais protocolos foram empregados de forma consistente para as análises de ambas as variantes, com o objetivo de obter resultados confiáveis e comparáveis no contexto do estudo.

4.5.1 Padrões de Genotipagem

A genotipagem por PCR em tempo real foi conduzida utilizando três sondas TaqMan® (Thermo Fisher Scientific®) (Quadro 2): *ANKK1* (rs1800497, código: C__7486676_10), *BIN1* (rs744373, código: C__1042213_10) e *DAT1* (rs2652511, código: C__16273213_10). Após a padronização dos testes iniciais, foram analisados os genótipos dos genes *ANKK1*, *BIN1* e *DAT1* (Figuras 10, 11 e 12).

GENES	SNPs	SONDAS
<i>ANKK1</i>	rs1800497	CACAGCCATCCTCAAAGTGCTGGTC[A/G]AGGCAGGCGCCCAGCTGGACGTCCA
<i>BIN1</i>	rs744373	GGCAGCATCATGGGCAGCCTCTGAG[A/G]GCCTCAGACCTGCCTGTCCCTGGTG
<i>DAT1</i>	rs2652511	CAGCGCGCGGAGGAATGGAGCCCC[A/G]GGCCGCCAAGGCCCAGGATGTCCAG

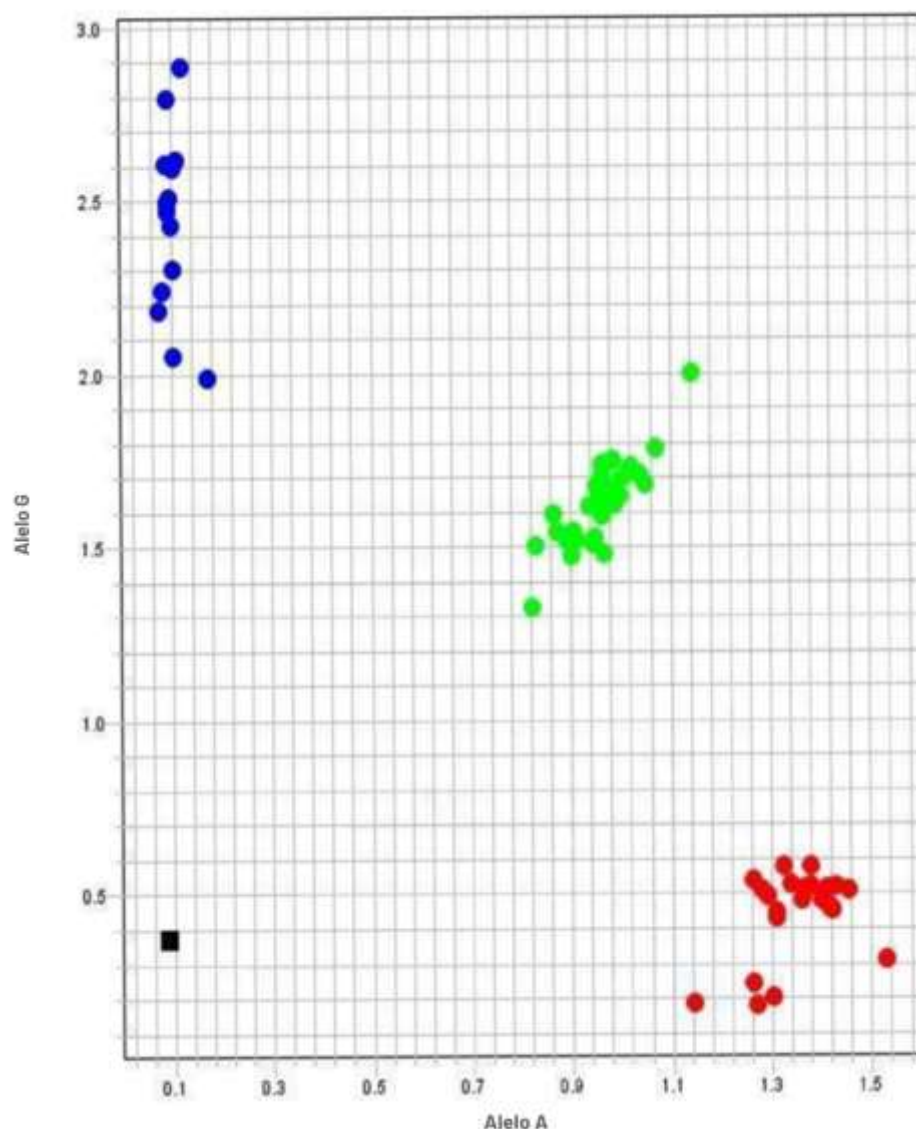
Quadro 2. Desenhos esquemáticos das sondas empregadas no processo de genotipagem por PCR em tempo real. Essas sondas são projetadas com sequências específicas de nucleotídeos para detectar e distinguir diferentes alelos ou polimorfismos por meio da técnica de PCR em tempo real. Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.



Legenda

- Homocigoto Alelo A /Alelo A
- Homocigoto Alelo G /Alelo G
- Heterocigoto Alelo A /Alelo G
- Indeterminado

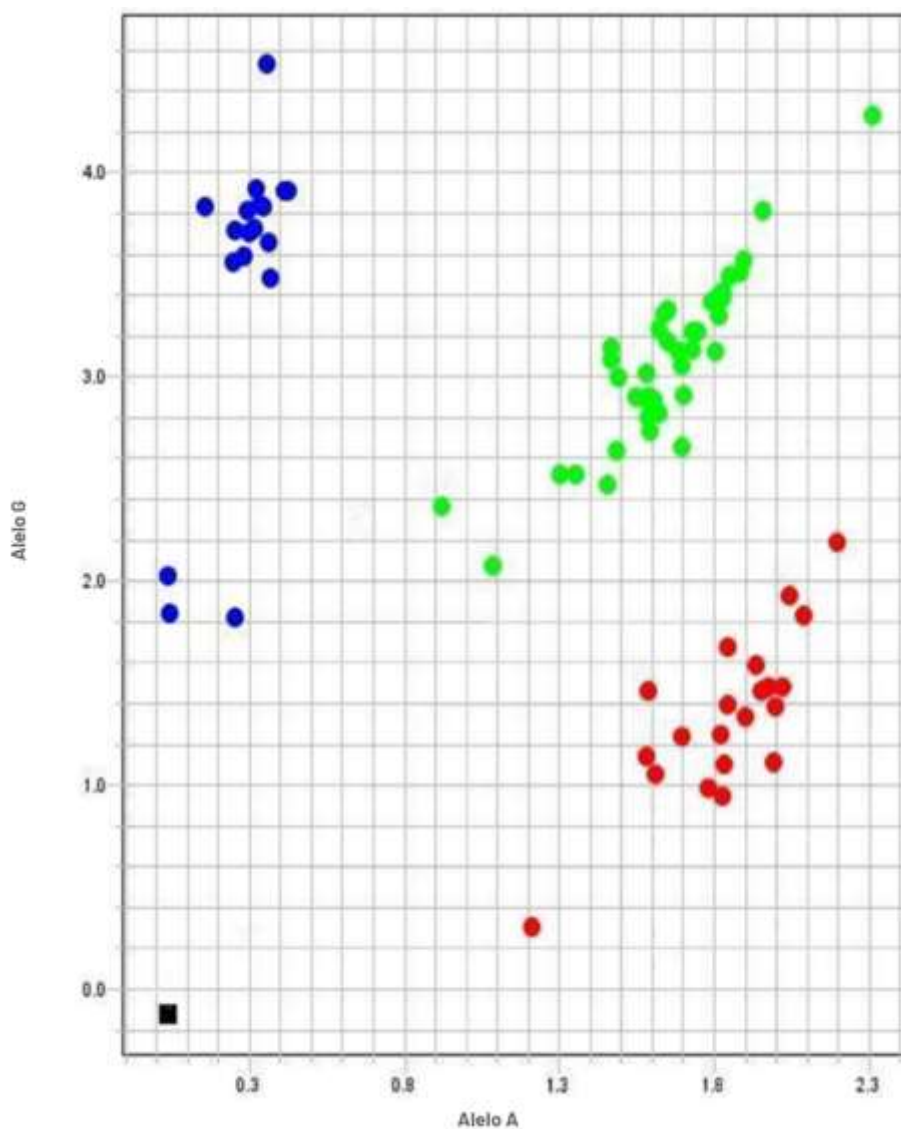
Figura 15. Gráfico de discriminação alélica ANKK1. O gráfico mostra a discriminação alélica do polimorfismo rs1800497 encontrado no gene *ANKK1*, localizado no cromossomo 11, posição 11q23.1. No eixo Y, é mostrada a intensidade de luz emitida pela fluorescência FAM, associada a uma sonda que se liga ao alelo G. No eixo X, é indicado o aumento da fluorescência VIC, associada a uma sonda que se liga ao alelo A. Os indivíduos homocigotos para o alelo G são representados por círculos azuis; os homocigotos para o alelo A, por círculos vermelhos; os heterocigotos, por círculos verdes; o quadrado preto representa o controle negativo da placa em análise. A amplificação foi realizada por PCR em tempo real no QuantStudio™ 7, utilizando sondas TaqMan®. O protocolo consistiu em desnaturação inicial a 95,0 °C por 20 segundos, seguida por 50 ciclos de 95,0 °C por 1 segundo e 60,0 °C por 30 segundos. As fases de pré e pós-leitura foram conduzidas a 60,0 °C por 30 segundos. Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.



Legenda

- Homozigoto Alelo A /Alelo A
- Homozigoto Alelo G /Alelo G
- Heterozigoto Alelo A /Alelo G
- Indeterminado

Figura 16. Gráfico de discriminação alélica *BIN1*. O gráfico mostra a discriminação alélica do polimorfismo rs744373 encontrado no gene *BIN1*, localizado no cromossomo 2, posição 2q14.3. No eixo Y, é mostrada a intensidade de luz emitida pela fluorescência FAM, associada a uma sonda que se liga ao alelo G. No eixo X, é indicado o aumento da fluorescência VIC, associada a uma sonda que se liga ao alelo A. Os indivíduos homozigotos para o alelo G são representados por círculos azuis; os homozigotos para o alelo A, por círculos vermelhos; os heterozigotos, por círculos verdes; o quadrado preto representa o controle negativo da placa em análise. A amplificação foi realizada por PCR em tempo real no QuantStudio™ 7, utilizando sondas TaqMan®. O protocolo consistiu em desnaturação inicial a 95,0 °C por 20 segundos, seguida por 50 ciclos de 95,0 °C por 1 segundo e 60,0 °C por 30 segundos. As fases de pré e pós-leitura foram conduzidas a 60,0 °C por 30 segundos. Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.



Legenda

- Homozigoto Alelo A /Alelo A
- Homozigoto Alelo G /Alelo G
- Heterozigoto Alelo A /Alelo G
- X Indeterminado

Figura 17. Gráfico de discriminação alélica *DAT1*. O gráfico mostra a discriminação alélica do polimorfismo rs2652511 encontrado no gene *DAT1*, localizado no cromossomo 5, posição 5p15.33. No eixo Y, é mostrada a intensidade de luz emitida pela fluorescência FAM, associada a uma sonda que se liga ao alelo G. No eixo X, é indicado o aumento da fluorescência VIC, associada a uma sonda que se liga ao alelo A. Os indivíduos homozigotos para o alelo G são representados por círculos azuis; os homozigotos para o alelo A, por círculos vermelhos; os heterozigotos, por círculos verdes; o quadrado preto representa o controle negativo da placa em análise. A amplificação foi realizada por PCR em tempo real no QuantStudio™ 7, utilizando sondas TaqMan®. O protocolo consistiu em desnaturação inicial a 95,0 °C por 20 segundos, seguida por 50 ciclos de 95,0 °C por 1 segundo e 60,0 °C por 30 segundos. As fases de pré e pós-leitura foram conduzidas a 60,0 °C por 30 segundos. Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

4.6 Análise estatística

As variáveis sociodemográficas do estudo são apresentadas como número absoluto (porcentagem) para as qualitativas e como média e desvio padrão para as quantitativas. As diferenças entre os grupos foram analisadas por qui-quadrado ou teste t-student. Todos os polimorfismos estudados foram avaliados se estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, através do teste de qui-quadrado. A análise de associação das variantes com DA foram avaliadas por qui-quadrado. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa SPSS® (versão 22.0). A inferência dos resultados foi avaliada ao nível de significância de 0,05.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização sociodemográfica da amostra

O presente estudo foi conduzido com 246 indivíduos com idade igual ou maior que 55 anos, estratificados em 189 controles e 58 pacientes. A avaliação pelo *Clinical Dementia Rating* (CDR) foi aplicada a todos os participantes, sendo que o grupo controle foi definido por scores 0 e 0,5, enquanto o grupo de pacientes foi categorizado pelos scores 1, 2 e 3.

As características sociodemográficas e clínicas da amostra estão apresentadas na tabela 2. A média de idade foi de 73,14 ± 8,73 anos no grupo controle e 70,29 ± 8,77 anos no grupo de pacientes. Em ambos os grupos, houve predominância do sexo feminino. Além disso, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na distribuição da escolaridade entre os grupos ($p < 0,001$).

A análise da escolaridade revelou diferenças significativas entre os grupos paciente e controle ($P < 0,0001$). No grupo controle, observou-se uma distribuição diversificada, com maior proporção de indivíduos com ensino primário incompleto (16,4%) e ensino primário completo (14,8%). Além disso, uma parcela considerável dos participantes sem alfabetização (12,2%) ou semianalfabeta (10,1%).

Por outro lado, no grupo de pacientes, a maior frequência foi observada na categoria de ensino médio completo (17,5%), seguida pelo ensino fundamental incompleto e ensino superior incompleto (ambos com 12,3%). Contudo, é importante ressaltar que uma parcela significativa dos participantes deste grupo não informou sua escolaridade (45,5%), o que pode gerar um viés de informação nos dados. A ausência desses dados completos pode comprometer a precisão das análises e influenciar as conclusões, especialmente ao considerar a escolaridade como um fator relevante nos resultados.

Tabela 2: Descrição das variáveis quantitativas para pacientes e controles

Variáveis	Paciente (n=57)	Controle (n=189)	P
Idade (anos)	70,29 ± 8,77	73,14 ± 8,73	0,031
Gênero	♀ 39 ♂ 18	♀ 156 ♂ 33	0,027
Escolaridade			
Sem Alfabetização	0 (0%)	23 (12,2%)	
Semianalfabeto	0 (0%)	19 (10,1%)	
Ensino Primário Incompleto	1 (1,8%)	31 (16,4%)	
Ensino Primário Completo	1 (1,8%)	28 (14,8%)	
Ensino Fundamental Incompleto	7 (12,3%)	19 (10,1%)	<0,0001
Ensino Fundamental Completo	4 (7%)	10 (5,3%)	
Ensino Médio Incompleto	1 (1,8%)	13 (6,9%)	
Ensino Médio Completo	10 (17,5%)	10 (5,3%)	
Ensino Superior Incompleto	7 (12,3%)	0 (0%)	
Ensino Superior Completo	0 (0%)	5 (2,6%)	
Não informado	27 (45,5%)	30 (16,3%)	

Os valores representam média ± desvio padrão das variáveis quantitativas; n para variáveis qualitativas. O P representa a significância da comparação entre os dois grupos.

A análise dos escores do CDR entre os grupos revelou diferenças significativas na distribuição dos estágios de comprometimento cognitivo (Tabela 3). No grupo controle, 36% dos indivíduos apresentaram pontuação 0, indicando ausência de comprometimento cognitivo, enquanto 64% obtiveram pontuação 0,5, o que sugere um comprometimento cognitivo muito leve. Esse achado pode refletir alterações sutis na memória episódica associadas ao envelhecimento natural, sem impacto funcional relevante. Em contraste, o grupo de pacientes apresentou um padrão mais avançado de deterioração cognitiva. A maioria dos indivíduos foi classificada nos estágios leve a moderado da doença, com 53% apresentando

pontuação 1, indicando dificuldades nas atividades diárias, 33% com pontuação 2, caracterizando uma maior dependência e necessidade de acompanhamento médico especializado, e 14% com pontuação 3, estágio mais severo, no qual há dependência total de terceiros para a realização de qualquer tarefa. Esses achados refletem a progressão esperada da doença, evidenciando a presença de indivíduos em estágios mais avançados.

Tabela 3: Análise descritiva do CDR entre os grupos

CDR	Paciente	Controle
0	-	68 (36%)
0,5	-	121 (64%)
1	30 (53%)	-
2	19 (33%)	-
3	8 (14%)	-

5.2 Análise genética

5.2.1 Gene *ANKK1*

A investigação do polimorfismo rs1800497 no gene *ANKK1* foi conduzida por meio de PCR em tempo real, seguida de análises estatísticas detalhadas para verificar a conformidade das distribuições genotípicas com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os controles estavam em equilíbrio genotípico ($\chi^2 = 1,583$; $p' = 0,208$), enquanto no grupo de pacientes foi identificado um desvio estatisticamente significativo ($\chi^2 = 4,218$; $p' = 0,045$) (Tabela 4).

A análise de associação genotípica revelou uma distribuição diferente entre os grupos analisados ($p' = 0,015$). O genótipo GG foi mais prevalente entre os pacientes (63%), enquanto no grupo controle sua frequência foi de 45%. O genótipo AG, por sua vez, foi mais frequente no grupo controle (47%) em comparação com os

pacientes (26%). O genótipo AA apresentou uma menor frequência em ambos os grupos, sendo encontrado em 11% dos pacientes e 8% dos controles.

A análise da distribuição alélica não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p'' = 0,110$). O alelo G foi predominante em ambas as amostras, com frequência de 76% nos pacientes e 69% nos controles, enquanto o alelo A foi identificado em 24% e 31%, respectivamente. No total, foram contabilizados 492 alelos, com frequências de 24% para o alelo A e 76% para o alelo G (Tabela 4).

Tabela 4: Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs1800497 do gene *ANKK1* relacionado à Doença de Alzheimer.

Gene/SNP	Genótipo	Paciente n (%)	Controle n (%)	Total	p'
<i>ANKK1</i> rs1800497	AA	6 (11%)	15 (8%)	21	0,015
	AG	15 (26%)	89 (47%)	104	
	GG	36 (63%)	85 (45%)	121	
	Total	57	189	246	
	χ^2 (H-W)	4,218	1,583		
	Alelos				p''
	A	27 (24%)	119 (31%)	146	0,110
	G	87 (76%)	259 (69%)	346	
	Total	114	378	492	

O nível de significância no teste de Hardy-Weinberg é indicado pelo valor χ^2 . O nível de significância no teste de homogeneidade entre amostras é denotado por p' . O teste para diferenças alélicas é indicado por p'' . Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

5.2.2 Gene *BIN1*

O polimorfismo rs744373 no gene *BIN1* foi analisado na nossa amostra, e foi observado que ambos os grupos demonstraram equilíbrio genotípico ($\chi^2 = 2,283$; $p' = 0,157$ para pacientes e $\chi^2 = 1,220$; $p' = 0,317$ para controles), indicando que não houve influência significativa de fatores externos na distribuição dos genótipos (Tabela 5).

A análise de associação genotípica para o polimorfismo rs744373 do gene *BIN1* não evidenciou uma influência no risco ou na proteção para o desenvolvimento de DA ($p' = 0,409$). O genótipo AA foi mais prevalente no grupo de pacientes (45%)

em comparação ao grupo controle (35%), enquanto o genótipo AG foi mais frequente nos controles (45%) do que nos pacientes (37%). O genótipo GG apresentou distribuições semelhantes em ambos os grupos (18% nos pacientes e 20% nos controles).

A distribuição alélica também não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p'' = 0,207$). O alelo A foi o mais frequente tanto no grupo de pacientes (64%) quanto no grupo controle (57%). O alelo G apresentou uma frequência de 36% entre os pacientes e 42% nos controles. No total, foram contabilizados 492 alelos, sendo 290 correspondentes ao alelo A e 202 ao alelo G (Tabela 5).

Tabela 5: Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs744373 do gene *BIN1* relacionado à Doença de Alzheimer.

Gene/SNP	Genótipo	Paciente n (%)	Controle n (%)	Total	p'
<i>BIN1</i> rs744373	AA	26 (45%)	66 (35%)	92	0,409
	AG	21 (37%)	85 (45%)	106	
	GG	10 (18%)	38 (20%)	48	
	Total	57	189	246	
	χ^2 (H-W)	2,283	1,220		
	Alelos				
	A	73 (64%)	217 (57%)	290	0,207
	G	41 (36%)	161 (43%)	202	
Total	114	378	492		

O nível de significância no teste de Hardy-Weinberg é indicado pelo valor χ^2 . O nível de significância no teste de homogeneidade entre amostras é denotado por p' . O teste para diferenças alélicas é indicado por p'' . Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

5.2.3 Gene *DAT1*

A análise do polimorfismo rs2652511 no gene *DAT1* foi realizada por meio de PCR em tempo real, seguida de testes estatísticos para avaliar a conformidade das distribuições genotípicas com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Ambos os grupos

estavam em equilíbrio (controles: $\chi^2 = 0,126$; $p' = 0,00$ e pacientes: $\chi^2 = 2,283$; $p' = 0,157$) (Tabela 6).

A análise genotípica não demonstrou associação estatisticamente significativa entre os grupos avaliados ($p' = 0,396$). O genótipo AG foi o mais frequente em ambos os grupos, com prevalência de 59% nos pacientes e 49% nos controles. O genótipo GG apresentou distribuição semelhante entre os grupos, sendo identificado em 25% dos pacientes e 27% dos controles. O genótipo AA foi menos frequente entre os pacientes (16%) em comparação ao grupo controle (24%).

A distribuição alélica também não apresentou diferenças estatisticamente significativas ($p'' = 0,566$). O alelo G foi mais prevalente entre os pacientes (54%) em comparação aos controles (51%), enquanto o alelo A esteve presente em 46% dos pacientes e 49% dos controles. No total, foram contabilizados 492 alelos, sendo 236 correspondentes ao alelo A e 258 ao alelo G (Tabela 6).

Tabela 6: Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs2652511 do gene *DAT1* relacionado à Doença de Alzheimer.

Gene/SNP	Genótipo	Paciente n (%)	Controle n (%)	Total	p'
DAT1 rs2652511	AA	9 (16%)	46 (24%)	55	0,396
	AG	34 (59%)	92 (49%)	126	
	GG	14 (25%)	51 (27%)	85	
	Total	57	189	246	
	χ^2 (H-W)	2,331	0,126		
	Alelos				p''
	A	52 (46%)	184 (49%)	236	0,566
	G	62 (54%)	194 (51%)	258	
	Total	114	378	492	

O nível de significância no teste de Hardy-Weinberg é indicado pelo valor χ^2 . O nível de significância no teste de homogeneidade entre amostras é denotado por p' . O teste para diferenças alélicas é indicado por p'' . Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

6. DISCUSSÃO

A Doença de Alzheimer, que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, é o tipo de demência mais prevalente (FALCO *et al.*, 2016; (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2023). Os principais processos reconhecidos envolvem a criação de placas senis por polipeptídeos beta-amilóide (A β) e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau. No entanto, a comunidade científica segue investigando ativamente a interação e o impacto destes dois processos no desenvolvimento da DA. A compreensão dos processos moleculares e das vias bioquímicas envolvidas na patogênese da doença pode ser alcançada por meio da investigação das variações em diferentes genes. Esta análise pode levar à identificação de potenciais alvos terapêuticos valiosos para diagnóstico e tratamento da doença.

6.1 Caracterização sociodemográfica das amostras

No Brasil, a população feminina é predominante em relação à masculina, especialmente na faixa etária mais avançada. De acordo com dados do IBGE de 2022, dos 32.113.490 indivíduos com 60 anos ou mais, 17.887.737 (56%) eram mulheres e 14.225.753 (44%) eram homens. O índice de envelhecimento no país atingiu 80,0 em 2022, indicando a existência de 80 idosos para cada 100 crianças de 0 a 14 anos, um aumento significativo em comparação a 2010, quando esse índice era de 44,8.

Os resultados do presente estudo reforçam essa tendência, evidenciando uma maior representatividade feminina, com 68% das participantes no grupo de pacientes e 82% no grupo controle. Essa distribuição está alinhada com pesquisas nacionais e internacionais (SHABIR; BERWICK; FRANCIS, 2018; GAO *et al.*, 2020; DE SOUZA; TORRES, 2023; ELLOUZE *et al.*, 2023), que também demonstram uma maior participação feminina em estudos sobre envelhecimento e doenças neurodegenerativas. Esse predomínio pode estar relacionado a fatores como a maior longevidade das mulheres e sua maior propensão a buscar cuidados médicos ao longo da vida, resultando em uma proporção mais elevada de idosas em relação aos homens (BIBIANO *et al.*, 2019; DE SOUZA; TORRES, 2023).

Em relação à escolaridade, os resultados deste estudo evidenciam discrepâncias significativas na distribuição educacional entre os grupos analisados, sugerindo possíveis implicações na cognição e no desenvolvimento da DA. A literatura aponta que indivíduos com maior nível educacional tendem a manifestar os sintomas clínicos da doença mais tardiamente, um fenômeno frequentemente atribuído à reserva cognitiva. Segundo Langa (2018), a educação e outras formas de estimulação cognitiva ao longo da vida podem fortalecer redes neurais, aumentando a capacidade do cérebro de compensar os efeitos da neurodegeneração. Além do nível de escolaridade, fatores como ocupação profissional, atividades de lazer e interações sociais também contribuem para essa reserva cognitiva, podendo influenciar a manifestação clínica da DA. No entanto, Lövdén *et al.* (2020) argumentam que, embora a educação melhore o desempenho cognitivo ao longo da vida, seu impacto na taxa de declínio cognitivo na velhice é limitado. Assim, a escolaridade pode elevar o nível inicial de funcionamento cognitivo, mas não necessariamente retardar a progressão da neurodegeneração.

O Censo Demográfico do IBGE de 2019 a 2022 revelou uma queda na taxa de matrícula de crianças de 4 a 5 anos, passando de 92,7% em 2019 para 91,5% em 2022. Apesar desses avanços, a escolaridade da população adulta da Baixada Fluminense ainda apresenta déficits consideráveis, refletindo uma alta evasão escolar e dificuldades de progressão acadêmica (BARÃO. SARTORI; DA SILVA, 2023). Esse cenário impacta diretamente a capacidade cognitiva da população idosa, uma vez que o nível educacional é um fator determinante na construção da reserva cognitiva e na prevenção de doenças neurodegenerativas (STERN, 2012; LIVINGSTON *et al.*, 2024).

A análise do nível de escolaridade na Baixada Fluminense, com ênfase no município de Duque de Caxias, evidencia padrões estruturais de desigualdade educacional que refletem desafios persistentes enfrentados por regiões periféricas de grandes centros urbanos brasileiros (SILVA; AVANCI; SOUZA JUNIOR, 2023). Apesar dos avanços na taxa de matrícula e na redução do analfabetismo, a permanência no ensino e a progressão para níveis mais elevados ainda são problemáticas, especialmente no ensino médio e superior (IBGE, 2022). Essa

realidade ressalta a necessidade de políticas públicas eficazes que favoreçam a continuidade educacional e reduzam a evasão escolar (OLIVEIRA; NÓBREGA, 2021).

Os achados desta pesquisa reforçam a necessidade de fortalecer o sistema educacional e implementar estratégias preventivas para doenças neurodegenerativas. Estudos indicam que a promoção da escolaridade ao longo da vida, incluindo programas de educação para adultos e idosos, é uma ferramenta eficaz para mitigar o declínio cognitivo e reduzir a incidência de demências (XU *et al.*, 2016; CLOUSTON *et al.*, 2020). Além disso, políticas públicas que incentivem a educação continuada podem minimizar os impactos negativos da baixa escolaridade sobre a saúde cognitiva, especialmente em regiões de vulnerabilidade socioeconômica (RIBEIRO *et al.*, 2018; SILVA; LIMA; SILVA, 2023).

Os resultados obtidos na avaliação cognitiva evidenciam diferenças significativas entre os grupos analisados. No grupo controle, a predominância de pontuações 0 e 0,5 no CDR sugere um perfil cognitivo típico do envelhecimento saudável, em que pequenas alterações na memória episódica podem ser observadas, mas sem impacto funcional significativo (LECORDIER *et al.*, 2021). Por outro lado, o grupo de pacientes apresentou uma progressão esperada de comprometimento cognitivo, com a maior parte dos indivíduos situando-se entre os estágios 1 e 2 da escala CDR. Esse achado indica um declínio funcional progressivo, que se manifesta inicialmente em dificuldades nas atividades diárias e, em estágios mais avançados, leva à necessidade de supervisão constante e dependência total de terceiros (SANTOS; BORGES, 2015; DOURADO *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2018).

Esses dados corroboram estudos prévios sobre a progressão da doença, reforçando a importância de diagnósticos precoces e estratégias terapêuticas para retardar o avanço do comprometimento cognitivo. Além disso, a identificação de indivíduos com pontuação 0,5 no grupo controle sugere a necessidade de um acompanhamento longitudinal, uma vez que essa condição pode representar um estágio inicial de comprometimento cognitivo leve, aumentando o risco de progressão para quadros mais severos.

6.2 Análise genética

6.2.1 Gene *ANKK1*

A investigação do polimorfismo rs1800497 no gene *ANKK1* e sua potencial relação com a Doença de Alzheimer constitui um campo de crescente relevância na neurogenética, dado o impacto das variantes genéticas na suscetibilidade à neurodegeneração. O gene *ANKK1*, tradicionalmente associado à regulação dopaminérgica, tem sido amplamente estudado devido à sua possível influência sobre mecanismos fisiopatológicos da DA, incluindo alterações na neurotransmissão e processos neuroinflamatórios (BLUM *et al.*, 2018).

A análise conduzida revelou um desvio estatisticamente significativo do equilíbrio de Hardy-Weinberg entre os indivíduos diagnosticados com DA, enquanto a distribuição genotípica no grupo controle permaneceu em conformidade com esse princípio. Essa discrepância pode refletir uma distribuição diferenciada dos genótipos na amostra analisada, levantando a hipótese de um possível papel do gene *ANKK1* na patogênese da DA. A frequência aumentada do genótipo GG entre os pacientes (63%), em contraste com sua menor prevalência no grupo controle (45%), sustenta essa hipótese. Por outro lado, a maior proporção do genótipo AG no grupo controle (48%) em comparação com os pacientes (26%) pode indicar um efeito protetor potencialmente associado a essa configuração genética.

A comparação das frequências genotípicas entre os grupos revelou discrepâncias substanciais, reforçando a hipótese de um papel modulador do gene *ANKK1* na doença. O predomínio do genótipo homocigoto GG entre os indivíduos com DA corrobora achados prévios que sugerem sua associação à regulação da expressão do receptor D2 de dopamina (DRD2), cuja disfunção tem sido amplamente vinculada à progressão da neurodegeneração e ao declínio cognitivo (RIECK, 2012; PÉREZ-SANTAMARINA *et al.*, 2021). Adicionalmente, evidências indicam que o polimorfismo rs1800497 pode interagir com fatores ambientais e epigenéticos, amplificando os efeitos do estresse oxidativo e da neuroinflamação sobre o sistema nervoso central (PAN *et al.*, 2015; POSSATTI *et al.*, 2024)

Embora a análise estatística não tenha identificado uma associação significativa entre a distribuição alélica e a DA, a maior frequência observada do alelo G no grupo de pacientes sugere um possível envolvimento dessa variante na susceptibilidade à doença. Estudos prévios indicam que esse alelo pode estar associado a modificações na conectividade funcional do sistema dopaminérgico, influenciando processos fundamentais para a manutenção da integridade sináptica e da resposta neuroinflamatória (GARCIA-GOMEZ *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2021). Considerando essas evidências, investigações adicionais, especialmente com amostras ampliadas e abordagens funcionais, são essenciais para compreender melhor a influência dessa variante na fisiopatologia da DA.

Além de sua influência na neurotransmissão dopaminérgica, a participação do gene *ANKK1* na modulação de vias inflamatórias e mecanismos de neuroplasticidade tem sido amplamente discutida. Estudos recentes demonstram que variações nesse gene podem estar associadas a uma maior ativação de vias pró-inflamatórias, um processo central na fisiopatologia da DA (MAGISTRELLI *et al.*, 2021; NIU *et al.*, 2023). Essa associação sugere que o impacto funcional do polimorfismo rs1800497 pode transcender a regulação dopaminérgica, afetando diretamente a homeostase neuronal e a resposta imune do sistema nervoso central (XIA; CHENG; HE, 2019; SARANGI; SOPORY; REETA, 2021).

O estudo de Blum *et al.* (2018) investigou a associação entre o alelo A1 do polimorfismo Taq1A (variante rs1800497) no gene *DRD2* e o aumento do risco de DA, com foco na população afro-americana. Esse achado evidencia a complexa interação entre fatores genéticos e a modulação das vias dopaminérgicas no desenvolvimento da DA, sugerindo que a disfunção dessas vias, mediada por variantes genéticas específicas, pode ser um fator crucial no declínio cognitivo observado na doença. A alteração na sinalização dopaminérgica, associada ao polimorfismo Taq1A, pode contribuir para a maior vulnerabilidade ao transtorno neurodegenerativo, afetando a função cognitiva de forma significativa.

Quando analisado em conjunto com o estudo de Leggieri *et al.* (2022), que aborda a modulação das vias dopaminérgicas pelo gene *ANKK1* e sua associação com a DA, a variante rs1800497 desse gene se torna ainda mais relevante. O polimorfismo *ANKK1* rs1800497, frequentemente associado a uma maior atividade

dopaminérgica, pode influenciar diretamente a sinalização nas vias dopaminérgicas, que são fundamentais para a cognição e a memória. Ambos os estudos indicam que alterações na sinalização dopaminérgica, mediadas por variantes genéticas como o polimorfismo Taq1A (rs1800497) no gene *ANKK1*, podem influenciar a progressão da DA, destacando o impacto dessa variante na modulação da doença.

Contudo, é imprescindível que pesquisas futuras sejam conduzidas para elucidar de forma mais precisa os mecanismos subjacentes a essa relação. Investigações adicionais são essenciais para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes, tanto em nível global quanto no contexto da população brasileira. Vale ressaltar que o estudo realizado por Blum *et al.* (2018) concentrou-se na etnia afro-americana, o que sublinha a necessidade de estudos que explorem a implicação dessas variantes genéticas em outras etnias e grupos populacionais, incluindo os distintos perfis genéticos presentes no Brasil. A compreensão dessas variáveis é crucial para o aprimoramento das abordagens clínicas e terapêuticas, possibilitando intervenções mais direcionadas e personalizadas, de acordo com as especificidades genéticas e ambientais de cada população.

6.2.2 Gene *BIN1*

O polimorfismo rs744373 do gene *BIN1* tem sido amplamente investigado em estudos genéticos sobre a Doença de Alzheimer (DA), devido à sua associação consistente com o risco aumentado para o desenvolvimento da doença. O estudo de Lambert *et al.* (2013) identificou o gene *Bridging Integrator 1 (BIN1)* como um dos loci mais fortemente associados à DA por meio de análises de GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Essa associação foi posteriormente aprofundada por Lambert *et al.* (2022), que investigaram os mecanismos pelos quais a proteína BIN1 pode contribuir para a neurodegeneração característica da DA. Nesse estudo mais recente, os autores demonstraram que a expressão de isoformas específicas de BIN1 induz neurotoxicidade por meio de disfunções nos endossomos precoces, um processo que pode comprometer a homeostase neuronal e favorecer o acúmulo de proteínas tóxicas associadas à patogênese da DA. Assim, os achados reforçam o papel do *BIN1* na

susceptibilidade à doença e sugerem que alterações na via endossomal podem ser um dos mecanismos subjacentes à neurodegeneração observada em pacientes afetados. A variante *BIN1* rs744373, localizada no íntron do gene, tem sido correlacionado à alteração da expressão gênica e à regulação de processos biológicos essenciais, como o controle da ativação microglial e a neuroinflamação (PONNUSAMY *et al.*, 2023). No entanto, sua função específica ainda não está totalmente esclarecida, destacando a necessidade de investigações adicionais, especialmente em populações sub-representadas, como a brasileira, para aprofundar a compreensão de seu papel biológico.

A análise da distribuição genotípica e alélica do polimorfismo rs744373 não revelou uma associação estatisticamente significativa com a DA na amostra investigada. Entretanto, a ausência de significância estatística não invalida a relevância dessa variante na patogênese da doença, especialmente quando considerada no contexto de interações gênicas e mecanismos celulares mais complexos. Estudos prévios indicam que polimorfismos no gene *BIN1* podem influenciar processos biológicos essenciais na neurodegeneração, como a homeostase do citoesqueleto, tráfego vesicular e regulação da ativação microglial, fatores diretamente envolvidos na progressão da DA (SUDWARTS *et al.*, 2022; VOSKOBIYTYNYK *et al.*, 2020).

A ausência de associação estatística pode ser atribuída a múltiplos fatores, sendo um dos principais a grande heterogeneidade genética da população brasileira. A influência de variantes genéticas na susceptibilidade à DA pode variar entre grupos populacionais, e a maioria dos estudos prévios sobre o polimorfismo rs744373 foi conduzida em populações europeias e norte-americanas (LAMBERT *et al.*, 2022; SAHA *et al.*, 2024). Esse fator reforça a importância de investigações em coortes geneticamente diversas para avaliar se a ausência de associação observada neste estudo reflete um padrão biológico real ou limitações metodológicas decorrentes do tamanho da amostra e da composição populacional.

O gene *BIN1* tem um papel fundamental na patogênese da DA, estando envolvido em processos celulares essenciais, como a dinâmica do citoesqueleto neuronal, o tráfego vesicular e a endocitose. Estudos recentes, como o de Sudwartz *et al.* (2022), demonstram que a proteína BIN1 também regula a ativação microglial em resposta a processos neuroinflamatórios, um aspecto importante na progressão

da DA. Nesse contexto, Voskobiynyk *et al.* (2020) investigam a contribuição do *BIN1* para a excitabilidade neuronal e sua associação com a disfunção neural mediada por Tau, um dos principais mecanismos patológicos da doença. Os autores sugerem que o *BIN1* induz uma rede de hiperexcitabilidade dependente de Tau, fator que pode ser determinante para a progressão da DA, particularmente em seus estágios iniciais. Esses resultados fornecem um contexto valioso, evidenciando que a expressão do gene *BIN1* pode afetar diretamente a dinâmica das redes neurais e a formação de depósitos de Tau, características centrais da DA.

Além disso, conforme destacado por McQuade e Blurton-Jones (2019), embora o polimorfismo *BIN1* rs744373 não tenha mostrado uma associação direta com a DA em nossa amostra, ele pode estar envolvido em interações gênicas mais complexas. Tais interações exigem análises funcionais detalhadas para compreender com maior precisão o impacto desse polimorfismo na patologia, especialmente considerando a influência das microglías e outros processos biológicos relacionados à DA. Nesse contexto, Franzmeier *et al.* (2022) demonstraram que a variante *BIN1* rs744373 está associada a uma progressão acelerada da deposição de tau induzida por A β e ao declínio cognitivo mais rápido em pacientes com DA. Esses achados sugerem que, apesar de sua associação indireta, o polimorfismo pode desempenhar um papel relevante na modulação da neurodegeneração e na progressão clínica da doença, reforçando a necessidade de investigações funcionais mais aprofundadas.

Outro aspecto relevante é o tamanho amostral do presente estudo, que pode ter influenciado a capacidade de detectar associações significativas. A baixa potência estatística decorrente de amostras reduzidas é uma limitação comum em estudos genéticos, especialmente quando se trata de doenças multifatoriais como a DA. Portanto, a ampliação da amostra e a inclusão de outros marcadores genéticos relevantes podem contribuir para um melhor entendimento da relação entre *BIN1* e a DA na população brasileira (ALMEIDA; DE PAULA, 2023).

Diante do exposto, é essencial que investigações futuras adotem abordagens integrativas, combinando análises genômicas, funcionais e ambientais, com o objetivo de elucidar os mecanismos pelos quais o gene *BIN1* pode influenciar a patogênese da Doença de Alzheimer. Além disso, é imprescindível que novos estudos sejam realizados em populações geneticamente diversas, como a brasileira, a fim de garantir que os achados genéticos reflitam a heterogeneidade populacional e sejam aplicáveis

a diferentes contextos. Essa direção permitirá não apenas uma maior compreensão dos fatores de risco genéticos da DA, mas também contribuirá para a identificação de biomarcadores promissores para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento personalizados.

6.2.3 Gene *DAT1*

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa multifatorial, cujos mecanismos biológicos envolvem interações entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. O gene *DAT1* (SLC6A3), responsável pela codificação da transportadora de dopamina, desempenha um papel central na modulação dopaminérgica, essencial para funções cognitivas e emocionais (VAUGHAN; FOSTER, 2013; JEONG *et al.*, 2015; CHANDA; SUREPALLI, 2019). Alterações nesse mecanismo de modulação têm sido associadas a diversos distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo a DA (JUZA *et al.*, 2023).

O estudo de Roussotte *et al.* (2015) destaca variantes genéticas do *DAT1* como potenciais fatores de risco para a DA. Embora tenha investigado uma variante específica, os resultados sugerem que alterações genéticas no *DAT1* podem influenciar processos neurodegenerativos, como degeneração neuronal e disfunção sináptica, características da DA. Essa hipótese é reforçada pela associação da variante analisada com o declínio cognitivo acelerado e a expansão ventricular, marcadores da progressão da doença. Essas evidências indicam que o *DAT1* pode ser um biomarcador genético útil para a identificação precoce da DA e para o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

O polimorfismo rs2652511 do *DAT1*, localizado na região promotora do gene, tem sido sugerido como um possível marcador genético para a DA, uma vez que pode influenciar os níveis de expressão do transportador de dopamina. Como a dopamina está envolvida na regulação da cognição e das funções emocionais, alterações na sua recaptação podem afetar mecanismos neurobiológicos relevantes para a progressão da DA.

O estudo de Ciampa *et al.* (2024) evidencia a importância do gene *DAT1* no contexto da DA, destacando como variações genéticas podem influenciar a

progressão das patologias associadas à doença, como os depósitos de A β e os emaranhados de Tau. O *DAT1* regula o transporte da dopamina no sistema nervoso central e desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio neuroquímico, impactando diretamente as funções cognitivas e comportamentais. Alterações na expressão desse gene podem prejudicar a sinalização dopaminérgica, contribuindo para a disfunção neuronal observada na DA.

Além disso, o estudo supracitado propõe que os polimorfismos no gene *DAT1* possam interagir com o gene *BDNF* (*Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro*), essencial para o crescimento e manutenção neuronal. A interação entre essas variantes genéticas pode afetar de maneira significativa a patologia de A β e Tau, marcadores chave da DA. Esse mecanismo sugere que a combinação de variações nos genes *DAT1* e *BDNF* pode aprimorar a previsão das alterações patológicas associadas à doença, proporcionando uma compreensão mais abrangente dos processos biológicos subjacentes à sua progressão. Embora algumas associações tenham sido observadas com distúrbios neuropsiquiátricos, a literatura científica ainda não confirma de forma definitiva o papel específico da variante *DAT1* rs2652511 na DA, o que exige mais investigação para esclarecer seu impacto na evolução da doença.

Nosso estudo avaliou a possível associação entre o polimorfismo *DAT1* rs2652511 e a Doença de Alzheimer em uma amostra da população brasileira. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real, e a análise estatística incluiu a verificação do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os resultados não demonstraram uma associação significativa entre essa variante e a DA, sugerindo que o polimorfismo rs2652511 do gene *DAT1* pode não desempenhar um papel relevante na susceptibilidade à doença nessa população. Além disso, a distribuição genotípica observada, com predominância do genótipo heterozigoto AG, corrobora estudos prévios que investigaram a frequência desse polimorfismo em diferentes grupos populacionais.

Os resultados deste estudo não evidenciam uma associação significativa entre o polimorfismo *DAT1* rs2652511 e a DA na população brasileira investigada, ressaltando a necessidade de estudos adicionais para uma compreensão mais aprofundada dessa possível relação. Esse achado corrobora os resultados de Lin *et al.* (2012), que também não identificaram uma associação estatisticamente

significativa entre o polimorfismo rs2652511 e a DA. No entanto, nesse estudo conduzido em uma população do leste asiático, os autores observaram que, embora o gene *DAT1* não apresentasse uma associação isolada com a DA, um haplótipo composto por dois SNPs analisados demonstrou uma relação significativa com a doença. Ademais, foi relatado que o alelo A do polimorfismo rs6347, localizado no gene *DAT1*, estava fortemente associado ao estágio clínico da DA, sugerindo um possível efeito modulador desse alelo na progressão da doença, com uma menor predisposição à evolução para formas mais graves de demência. Esses achados reforçam a importância da investigação de variantes genéticas dopaminérgicas na patogênese da DA, considerando potenciais diferenças populacionais e interações genéticas que possam influenciar o curso clínico da doença.

No nosso estudo, a ausência de associação entre o polimorfismo rs2652511 e a DA pode refletir as diferenças genéticas e ambientais entre as populações estudadas, considerando, principalmente, a diversidade étnica da população brasileira. A interação entre diferentes variantes genéticas, como os polimorfismos do gene *DAT1*, e fatores ambientais pode contribuir para a manifestação da DA, influenciando a frequência de variantes genéticas e a interpretação dos resultados em diferentes contextos populacionais.

Portanto, a análise realizada destaca a necessidade de investigações adicionais sobre o papel do gene *DAT1* na DA, especialmente em populações sub-representadas, como a brasileira (ARAÚJO *et al.*, 2023). É importante observar que não existem estudos prévios que investiguem especificamente a variante *DAT1* rs2652511 em relação à DA, o que torna os achados aqui apresentados particularmente significativos. A identificação de outros polimorfismos no gene *DAT1* e a análise de suas interações com fatores ambientais podem fornecer uma compreensão mais profunda dos mecanismos genéticos envolvidos na DA. Estudos futuros, com amostras maiores e mais diversas, são essenciais para esclarecer o papel do *DAT1* na modulação dopaminérgica e como essas variações genéticas impactam a patogênese da doença. Tais investigações têm o potencial de contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, aprimorando a abordagem clínica da DA.

7. CONCLUSÃO

Os achados deste estudo sugerem uma possível associação entre o polimorfismo *ANKK1* rs1800497 e a DA, destacando seu possível envolvimento na fisiopatologia da doença. No entanto, as variantes *BIN1* rs744373 e *DAT1* rs2652511 não demonstraram impacto significativo na suscetibilidade à DA nesta amostra. Esses resultados contribuem para a compreensão da base genética da DA, mas ressaltam a necessidade de investigações adicionais, com amostras mais amplas e de diferentes origens populacionais, para esclarecer a relação desses polimorfismos com a doença. Além disso, a integração de abordagens genéticas, clínicas e ambientais será essencial para o avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes à neurodegeneração e para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e intervenção na DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULNOUR, Shahad. Effect of Dopamine Receptor DRD2 and ANKK1 Polymorphisms on Dietary Compliance, Blood Pressure, and BMI in Type 2 Diabetic Patients. **University of Toronto**, 2010.

ABUBAKAR, Murtala Bello *et al.* Alzheimer's disease: an update and insights into pathophysiology. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 742408, 2022.

ADANI, Giorgia *et al.* Environmental risk factors for early-onset Alzheimer's dementia and frontotemporal dementia: A case-control study in northern Italy. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 21, p. 7941, 2020.

ALLEN, Mariet *et al.* Association of *MAPT* haplotypes with Alzheimer's disease risk and *MAPT* brain gene expression levels. **Alzheimer's research & therapy**, v. 6, n. 4, p. 1-14, 2014.

ALMEIDA, J. F. F.; DE PAULA., F. BUSCA DE BIOMARCADORES PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER. 2023. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, RENORBIO, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2018**. Londres: Alzheimer's Disease International, 2018. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2018/>. Acesso em: 18 mar. 2024.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019.

ARAÚJO, Sandra Regina Machado *et al.* Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345-e29412240345, 2023.

ARVANITAKIS, Zoe; SHAH, Raj C.; BENNETT, David A. Diagnosis and management of dementia. **Jama**, v. 322, n. 16, p. 1589-1599, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Doença de Alzheimer no Brasil. **Associação Brasileira de Alzheimer**, 2023. Disponível em: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>. Acesso em: 09 fev. 2025.

ATHAR, Teeba; AL BALUSHI, K.; KHAN, Shah Alam. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. **Molecular biology reports**, v. 48, n. 7, p. 5629-5645, 2021.

BARÃO, Gilcilene; SARTORI, Leandro; DA SILVA, Daniel Alves. Escolarização de jovens e adultos: dilemas e desafios na Baixada Fluminense. **Revista Exitus**, v. 13, p. e023002-e023002, 2023.

BARNES, Lisa L. Alzheimer disease in African American individuals: increased incidence or not enough data?. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 1, p. 56-62, 2022.

BATEMAN, Randall J. *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 9, p. 795-804, 2012.

BAYER, Thomas A. *et al.* Key factors in Alzheimer's disease: β -amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. **Brain Pathology**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2001.

BEHRMAN, Sophie; CHOULIARAS, Leonidas; EBMEIER, Klaus P. Considering the senses in the diagnosis and management of dementia. **Maturitas**, v. 77, n. 4, p. 305-310, 2014.

BEKRIS, Lynn M. *et al.* Genetics of Alzheimer disease. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 23, n. 4, p. 213-227, 2010.

BERTRAM, Lars; TANZI, Rudolph E. The genetics of Alzheimer's disease. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 107, p. 79-100, 2012.

BESIN, Valentinus; HUMARDANI, Farizky Martriano; MULYANATA, Lisa Thalia. Neurogenomics of Alzheimer's disease (AD): an Asian population review. **Clinica Chimica Acta**, v. 546, p. 117389, 2023.

BETTENS, Karolien; SLEEGERS, Kristel; VAN BROECKHOVEN, Christine. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. **Human Molecular Genetics**, v. 19, n. R1, p. R4-R11, 2010.

BETTER, MAPPING A. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's Dement**, v. 20, p. 3708-3821, 2024.

BHARDWAJ, Deepshikha *et al.* Alzheimer's disease—current status and future directions. **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 12, p. 1141-1151, 2017.

BIBIANO, Alana Maiara Brito *et al.* Fatores associados à utilização dos serviços de saúde por homens idosos: uma revisão sistemática da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 2263-2278, 2019.

BISINOTTO, Heloisa Sisoneto; JARRY, Vinicius Menezes; REIS, Fabiano. Aspectos clínicos e radiológicos das anormalidades temporais bilaterais: ensaio iconográfico. **Radiologia Brasileira**, v. 54, p. 115-122, 2021.

BLOOM, George S. Amyloid- β and Tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. **JAMA neurology**, v. 71, n. 4, p. 505-508, 2014.

BLUM, Kenneth *et al.* The DRD2 Taq1A A1 allele may magnify the risk of Alzheimer's in aging African-Americans. **Molecular neurobiology**, v. 55, p. 5526-5536, 2018.

BONDY, S. C. Metal toxicity and the aging brain. **Neurotoxicology**, v. 31, n. 5, p. 563-571, 2010.

BRAAK, Heiko; BRAAK, Eva. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. **Acta neuropathologica**, v. 82, n. 4, p. 239-259, 1991.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

BROUSSARD, John I. *et al.* Dopamine regulates aversive contextual learning and associated in vivo synaptic plasticity in the hippocampus. **Cell Reports**, v. 14, n. 8, p. 1930-1939, 2016.

CACACE, Rita; SLEEGERS, Kristel; VAN BROECKHOVEN, Christine. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia*, v. 12, n. 6, p. 733-748, 2016.

CALAFATE, Sara *et al.* Loss of *Bin1* promotes the propagation of tau pathology. **Cell Reports**, v. 17, n. 4, p. 931-940, 2016.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. *et al.* Air pollution and children's brain structural alterations. **Environmental Research**, v. 189, p. 109-123, 2020.

CASTELLANO, Joseph M. *et al.* Human *apoE* isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. **Science translational medicine**, v. 3, n. 89, p. 89ra57-89ra57, 2011.

CHANDA, Chandrasekhar; SUREPALLI, Sobhitha. Dopaminergic dysfunction in neuropsychiatric disorders. Pathophysiology, current therapeutics, and future perspectives. **Neuropsychiatry i Neuropsychologia/Neuropsychiatry and Neuropsychology**, v. 14, n. 1, p. 39-47, 2019.

CHAPUIS, J. *et al.* Increased expression of *BIN1* mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 11, p. 1225-1234, 2013.

CHEN, H. *et al.* Exposure to ambient air pollution and the risk of Alzheimer's disease. **Environment International**, v. 108, p. 1-7, 2017.

CHEN, Heng *et al.* Dopaminergic system and neurons: role in multiple neurological diseases. **Neuropharmacology**, p. 110133, 2024.

CHEN, Yun *et al.* Apolipoprotein E: structural insights and links to Alzheimer disease pathogenesis. **Neuron**, v. 109, n. 2, p. 205-221, 2021.

CIAMPA, Claire J. *et al.* DAT1 and BDNF polymorphisms interact to predict A β and tau pathology. **Neurobiology of aging**, v. 133, p. 115-124, 2024.

CLOUSTON, Sean AP *et al.* Education and cognitive decline: An integrative analysis of global longitudinal studies of cognitive aging. **The Journals of Gerontology: Series B**, v. 75, n. 7, p. e151-e160, 2020.

COON, Keith D. *et al.* A high-density whole-genome association study reveals that *APOE* is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 68, n. 4, p. 8183, 2007.

COPPEDÈ, Fabio. Epigenetic regulation in Alzheimer's disease: is it a potential therapeutic target?. Expert Opinion on Therapeutic **Targets**, v. 25, n. 4, p. 283-298, 2021.

CORDER, Elizabeth H. *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science**, v. 261, n. 5123, p. 921-923, 1993.

DAI, Meng-Hui *et al.* The genes associated with early-onset *alzheimer's* disease. **Oncotarget**, v. 9, n. 19, p. 15132, 2018.

DAW, E. Warwick *et al.* The number of trait loci in late-onset *alzheimer* disease. **The American Journal of Human Genetics**, v. 66, n. 1, p. 196-204, 2000.

DE LA ROSA, Adrian *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of sport and health science**, v. 9, n. 5, p. 394-404, 2020.

DE ROSSI, Pierre *et al.* Predominant expression of Alzheimer's disease-associated BIN1 in mature oligodendrocytes and localization to white matter tracts. **Molecular neurodegeneration**, v. 11, p. 1-21, 2016.

DE SOUZA, Guilherme Henrique Louzada; TORRES, Iara Carlin. Analisando a doença de Alzheimer no sexo feminino: uma revisão crítica da literatura. Revista Ibero-Americana de Humanidades, **Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 2021-2030, 2023.

DE STROOPER, Bart; KARRAN, Eric. The cellular phase of Alzheimer's disease. **Cell**, v. 164, n. 4, p. 603-615, 2016.

DESIKAN, Rahul S. *et al.* Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: development and validation of a polygenic hazard score. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 3, p. e1002258, 2017.

DETURE, Michael A.; DICKSON, Dennis W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 32, 2019.

DI FEDE, Giuseppe *et al.* A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. **Science**, v. 323, n. 5920, p. 1473-1477, 2009.

DOMINY, S. S. *et al.* Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science Advances**, v. 5, n. 1, p. 3212-3220, 2019.

DONG, Hee Kim *et al.* Integrated late onset *alzheimer's* disease (LOAD) susceptibility genes: cholesterol metabolism and trafficking perspectives. **Gene**, v. 597, p. 10-16, 2017.

DORÉ, Vincent *et al.* Relationship between amyloid and tau levels and its impact on tau spreading. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 48, p. 2225-2232, 2021.

DOURADO, Marcia C. *et al.* Quality of life in mild dementia: patterns of change in self and caregiver ratings over time. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 38, n. 04, p. 294-300, 2016.

DUJARDIN, Simon *et al.* Ectosomes: a new mechanism for non-exosomal secretion of tau protein. **PloS one**, v. 9, n. 6, p. e100760, 2014.

DYER, Suzanne M. *et al.* An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. **International psychogeriatrics**, v. 30, n. 3, p. 295-309, 2018.

EL-HAYEK, Youssef H. *et al.* Tip of the iceberg: assessing the global socioeconomic costs of Alzheimer's disease and related dementias and strategic implications for stakeholders. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. 2, p. 323-341, 2019.

ELLOUZE, Ines *et al.* Dietary patterns and Alzheimer's disease: An updated review linking nutrition to neuroscience. **Nutrients**, v. 15, n. 14, p. 3204, 2023.

EMRANI, Sheina *et al.* APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. **Alzheimer's research & therapy**, v. 12, n. 1, p. 141, 2020.

ESCORSIM, Silvana Maria. O envelhecimento no Brasil: aspectos sociais, políticos e demográficos em análise. **Serviço Social & Sociedade**, n. 142, p. 427-446, 2021.

ESCOTT-PRICE, Valentina *et al.* Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. **Brain**, v. 138, n. 12, p. 3673-3684, 2015.

FALCO, Anna De *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

FARAONE, Stephen V.; MICK, Eric. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatric Clinics**, v. 33, n. 1, p. 159-180, 2010.

FERNANDEZ, Celia G. *et al.* The role of APOE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer's disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 14, 2019.

FERNÁNDEZ-CALLE, Rosalía *et al.* APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. **Molecular neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 62, 2022.

FITZPATRICK, Anthony WP *et al.* Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*, v. 547, n. 7662, p. 185-190, 2017.

FLACE, Paolo *et al.* The cerebellar dopaminergic system. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 15, p. 650614, 2021.

FORD, Christopher P. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. **Neuroscience**, v. 282, p. 13-22, 2014.

FRANZMEIER, Nicolai *et al.* The *BIN1* rs744373 Alzheimer's disease risk SNP is associated with faster A β -associated tau accumulation and cognitive decline. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 1, p. 103-115, 2022.

FREITAS, Evani Leite de *et al.* Consumo de medicamentos para doença de Alzheimer no mercado privado brasileiro. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, p. 83, 2023.

FRIDMAN, Cintia *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, p. 19-25, 2004.

FRIEDEN, Carl; GARAI, Kanchan. Structural differences between apoE3 and apoE4 may be useful in developing therapeutic agents for Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 23, p. 8913-8918, 2012.

FROZZA, Rudimar L.; LOURENCO, Mychael V.; DE FELICE, Fernanda G. Challenges for Alzheimer's disease therapy: insights from novel mechanisms beyond memory defects. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 334515, 2018.

GANDY, Sam *et al.* The role of cerebral amyloid β accumulation in common forms of Alzheimer disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 5, p. 1121-1129, 2005.

GAO, Yurui *et al.* Functional connectivity of white matter as a biomarker of cognitive decline in Alzheimer's disease. **Plos one**, v. 15, n. 10, p. e0240513, 2020.

GAUVRIT, Thibaut *et al.* Early-life environment influence on late-onset Alzheimer's disease. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 10, p. 834661, 2022.

GIAU, Vo Van *et al.* Genetic analyses of early-onset alzheimer's disease using next generation sequencing. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 8368, 2019.

GLEASON, Carey E. *et al.* Alzheimer's disease biomarkers in Black and non-Hispanic White cohorts: a contextualized review of the evidence. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 8, p. 1545-1564, 2022.

GOATE, Alison *et al.* Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. **Nature**, v. 349, n. 6311, p. 704-706, 1991.

GONZÁLEZ-REYES, Rodrigo E. *et al.* Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, p. 427, 2017.

GRACE, Anthony A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 524-532, 2016.

GROPPER, S. *et al.* Moderate wine consumption and neuroprotection. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 765-778, 2020.

GRÜNBLATT, Edna *et al.* Association study and a systematic meta-analysis of the VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, p. 517-529, 2019.

GU, Jian-lan; LIU, Fei. Tau in Alzheimer's disease: pathological alterations and an attractive therapeutic target. **Current Medical Science**, v. 40, n. 6, p. 1009-1021, 2020.

GUERREIRO, Rita; BRAS, Jose. The age factor in Alzheimer's disease. **Genome medicine**, v. 7, p. 1-3, 2015.

HAASS, Christian; SELKOE, Dennis J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 101-112, 2007.

HAMPEL, Harald *et al.* The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481-5503, 2021.

HANSEN, Freja H. *et al.* Missense dopamine transporter mutations associate with adult parkinsonism and ADHD. **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 7, p. 3107-3120, 2014.

HENSTRIDGE, Christopher M.; HYMAN, Bradley T.; SPIRES-JONES, Tara L. Beyond the neuron–cellular interactions early in Alzheimer disease pathogenesis. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 2, p. 94-108, 2019.

HOLLER, Christopher J. *et al.* Bridging integrator 1 (*BIN1*) protein expression increases in the Alzheimer's disease brain and correlates with neurofibrillary tangle pathology. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 42, n. 4, p. 1221-1227, 2014.

HOLTZMAN, David M.; HERZ, Joachim; BU, Guojun. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 3, p. a006312, 2012.

HOLTZMAN, David M.; MORRIS, John C.; GOATE, Alison M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. **Science translational medicine**, v. 3, n. 77, p. 77sr1-77sr1, 2011.

HONG, Weimin C.; AMARA, Susan G. Membrane cholesterol modulates the outward facing conformation of the dopamine transporter and alters cocaine binding. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 42, p. 32616-32626, 2010.

HYMAN, Bradley T. *et al.* National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2012.

IACCARINO, Leonardo *et al.* In vivo MRI structural and PET metabolic connectivity study of dopamine pathways in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 75, n. 3, p. 1003-1016, 2020.

IBGE. Censo 2022: taxa de analfabetismo cai de 9,6% para 7,0% em 12 anos, mas desigualdades persistem. **Agência de Notícias IBGE**, 2024. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/40098-censo-2022-taxa-de-analfabetismo-cai-de-9-6-para-7-0-em-12-anos-mas-desigualdades-persistem>. Acesso em: 9 fev. 2025.

IBRAHIM, Buhari *et al.* Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review. **Human brain mapping**, v. 42, n. 9, p. 2941-2968, 2021.

IKEUCHI, Takeshi *et al.* Evidence for a common founder and clinical characteristics of Japanese families with the *MAPT* R406W mutation. **Dementia and geriatric cognitive disorders extra**, v. 1, n. 1, p. 267-275, 2011.

IMBIMBO, Bruno P.; LOMBARD, Jay; POMARA, Nunzio. Pathophysiology of Alzheimer's disease. **Neuroimaging Clinics**, v. 15, n. 4, p. 727-753, 2005.

IQBAL, Khalid; LIU, Fei; GONG, Cheng-Xin. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 1, p. 15-27, 2016.

ITZHAKI, R. F. *et al.* Herpes simplex virus type 1 infection and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 54, n. 4, p. 1343-1355, 2016.

JACK JR, Clifford R. *et al.* NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018.

JANSEN, Iris E. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. **Nature genetics**, v. 51, n. 3, p. 404-413, 2019.

JANSEN, Willemijn J. *et al.* Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. **Jama**, v. 313, n. 19, p. 1924-1938, 2015.

JAYADEV, Suman. Genetics of Alzheimer disease. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 28, n. 3, p. 852-871, 2022.

JEONG, Seong Hoon *et al.* Association between the dopamine transporter gene (*DAT1*) and attention deficit hyperactivity disorder-related traits in healthy adults. **Psychiatric genetics**, v. 25, n. 3, p. 119-126, 2015.

JEREMIC, Danko; JIMÉNEZ-DÍAZ, Lydia; NAVARRO-LÓPEZ, Juan D. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: A systematic review. **Ageing research reviews**, v. 72, p. 101496, 2021.

JIANG, Qingguang *et al.* ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . **Neuron**, v. 58, n. 5, p. 681-693, 2008.

JONES, Lesley *et al.* Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. **PloS one**, v. 5, n. 11, p. e13950, 2010.

JONSSON, Thorlakur *et al.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. **Nature**, v. 488, n. 7409, p. 96-99, 2012.

JOSVIAK, Nalini Drieli *et al.* Revisão dos principais genes e proteínas associadas à demência frontotemporal tau-positiva. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 1, p. 201-211, 2015.

JOUBERT, Sven *et al.* Early-onset and late-onset alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. **Cortex**, v. 74, p. 217-232, 2016.

JU, Yaojun; TAM, Kin Yip. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 3, p. 543-549, 2022.

JUCKER, Mathias; WALKER, Lary C. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. **Nature**, v. 501, n. 7465, p. 45-51, 2013.

JUZA, Radomir *et al.* Recent advances in dopamine D2 receptor ligands in the treatment of neuropsychiatric disorders. **Medicinal Research Reviews**, v. 43, n. 1, p. 55-211, 2023.

KANG, Jie *et al.* The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. **Nature**, v. 325, n. 6106, p. 733-736, 1987.

KANGLAN, Li *et al.* The prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-analysis. **Iranian journal of public health**, v. 47, n. 11, p. 1615, 2018.

KARANTZOULIS, Stella; GALVIN, James E. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. **Expert review of neurotherapeutics**, v. 11, n. 11, p. 1579-1591, 2011.

KARCH, Celeste M.; CRUCHAGA, Carlos; GOATE, Alison M. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron*, v. 83, n. 1, p. 11-26, 2014.

KARCH, Celeste M.; GOATE, Alison M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, v. 77, n. 1, p. 43-51, 2015.

KARRAN, Eric; DE STROOPER, Bart. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure?. **Journal of neurochemistry**, v. 139, p. 237-252, 2016.

KINNEY, Jefferson W. *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 575-590, 2018.

KOENEKE, Alejandra *et al.* Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene, and addiction vulnerability. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2516, 2020.

KRELL-ROESCH, Janina *et al.* FDG-PET and neuropsychiatric symptoms among cognitively normal elderly persons: the mayo clinic study of aging. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 53, n. 4, p. 1609-1616, 2016.

KULKARNI, Prakash G. *et al.* DNA methylation-mediated Mfn2 gene regulation in the brain: a role in brain trauma-induced mitochondrial dysfunction and memory deficits. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 7, p. 3479-3495, 2023.

KUNKLE, Brian W. *et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. **Nature Genetics**, v. 51, n. 3, p. 414-430, 2019.

LAMBERT, Erwan *et al.* The Alzheimer susceptibility gene *BIN1* induces isoform-dependent neurotoxicity through early endosome defects. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 10, n. 1, p. 4, 2022.

LAMBERT, Jean-Charles *et al.* Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. **Nature genetics**, v. 45, n. 12, p. 1452-1458, 2013.

LAMBERT, Jean-Charles *et al.* Step by step: towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer's disease. **Molecular Psychiatry**, v. 28, n. 7, p. 2716-2727, 2023.

LANCTÔT, Krista L. *et al.* Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 3, p. 440-449, 2017.

LANGA, Kenneth M. Cognitive aging, dementia, and the future of an aging population. In: FUTURE directions for the demography of aging: proceedings of a workshop. Washington, DC: **National Academies Press**, p. 249-268, 2018.

LARSSON, Susanna C. *et al.* Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. **bmj**, v. 359, 2017.

LATIMER, Caitlin S. *et al.* Genetic insights into Alzheimer's disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 16, p. 351-376, 2021.

LAZARIS, Andreas *et al.* Alzheimer risk genes modulate the relationship between plasma *apoE* and cortical PiB binding. **Neurology Genetics**, v. 1, n. 3, 2015.

LECORDIER, Sarah *et al.* Neurovascular alterations in vascular dementia: emphasis on risk factors. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 13, p. 727590, 2021.

LEGGIERI, Adele *et al.* *ankk1* loss of function disrupts dopaminergic pathways in zebrafish. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 794653, 2022.

LI, Xue *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 937486, 2022.

LI, Zonghua *et al.* APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, v. 15, n. 1, p. 63, 2020.

LIN, W. Y. *et al.* Association analysis of dopaminergic gene variants (*Comt*, *Drd4* And *Dat1*) with Alzheimer s disease. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 26, n. 3, p. 401-410, 2012.

LIU, Chia-Chen *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 2, p. 106-118, 2013.

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. **The Lancet**, v. 404, n. 10452, p. 572-628, 2024.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2673-2734, 2017.

LÖVDÉN, Martin *et al.* Education and cognitive functioning across the life span. **Psychological science in the public interest**, v. 21, n. 1, p. 6-41, 2020.

LOZUPONE, Madia; PANZA, Francesco. Impact of apolipoprotein E isoforms on sporadic **Alzheimer's disease: beyond the role of amyloid beta**. *Neural Regeneration Research*, v. 19, n. 1, p. 80-83, 2024.

LUCATELLI, Juliana Faggion *et al.* Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 25-30, 2009.

MACEDO MONTAÑO, Maria Beatriz M.; RAMOS, Luiz Roberto. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, p. 912-917, 2005.

MAGISTRELLI, Luca *et al.* Polymorphisms of dopamine receptor genes and Parkinson's disease: clinical relevance and future perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 7, p. 3781, 2021.

MAIA, Alberto Luiz Grigoli *et al.* Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating-CDR) em amostras de pacientes com demência. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 64, p. 485-489, 2006.

MARQUEZ, David X. *et al.* Increasing engagement of Hispanics/Latinos in clinical trials on Alzheimer's disease and related dementias. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 8, n. 1, p. e12331, 2022.

MARTENS, Yuka A. *et al.* ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. **Neuron**, v. 110, n. 8, p. 1304-1317, 2022.

MCGEER, Patrick L.; MCGEER, Edith G. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. **Acta Neuropathologica**, v. 126, p. 479-497, 2013.

MCKHANN, Guy *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939-939, 1984.

MCKHANN, Guy M. *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's **Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.

MCQUADE, Amanda; BLURTON-JONES, Mathew. Microglia in Alzheimer's disease: exploring how genetics and phenotype influence risk. **Journal of molecular biology**, v. 431, n. 9, p. 1805-1817, 2019.

MERIGHI, Stefania *et al.* Microglia and Alzheimer's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 21, p. 12990, 2022.

MIYAGAWA, Toji *et al.* *BIN1* regulates BACE1 intracellular trafficking and amyloid- β production. **Human Molecular Genetics**, v. 25, n. 14, p. 2948-2958, 2016.

MIYASHITA, Akinori *et al.* Genetics of Alzheimer's disease: an East Asian perspective. **Journal of Human Genetics**, v. 68, n. 3, p. 115-124, 2023.

MIZUTA, Kentaro *et al.* The dopamine D2 receptor is expressed and sensitizes adenylyl cyclase activity in airway smooth muscle. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 302, n. 3, p. L316-L324, 2012.

MORENO-CASTILLA, Perla *et al.* Dopaminergic neurotransmission dysfunction induced by amyloid- β transforms cortical long-term potentiation into long-term depression and produces memory impairment. **Neurobiology of Aging**, v. 41, p. 187-199, 2016.

MORRIS, M. C. *et al.* Dietary flavonoids and risk of Alzheimer dementia. **Neurology**, v. 89,

MÜLLER, Ulrich; WINTER, Pia; GRAEBER, Manuel B. Alois Alzheimer's case, Auguste D., did not carry the N141I mutation in PSEN2 characteristic of Alzheimer disease in Volga Germans. **Archives of neurology**, v. 68, n. 9, p. 1210-1211, 2011.

MÜLLER, Ulrike C.; DELLER, Thomas; KORTE, Martin. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 5, p. 281-298, 2017.

NANDI, Arindam *et al.* Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: a value of statistical life approach. **EClinicalMedicine**, v. 51, 2022.

NASERI, Nima N. *et al.* The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, v. 705, p. 183-194, 2019.

NICHOLS, Emma *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105-e125, 2022.

NIKOLAC PERKOVIC, Matea *et al.* Epigenetics of Alzheimer's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 195, 2021.

NILSBERTH, Camilla *et al.* The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. **Nature neuroscience**, v. 4, n. 9, p. 887-893, 2001.

NISA, Fatema Yasmin *et al.* Role of neurotoxicants in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a mechanistic insight. **Annals of medicine**, v. 53, n. 1, p. 1479-1504, 2021.

NIU, Hao *et al.* Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. **Neurología (English Edition)**, v. 32, n. 8, p. 523-532, 2017.

NIU, Yu-Ming *et al.* Association between *DRD2/ANKK1* rs1800497 C> T polymorphism and post-traumatic stress disorder susceptibility: A multivariate meta-analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1102573, 2023.

NKAM, Irene *et al.* Impact of *DRD2/ANKK1* and *COMT* polymorphisms on attention and cognitive functions in schizophrenia. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0170147, 2017.

OLIVEIRA, Francisco Lidoval de; NÓBREGA, Luciano. Evasão escolar: um problema que se perpetua na educação brasileira. **Revista Educação Pública**, v. 21, n. 19, p. 25, 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **O mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência**. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>. Acesso em: 9 fevereiro. 2025.

OVERK, C. R.; MUFSON, E. J. Dopamine Transporter: Aging and Parkinson's Disease. 2010.

PAN, Xiongfeng *et al.* Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 175, 2019.

PAN, Yu-Qing *et al.* Association between *ANKK1* (rs1800497) polymorphism of *DRD2* gene and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. **Neuroscience letters**, v. 590, p. 101-105, 2015.

PANT, Saumya *et al.* AMPH-1/Amphiphysin/*Bin1* functions with RME-1/Ehd1 in endocytic recycling. **Nature cell biology**, v. 11, n. 12, p. 1399-1410, 2009.

PANZA, Francesco *et al.* A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 15, n. 2, p. 73-88, 2019.

PENMATSA, Aravind; WANG, Kevin H.; GOUAUX, Eric. X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism. **Nature**, v. 503, n. 7474, p. 85-90, 2013.

PÉREZ-SANTAMARINA, Estela *et al.* Regulatory rare variants of the dopaminergic gene *ANKK1* as potential risk factors for Parkinson's disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 9879, 2021.

PINEAU, Guillaume *et al.* Dopamine transporter genotype modulates brain activity during a working memory task in children with ADHD. **Research in Developmental Disabilities**, v. 92, p. 103430, 2019.

PINTO, Jeizziani Aparecida Ferreira *et al.* Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, p. e2983, 2018.

PONCE, Guillermo *et al.* The addiction-related gene Ankk1 is oppositely regulated by D1R-and D2R-like dopamine receptors. **Neurotoxicity research**, v. 29, p. 345-350, 2016.

PONNUSAMY, Moorthi *et al.* Loss of forebrain BIN1 attenuates hippocampal pathology and neuroinflammation in a tauopathy model. **Brain**, v. 146, n. 4, p. 1561-1579, 2023.

POSSATTI, Isabella *et al.* DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review. **DNA**, v. 4, n. 4, p. 345-354, 2024.

PRINCE, Martin *et al.* Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, p. 1-13, 2016.

PROKIC, Ivana; COWLING, Belinda S.; LAPORTE, Jocelyn. Amphiphysin 2 (*BIN1*) in physiology and diseases. **Journal of molecular medicine**, v. 92, n. 5, p. 453-463, 2014.

RABANEDA-BUENO, Rubén *et al.* Advances in genetics and epigenetic alterations in Alzheimer's disease: a notion for therapeutic treatment. **Genes**, v. 12, n. 12, p. 1959, 2021.

RABER, Jacob. AR, *apoE*, and cognitive function. **Hormones and Behavior**, v. 53, n. 5, p. 706-715, 2008.

RAJ, Towfique *et al.* Integrative transcriptome analyses of the aging brain implicate altered splicing in Alzheimer's disease susceptibility. **Nature genetics**, v. 50, n. 11, p. 1584-1592, 2018.

RAMIREZ-BERMUDEZ, Jesus. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. **Archives of medical research**, v. 43, n. 8, p. 595-599, 2012.

RAULIN, Ana-Caroline *et al.* ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. **Molecular neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 72, 2022.

RAULIN, Ana-Caroline *et al.* The molecular basis for apolipoprotein E4 as the major risk factor for late-onset Alzheimer's disease. **Journal of Molecular Biology**, v. 431, n. 12, p. 2248-2265, 2019.

RAWAT, Priyanka *et al.* Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 21, p. 12841, 2022.

REITZ, Christiane *et al.* A global view of the genetic basis of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 19, n. 5, p. 261-277, 2023.

RIBEIRO, Kelen Gomes *et al.* Educação e saúde em uma região em situação de vulnerabilidade social: avanços e desafios para as políticas públicas. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 22, n. suppl 1, p. 1387-1398, 2018.

RIECK, Mariana. Influência dos genes *DRD2* e *ANKK1* na resposta ao tratamento da doença de Parkinson. 2012. Dissertação de Mestrado - Instituto de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre

ROBAKIS, Nikolaos K. *et al.* Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 12, p. 4190-4194, 1987.

ROGAN, Shannon; LIPPA, Carol F. Alzheimer's disease and other dementias: a review. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®**, v. 17, n. 1, p. 11-17, 2002.

ROSTAGNO, Agueda A. Pathogenesis of alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 107, 2022.

ROUSSOTTE, Florence F. *et al.* Carriers of a common variant in the dopamine transporter gene have greater dementia risk, cognitive decline, and faster ventricular expansion. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n.10, p. 1153-1162, 2015.

RUSSO, Scott J.; NESTLER, Eric J. The brain reward circuitry in mood disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 14, n. 9, p. 609-625, 2013.

SAHA, Orthis *et al.* The Alzheimer's disease risk gene BIN1 regulates activity-dependent gene expression in human-induced glutamatergic neurons. **Molecular psychiatry**, v. 29, n. 9, p. 2634-2646, 2024.

SAITO, Takashi *et al.* Potent amyloidogenicity and pathogenicity of A β 43. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 8, p. 1023-1032, 2011.

SALATINO-OLIVEIRA, Angélica; ROHDE, Luis A.; HUTZ, Mara H. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 177, n. 2, p. 211-231, 2018.

SALLOWAY, Stephen P. *et al.* Advancing combination therapy for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 6, n. 1, p. e12073, 2020.

SANTOS, Lígia Ramos dos *et al.* The combined risk effect among *BIN1*, *CLU*, and *APOE* genes in Alzheimer's disease. **Genetics and Molecular Biology**, v. 43, 2020.

SANTOS, Michelle Didone dos; BORGES, Sheila de Melo. Percepção da funcionalidade nas fases leve e moderada da doença de Alzheimer: visão do paciente e seu cuidador. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 2, p. 339-349, 2015.

SARANGI, Sudhir Chandra; SOPORY, Pranav; REETA, K. H. Chronic neurological disorders: Genetic and epigenetic markers for monitoring of pharmacotherapy. **Neurology India**, v. 69, n. 2, p. 252-259, 2021.

SAVITZ, Jonathan *et al.* DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 9, p. 2095-2101, 2013.

SCHELTENS, Philip *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 388, n. 10043, p. 505-517, 2016.

SCHELTENS, Philip *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SCHILLING, Lucas Porcello *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do

Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n. 3 Suppl 1, p. 25-39, 2022.

SCHUMACHER-SCHUH, Artur F. *et al.* Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 6, p. 1251-1258, 2013.

SELKOE, Dennis J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiological reviews**, 2001.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595-608, 2016.

SENNVIK, Kristina *et al.* Levels of α - and β -secretase cleaved amyloid precursor protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. **Neuroscience letters**, v. 278, n. 3, p. 169-172, 2000.

ŠERÝ, Omar *et al.* A 40-bp VNTR polymorphism in the 3'-untranslated region of *DAT1/SLC6A3* is associated with ADHD but not with alcoholism. **Behavioral and Brain Functions**, v. 11, p. 1-8, 2015.

SHABIR, Osman; BERWICK, Jason; FRANCIS, Sheila E. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. **BMC neuroscience**, v. 19, p. 1-16, 2018.

SHARMA, Vivek K.; MEHTA, Vineet; SINGH, Thakur Gurjeet. Alzheimer's disorder: epigenetic connection and associated risk factors. **Current neuropharmacology**, v. 18, n. 8, p. 740-753, 2020.

SILVA, E. DA; AVANCI, J. Q.; SOUZA JUNIOR, P. R. B. DE. Evasão, abandono escolar e violência contra crianças e adolescentes na perspectiva da informação em saúde: análise da notificação no município de Duque de Caxias-RJ. 2023. Tese de Doutorado - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

SILVA, Evili; LIMA, Jediã; SILVA, Maria. Políticas públicas educacionais para a inclusão social e cognitiva: percepções e reflexões na Assistência à Docência. **Revista Saberes & Práticas**, n. 03, 2023.

SIRKIS, Daniel W. *et al.* Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, v. 27, n. 6, p. 2674-2688, 2022.

SLOOTER, Arjen JC *et al.* Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. **Archives of neurology**, v. 55, n. 7, p. 964-968, 1998.

SOUSA, Maria FB *et al.* Discrepancies between Alzheimer's disease patients' and caregivers' ratings about patients' quality of life: A 1-year observation study in Brazil. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 32, n. 3, p. 240-246, 2018.

STERN, Yaakov. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 11, p. 1006-1012, 2012.

SUDWARTS, Ari *et al.* *BIN1* is a key regulator of proinflammatory and neurodegeneration-related activation in microglia. **Molecular Neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 33, 2022.

SUN, Linfeng *et al.* Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β 42 and A β 40 peptides by γ -secretase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 4, p. E476-E485, 2017.

TAI, Leon M. *et al.* The role of *APOE* in cerebrovascular dysfunction. **Acta Neuropathologica**, v. 131, p. 709-723, 2016.

TAN, Hao Yang *et al.* Effective connectivity of AKT1-mediated dopaminergic working memory networks and pharmacogenetics of anti-dopaminergic treatment. **Brain**, v. 135, n. 5, p. 1436-1445, 2012.

TANG, Ming-Xin *et al.* Relative risk of Alzheimer disease and age-at-onset distributions, based on *APOE* genotypes among elderly African Americans, Caucasians, and Hispanics in New York City. **American journal of human genetics**, v. 58, n. 3, p. 574, 1996.

TANZI, Rudolph E. *et al.* Amyloid β protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. **Science**, v. 235, n. 4791, p. 880-884, 1987.

TANZI, Rudolph E. The genetics of Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 10, p. a006296, 2012.

THAKUR, A. Kumar *et al.* Pathophysiology and management of Alzheimer's disease: An overview. **J anal pharm Res**, v. 9, n. 2, p. 226-35, 2018.

TÖNNIES, Eric; TRUSHINA, Eugenia. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 4, p. 1105-1121, 2017.

TREJO-LOPEZ, Jorge A.; YACHNIS, Anthony T.; PROKOP, Stefan. Neuropathology of Alzheimer's disease. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 173-185, 2023.

TROUTWINE, Benjamin R. *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 2, p. 496-510, 2022.

TSETSENIS, Theodoros; BROUSSARD, John I.; DANI, John A. Dopaminergic regulation of hippocampal plasticity, learning, and memory. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 16, p. 1092420, 2023.

UDDIN, Md Sahab *et al.* APOE and Alzheimer's disease: evidence mounts that targeting APOE4 may combat Alzheimer's pathogenesis. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 4, p. 2450-2465, 2019.

VAN CAUWENBERGHE, Caroline; VAN BROECKHOVEN, Christine; SLEEGERS, Kristel. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. **Genetics in medicine**, v. 18, n. 5, p. 421-430, 2016.

VAN LOENHOUD, Anna Catharina *et al.* Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: a paradoxical relationship. **Neurology**, v. 93, n. 4, p. e334-e346, 2019.

VAUGHAN, Roxanne A.; FOSTER, James D. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. **Trends in pharmacological sciences**, v. 34, n. 9, p. 489-496, 2013.

VAZ, Miguel *et al.* Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: Challenges and opportunities. **Clinical interventions in aging**, p. 797-810, 2022.

VEMURI, Prashanthi; JONES, David T.; JACK, Clifford R. Resting state functional MRI in Alzheimer's Disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 4, p. 1-9, 2012.

VERGHESE, Philip B.; CASTELLANO, Joseph M.; HOLTZMAN, David M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 3, p. 241-252, 2011.

VERRI, Manuela *et al.* Mitochondrial alterations, oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 25, n. 2, p. 345-353, 2012.

VOSKOBIYNYK, Yuliya *et al.* Alzheimer's disease risk gene *BIN1* induces Tau-dependent network hyperexcitability. **Elife**, v. 9, p. e57354, 2020.

WALLERT, Elon D. *et al.* Imaging dopaminergic neurotransmission in neurodegenerative disorders. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 63, n. Supplement 1, p. 27S-32S, 2022.

WANG, Yipeng; MANDELKOW, Eckhard. Tau in physiology and pathology. **Nature reviews neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 22-35, 2016.

WELLER, Jason; BUDSON, Andrew. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. **F1000Research**, v. 7, 2018.

WILLIAMS, Tosha; BORCHELT, David R.; CHAKRABARTY, Paramita. Therapeutic approaches targeting Apolipoprotein E function in Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, v. 15, p. 1-19, 2020.

WILSON, Robert S. *et al.* Education and cognitive reserve in old age. **Neurology**, v. 92, n. 10, p. e1041-e1050, 2019.

WIMO, Anders; PRINCE, Martin James. World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia. **Alzheimer's Disease International**, 2010.

WOLK, David A.; DICKERSON, Bradford C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. **UpToDate, Waltham, MA**, 2016.

XIA, Qing-Peng; CHENG, Zhao-Yan; HE, Ling. The modulatory role of dopamine receptors in brain neuroinflammation. **International Immunopharmacology**, v. 76, p. 105908, 2019.

XIAO, Jinwen *et al.* 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures. **Human Brain**, v. 2, n. 3, 2023.

XIAO, Xuewen; LIU, Xixi; JIAO, Bin. Epigenetics: Recent advances and its role in the treatment of Alzheimer's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 538301, 2020.

XU, Wei *et al.* Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Molecular neurobiology**, v. 53, p. 3113-3123, 2016.

YAMAZAKI, Yu *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 9, p. 501-518, 2019.

YAO, Jun *et al.* Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: A meta-analysis. American Journal of Medical Genetics Part B: **Neuropsychiatric Genetics**, v. 168, n. 1, p. 1-13, 2015.

YASSINE, Hussein N.; FINCH, Caleb E. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 12, p. 150, 2020.

YIN, Yan-Wei *et al.* Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. **Neuroscience letters**, v. 514, n. 1, p. 6-11, 2012.

YOSHIDA, Hirotaka; GOEDERT, Michel. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by AMPK-related kinases. **Journal of neurochemistry**, v. 120, n. 1, p. 165-176, 2012.

YU, Chang-En *et al.* Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. **Genomics**, v. 89, n. 6, p. 655-665, 2007.

ZHANG, Bin *et al.* The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 11, p. 3601-3611, 2012.

ZHANG, Lan *et al.* Targeting epigenetics as a promising therapeutic strategy for treatment of neurodegenerative diseases. **Biochemical pharmacology**, v. 206, p. 115295, 2022.

ZHAO, Na *et al.* Apolipoprotein E, receptors, and modulation of Alzheimer's disease. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 347-357, 2018.

ZHU, Ruixia; LIU, Xu; HE, Zhiyi. The bridging integrator 1 gene polymorphism rs744373 and the risk of Alzheimer's disease in caucasian and asian populations: an updated meta-analysis. **Molecular neurobiology**, v. 54, p. 1419-1428, 2017.

ZLOKOVIC, Berislav V. Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 4, p. 440-444, 2013.

ANEXOS

ANEXO A

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DEMÊNCIA - Registro *Clinical Dementia Rating (CDR)*

Esta é uma entrevista semi-estruturada. Por favor, faça todas as perguntas. Faça qualquer pergunta adicional necessária para permitir determinar o **CDR** do indivíduo. Por favor, anote todas as informações adicionais criadas para as questões.

QUESTÕES DE MEMÓRIA PARA O INFORMANTE:

1. Ele/ela tem problemas de memória ou raciocínio?		Sim	Não
a. Se sim, estes são persistentes (constantes, contínuos)?			
2. É capaz de lembrar uma lista curta (de compras)?	Geralmente	Às vezes	Raramente
3. Tem notado perda de memória no último ano?		Sim	Não
4. É capaz de lembrar acontecimentos recentes?	Geralmente	Às vezes	Raramente
5. A perda de memória interfere com as atividades diárias que o doente era capaz de realizar há uns anos atrás?		Sim	Não
6. Esquece completamente um evento mais importante em poucas semanas? (como viagem, aniversário, visita)	Geralmente	Às vezes	Raramente
7. Esquece detalhes significativos de um evento mais importante?	Geralmente	Às vezes	Raramente
8. Esquece completamente informação importante do passado? (data de nascimento, casamento, emprego...)	Geralmente	Às vezes	Raramente

9. Conte-me algum acontecimento que tenha ocorrido recentemente (último mês) um pouco diferente do habitual (passeio, viagem ou festa,...). (Para ser testado depois, obtenha detalhes como local do evento, momento do dia, participantes, quanto durou, quando terminou, e como o sujeito e outros participantes chegaram lá) (**Obs.:** obtenha este relato na ausência do paciente).

10. Data de nascimento:

11. Local de nascimento:

12. Última escola que frequentou?

Nome:

Local:

Nível de escolaridade:

13. Qual foi a principal ocupação/profissão do doente? (ou do cônjuge)

14. Qual foi o último emprego? (ou do cônjuge)

15. Quando se aposentou (ou o cônjuge) e porquê?

QUESTÕES DE ORIENTAÇÃO PARA O INFORMANTE

Com que frequência sabe corretamente:

1. Dia do mês

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

2. Mês

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

3. Ano

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

4. Dia da semana

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

5. Tem dificuldade com as relações temporais (em situar os acontecimentos no tempo uns em relação aos outros)?

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

6. Consegue orientar-se em ruas familiares?

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

7. Consegue orientar-se fora da sua vizinhança?

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

8. Consegue orientar-se dentro de casa?

Geralmente	Algumas vezes	Raramente	NS
------------	---------------	-----------	----

Obs: NS – informante não tem condições de responder (não sabe)

QUESTÕES DE JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS PARA O INFORMANTE:

1. Como considera a capacidade atual do doente para resolver problemas?

	Como sempre
	Boa, mas não tanto como anteriormente
	Suficiente
	Má
	Sem qualquer capacidade

2. E a capacidade para lidar com pequenas somas de dinheiro (trocos, gorjetas...)?

	Sem perda
	Perda moderada
	Perda grave

3. E a capacidade para lidar com assuntos financeiros mais complexos (pagar contas, usar talão de cheques...)?

	Sem perda
	Perda moderada
	Perda grave

4. Como lida com um acidente em casa? (pequeno incêndio, cano furado...)

	Tão bem quanto antes
	Pior do que antes, devido às alterações de memória e pensamento
	Pior do que antes, devido a outras razões – quais:

5. Compreende as situações e o que lhe é explicado?

	Geralmente
	Algumas vezes
	Raramente
	NS

6. Comporta-se adequadamente (da maneira como costumava ser normalmente) nas situações sociais e na interação com os outros?

	Geralmente
	Algumas vezes
	Raramente
	NS

Questões de Atividades na Comunidade* para o Informante:

OCUPAÇÃO

1. Ainda trabalha?	SIM	NÃO	Não aplicável
--------------------	-----	-----	---------------

2. Se não, as alterações de memória interferiram na decisão de se aposentar?			
SIM	NÃO	Não aplicável	
3. Se sim, tem dificuldades devido às alterações de memória ou de raciocínio?			
Geralmente	Algumas vezes	Raramente	Não aplicável

ATIVIDADE SOCIAL

4. Alguma vez dirigiu automóvel? (ou outro veículo)				SIM	NÃO	Não aplicável
Se sim, ainda dirige?		SIM	NÃO	Não aplicável		
Se não dirige, é devido às alterações de memória ou raciocínio?				SIM	NÃO	Não aplicável
5. Se ainda dirige, há problemas ou risco por causa das alterações de memória ou raciocínio?						
SIM		NÃO		Não aplicável		

6. É capaz de fazer suas compras sozinho (a)?

	Raramente ou nunca – precisa de ajuda em qualquer compra
	Algumas vezes – compra algumas coisas, mas traz duplo ou esquece outros
	Geralmente
	NS

7. É capaz de realizar, de forma independente, alguma atividade fora de casa?

	Raramente ou nunca – precisa de ajuda em qualquer atividade
	Algumas vezes – limitada e/ou de rotina (participação na igreja, ida ao cabeleireiro...)
	Geralmente
	NS

8. É levado(a) a atividades sociais fora da casa da família?	SIM	NÃO
Se não, porque?		
9. Um observador ocasional perceberia que se trata de uma pessoa doente por causa do comportamento?	SIM	NÃO
10. Se institucionalizado, participa de atividades sociais?	SIM	NÃO

Atividades na comunidade: ir à igreja, visitar amigos ou familiares, atividades políticas, organizações profissionais, associações recreativas, voluntariado, programas educativos.

NS – Informante não tem condições de responder (não sabe)

IMPORTANTE:

Há informação disponível suficiente para graduar o nível de comprometimento nas atividades na comunidade? Se não, por favor, explore mais.

*Por favor, adicione notas se necessário para esclarecer o nível de funcionamento nesta área.

QUESTÕES SOBRE LAR E LAZER (CASA E PASSATEMPOS) PARA O INFORMANTE:

1.a. Tendo em mente apenas a perda cognitiva, que mudanças ocorreram no desempenho das atividades domésticas?

1.b. Que tarefas ainda consegue realizar corretamente?

2.a. Tendo em mente apenas a perda cognitiva, que mudanças ocorreram na realização de seus passatempos (hobbies)?

2.b. Que passatempos ainda consegue realizar corretamente?

3. Se institucionalizado, que atividades domésticas e passatempos ainda consegue realizar corretamente?

ATIVIDADES DO DIA-A-DIA

4. Capacidade para realizar tarefas domésticas?

<input type="checkbox"/>	Sem perda
<input type="checkbox"/>	Perda moderada
<input type="checkbox"/>	Perda grave

5. A que nível é capaz de realizar tarefas domésticas simples e rotineiras:

- a. sem atividade significativa (executa atividades simples, como fazer a cama, mas com muita supervisão)
- b. limite a algumas tarefas simples (com alguma supervisão lava louça, põe a mesa ...)
- c. independente em algumas atividades (usa eletrodomésticos como aspirador de pó, televisão, prepara refeições simples)
- d. executa todas as tarefas, mas com algumas falhas
- e. executa todas as tarefas, como sempre

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

QUESTÕES SOBRE CUIDADOS PESSOAIS PARA O INFORMANTE:

A. VESTIR

- a. Normal sem ajuda
- b. Pequena ajuda, ocasional/botões mal colocados
- c. Sequência errada e com esquecimento de peças

0
1
2

d. Incapaz de se vestir

3

B. HIGIENE E APARÊNCIA

a. Normal sem ajuda

0

b. Tem que se chamar a atenção

1

c. Algumas vezes necessita ajuda

2

d. Ajuda sempre ou quase sempre

3

C. ALIMENTAÇÃO

a. Limpo, utiliza corretamente os utensílios

0

b. Suja tudo e utiliza apenas a colher

1

c. Sem ajuda só consegue comer sólidos simples

2

d. Precisa ser alimentado

3

D. CONTROLE ESFINCTERIANO

a. Normal, controle total

0

b. Ocasionalmente, urina na cama

1

c. Frequentemente, urina na cama

2

d. Totalmente incontinente

3

MEMÓRIA - QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE

SIM	NÃO
-----	-----

1. Tem problemas de memória ou de raciocínio?

2. Há pouco o seu (marido, mulher...) me contou um acontecimento importante que ocorreu recentemente, com o Sr(a). Poderia me contar o que aconteceu? (incentivar que sejam referidos detalhes como datas, local, pessoas envolvidas, etc.) [se necessário identifique o acontecimento]

Correto	Parcialmente correto	Incorreto
---------	----------------------	-----------

3. Vou lhe dizer o nome e o endereço de uma pessoa - procure decorar, pois vou lhe pedir para repetir mais adiante. Espere eu lhe terminar, então pode repetir (até o máximo de 3 vezes – assinale os elementos repetidos corretamente).

Itens	1	2	3	4	5
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro

Obs.: sublinhe os elementos repetidos corretamente em cada tentativa

4. Qual a sua data de nascimento?

5. Onde nasceu?

6. Qual o nome do colégio que estudou por último? Nome: _____ Lugar: _____	Grau: _____
--	-------------

7. Pode repetir o nome e endereço que lhe disse agora há pouco?

Itens	1	2	3	4	5
	Maria	da Silva	Rua da Praia	54	Centro

Itens corretos: _____

ORIENTAÇÃO - QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE

Que dia é hoje?	Correto	Incorreto
Qual é o dia da semana?	Correto	Incorreto
Em que mês estamos?	Correto	Incorreto
E o ano?	Correto	Incorreto
Que lugar é este aqui?	Correto	Incorreto
Qual o nome desta cidade?	Correto	Incorreto
Sem olhar para o relógio, sabe me dizer que horas são agora? (aceitar ± 1 hora) Hora verdadeira: _____	Correto	Incorreto
Hora referida pelo sujeito: _____		
O sujeito sabe quem é o informante (em seu julgamento)?	Correto	Incorreto

JUÍZO CRÍTICO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS - QUESTIONÁRIO PARA O PACIENTE

INSTRUÇÕES: Se a primeira resposta do paciente não merecer pontuação máxima, insistir até compreender bem qual a capacidade do doente na compreensão do problema. Pontue a resposta mais aproximada.

SEMELHANÇAS

Se eu lhe perguntar qual a semelhança entre uma banana e uma laranja, uma resposta certa é dizer que as duas são frutas. Diga-me agora em que são semelhantes.... (parecidos)

1. Cachorro e Leão

Animais, mamíferos, carnívoros, (qualquer elemento abstrato – categoria)	0
Resposta concreta (têm 4 patas, rabo, pelo...)	1
Resposta errada ou sem sentido, ou não sabe	2

2. Mesa e Cadeira

Mobília, móveis	0
Resposta concreta (de madeira, com pés, servem para a cozinha, etc.)	1
Resposta errada ou sem sentido, ou não sabe	2

DIFERENÇAS

Se eu lhe perguntar qual a diferença entre uma colher e uma pá, uma resposta certa é dizer que a colher é um utensílio para pegar alimentos e a pá para tirar ou botar terra/areia, abrir um buraco no chão, etc. Diga-me agora em que são diferentes....

1. Açúcar e vinagre

Doce e ácido/azedo

Concreto (um para colocar no café e outro na salada...)

Errado ou sem sentido, ou não sabe

0
1
2

2. Roubo e engano

Intencional e não intencional

Só explica um

Errado ou sem sentido, ou não sabe

0
1
2

CÁLCULOS

3. Quantas moedas de 50 centavos são necessárias para R\$ 2,00?

4. Quantas notas de R\$ 5,00 são necessárias para ter uma nota R\$20?

5. Subtraia 3 de 20 e siga subtraindo 3 a partir de cada resultado:

20 – 17 – 14 – 11 – 8 – 5 – 2

Correto	Inco rreto

CRÍTICA

6. Se chegasse numa cidade desconhecida e quisesse localizar um amigo, como faria?

a. Consultava lista telefônica, telefonava para um conhecido em comum

b. Telefonava para a polícia

c. Resposta sem sentido ou não sabe

0
1
2

7. O que faria se visse fumaça saindo da janela de seu vizinho?

a. Chamava os bombeiros, avisava as pessoas e/ou ajudava

b. Dá apenas uma alternativa correta

c. Resposta sem sentido ou não sabe

0
1
2

8. Autocrítica: Porque veio ao médico? Qual é seu estado de saúde? etc... (insight)

Bom:

Razoável:

Ruim:

DESENHO DO RELÓGIO

Pedir para desenhar um relógio redondo, colocar todas as horas e os ponteiros e marcar a hora 2:45.

Pontuação:

0 – Mau desenho não reconhecível ou distorção grosseira

1 – Suficiente relógio deve conter um dos seguintes: face aproximadamente circular, números de 1 a 12

2 – Bom relógio deve conter 2 dos seguintes: face circular, números de 1 a 12, números simétricos

3 – Excelente representação perfeita ou quase perfeita

ANEXO B



Duque de Caxias, 16 de Abril de 2015.


Do: Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO

Para Responsáveis Principais: Prof. Dr. Pedro Hermán Cabello Acero
 Profa. Dra. Danielle Dutra Voigt
 Profa. Dra. Verônica Marques Zembrzuskí
 Profa. Dra. Viviane Galante Ramos

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO, após avaliação considerou **aprovado** o projeto de pesquisa **“GENÉTICA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS NO ENVELHECIMENTO”**, protocolado sob o **número de CAEE 43112214.0.0000.5283**, encontrando-se a referida pesquisa e o Termo de consentimento Livre e Esclarecido em conformidade com a Resolução N.º 466, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Os pesquisadores deverão informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa, conforme cronograma apresentado, encaminhe a este comitê um sumário dos resultados do projeto, a fim de que seja expedido o certificado de aprovação final.


 Prof. Renato E. Zambrotti
 Coordenador do CEP-UNIGRANRIO


 Andreia Peter Christo Gomes
 Secretária do CEP/UNIGRANRIO

CEP/UNIGRANRIO – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA da UNIGRANRIO
 Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – 25 de Agosto – Duque de Caxias – CEP: 25071-202
 Tel.: 21 2672-7733 – E-mail: rzambrotti@unigranrio.com.br

ANEXO C



1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa – *Análise de Fatores Genéticos Envolvidos no Desenvolvimento de Doenças Neurodegenerativas durante o Processo de Envelhecimento*, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento.

Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

Título da pesquisa: *Análise de Fatores Genéticos Envolvidos no Desenvolvimento de Doenças Neurodegenerativas durante o Processo de Envelhecimento.*

Pesquisador(a) responsável: Dr. Pedro Hernán Cabello

Endereço: LabGen - Laboratório de Genética Humana/Escola de Ciências da Saúde / Universidade do Grande Rio – Bloco F – Rua José de Souza Herdy 1160, Duque de Caxias, RJ; CEP 25071-202; Telefone: (21) 2672-7881; Email: phca01@gmail.com

Objetivos: 1) Este projeto se propõe estudar fatores genéticos que possam estar influenciando o desenvolvimento de doenças próprias da população idosa como são aquelas relacionadas à perda de memória, tremor, depressão e demência.

2) Pretende-se ainda, estudar fatores que modulem o risco de desenvolver tais doenças.

3) Compreender a forma de atuação de todos esses fatores de maneira a identificar a doença de maneira precoce que permita adotar os tratamentos e cuidados médicos mais adequados para atenuar ou diminuir esses riscos.

Procedimentos do estudo: Após a leitura e assinatura do termo de consentimento para a participação da pesquisa serão coletadas amostras de 5 ml de sangue total e utilizadas para posterior extração de DNA, podendo ser solicitada uma segunda coleta, caso o material não seja suficiente ou sofra algum tipo de alteração (coagulação, hemólise), **sem que isto acarrete nenhum prejuízo ou risco para a saúde do paciente, exceto aqueles relacionados com um pequeno desconforto comum à retirada rotineira de sangue, que será realizada por pessoal previamente treinado.**

O material biológico coletado (sangue) será encaminhado ao LabGen (Laboratório de Genética Humana da UNIGRANRIO para o estudo molecular. Serão respeitadas as normas vigentes para Pesquisa em Seres Humanos segundo a resolução do Ministério da Saúde 196/96, especialmente relevantes aos estudos de caráter genético.

Custo/Reembolso para o participante: A participação nesta pesquisa não envolverá custo adicional com sua participação. As consultas, exames, tratamentos serão totalmente gratuitos, não

recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação.

Confidencialidade da pesquisa: O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas pelo estudo serão preservados. A identidade dos participantes não será revelada, pois cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. Os resultados, normais ou alterados, serão entregues a cada participante e serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas. Os indivíduos que se opuserem a ingressar no projeto, ou que quiserem se retirar do mesmo, não sofrerão nenhum tipo de penalidade referente ao seu atendimento clínico, acesso a tratamentos disponíveis, ou acesso a qualquer outro tipo de atividade assistencial e/ou de pesquisa que por ventura possam existir no futuro.

Dr. Pedro H. Cabello
Pesquisador Responsável
Tel.: (21) 2672-7881
Email: phca01@gmail.com

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pelos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa.

Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado), a quem poderei contatar a qualquer momento que julgar necessário através do telefone 3865-8213 ou e-mail phca01@gmail.com sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo.

Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

LOCAL E DATA:

NOME E ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO:

(Nome por extenso)

(Assinatura)