# *Fatores de Risco Para o Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão*

*Risk Factors for the Development of Alzheimer's Disease: A Review*

***Francis Kleber Pereira Lacerda de Souza*[1]**
***Vaniely Oliveira Ferreira*[2]**
***Ana Eloiza Ricarte Gonçalves*[3]**
***Yasmim Alencar Nogueira*[4]**
***Joselita da Silva Rocha*[5]**
***Sudário Elias de Sousa*[6]**
***Geanine Xavier Cavalcante Melo*[7]**
***Sâmela Crisley Duarte Sousa*[8]**
***Ana Clarice Ferreira*[9]**
***Andrezza Alves Feitosa*[10]**

**RESUMO:** A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais preocupações de saúde pública do nosso tempo, caracterizada por uma progressiva deterioração cognitiva que impacta significativamente a qualidade de vida dos afetados. A compreensão dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da DA é essencial. Portanto, o artigo em questão tem como objetivo analisar quais os fatores de riscos relacionados ao desenvolvimento da DA. Trata-se de uma revisão bibliográfica cujo processo de seleção das fontes bibliográficas foi conduzido de maneira rigorosa, envolvendo a consulta de diversas bases de dados científicas, tais como SciELO, Medline, PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando uma combinação de descritores relevantes, como "Alzheimer", "Fatores de Risco", "Prevenção", entre outros. A busca abrangeu artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, com foco em estudos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês e espanhol, para garantir a inclusão de informações atualizadas e relevantes. Diversos fatores são relatados como tendo associação com uma maior probabilidade de desenvolvimento de DA. Fatores genéticos são frequentemente mencionados, com diversas alterações genéticas associadas ao surgimento da doença. Além disso, mulheres desenvolvem DA mais frequentemente do que homens, o que pode ter associação com o perfil hormonal do sexo feminino, ou até mesmo com questões culturais e sociais. A idade também é um importante fator, já que com o envelhecimento, aumentam também as chances de desenvolver DA. Isso ocorre em associação à exposição prolongada a outros fatores de risco, como lesões cerebrais, transtornos psiquiátricos e estilo de vida, que envolve questões como alimentação precária, sedentarismo, tabagismo, baixo nível educacional e pouco estímulo cognitivo ao longo da vida. Mais estudos são necessários para definir, a longo prazo, estratégias eficazes para reduzir a prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento da DA, objetivando a redução do impacto causado por esse transtorno neurodegenerativo.
**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Fatores de Risco; Prevenção de Doenças.

**ABSTRACT:** Alzheimer's Disease (AD) is one of the main public health concerns of our time, characterized by progressive cognitive deterioration that significantly impacts the quality of life of those affected. Understanding the factors that contribute to the development of AD is essential. Therefore, the article in question aims to analyze the risk factors related to the development of AD. This is a bibliographic review whose selection process of bibliographic sources was conducted rigorously, involving the consultation of several scientific databases, such as SciELO, Medline, PubMed, Scopus and Web of Science, using a combination of relevant descriptors , such as "Alzheimer", "Risk Factors", "Prevention", among others. The search covered original articles, systematic reviews, meta-analyses and clinical trials, focusing on studies published in the last 10 years, in Portuguese, English and Spanish, to ensure the inclusion of up-to-date and relevant information. Several factors are reported to be associated with an increased likelihood of developing AD. Genetic factors are frequently mentioned, with several

[1] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: franciskleber09@hotmail.com
[2] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: 20212056015@fsmead.com.br
[3] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: anaeloiza.cz@gmail.com
[4] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: yasmimalencarnogueira@gmail.com
[5] Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: litasilvacz@gmail.com
[6] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: sudariosong@gmail.com
[7] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: geaninemelo972@gmail.com
[8] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: samelacrisley1@gmail.com
[9] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: anaclaricefg@gmail.com
[10] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: andrezza_feitosa@hotmail.com

genetic changes associated with the onset of the disease. Furthermore, women develop AD more frequently than men, which may be associated with the female hormonal profile, or even with cultural and social issues. Age is also an important factor, as with aging, the chances of developing AD also increase. This occurs in association with prolonged exposure to other risk factors, such as brain injuries, psychiatric disorders and lifestyle, which involves issues such as poor diet, physical inactivity, smoking, low educational level and little cognitive stimulation throughout life. More studies are needed to define, in the long term, effective strategies to reduce the prevalence of risk factors for the development of AD, aiming to reduce the impact caused by this neurodegenerative disorder.
**Keywords**: Alzheimer Disease; Risk Factors; Disease Prevention.
**DOI: 10.61223/coopex.v15i01.734**

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais preocupações de saúde pública do nosso tempo, caracterizada por uma progressiva deterioração cognitiva que impacta significativamente a qualidade de vida dos afetados. A complexidade intrínseca da DA, aliada ao seu aumento exponencial em prevalência devido ao envelhecimento global da população, coloca um desafio substancial para pesquisadores, profissionais da saúde e formuladores de políticas. Nesse contexto, uma compreensão abrangente dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da DA torna-se imperativa, não apenas para elucidar os mecanismos subjacentes, mas também para orientar estratégias eficazes de prevenção e intervenção (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

A DA, sendo uma doença neurodegenerativa progressiva, desencadeia uma cascata de eventos patológicos no cérebro, resultando na perda gradual de funções cognitivas e na incapacidade de realizar atividades diárias. A sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sendo a principal causa de demência em idosos. Esse panorama epidemiológico levanta questões cruciais sobre os fatores que desencadeiam e perpetuam o curso da DA, estimulando a necessidade de uma revisão crítica e abrangente da literatura científica existente sobre os fatores de risco associados a essa condição debilitante (GARCÍA-MORALES et al., 2021).

A compreensão dos fatores genéticos e ambientais que contribuem para o desenvolvimento da DA é essencial. Estudos destacam que a carga genética desempenha um papel substancial, mas fatores ambientais, muitas vezes modificáveis, também desempenham um papel significativo. Além disso, a influência dos fatores de estilo de vida na etiologia da doença é um campo de pesquisa em expansão. Dieta, exercício físico e atividades cognitivas têm sido investigados como possíveis determinantes do risco de desenvolvimento da DA. A complexidade dessas inter-relações destaca a necessidade de uma análise minuciosa da literatura existente, a fim de discernir padrões, identificar lacunas e fornecer insights valiosos para orientar futuras pesquisas e intervenções clínicas (SILVA et al., 2019).

Portanto, o artigo em questão tem como objetivo analisar quais os fatores de riscos relacionados ao desenvolvimento da DA, através de uma minuciosa revisão da literatura científica atual.

## METODOLOGIA

O presente artigo se trata de uma revisão bibliográfica. O processo de seleção das fontes bibliográficas foi conduzido de maneira rigorosa, envolvendo a consulta de diversas bases de dados científicas, tais como SciELO, Medline, PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando uma combinação de descritores relevantes, como "Alzheimer", "Fatores de Risco", "Prevenção", "Tratamento", entre outros. A busca abrangeu artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, com foco em estudos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês e espanhol, para garantir a inclusão de informações atualizadas e relevantes.

A seleção dos artigos seguiu critérios pré-definidos, selecionando estudos realizados com rigor metodológico, amostras representativas e resultados que contribuíssem de maneira significativa para a compreensão dos fatores de risco associados à DA. Foram excluídos trabalhos com metodologias inadequadas como teses, dissertações e monografias, amostras não representativas ou com foco em aspectos não diretamente relacionados ao escopo desta revisão.

A análise crítica e a extração de dados foram conduzidas de maneira minuciosa, considerando a qualidade metodológica dos estudos, o tamanho da amostra, os desfechos avaliados e a consistência dos resultados. Adotou-se uma abordagem qualitativa para a síntese dos dados, destacando padrões emergentes, lacunas na pesquisa existente e divergências nos resultados.

A estruturação da revisão bibliográfica segue uma organização lógica, dividindo-se nos principais tópicos de interesse dentre os fatores de risco abordados na literatura. Cada seção é desenvolvida de forma a proporcionar uma visão abrangente e aprofundada sobre as evidências disponíveis, enfocando aspectos epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos e resultados clínicos relevantes.

## FATORES GENÉTICOS E HEREDITARIEDADE

A influência genética é de grande importância no desenvolvimento da DA, sendo um inportante fator predisponente. A presença do alelo APOE-ε4, localizado no gene APOE, por

exemplo, destaca-se como um dos principais marcadores genéticos associados à susceptibilidade à DA. O gene APOE codifica a apolipoproteína E, uma proteína envolvida no transporte e metabolismo de lipídios no sistema nervoso central. A variante APOE-ε4 exibe uma associação robusta com um aumento no risco de desenvolvimento da DA, manifestando-se de maneira dose-dependente. Indivíduos heterozigotos para o alelo APOE-ε4 apresentam um risco aumentado, enquanto aqueles homozigotos para essa variante enfrentam um risco ainda maior (ANDREWS et al., 2023; BELLENGUEZ et al., 2022).

Mecanismos subjacentes à associação entre o alelo APOE-ε4 e DA têm sido objeto de intensa investigação. A hipótese mais amplamente aceita implica o papel desta apolipoproteína na homeostase lipídica cerebral, onde variantes específicas podem comprometer a eficácia do transporte e reciclagem de lipídios, levando à acumulação de proteínas beta-amiloide e tau, características patológicas distintivas da DA (BELLENGUEZ et al., 2022).

Além do gene APOE, estudos genômicos de larga escala têm identificado vários outros fatores associados à DA, ampliando a compreensão da base genética dessa condição. Entretanto, a heterogeneidade genética e a interação complexa entre fatores genéticos e ambientais contribuem para a complexidade da hereditariedade da DA. Polimorfismos em genes como PSEN1, PSEN2 e APP também foram associados a formas familiares raras da DA, destacando a diversidade de influências genéticas envolvidas na patogênese da doença (ANDREWS et al., 2023; BELLENGUEZ et al., 2022).

É fundamental reconhecer que a genética, embora desempenhe um papel significativo, não é o único determinante no desenvolvimento da DA. A interação entre fatores genéticos e ambientais molda a expressão fenotípica da doença, resultando em uma variabilidade considerável na apresentação clínica e na idade de início. Estudos de heritabilidade indicam que a contribuição genética para a DA é aproximadamente 60-80%, sugerindo que outros fatores, como estilo de vida e ambiente, desempenham um papel substancial (ANDREWS et al., 2023).

## IDADE E SEXO

A idade e o envelhecimento também são importantes fatores de risco para o surgimento da DA, tendo em vista que a prevalência da doença aumenta exponencialmente com o avanço da idade. O substrato biológico do envelhecimento e sua relação com a DA residem em mudanças progressivas que ocorrem no tecido cerebral ao longo do tempo. Durante o processo de envelhecimento, observa-se uma redução no volume cerebral total, bem como alterações em estruturas específicas, como o hipocampo, uma região crucial para a memória. A diminuição na

reserva cognitiva associada ao envelhecimento torna o cérebro mais suscetível aos efeitos adversos de processos patológicos, como a acumulação de placas de proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares (GUERREIRO; BRAS, 2015).

Além das alterações estruturais, o envelhecimento também está correlacionado com mudanças em processos biológicos, como a inflamação crônica de baixo grau e o estresse oxidativo, ambos reconhecidos como elementos contribuintes para a neurodegeneração observada na DA. Esses processos, que podem ser exacerbados pelo envelhecimento, podem desencadear e amplificar cascadas patológicas, levando ao comprometimento cognitivo característico da DA (XIA et al., 2018).

O papel do envelhecimento na DA é ainda mais complexo quando se considera a interação com fatores genéticos e ambientais. O envelhecimento pode modular a expressão de genes associados à DA, influenciando a susceptibilidade individual. Além disso, a exposição cumulativa ao longo da vida a fatores de risco ambientais, como trauma craniano e comorbidades vasculares, pode ser exacerbada pelo processo de envelhecimento, aumentando a vulnerabilidade à DA (GUERREIRO; BRAS, 2015).

A relação entre idade avançada e DA sugere que estratégias de prevenção e intervenção precisam ser adaptadas para abordar as nuances associadas ao envelhecimento. Intervenções que visam promover a saúde cerebral ao longo do curso de vida, como a adoção de um estilo de vida saudável, podem ter implicações significativas na mitigação dos riscos relacionados ao envelhecimento e, por conseguinte, na prevenção da DA (GUERREIRO; BRAS, 2015; SILVA et al., 2019).

Indo além da idade, estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado uma disparidade de gênero na incidência da DA, com mulheres apresentando uma prevalência maior em comparação aos homens. A relação entre o sexo feminino e a maior suscetibilidade à DA pode ser atribuída a uma complexa interação de fatores hormonais, genéticos e ambientais. Hormônios sexuais, como estrogênio, demonstraram ter efeitos neuroprotetores e moduladores na função cognitiva, o que levou à hipótese de que a menopausa, com a diminuição dos níveis de estrogênio, pode ser um ponto crítico na vulnerabilidade feminina à DA. No entanto, a associação entre a terapia de reposição hormonal e a redução do risco de DA permanece sujeita a debate e pesquisa adicional (MIELKE, 2018).

Além dos fatores hormonais, a influência genética também desempenha um papel significativo na disparidade de gênero na DA. Estudos genéticos identificaram interações complexas entre genes associados à DA e o sexo dos indivíduos, sugerindo que a expressão fenotípica de determinados fatores de risco genéticos pode variar entre homens e mulheres. Essa

heterogeneidade genética contribui para as diferenças observadas na prevalência e na idade de início da DA entre os sexos (CASTRO-ALDRETE et al., 2023).

Paralelamente, fatores sociais e culturais relacionados ao gênero podem influenciar a vulnerabilidade à DA. Diferenças nas expectativas sociais, papéis ocupacionais e padrões de cuidado podem modular o risco e a detecção precoce da DA. A longevidade das mulheres e o aumento da probabilidade de viverem sozinhas ou assumirem papéis de cuidadoras podem afetar a dinâmica do cuidado e a identificação de sintomas precoces. No entanto, apesar da prevalência maior em mulheres, é essencial considerar que a DA afeta ambos os sexos e que fatores adicionais podem contribuir para a variação na incidência e expressão clínica da doença em homens (RIBEIRO; CRIVELLI; LEIST, 2023; ROSSELLI et al., 2022).

## LESÕES CEREBRAIS E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

As evidências sugerem que o histórico de traumas cranianos, especialmente aqueles que resultam em concussões ou lesões cerebrais moderadas a graves, pode aumentar o risco de desenvolvimento da DA. Após um trauma craniano, ocorrem respostas inflamatórias no cérebro, que podem persistir por longos períodos. A inflamação cerebral prolongada tem sido associada à ativação de processos neurodegenerativos, incluindo a formação de placas de proteína beta-amiloide, uma característica patológica distintiva da DA. Além disso, o trauma pode desencadear uma resposta de estresse oxidativo, contribuindo para o dano neuronal e facilitando os eventos que culminam na neurodegeneração (RAMOS-CEJUDO et al., 2018).

O acúmulo de proteínas beta-amiloide induzido pelo trauma craniano pode desencadear um ciclo patológico, exacerbando a formação de placas e o subsequente dano neuronal. A perturbação na homeostase proteica e a subsequente agregação dessas proteínas podem ser amplificadas após um trauma craniano, fornecendo uma conexão potencial entre lesões cerebrais e os processos patológicos característicos da DA (DAMS-O'CONNOR et al., 2016).

É crucial notar que a relação entre trauma craniano e DA não é linear, e a susceptibilidade individual pode variar. Fatores como a gravidade do trauma, idade no momento da lesão e histórico genético podem modular o risco associado. Além disso, outros tipos de lesões cerebrais, como lesões vasculares, têm sido associados a aumentos no risco de DA, destacando a complexidade dessa relação (DAMS-O'CONNOR et al., 2016).

Partindo para os transtornos psiquiátricos, a literatura sugere relação bidirecional entre essas doenças e o risco de desenvolver DA. A depressão, por exemplo, tem sido consistentemente associada a um maior risco de desenvolvimento de DA em estudos

longitudinais. Mecanismos propostos incluem alterações neurobiológicas, como a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que podem contribuir para processos inflamatórios e degeneração neuronal. Além disso, a depressão pode impactar negativamente o estilo de vida, levando a comportamentos menos saudáveis, como má alimentação e falta de exercício, fatores que podem potencializar o risco de DA (SÁIZ-VÁZQUEZ et al., 2021).

Outras condições, como transtornos de ansiedade e distúrbios do sono, também têm sido implicadas como fatores de risco para a DA. A instabilidade emocional associada a esses transtornos pode desencadear mecanismos de estresse oxidativo e inflamação, processos que desempenham papéis cruciais na patogênese da DA. Além disso, distúrbios do sono, como a insônia, podem comprometer a regulação adequada de processos neurobiológicos, incluindo a eliminação de beta-amiloide, contribuindo para a acumulação dessa proteína característica da DA (GARCEZ et al., 2015).

É crucial reconhecer a complexidade e a heterogeneidade das relações entre transtornos psiquiátricos e a DA. Além dos mecanismos neurobiológicos, fatores genéticos, sociodemográficos e de estilo de vida também desempenham papéis significativos nessa interação. A compreensão desses fatores e suas interconexões é essencial para identificar estratégias de intervenção e prevenção personalizadas (GARCEZ et al., 2015).

## ESTILO DE VIDA, COMORBIDADES E FATORES AMBIENTAIS

O papel do estilo de vida, incluindo hábitos alimentares, atividade física, tabagismo e consumo de álcool, tem sido objeto de investigação intensiva na fisiopatologia da DA. Dietas ricas em antioxidantes, ácidos graxos ômega-3 e nutrientes específicos demonstraram ter efeitos protetores potenciais contra o desenvolvimento da doença. Por outro lado, dietas ricas em gorduras saturadas e pobres em nutrientes podem estar associadas a um maior risco de desenvolvimento desse transtorno (STEFANIAK et al., 2022).

Semelhantemente, a prática de atividade física regular tem sido consistentemente associada a benefícios cognitivos e a uma redução no risco de DA. Mecanismos propostos incluem melhorias na circulação sanguínea cerebral, redução do estresse oxidativo e modulação de fatores neurotróficos. O engajamento em atividades intelectuais e sociais também é sugerido como um fator protetor, estimulando a reserva cognitiva e promovendo a plasticidade cerebral (MENG; LIN; TZENG, 2020).

O tabagismo, por outro lado, tem sido identificado como um potencial fator de risco para a DA. Os componentes tóxicos presentes no cigarro podem induzir estresse oxidativo e

inflamação, processos que desempenham papéis chave na patogênese da doença. O consumo excessivo de álcool também foi associado a efeitos adversos na saúde cerebral, embora a relação exata seja complexa, dependendo da quantidade e padrão de consumo (WALLIN et al., 2017).

Além dos fatores associados ao estilo de vida, doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, aterosclerose e doenças cerebrovasculares, foram identificadas como fatores que contribuem para o risco de desenvolvimento da DA. A hipertensão arterial, em particular, tem sido associada a alterações na estrutura e função vasculares, contribuindo para a disfunção cerebral e o aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica. Essas mudanças podem favorecer o acúmulo de placas de proteína beta-amiloide e tau, marcadores neuropatológicos da DA (SÁIZ-VAZQUEZ et al., 2022).

A aterosclerose, caracterizada pelo acúmulo de placas de gordura nas artérias, também demonstrou estar vinculada à DA. A redução do fluxo sanguíneo cerebral associada à aterosclerose pode comprometer a entrega de nutrientes e oxigênio ao cérebro, contribuindo para o estresse oxidativo e a neuroinflamação, ambos associados ao processo neurodegenerativo. Além das doenças vasculares específicas, condições sistêmicas, como diabetes mellitus e dislipidemia, têm sido identificadas como fatores de risco para a DA, influenciando na homeostase cerebral e contribuindo para esse processo patológico (SILVA et al., 2019).

## NÍVEL EDUCACIONAL E ESTIMULAÇÃO COGNITIVA

Por fim, indivíduos com maior nível de educação frequentemente apresentam uma reserva cognitiva mais robusta, um conceito que descreve a capacidade do cérebro de tolerar lesões e patologias antes que sintomas clínicos manifestos se desenvolvam. A reserva cognitiva é influenciada pela exposição a experiências educacionais que promovem o desenvolvimento intelectual e a complexidade cognitiva (ROSSELLI et al., 2022).

Múltiplos mecanismos foram propostos para explicar a relação entre nível educacional e risco de DA. A reserva cognitiva pode ser sustentada pela formação de redes neurais mais eficientes e complexas, proporcionando uma capacidade maior para compensar os danos cerebrais associados à DA. Além disso, a educação pode conferir habilidades de enfrentamento mais eficazes, favorecendo estratégias compensatórias e preservando a função cognitiva (SEYEDSALEHI et al., 2023).

O estímulo cognitivo ao longo da vida, incluindo a participação em atividades intelectualmente desafiadoras, também tem sido associado à redução do risco de DA. A teoria

da reserva cognitiva sugere que a exposição contínua a estímulos cognitivos pode modular a expressão clínica da DA. A prática regular de atividades como leitura, jogos de tabuleiro, aprendizado de novas habilidades e participação em atividades sociais pode fortalecer a reserva cognitiva, fornecendo uma defesa potencial contra a neurodegeneração associada à DA (ROSSELLI et al., 2022; SEYEDSALEHI et al., 2023).

A plasticidade cerebral é um mecanismo proposto para explicar como o estímulo cognitivo pode impactar a reserva cognitiva. A plasticidade refere-se à capacidade do cérebro de se adaptar e reorganizar em resposta a estímulos externos. O estímulo cognitivo ao longo da vida pode promover a plasticidade cerebral, resultando em redes neurais mais flexíveis e resilientes, capazes de compensar disfunções e minimizar os efeitos adversos da DA (ANDRADE-TALAVERA; RODRÍGUEZ-MORENO, 2021).

É importante considerar a interseção entre nível educacional, estímulo cognitivo e outros fatores de risco para uma compreensão mais completa de sua influência na DA. A interação com fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida pode modular a eficácia desses fatores protetores. Além disso, a relação entre nível educacional e DA destaca a necessidade de intervenções precoces e estratégias de promoção da saúde cerebral ao longo da vida para mitigar o risco de desenvolvimento da doença (SEYEDSALEHI et al., 2023; SILVA et al., 2019).

## CONCLUSÃO

Diversos fatores são relatados como tendo associação com uma maior probabilidade de desenvolvimento de DA. Fatores genéticos são frequentemente mencionados, com diversas alterações genéticas associadas ao surgimento da doença. Além disso, mulheres desenvolvem DA mais frequentemente do que homens, o que pode ter associação com o perfil hormonal do sexo feminino, ou até mesmo com questões culturais e sociais.

A idade também é um importante fator, já que com o envelhecimento, aumentam também as chances de desenvolver DA. Isso ocorre em associação à exposição prolongada a outros fatores de risco, como lesões cerebrais, transtornos psiquiátricos e estilo de vida, que envolve questões como alimentação precária, sedentarismo, tabagismo, baixo nível educacional e pouco estímulo cognitivo ao longo da vida.

Mais estudos são necessários para definir, a longo prazo, estratégias eficazes para reduzir a prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento da DA, objetivando a redução do impacto causado por esse transtorno neurodegenerativo.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE-TALAVERA, Y.; RODRÍGUEZ-MORENO, A. Synaptic Plasticity and Oscillations in Alzheimer's Disease: A Complex Picture of a Multifaceted Disease. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 14, 17 jun. 2021.

ANDREWS, S. J. et al. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. **eBioMedicine**, v. 90, p. 104511, abr. 2023.

BELLENGUEZ, C. et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. **Nature Genetics**, v. 54, n. 4, p. 412–436, 4 abr. 2022.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020.

CASTRO-ALDRETE, L. et al. Sex and gender considerations in Alzheimer's disease: The Women's Brain Project contribution. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, 30 mar. 2023.

DAMS-O'CONNOR, K. et al. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: current knowledge and future directions. **Neurodegenerative disease management**, v. 6, n. 5, p. 417–29, out. 2016.

GARCEZ, M. L. et al. Alzheimer´s Disease associated with Psychiatric Comorbidities. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 2 suppl, p. 1461–1473, 25 ago. 2015.

GARCÍA-MORALES, V. et al. Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 9, n. 12, 14 dez. 2021.

GUERREIRO, R.; BRAS, J. The age factor in Alzheimer's disease. **Genome Medicine**, v. 7, n. 1, p. 106, 20 dez. 2015.

MENG, Q.; LIN, M.-S.; TZENG, I.-S. Relationship Between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. **Frontiers in neuroscience**, v. 14, p. 131, 2020.

MIELKE, M. M. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. **The Psychiatric times**, v. 35, n. 11, p. 14–17, nov. 2018.

RAMOS-CEJUDO, J. et al. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. **EBioMedicine**, v. 28, p. 21–30, fev. 2018.

RIBEIRO, F. S.; CRIVELLI, L.; LEIST, A. K. Gender inequalities as contributors to dementia in Latin America and the Caribbean: what factors are missing from research? **The Lancet Healthy Longevity**, v. 4, n. 6, p. e284–e291, jun. 2023.

ROSSELLI, M. et al. Culture, Ethnicity, and Level of Education in Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 26–54, jan. 2022.

SÁIZ-VÁZQUEZ, O. et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 9, 21 abr. 2021.

SÁIZ-VAZQUEZ, O. et al. Blood pressure and Alzheimer's disease: A review of meta-analysis. **Frontiers in neurology**, v. 13, p. 1065335, 2022.

SEYEDSALEHI, A. et al. Educational attainment, structural brain reserve and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization analysis. **Brain**, v. 146, n. 5, p. 2059–2074, 2 maio 2023.

SILVA, M. V. F. et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **Journal of biomedical science**, v. 26, n. 1, p. 33, 9 maio 2019.

STEFANIAK, O. et al. Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. **Nutrients**, v. 14, n. 21, p. 4564, 30 out. 2022.

WALLIN, C. et al. Alzheimer's disease and cigarette smoke components: effects of nicotine, PAHs, and Cd(II), Cr(III), Pb(II), Pb(IV) ions on amyloid-β peptide aggregation. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 14423, 31 out. 2017.

XIA, X. et al. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. **Aging cell**, v. 17, n. 5, p. e12802, out. 2018.