



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**MAITÊ LÔBO KOLARIK**

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO GENE APOE E SUA RELEVÂNCIA NA  
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina e sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

**BRASÍLIA**

**2017**

## **Dedicatória**

Gostaria de dedicar esse trabalho a todos aqueles que são portadores da Doença de Alzheimer, suas famílias e seus cuidadores. Que o pouco de conhecimento que trago aqui tenha algum impacto positivo na vida de todos os que são afetados.

Também dedico à Mila Lôbo, minha mãe, minha base, minha melhor amiga, meu tudo. Sem ela, eu não estaria aqui, não teria terminado esse trabalho e nem seria quem sou hoje. Te amo.

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, a Deus por me ter dado a vida que tenho, por todas as oportunidades, pelos ensinamentos, por sua misericórdia, seu amor e sua sabedoria infinita. Em segundo lugar, gostaria de agradecer minha mãe e meu avô Maurício, porque sem eles, eu não estaria aqui. Também agradeço à minha família Lôbo (Rodrigo, Lucas, vó Glorinha, Donti, Caisé, João, tia Carol, Alex, Bruna, Igor, Mel, Thiago, Ícaro), minha família Kolarik (meu pai, Lu, Cíntia, Rafael, Maria Fernanda, tia Karem, Ana Luíza, Pablo, Thales, tia Gerda, tio Gustavo, Guilherme, Gabriel, Maria Gabriela, tia Heidi, tio Fernando, vô Nelson, Sueli) e minha família que escolhi (Ana, Zé e Rejane), por terem compreendido, aceitado e apoiado todo o tempo que deixei de passar com eles para estudar, trabalhar e terminar esse trabalho. À minha avó Brünnhilde, obrigada por compartilhar seus genes e seus conhecimentos comigo, saudades eternas.

Aos amigos Ana Carolina Hortêncio, André Werberich, Augusto Carneiro, Bruna Villa, Bruno Zappalá, Caio Fiche, Camila Goersch, Carla Santos, Fabrícia Vieira, Hugo Bittar, Isabella Cezário, Jeannie Yokoyama, João Paulo Romualdo, Karina Parreira, Ludymilla Limeira, Luiza Gabriel, Marina Ribeiro, Natan Carvalho, Paula Évelyn, Raissa Magalhães, Renata Vicenzi, Sarah Napoleão, Thaís Sena, Valmir Sousa, Viviane, Vivianne Simões, aos meus companheiros de monitoria, aos meus companheiros de Centro Acadêmico e aos demais cujos nomes não estão aqui, mas guardados em meu coração, muito obrigada pela oportunidade de crescimento, pela amizade, por todos os conselhos, pelas palavras de apoio e por todos os nossos momentos, vocês são demais.

Ao setor de Biologia Molecular do Laboratório Sabin, Dr.<sup>a</sup> Lara, Ana, Camila, Ciça, Cláudia, Déborah, Dr. Gustavo, Jéssica, Leo, Mércia, Paty, Pedro, Tici e Vanessa, é muito gratificante trabalhar ao lado de vocês, obrigada por terem me ensinado tanto, por acreditarem em mim e por todo o apoio moral que vocês me dão. Aos outros amigos que fiz no Laboratório Sabin, Camila, Daniella e Fabiano, obrigada pelos conselhos, pelas conversas e por todo o apoio moral.

A todos os professores que me incentivaram a chegar até aqui, à professora Luciana Carpes, quem me apresentou à química, à genética e que me ensinou que nada é impossível.

Agradeço de coração aos meus queridos professores do curso de Biomedicina, por tanto tempo juntos, mas que ainda parece tão pouco. Agradeço, especialmente, aos professores que me acompanharam mais de perto, professor Bruno, professora Fabíola, professora Maria Creuza, professor Milton, Professora Jacqueline e professora Vanessa, muito obrigada pelos conselhos, pela paciência, pelas broncas e por tantos ensinamentos acadêmicos, pessoais e profissionais.

À professora Fernanda, uma das minhas maiores fontes de admiração e respeito, obrigada por ter tido toda a paciência do mundo comigo, por topar entrar nessa loucura de jornada, por todos os puxões de orelhas mais que necessários, por responder às minhas mensagens aos finais de semana, por sempre ler cada palavra com tanto cuidado, por ser essa pessoa incrível e por ser essa coordenadora, orientadora e professora maravilhosa, que nos inspira todos os dias a lutar pelos nossos objetivos e a ser o melhor que pudermos.

“Para não desanimar  
Na vida, é preciso sempre ter  
Coragem para ganhar  
E calma pra perder.”

Walter Waeny

## **Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na Doença de Alzheimer**

Maitê Lôbo Kolarik<sup>1</sup>  
Fernanda Costa Vinhaes Lima<sup>2</sup>

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em neurodegeneração progressiva e irreversível, com perda de memória e outros distúrbios cognitivos. Seu principal fator de risco é o alelo  $\epsilon 4$  do gene da apolipoproteína E (APOE). O objetivo desse trabalho foi discutir a influência dos polimorfismos do gene APOE nos fatores de risco, no diagnóstico, no tratamento e na progressão da DA, por meio de um estudo bibliográfico no formato narrativo. Estudos sugerem que o alelo Apo $\epsilon 4$  interage com a via do peptídeo beta-amilóide, favorecendo a formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares responsáveis pela patogenia da doença. Indivíduos portadores desse alelo possuem declínio cognitivo mais acelerado, alterações encefálicas e pior resposta aos tratamentos sintomáticos convencionais. Como não há cura ou tratamentos que alterem a progressão da doença, a farmacogenética surge como uma ferramenta útil para o tratamento desses pacientes, melhorando a eficácia, reduzindo as interações medicamentosas e os custos de assistência.

**Palavras-chave:** polimorfismo, APOE, alelo  $\epsilon 4$ , Doença de Alzheimer.

### **Genetic polymorphisms of the APOE gene and its relevance in Alzheimer's Disease**

#### **Abstract**

Alzheimer's disease (AD) consists of progressive and irreversible neurodegeneration, with memory loss and other cognitive disorders. Its main risk factor is the  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E gene (APOE). The aim of this work was to discuss the influence of APOE gene polymorphisms on AD's risk factors, diagnosis, treatment and progression, through a narrative literature review. Studies suggest that the Apo $\epsilon 4$  allele interacts with the beta-amyloid protein pathway, favoring the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles responsible for the pathogenesis of the disease. Individuals with this allele have faster cognitive decline, encephalic morphologic changes and a worse response to treatment. Since there is no cure or treatment that changes the disease's progression, pharmacogenetics appears as a useful tool for treating these patients, improving its efficacy, reducing drug interactions and the assistance's costs.

**Keywords:** polymorphism, APOE,  $\epsilon 4$  allele, Alzheimer's disease.

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.  
*maitelobo@hotmail.com*

<sup>2</sup> Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.  
*fernanda.lima@ceub.edu.br*

## 1 Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia heterogênea, com diversas formas e apresentações clínicas, mas que consiste em neurodegeneração progressiva e irreversível, caracterizada por perda de memória e outros distúrbios cognitivos, incluindo declínio progressivo da memória, do raciocínio, da compreensão, das capacidades de realizar cálculos, de linguagem, de aprendizagem e de julgamento, incapacitando o indivíduo de realizar suas atividades diárias sem auxílio (BARROS et al., 2009; WHO, 2012).

Segundo Bekris e colaboradores (2010), existem duas formas de classificação desta doença, de acordo com o período de início da sua manifestação, sendo elas a DA de início precoce (DAIP) e a DA de início tardio (DAIT). A DAIP representa cerca de 5% dos casos de DA, sua manifestação tem início antes dos 60 anos de idade, apresenta alterações neuroquímicas e patológicas severas com curso clínico acelerado (6-8 anos) e recorrência familiar, enquanto a DAIT, forma mais frequente, apresenta sintomas após os 60 anos de idade, é esporádica e apresenta evolução mais branda, podendo durar por mais de 10 anos.

O mecanismo patogênico envolvido na DAIT ainda não foi completamente elucidado, mas provavelmente ocorre a partir da associação de genética, ambiente e estilo de vida, produzindo fatores protetores e de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da DA (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009).

Alguns fatores protetores para a Doença de Alzheimer de início tardio envolvem o estímulo cognitivo e uso de substâncias como anti-inflamatórios, hormônios, estatinas e antioxidantes (GONÇALVES; CARMO, 2012), enquanto os principais fatores de risco são: idade avançada, história familiar, sexo feminino, etnia caucasiana, comprometimento cognitivo leve, fumo, diabetes, presença de hipertensão, obesidade e colesterolemia na meia-idade, pouco estímulo cognitivo, lesões cerebrais traumáticas, menor engajamento social e cognitivo e alterações genéticas como a Síndrome de Down e a presença do polimorfismo  $\epsilon 4$  do gene da apolipoproteína E (*APOE*) (BURKE et al., 2017). Indivíduos com Síndrome de Down apresentam sintomas e alterações características da DA por volta de 40 anos de idade, possivelmente por apresentarem expressão aumentada da proteína

precursora amiloide (APP), cujo gene localiza-se no cromossomo 21 (GONÇALVES; CARMO, 2012).

O gene *APOE* é o gene responsável pela formação da apolipoproteína E, no plasma, envolvida em transporte de lipídeos e, no sistema nervoso, envolvida no transporte de lipídeos para mecanismo de reparação de neurônios, onde provavelmente ela atua no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Esse gene está presente em dois alelos e possui três isoformas (*APOE*  $\epsilon$ 2, *APOE*  $\epsilon$ 3 e *APOE*  $\epsilon$ 4), onde a presença de pelo menos uma cópia do último, é o principal fator de risco para a Doença de Alzheimer (LIU et al., 2013).

O objetivo do presente trabalho foi discutir a influência dos polimorfismos do gene *APOE* nos fatores de risco, no diagnóstico, no tratamento e na progressão da Doença de Alzheimer.

## **2 Metodologia**

O presente trabalho refere-se a um estudo bibliográfico no formato narrativo, que segundo Cordeiro e colaboradores (2007) é um estudo que não exige um protocolo rígido para a sua realização, possuindo uma captação de artigos aleatória, sem uma fonte pré-determinada, apresentando uma temática mais livre quando comparada a revisão sistemática.

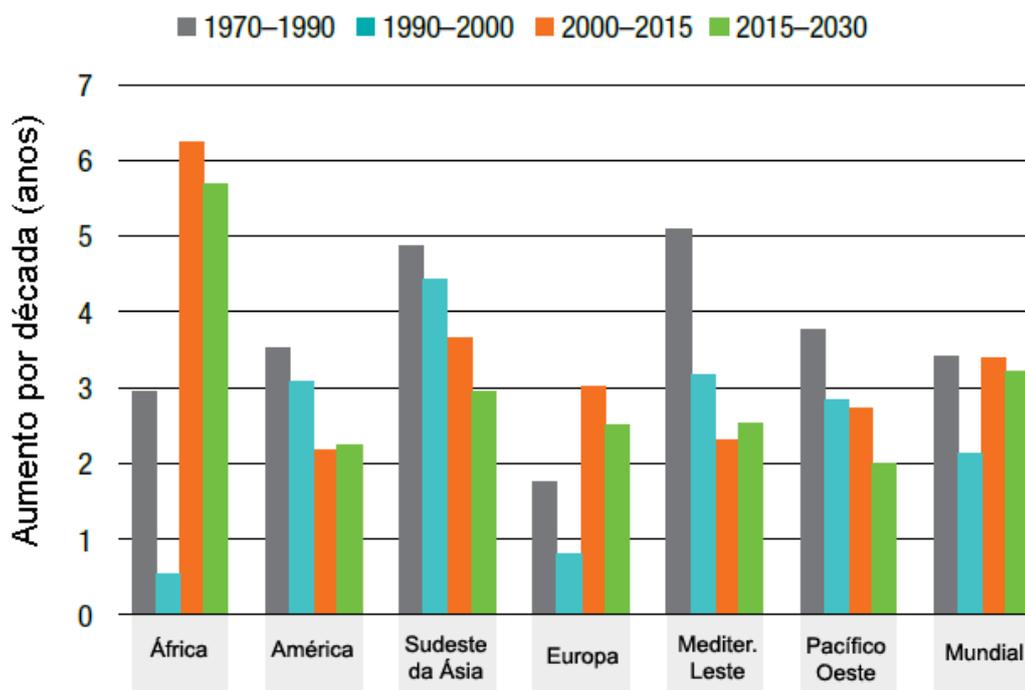
O levantamento de artigos para embasamento teve como base de dados: SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EBSCOhost e em livros disponibilizados pela biblioteca do UniCEUB. As palavras-chave utilizadas foram: *doença de Alzheimer; genética; gene; APOE; apolipoproteína E; polimorfismos*. O período de busca estabelecido foi para publicações ocorridas entre os anos de 2007 a 2017, porém, para melhor compreensão do tema, foram utilizados artigos mais antigos, importantes para os fundamentos da pesquisa. As palavras-chave foram utilizadas separadamente e aos pares com o auxílio do conector “AND”. Os artigos, teses e livros foram disponibilizados nos idiomas: português, inglês e espanhol; na íntegra.

### 3 Doença de Alzheimer

#### 3.1 Envelhecimento e demências

A redução significativa das taxas de mortalidade por doenças infectocontagiosas em todas as idades é consequência da melhora das condições de vida em geral, do avanço da tecnologia médica e de maior acesso a serviços de saúde. Com isso, houve o aumento da expectativa de vida (figura 1) e, com essa sobrevida, acentua-se o declínio fisiológico do organismo, aumentando as possibilidades de surgimento de doenças crônicas, como as síndromes demenciais (BURLÁ et al., 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012), as demências são patologias progressivas e que acometem o funcionamento cerebral, afetando a memória, o raciocínio, o comportamento e a capacidade de desenvolver atividades diárias, sendo frequentemente precedidas por deterioração do controle emocional, do comportamento social ou da motivação, afetando não só seus portadores, mas seus cuidadores e, principalmente, seus familiares.

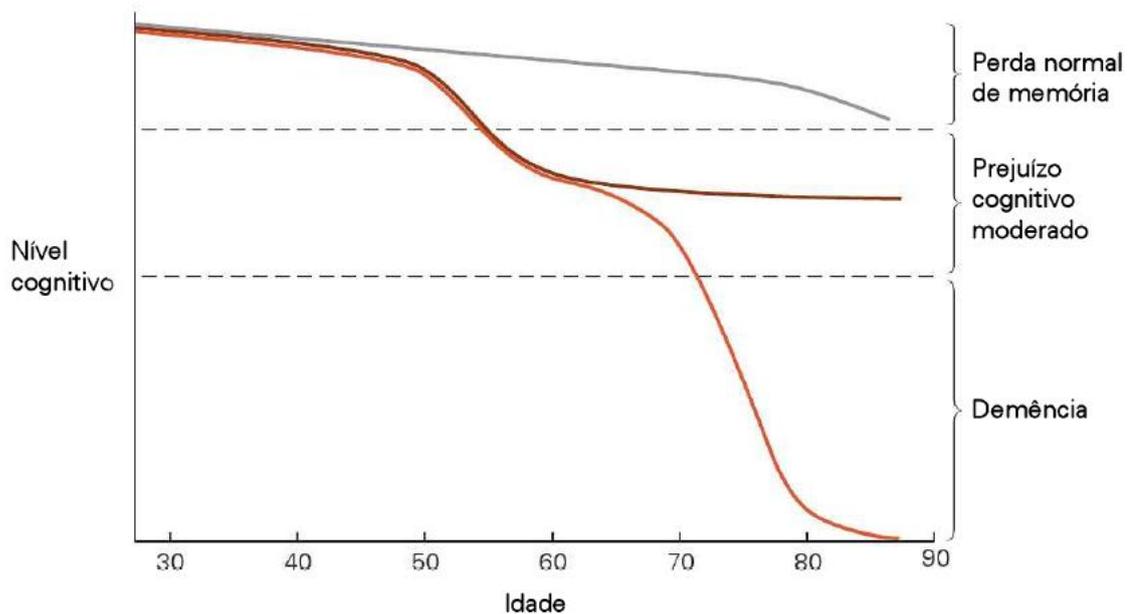
Figura 1: Aumento da expectativa de vida humana regional e global por década, de 1970 a 2015.



Fonte: adaptado de WHO (2016).

Com o envelhecimento, ocorre declínio gradual na função e na estrutura encefálica, causados devido à perda de neurônios e de sinapses, afetando o circuito neuronal e levando a alterações como na redução das capacidades motoras, no humor, no padrão de sono, no apetite, nas funções neuroendócrinas e nas funções mentais. O declínio mental, principalmente da memória, é muito comumente associado à demência, mas vale destacar que a perda de células cerebrais e seus efeitos, são bem mais brandos no processo de envelhecimento do que nas demências, como observado na figura 2 (GONÇALVES; CARMO, 2012; KANDEL et al., 2014).

Figura 2: Variação do desempenho cognitivo de acordo com a idade.



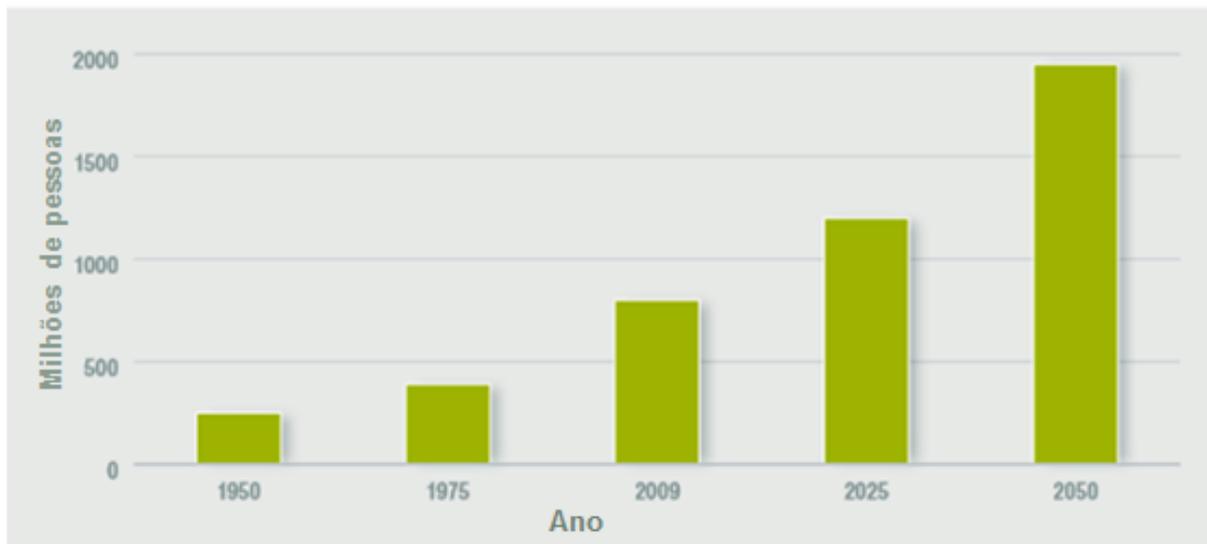
Fonte: KANDEL et al., 2014.

Em 2010, calculou-se que 35,6 milhões de pessoas conviviam com a demência em todo o mundo e, projeta-se que esse número dobre a cada 20 anos, podendo chegar a 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050 (figura 3). O número de casos novos de demência no mundo é de aproximadamente 7,7 milhões por ano, e os custos com essa doença em 2010 foram de US\$ 604 bilhões no mundo (WHO, 2012).

Do total de pacientes com demência em 2010, 58% são habitantes de países de rendas baixa e média, incluindo o Brasil, onde a população acima dos 60 anos

possui maioria feminina e representa aproximadamente 20 milhões de pessoas, como visto na figura 4 (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009; IBGE, 2011). Estima-se que em 2020, os idosos representarão 15% da população brasileira e que, em 2050, mais de 25% da população será idosa, aumentando a prevalência da doença e tornando-a um problema de saúde pública (SERENIKI; VITAL, 2008; GONÇALVES; CARMO, 2012).

Figura 3: Previsão da população mundial com 60 anos ou mais, de 1950 a 2050.

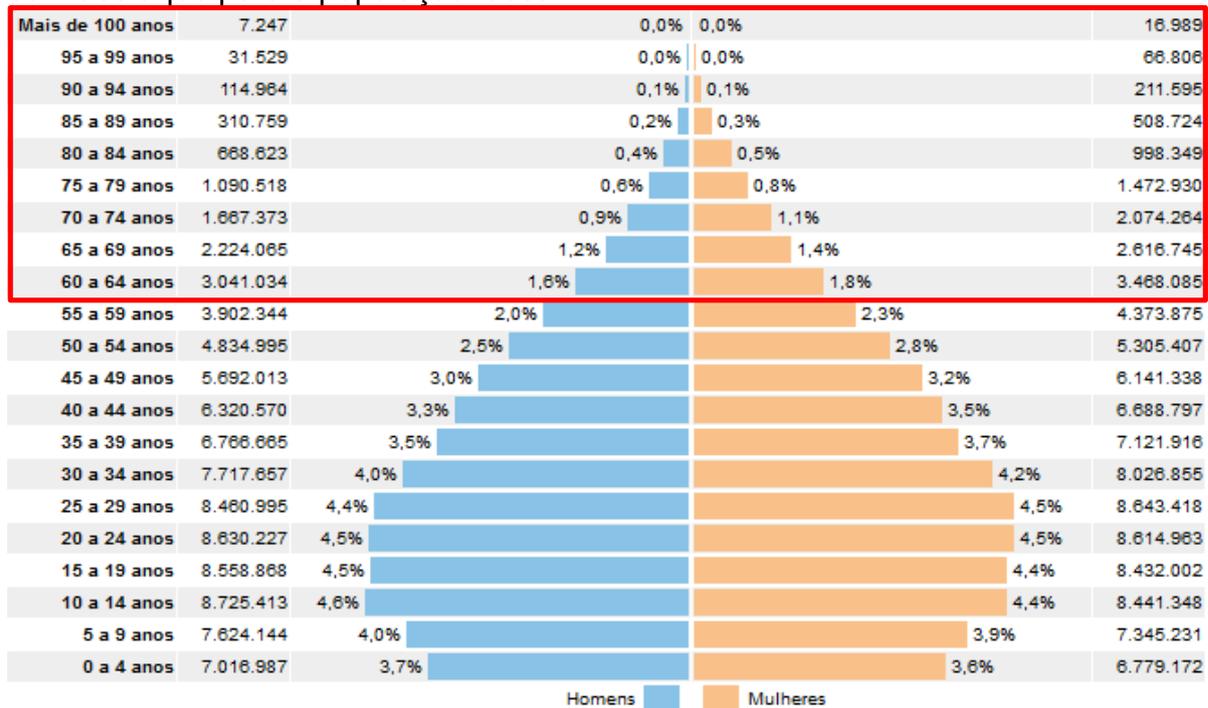


Fonte: adaptado de WHO (2012).

Do total de pacientes com demência em 2010, 58% são habitantes de países de rendas baixa e média, incluindo o Brasil, onde a população acima dos 60 anos possui maioria feminina e representa aproximadamente 20 milhões de pessoas, como visto na figura 4 (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009; IBGE, 2011). Estima-se que em 2020, os idosos representarão 15% da população brasileira e que, em 2050, mais de 25% da população será idosa, aumentando a prevalência da doença e tornando-a um problema de saúde pública (SERENIKI; VITAL, 2008; GONÇALVES; CARMO, 2012).

A forma mais comum de demência é a Doença de Alzheimer, que representa de 60 a 70% dos casos (WHO, 2012). É estimado que a incidência mundial da Doença de Alzheimer aos 65 anos seja de 0,6% em homens e 0,8% em mulheres e, aos 95 anos, a prevalência atinja o valor de 36% em homens e 41% em mulheres (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009).

Figura 4: Distribuição da população no Brasil, por sexo, segundo os grupos de idade, com destaque para a população idosa.



Fonte: adaptado de IBGE (2011).

### 3.2 Aspectos clínicos

As síndromes demenciais afetam cada indivíduo de uma maneira diferente, dependendo do impacto e da personalidade de cada indivíduo, e podem evoluir de forma mais lenta ou mais rápida. Nos dois primeiros anos da doença, os pacientes podem apresentar declínios graduais que são facilmente confundidas com o processo de envelhecimento, como esquecimento de eventos recentes, dificuldade em encontrar as palavras, se perderem em locais familiares, perderem a noção de tempo (dia, mês ou ano), dificuldade em tomar decisões e lidar com finanças pessoais, dificuldade em realizar atividades mais complexas e alterações no humor e comportamento, como perda de motivação e interesse em atividades e hobbies, depressão e ansiedade. Na figura 5, apresenta-se um resumo do quadro clínico do paciente com DA (WHO, 2012).

Figura 5: Quadro resumo com as principais manifestações clínicas da Doença de Alzheimer.



Fonte: elaborado pela autora.

Quando os sintomas começam a se destacar, o paciente pode apresentar amnésia e prejuízo das funções cognitivas, mas ainda mantém sua independência, caracterizando o comprometimento cognitivo leve. Pacientes com esse quadro clínico tendem a piorar e, em aproximadamente 5 anos devem ter os critérios suficientes para diagnóstico de demência e, em 10 anos, a maioria terá DA ou alguma outra demência (CASELLI et al., 2017).

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado com a combinação de anamnese, avaliação cognitiva objetiva (ou avaliação neuropsicológica quando ambos não forem suficientes) e, o comprometimento deve afetar pelo menos dois domínios, memória, execução de tarefas, habilidade visual e espacial, linguagem ou personalidade (FROTA et al., 2011).

Esses pacientes tendem a esquecer de eventos mais recentes e o nome de pessoas, ter dificuldade em compreender o horário, datas, lugares e eventos, se perderem em casa ou na comunidade próxima, apresentar mais dificuldade em se comunicar (falar e compreender), necessitar de ajuda para cuidados pessoais (trocar de roupas, tomar banho, ir ao banheiro), muitos não conseguem mais desempenhar atividades como cozinhar, limpar ou comprar, deixando de ter um ambiente seguro vivendo sozinho e sem suporte. Eles podem apresentar mudanças de comportamento mais graves, realizando perguntas repetidamente, alterações nos

padrões de sono, alucinações e manter comportamentos inadequados, como desinibição e agressão (WHO, 2012).

Para o paciente ser caracterizado como provável DA, o declínio deve ser gradual, de meses a anos, com a evidência de uma piora e os sintomas podem ser anamnésicos (mais comum) ou não-anamnésicos acompanhado por declínio na linguagem, na capacidade visual-espacial ou na execução de tarefas. O quadro é confirmado quando outras demências foram descartadas, com história familiar ou alguma mutação genética comprovada, evidência de processo patológico por biomarcadores e comprovação por exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) (CASELLI et al., 2017).

Ao atingir esse estágio, o paciente torna-se totalmente dependente e inativo, não mantendo noção de tempo ou lugar, dificuldade em entender o que está acontecendo ao redor dele, não reconhece parentes, amigos e objetos familiares, fica perdido na própria casa, não consegue comer sem assistência, dificuldade para engolir, necessidade crescente de assistência para tomar banho ou ir ao banheiro, incontinência urinária e fecal, pode deixar de conseguir andar, ficando confinado à cadeira de rodas ou à cama e tem alterações ainda mais graves no comportamento, podendo agredir seu cuidador (WHO, 2012).

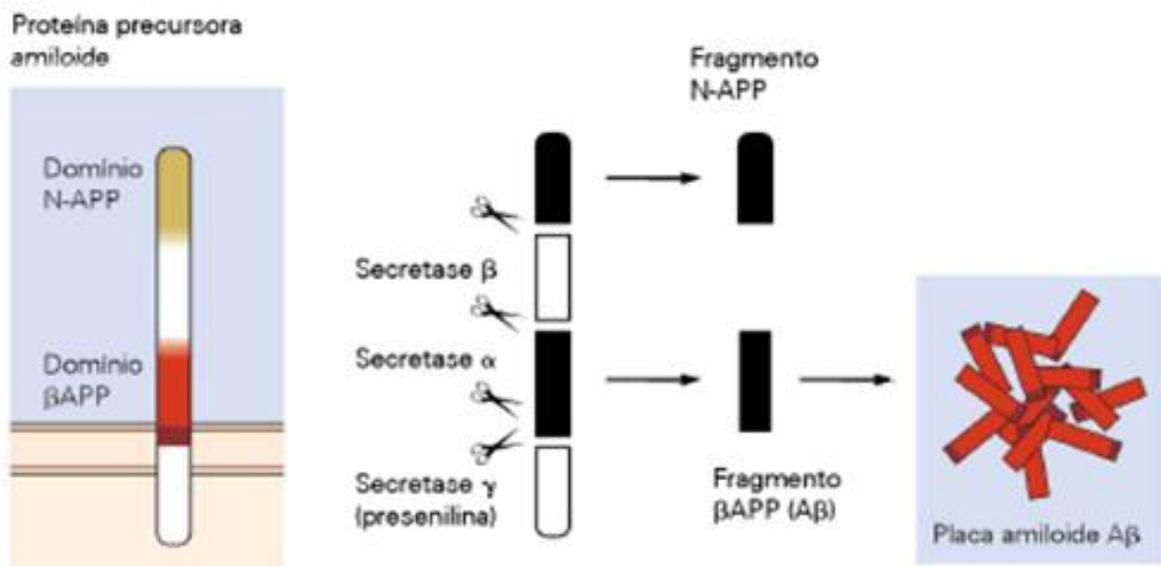
### **3.3 Aspectos genéticos**

A fisiopatologia da Doença de Alzheimer é caracterizada pela perda de sinapses e morte neuronal nas regiões do córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral, responsáveis por funções cognitivas (LUCATELLI et al., 2009). Essas lesões são consequências de diversos fatores, sendo os principais a presença de placas causadas pelo depósito de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ) formados a partir da clivagem anormal do precursor beta-amiloide (APP), os emaranhados neurofibrilares compostos por proteínas Tau anormalmente fosforiladas e a proliferação e ativação severa da micróglia e dos astrócitos no córtex cerebral e no hipocampo (CARVAJAL, 2016).

A forma de início precoce da Doença de Alzheimer (DAIP) tem maior relação com alguns genes principais, todos de herança autossômica dominante com penetrância completa, o gene da proteína precursora amiloide (APP) e os genes das presenilinas 1 e 2 (*PSEN1* e *PSEN2*) (ROCCHI et al., 2003; CARVAJAL, 2016).

Uma mutação no gene da proteína precursora amiloide produz uma isoforma da proteína APP que, ao sofrer clivagem após sua síntese, pode atuar de duas formas diferentes. Na primeira, a enzima  $\alpha$ -secretase, cliva a APP em seu formato solúvel e não leva a agregação das fibras amiloides (LUCATELLI et al., 2009). Enquanto na segunda via (figura 6), as enzimas  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretases clivam a APP duas vezes, formando peptídeos de tamanhos variáveis e a proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ). Os peptídeos de 42 ou 43 aminoácidos são relatados como os com maior potencial fibrilar e são neurotóxicos, sendo responsáveis por 5% das DAIP, já a proteína beta-amiloide tem propriedade de agregação proteica na parte extracelular dos neurônios. Com o acúmulo dessa proteína, há formação de fibras amiloides, que, por sua vez, geram as placas senis (ROCCHI et al., 2003).

Figura 6: Mecanismo de clivagem da proteína precursora amiloide (APP).



Fonte: adaptado de KANDEL et al. (2014).

O mecanismo dos genes *PSEN1* e *PSEN2* representam cerca de 80% dos casos de DAIP e traduzem as proteínas presenilinas 1 e 2 (PS1 e PS2), cujas funções ainda não estão bem estabelecidas, mas as mutações nesses genes estão relacionadas com alterações na clivagem de APP e, conseqüente aumento na produção de  $A\beta$ . Também é relatado que a mutação no gene *PSEN1* está relacionada com o processo inflamatório observado na placa amilóide e, tanto mutações no *PSEN1* quanto no *PSEN2* podem interferir no processo de apoptose,

acelerando o processo de neurodegeneração ao inibir a ação de caspases (SERENIKI; VITAL, 2008).

O gene da proteína Tau (*MAPT*) está relacionado à formação de fusos neurofibrilares no hipocampo e na região frontotemporal, formados a partir da proteína Tau anormalmente fosforilada, que leva à polimerização da tubulina, causando o rompimento do citoesqueleto celular e morte neuronal, associado também a outras demências além da DAIP (ROCCHI et al., 2003; LUCATELLI et al., 2009).

A forma da Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT) apresenta etiologia mais complexa, envolvendo fatores genéticos que sozinhos não são suficientes para o desenvolvimento da doença, então dependem também de fatores ambientais (LUCATELLI et al., 2009). O principal fator de risco para essas formas mais complexas da DA, que também pode estar presente na forma DAIP, é o gene da apolipoproteína E (*APOE*), localizado no cromossomo 19 (LIU et al., 2013).

Segundo Fridman e colaboradores (2004), a análise de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*), regiões pontuais do DNA onde há variação de uma base nitrogenada que altera a sequência de uma proteína e, conseqüentemente, sua função, pode ser realizada por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) por meio de sondas alelo-específicas ou sequenciamento de DNA. Tal análise permite caracterizar os indivíduos em homocigoto para o alelo comum, homocigoto para o alelo mutado ou heterocigoto, visando identificar a predisposição a alguma doença. Analisar esse parâmetro tem um papel importante não só na determinação da suscetibilidade a doenças, mas também na resposta individual a diferentes drogas, permitindo um melhor desenvolvimento dessas, melhor triagem clínica e um tratamento mais direcionado ao genótipo do indivíduo, tornando-o mais eficaz e reduzindo os custos.

Pesquisas recentes têm utilizado estudos de associação ampla do genoma (traduzido de *Genomic-Wide Association Study*, ou GWAS), uma ferramenta recente capaz de examinar vários tipos de SNPs simultaneamente no genoma de um indivíduo, a fim de identificar fatores de risco genéticos para doenças complexas. As primeiras pesquisas com GWAS para a Doença de Alzheimer, principalmente na forma DAIT, foram realizadas em 2007, e desde então, novos relatos tem surgido na literatura, comparando estudos familiares ou de caso-controle, características da população e a plataforma de genotipagem. Esses estudos confirmaram o *APOE* ε4

como o mais relevante fator de risco para DA e ainda sugeriram novos genes que podem estar envolvidos na patogenia da doença (SHEN; JIA, 2016).

Ainda de acordo com Shen e Jia (2016), outros 27 genes foram identificados além do *APOE*, em 24 estudos realizados entre 2007 e 2014, em grupos de indivíduos dos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Europa, Países Baixos, Polônia, Israel, Japão, Coreia do Sul e em populações afro-americanas e com ancestrais europeus. Os estudos foram realizados com 20 casos-controles e em 4 análises familiares e, dos genes que apresentaram maior frequência, destacam-se os seguintes genes com as respectivas frequências em que foram identificados nos estudos: *APOE* (16 estudos), *BIN1* (8 estudos), *PICALM* (7 estudos), *CLU* (7 estudos), *CR1* (5 estudos), *EPHA1* (4 estudos), *CD33* (4 estudos), *CD2AP* (4 estudos), *ABCA7* (3 estudos), *SORL1* (2 estudos), *MTHFD1L* (2 estudos), *MS4A6A* (2 estudos) e *MS4A4A* (2 estudos) (Anexo A).

### 3.4 Polimorfismos do gene *APOE*

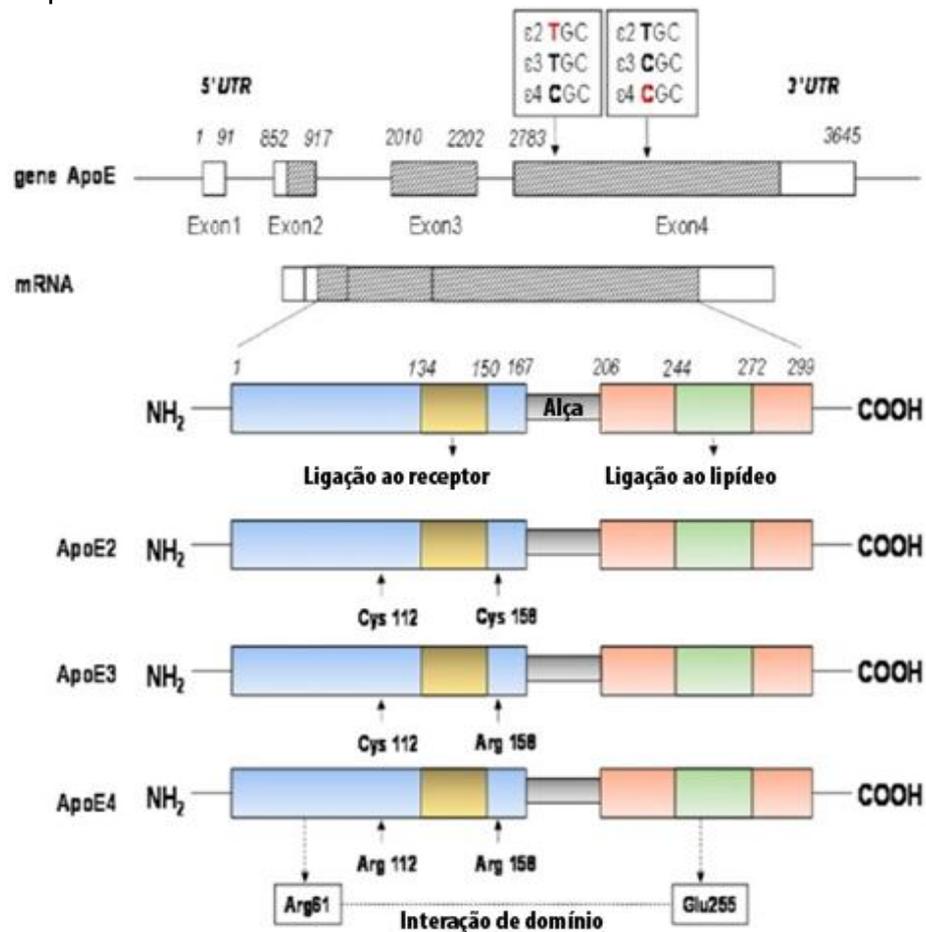
A apolipoproteína E é uma glicoproteína composta por 299 aminoácidos, produzida principalmente no fígado e exportada para o plasma humano, onde atua como um dos principais componentes de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL ou *Very Low Density Lipoprotein*) e de um grupo de lipoproteínas de alta densidade (HDL ou *High Density Lipoprotein*), participando da redistribuição de triglicerídeos e colesterol em diferentes tecidos para onde é exportada. O segundo local de maior produção é no encéfalo, a partir de astrócitos e neurônios, para conter a neurodegeneração (MAHLEY; WEISGRABER; HUANG, 2009).

O gene da apolipoproteína E possui três isoformas, com diferenças de aminoácidos que alteram suas estruturas e influenciam suas habilidades de se ligarem a lipídeos, receptores e a proteína A $\beta$ . Essas isoformas variam de acordo com a presença do aminoácido Cistina (Cys) ou Arginina (Arg) em dois *loci* do gene, no *locus* 112 e no *locus* 158, e são representadas pelo *APOE*  $\epsilon$ 2 (Cys 112, Cys 158), *APOE*  $\epsilon$ 3 (Cys112, Arg 158) e *APOE*  $\epsilon$ 4 (Arg112, Arg 158) e essas isoformas podem estar presentes em fenótipos homocigotos ( $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 3 ou  $\epsilon$ 4/  $\epsilon$ 4) ou heterocigotos ( $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 2/  $\epsilon$ 4 ou  $\epsilon$ 3/  $\epsilon$ 4), demonstrado na figura 7 (LIU et al., 2013; MAHLEY, 2016).

As diferenças estruturais nos aminoácidos das posições 112 e 158 afetam a afinidade dos diferentes tipos de moléculas com as lipoproteínas. A molécula de

Apoε3 é considerada “normal”, enquanto na molécula Apoε2, a capacidade de ligação à moléculas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL ou *Low Density Lipoprotein*) fica prejudicada e, em indivíduos com duas cópias desse alelo é frequente a ocorrência de hiperlipoproteinemia do tipo III, que ocorre associada a outras condições (diabetes, obesidade, hipotireoidismo ou deficiência de estrógeno) e aumenta o risco de aterosclerose. A molécula Apoε4 também possui alterações estruturais que aumentam o risco cardiovascular, já que sua conformação aumenta a afinidade por lipoproteínas VLDL e reduz a captação de LDL. Com a maior captação de VLDL e maior ativação dos receptores correspondentes, os receptores de LDL são menos produzidos pela célula e as moléculas de LDL se acumulam (HUANG; MAHLEY, 2014).

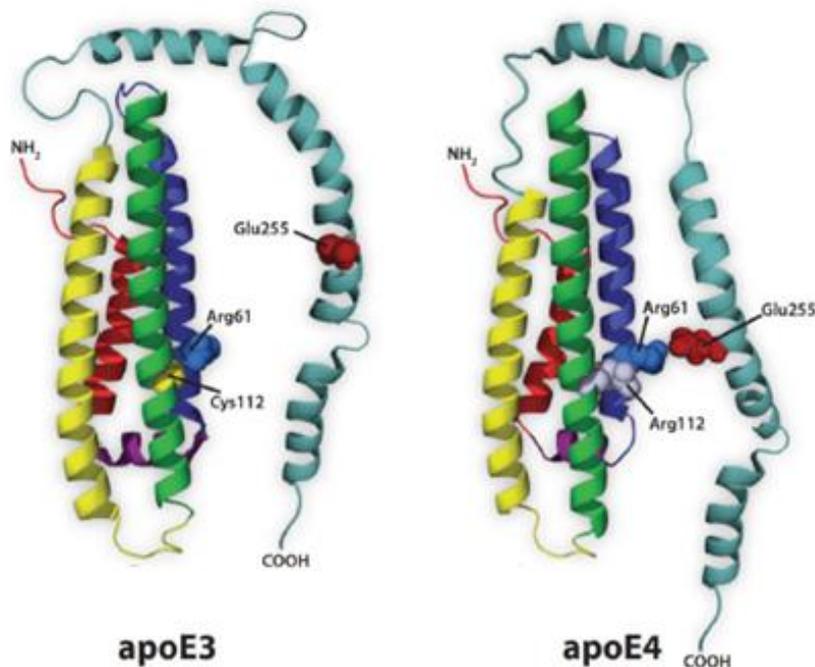
Figura 7: Esquema representando o formato do gene, dos polimorfismos e das isoformas da proteína APOE.



Fonte: adaptado de Wu e Zhao (2016).

Na molécula de Apo $\epsilon$ 4 ocorre um fenômeno chamado de interação entre domínios. Devido à alteração de carga criada pela Arginina presente no *loci* 112, uma molécula de Glutamato ou Ácido Glutâmico no *locus* 255 (Glu 255) interage com uma Arginina no *locus* 61 (Arg 61), alterando a conformação da alça da proteína e a afinidade tanto na região de ligação ao receptor quanto na região de ligação ao lipídeo, como visto na figura 8 (HAUSER; RYAN, 2013).

Figura 8: Comparação do formato tridimensional das isoformas E3 e E4.



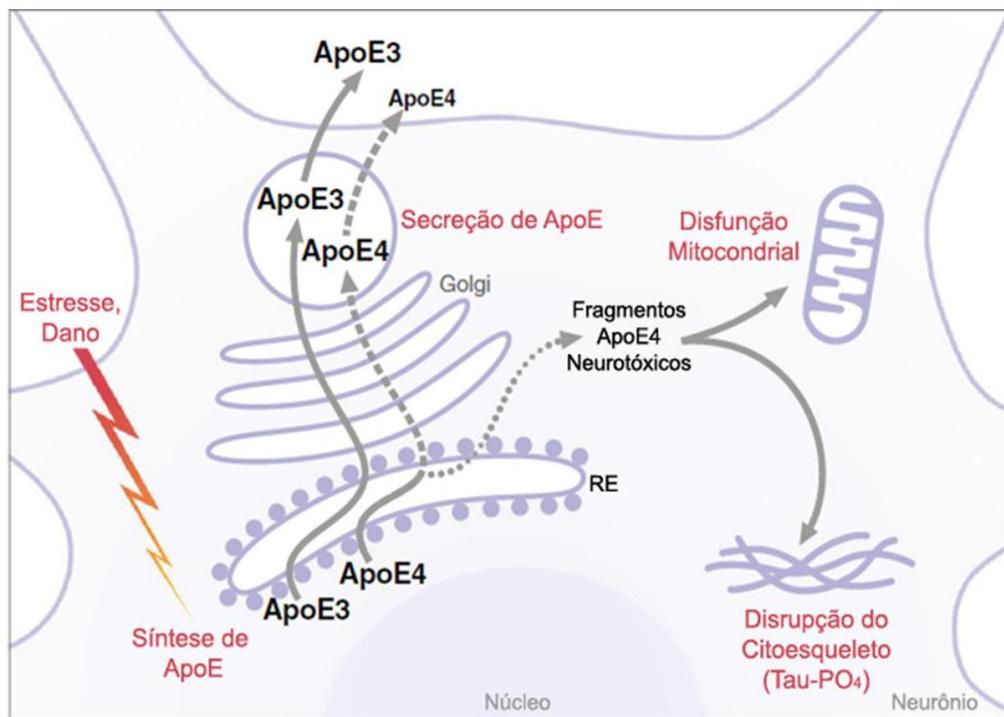
Fonte: adaptado de Hauser e Ryan (2013).

Mahley, Weisgraber e Huang (2009) relatam que na Doença de Alzheimer, o *APOE*  $\epsilon$ 4 contribui para a neuropatologia da doença ao interagir com a via amilóide, modulando a síntese ou a remoção da proteína beta-amiloide, mas também pode agir de forma independente, favorecendo mecanismos genéticos (genes de DAIP ou de outras doenças neurodegenerativas como Parkinson ou Esclerose Lateral Amiotrófica), metabólicos (isquemia ou estresse oxidativo) ou ambientais (inflamação e trauma).

Ainda não existe consenso quanto ao mecanismo do *APOE*  $\epsilon$ 4 na Doença de Alzheimer, no entanto, estudos sugerem que a isoforma pode ter papel dependente de A $\beta$ , aumentando sua produção ou prejudicando sua remoção, ou independente,

ao ser produzida por neurônios em resposta a estímulos, a forma do apoε4 é reconhecida como anormal pela célula, que ativa mecanismo proteolítico para fragmentá-la, mas os fragmentos evadem da via secretória para o citosol, causando neurotoxicidade. Enquanto o fragmento da região ligante de lipídeos interage com a mitocôndria e leva à sua disfunção, o fragmento da região ligante de receptores estimula a fosforilação da proteína Tau e disruptura do citoesqueleto (figura 9) (HAUSER; RYAN, 2013; HUANG, MAHLEY, 2014; MAHLEY, 2016).

Figura 9: Fisiopatogenia do ApoE4.



Fonte: adaptado de Mahley (2016).

Segundo a tabela 1, o alelo ε2 é o mais raro, presente em 8,4% da população geral e em 3,9% dos pacientes com Doença de Alzheimer, enquanto o APOE ε3 está presente em 77,9% da população e em 59,4% dos pacientes com DA e o APOE ε4, presente em 13,7% da população, está presente em 36,7% dos pacientes com DA. De acordo com a tabela 2, dos indivíduos com pelo menos uma cópia do alelo ε4 (heterozigotos), 47% manifestam a doença, e os sintomas se iniciam com uma idade média de 76 anos, enquanto 91% dos indivíduos com duas cópias desse alelo (homozigotos) desenvolvem DA e começam a apresentar sintomas com uma idade média de 68 anos. Só 20% dos pacientes que não possuem o alelo manifestam a

doença, mas os sintomas costumam aparecer mais tarde, quando o indivíduo alcança uma idade média de 84 anos (LIU et al., 2013).

Tabela 1: Frequência alélica do gene *APOE* em indivíduos com DA e na população geral.

	Frequência Alélica (%)	
	Geral	DA
$\epsilon 2$	8,4	3,9
$\epsilon 3$	77,9	59,4
$\epsilon 4$	13,7	36,7

Fonte: adaptado de Liu e colaboradores (2013).

Tabela 2: Frequência dos polimorfismos do gene *APOE* em indivíduos com DA e a idade média de aparecimento dos sintomas.

	Sem <i>APOE</i> $\epsilon 4$	<i>APOE</i> $\epsilon 4$ heterozigoto	<i>APOE</i> $\epsilon 4$ homozigoto
Frequência DA (%)	20	47	91
Idade média de aparecimento dos sintomas	84	76	68

Fonte: adaptado de Liu e colaboradores (2013).

Apesar de ser o mais raro, o alelo  $\epsilon 2$  é reconhecido como tendo papel protetor contra a DA, mas não existem muitos estudos demonstrando esse mecanismo, provavelmente devido a sua baixa frequência na população. Muitos estudos são realizados comparando indivíduos com os alelos  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ , particularmente comparando com a presença de um ou dois alelos  $\epsilon 4$ , já que este possui um efeito genético “dose-dependente” na patogenia da Doença de Alzheimer (WU; ZHAO, 2016).

Caselli e colaboradores (2009) demonstraram em seu estudo com pacientes sem comprometimento cognitivo leve ou Doença de Alzheimer que portadores do *APOE*  $\epsilon 4$  possuem declínio mental mais acelerado a partir dos 60 anos do que pacientes sem esses alelos, e ainda, o declínio é ainda mais acentuado em indivíduos homocigotos para  $\epsilon 4$ .

Já pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico progridem para Doença de Alzheimer clínica 10 vezes mais rápido do que indivíduos saudáveis e, entre esses pacientes, há a prevalência maior de indivíduos com o alelo  $\epsilon 4$  em relação aos outros alelos, e esses indivíduos evoluem a partir de uma idade mais jovem, apresentando declínio cognitivo e funcional mais grave e acentuado, similares aos de pacientes em estágios iniciais de DA, contribuindo para o desenvolvimento da doença. Outra associação importante é a de diabetes e *APOE*  $\epsilon 4$ , uma vez que a hiperglicemia, hiperinsulinemia e a resistência a insulina promovem formação de placa neurítica, além de contribuir para o dano neuronal e vascular, causado também em pacientes que sofreram de lesão cerebral traumática com a isoforma  $\epsilon 4$ , que age dificultando o processo de reparação e ativando cascatas inflamatórias que favorecem a disfunção neurovascular (LIU et al., 2013).

Estudos recentes têm demonstrado que a DA também pode estar associada com o diabetes tipo 3, patologia descrita em 2005 que apresenta elementos dos diabetes de tipo 1 e 2, ou seja, há redução da produção de insulina e resistência dos seus receptores. Assim, há redução da absorção de glicose, substrato essencial para o metabolismo das células neuronais e impossibilitando a proteção das sinapses (FALCO et al., 2016).

Michels e outros (2012) realizaram um estudo mostrando que a presença do alelo  $\epsilon 4$  também está relacionada com sintomas psiquiátricos em pacientes com distúrbios de memória, dentre eles a Doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve e outros tipos de demência menos frequentes. Após avaliação psiquiátrica e pesquisa dos polimorfismos do gene *APOE*, foi observado que a ansiedade e a depressão foram os sintomas comportamentais com maior apresentação, e dentre eles, a prevalência foi maior em pacientes com pelo menos uma cópia do alelo  $\epsilon 4$ .

Segundo estudo realizado por Lim e colaboradores (2013), uma vez que durante o sono há o aumento da troca entre o líquido e o líquido intersticial removendo o peptídeo  $\beta$ -amilóide, indivíduos *APOE*  $\epsilon 4$  que dormem menos de 5

horas por noite tendem a ter maior deposição dessa proteína, aumentando o potencial para desenvolver DA em relação a indivíduos com *APOE*  $\epsilon$ 4 que seguem as recomendações de dormir de 7 a 8 horas por noite.

Alguns fatores cardiovasculares como colesterolemia, hipertensão e doenças cardíacas contribuem para o aumento do risco para demência, no entanto, outros fatores como ansiedade, depressão e perturbações no padrão de sono podem estar relacionados com a DA. Ainda não existe um consenso na literatura se esses fatores atuam como contribuintes para seu desenvolvimento ou como sintomas, mas a presença dessas condições tem sido sugeridas como fatores preditores para o desenvolvimento de DA em indivíduos com mais de 65 anos, pois levam o indivíduo ao estresse, contribuindo para um declínio mais rápido em funções de memória, linguagem e execução de atividades (BURKE et al., 2017).

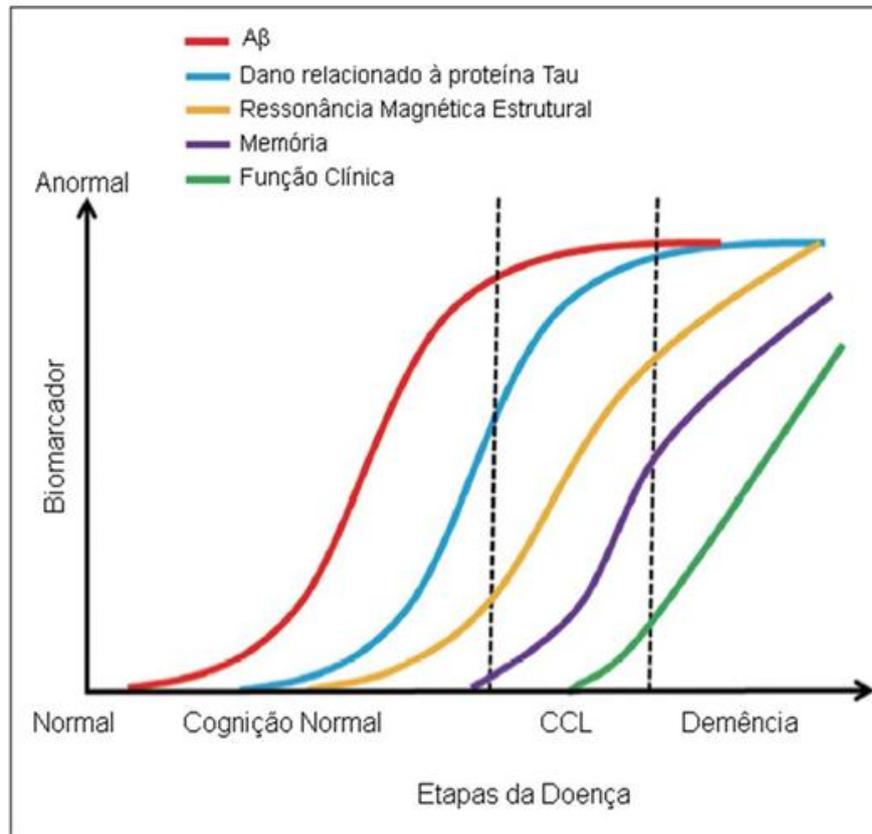
### **3.5 Diagnóstico e progressão**

O diagnóstico da Doença de Alzheimer consistia apenas na anamnese, avaliação cognitiva e avaliação neuropsicológica (quando a anamnese e avaliação cognitiva não eram suficientes), realizadas pelo médico, mas em 2011, foram incluídas nas recomendações da Academia Brasileira de Neurologia as necessidades de exames complementares, como o exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) para excluir outras etiologias, o estudo genético e o uso de biomarcadores, seja por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou da dosagem em fluidos biológicos (líquor ou sangue periférico), permitindo a detecção das formas mais precoces da doença (FROTA et al., 2011; GONÇALVES; CARMO, 2012).

Esses biomarcadores podem ser utilizados para aumentar a acurácia do diagnóstico e, potencialmente, para identificar pessoas com alto risco de desenvolver demência, podendo ser observadas alterações em estágios onde não há sinais de alterações funcionais (figura 10) (FRISONI et al., 2017).

O diagnóstico por imagem é utilizado para auxiliar no diagnóstico e monitorar a progressão da doença, utilizando técnicas estruturais, como a ressonância magnética (RM), permitindo a diferenciação da DA de outras demências através da análise da anatomia encefálica (PARK; MOON, 2016).

Figura 10: Modelo de patogênese da Doença de Alzheimer em relação a marcadores.

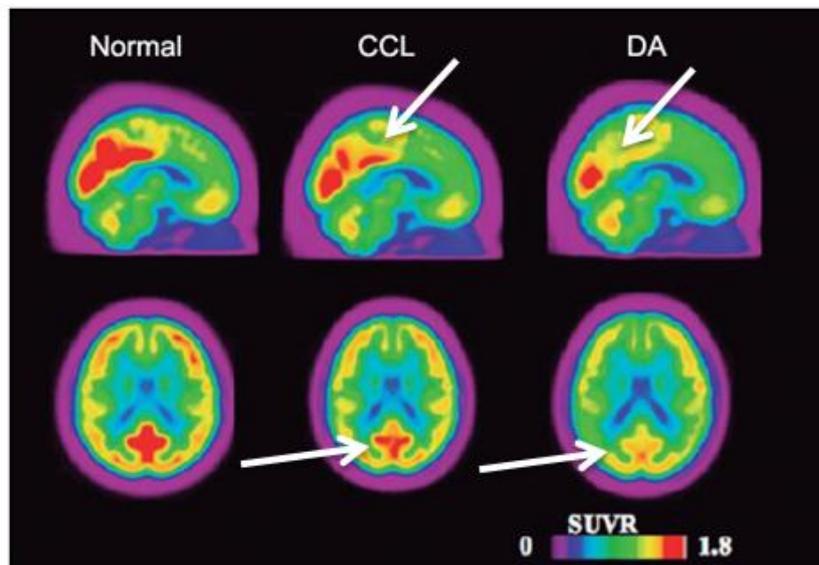


CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; Aβ: Peptídeo beta-amilóide.

Fonte: adaptado de Park e Moon (2016).

Já a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), permite uma análise fisiológica, detectando substâncias patológicas ao utilizar marcadores que permitem a avaliação da atividade metabólica naquela região encefálica. O marcador (18F) fluoro-D-glicose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ) é uma substância análoga à glicose que permite visualizar regiões que metabolizam esse carboidrato. A baixa absorção de glicose no encéfalo demonstra regiões com neurodegeneração (figura 11). Outro marcador muito utilizado é o Composto de Pittsburgh ( $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ ), que possui alta especificidade para o peptídeo beta-amilóide, como visto na figura 12. Além destes, outros marcadores para PET podem ser utilizados, mas ainda não estão totalmente validados e comprovados, como marcadores para alterações neuroinflamatórias e para a neurodegeneração relacionada à proteína Tau (SCHILLING et al., 2016).

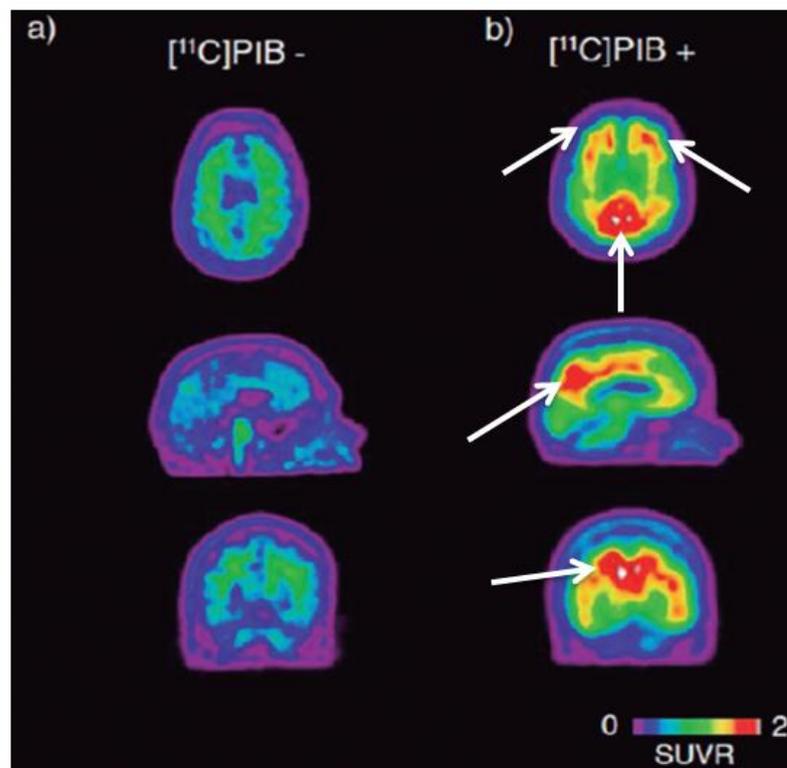
Figura 11: Exame de PET-CT realizado em paciente normal, com declínio cognitivo moderado e com doença de Alzheimer com o marcador  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ .



CCL: Comprometimento Cognitivo Leve;  
DA: Doença de Alzheimer.

Fonte: Adaptado de Schilling e colaboradores (2016).

Figura 12: Exame de PET-CT realizado em (a) paciente sem depósito beta-amilóide e em (b) paciente com depósito beta-amilóide.



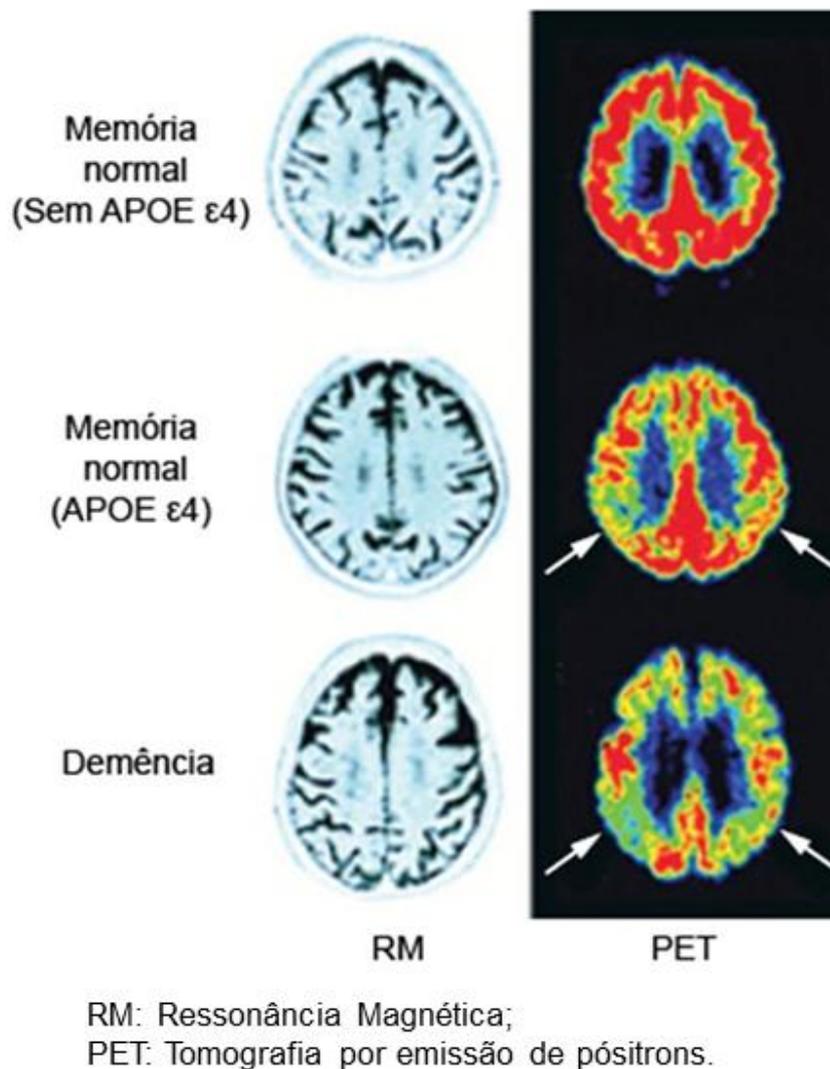
[ $^{11}\text{C}$ ]PiB: Composto de Pittsburgh.

Fonte: adaptado de Schilling e colaboradores (2016).

Segundo Liu e colaboradores (2013), portadores do alelo *APOE*  $\epsilon 4$  assintomáticos possuem mais alterações anatômicas e fisiológicas do que pacientes sem esse alelo, como demonstrado na figura 13.

Esses exames, aliados à dosagem das proteínas beta-amilóide e tau, compõem o que há de mais moderno em biomarcadores. No entanto, é importante não realizar uso indiscriminado dessas ferramentas em pacientes saudáveis e com CCL, uma vez que o resultado positivo reflete risco aumentado para DA e pode causar ansiedade e prejuízos ainda desnecessários na vida do paciente (FRISONI et al., 2017).

Figura 13: Comparação de ressonância magnética e PET-CT com [ $^{18}\text{F}$ ]FDG para pacientes normais com e sem *APOE*  $\epsilon 4$  e em paciente com demência.



Fonte: adaptado de Liu e colaboradores (2013).

### 3.6 Tratamento e farmacogenética

Os tratamentos para a Doença de Alzheimer são meramente sintomáticos, porém é necessário conhecer melhor a fisiopatologia e estabelecer focos terapêuticos mais específicos, buscando não só a melhora da sintomatologia, mas a criação de estratégias preventivas. A busca por biomarcadores confiáveis para levar a um diagnóstico precoce e, assim, prevenindo o surgimento da doença e identificando pacientes assintomáticos com rapidez, também são relevantes para impedir a evolução da doença (CACABELOS et al., 2016).

Não há cura ou tratamentos que alterem a progressão da doença, mas alguns tratamentos têm contribuído para a melhoria de sintomas cognitivos comportamentais, facilitando os cuidados com o paciente (SERENIKI; VITAL, 2008).

Além da terapia farmacológica, programas de estímulo cognitivo com terapia associada à arte, dança, música, atividades de horticultura, fisioterapia, entre outros, representam uma alternativa terapêutica eficaz em pacientes com DA leve a moderada, tendo efeitos positivos sobre os sintomas psiquiátricos como depressão, apatia e ansiedade. Esse tipo de terapia pode ser individual ou em grupo, e tem um papel importante atenuando ou atrasando a progressão dos sintomas em pacientes idosos e, quando combinadas à atividade física, melhoram significativamente a qualidade de vida desses idosos e de seus cuidadores (FUKUSHIMA et al., 2016).

Estudos recentes indicam que uma educação continuada, atividades intelectuais (como quebra-cabeças), atividade física, conexões sociais, dieta saudável e manutenção da boa saúde vascular podem ajudar a reduzir o risco de DA e declínio cognitivo, especialmente em portadores do gene APOE  $\epsilon$ 4 (LIU et al., 2013).

Os principais medicamentos utilizados para tratamento da DA atuam inibindo a degradação de acetilcolina, principal neurotransmissor responsável pela memória ou bloqueando receptores de glutamato, neurotransmissor que, ao ativar o receptor NMDA (n-metil D-aspartato), aumenta a absorção de cálcio, excitando neurônios desnecessariamente e levando a sua destruição, principalmente nas regiões do córtex e hipocampo, importantes para memória, aprendizado, reações emocionais e comportamento. Os principais inibidores da acetilcolinesterase são donepezil, galantamina e rivastigmina, e podem ser utilizados sozinhos ou em associação com um agonista do receptor NMDA, o memantine (CAZARIM et al., 2016).

Agentes que tratam diabetes e antiinflamatórios foram relatados com a ação redutora dos efeitos inflamatórios causados pelos astrócitos e células da microglia em reação às placas amilóides (CAZARIM et al., 2016), no entanto, em pacientes com APOE  $\epsilon$ 4, medicamentos da classe das estatinas, redutores de colesterol, tem mostrado redução significativa de formação de placas amilóides (CACABELOS et al., 2016).

Mahley, Weisgraber e Huang (2009) relataram que a modificação do aminoácido do *locus* 61 para uma treonina (Thr) tornou o Apo $\epsilon$ 4 resistente à proteólise, tornando-o mais parecido com o Apo $\epsilon$ 3 e pode ser uma possível estratégia terapêutica.

A terapia com base em imunomoduladores, como ativação passiva e ativa tem visado reduzir o depósito de peptídeo beta-amilóide, a formação de placas e o aumento da remoção do peptídeo no encéfalo, no entanto, apesar de alguns resultados significativos, os efeitos apresentaram alta toxicidade e outras complicações como encefalite e inflamação no sistema nervoso (CACABELOS et al., 2016).

Antioxidantes (vitamina E, vitamina B12, vitamina C, ômega-3, entre outros) auxiliam a reduzir as espécies reativas de oxigênio (EROs) que contribuem para o processo inflamatório e progressão de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares (CAZARIM et al., 2016).

Durante os últimos anos, vários estudos tem sido realizados para desenvolver novos medicamentos para a Doença de Alzheimer, no entanto, apesar de nenhum desses novos medicamentos ter sido aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) há mais de 15 anos, diversos estudos relacionam a farmacogenética como importante fator para o tratamento da DA, uma vez que permite a identificação de genes que tornam a escolha de drogas muito mais eficiente para o tratamento, além de ajudar a adaptar a dose e reduzir a interação medicamentosa, bem comum em pacientes com Doença de Alzheimer, já que idosos tomam diversos medicamentos simultaneamente (CACABELOS et al., 2016).

A farmacogenética estuda a influência de um gene sobre o metabolismo de medicamentos, permitindo prever a eficiência ou a toxicidade que essas drogas podem ter sobre um indivíduo, importante para indicar os melhores tratamentos para doenças específicas (HESS et al., 2015).

Os principais fatores genômicos que envolvem a farmacogenética da Doença de Alzheimer são os genes associados a patogênese da doença (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MAPT* e *APOE*), genes associados ao metabolismo e transporte de drogas e genes pleiotrópicos envolvidos em diversas reações metabólicas. Destes, a maioria dos estudos publicados recentemente relacionam as famílias de citocromos e a velocidade de metabolização conferida por eles (CACABELOS et al., 2016).

As proteínas da família citocromo P450 (CYP450) são enzimas responsáveis por reações de biotransformação de xenobióticos, permitindo que esses compostos químicos que não constituem o corpo humano sejam transformados em moléculas polares, facilitando sua excreção. Em relação a farmacogenética da Doença de Alzheimer, destaca-se a subfamília CYP2 e, dentro dela, a enzima CYP2D6. As enzimas citocromo também possuem vários polimorfismos genéticos por SNPs que afetam a proteína e sua atividade, podendo definir três principais fenótipos, de acordo com a velocidade de metabolização (MARTINS, 2010).

É relatado que pacientes homocigotos para o *APOE*  $\epsilon 4$  tem redução da atividade do *CYP2D6*  $*1/*1$ , presente em metabolizadores rápidos, tornando-os pouco respondentes ao tratamento convencional. Outro gene relevante que interage com o *APOE* é o gene *TOMM40*, que produz uma translocase envolvida no transporte de proteínas para dentro da mitocôndria. Os polimorfismos do *TOMM40* associados aos polimorfismos do *APOE* ajudam a prever a responsividade ao tratamento e a progressão do declínio cognitivo (CACABELOS et al., 2016).

#### **4 Considerações Finais**

Existem muitas dificuldades em esclarecer os principais mecanismos acerca da DA, mas muitas pesquisas estão sendo realizadas, buscando novas terapias com foco em reguladores de neurotransmissores, na fisiopatologia da DA e na epigenética. Essas novas terapias têm sido investigadas em vários estágios de experimentos clínicos, mas ainda existem outras opções que podem ser oferecidas para melhorar e auxiliar a vida de pessoas com demência, seus cuidadores e familiares.

Técnicas cognitivas de reabilitação, informações sobre a doença, o apoio de familiares e cuidadores também são importantes para a melhora do quadro clínico e

sintomático da doença, mas o diagnóstico precoce ainda é a melhor forma de se retardar o desenvolvimento da doença.

Logo, o gene *APOE* é um fator importante não só para a prevenção, mas também para o tratamento, uma vez que os pacientes com doença de Alzheimer que apresentam o polimorfismo *APOE*  $\epsilon$ 4 costumam não apresentar melhora significativa com as drogas utilizadas comumente no tratamento. Além disso, a progressão da doença em pacientes com esse polimorfismo ocorre mais precocemente, as faculdades mentais declinam mais rápido e com mais sintomas psiquiátricos, dificultando o cuidado com esses pacientes.

O método de tentativa e erro na prescrição de medicamentos é muito arriscado para pacientes, ainda mais em idosos, podendo ser mais prejudicial do que benéfica, então o estudo genético do gene *APOE* associado com outros genes como o *CYP2D6* e o *TOMM40* surge como uma ferramenta muito útil para o tratamento da DA, melhorando a eficácia, reduzindo as interações medicamentosas e os custos de assistência.

No Brasil, os inibidores de acetilcolinesterase e os agonistas do receptor NMDA estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), permitindo que mesmo as populações mais carentes possam ter acesso ao tratamento dessa doença que é tão triste e impactante na vida das pessoas.

## Referências

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 7, p. 27-35, nov. 2009.

BARROS, A. C. et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 16-24, jan./fev. 2009.

BEKRIS, L. M. et al. Genetics of Alzheimer Disease. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, Thousand Oaks, v. 23, n. 4, p. 213-227, dez. 2010.

BURKE, S. L. et al. Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. **Aging & Mental Health**, Cambridge, v. 0, n. 0, p. 1-8, out. 2017.

BURLA, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, out. 2013.

CACABELOS, R. et al. Pharmacogenetic considerations in the treatment of Alzheimer's disease. **Pharmacogenomics**, Londres, v. 17, n. 9, p. 1041-1074, jun. 2016.

CARVAJAL, C. C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. **Medicina Legal de Costa Rica**, Heredia, v. 33, n. 2, p. 104-122, dez. 2016.

CASELLI, R. J. et al. Longitudinal Growth Modeling of Cognitive Aging and the APOE e4 Effect. **The New England Journal of Medicine**, Boston, n. 361, v. 3, p. 255-263, 2009.

CASELLI, R.J. et al. Alzheimer Disease: Scientific Breakthroughs and Translational Challenges. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 92, n. 6, p.978-994,b jun. 2017.

CAZARIM, M. S. et al. Perspectives for treating Alzheimer's disease: a review on promising pharmacological substances. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 134, n. 4, p. 342-354, ago. 2016.

CORDEIRO, A. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, Dez. 2007.

FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. **Química Nova**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 63-80, jan. 2016.

FRIDMAN, C. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.31, n. 1, p. 19-25, jan./fev. 2004.

FRISONI, G. B. et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. **The Lancet Neurology**, Londres, v.16, n.8, p. 661-676, ago. 2017.

FROTA, N. A. F. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dementia & neuropsychologia**, São Paulo, v. 5, s. 1, n. 0, p. 5-10, jun. 2011.

FUKUSHIMA, R. L. M. et al. Effects of cognitive stimulation on neuropsychiatric symptoms in elderly with Alzheimer's disease: A systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 178-184, set. 2016.

GONÇALVES, E.A.G.; CARMO, J. S. Diagnóstico da Doença de Alzheimer na População Brasileira: um Levantamento Bibliográfico. **Revista Psicologia e Saúde**, Campo Grande, v. 4, n. 2, p. 170-176, jul./dez. 2012.

HAUSER, P. S.; RYAN, R. O. Impact of Apolipoprotein E on Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, Sharjah, v. 10, n.8, p. 809–817, out. 2013.

HESS, G.P. et al. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. **Genetics Research**, Cambridge, v. 97, p. 1-12, jun. 2015.

HUANG, Y; MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology and Alzheimer's Diseases. **Neurobiology of disease**, San Diego, v. 72A, p. 3-12, dez. 2014.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **CENSO 2010**. 2011. Disponível em < <https://censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 15 out. 2017.

KANDEL, E. R. et al. O Encéfalo que Envelhece. In:\_\_\_\_\_. **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 1158-1174.

LIM, A. S.P. et al. Sleep Modifies the Relation of APOE to the Risk of Alzheimer Disease and Neurofibrillary Tangle Pathology. **JAMA Neurology**, Chicago, n. 70, v. 12, p. 1544–1551, dez. 2013.

LIM, Y.Y.; MORMINO, E. C. APOE genotype and early  $\beta$ -amyloid accumulation in older adults without dementia. **Neurology**, Minneapolis, v. 89, n. 10, 1028-1034, set. 2017.

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

LUCATELLI, J. F. et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 25-30, jan./fev. 2009.

MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. **Journal of Molecular Medicine**, Berlim v. 94, n. 7, p. 739–746, jul. 2016.

MAHLEY, R. W.; WEISGRABER, K. H.; HUANG, Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. **Journal of Lipid Research**, s. 50, p. S183-S188, abr. 2009.

MARTINS, P. A. G. **Abordagem farmacogenômica na doença de Alzheimer: variação genética associada a CYP2D6**. 80 f. 2010. Dissertação (Mestrado) do Programa de Medicina Legal e Ciências Forenses da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

MICHELS, A. et al. Association of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4) homozygosity with psychiatric behavioral symptoms. **Journal of Alzheimer's disease**, Amsterdam, v. 28, n.1, p. 25-32, jan./mar. 2012.

PARK, M.; MOON, W.J. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. **Korean Journal of Radiology**, Seoul, v.17, n.6, p. 827–845, nov./dez. 2016.

ROCCHI, A. et al. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. **Brain Research Bulletin**, Nova York, v. 61, n. 1, p. 1-24, jun. 2003.

SCHILLING, L. P. et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. **Dementia & Neuropsychologia**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 79-90, jun. 2016.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, jan./abr. 2008.

SHEN, L.; JIA, J. An Overview of Genome-Wide Association Studies in Alzheimer's Disease. **Neuroscience Bulletin**, Singapore, n. 32, v. 2, p.183-190, abr. 2016.

WHO (World Health Organization). **Dementia: a public health priority**. United Kingdom: WHO, 2012.

WHO (World Health Organization). **World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. France: WHO, 2016.

WU, L. ZHAO, L. ApoE2 and Alzheimer's disease: time to take a closer look. **Neural Regeneration Research**. Bombaim, n. 11, v. 3, p. 412-413, mar. 2016.

## ANEXO A – Resumo dos estudos de associação ampla do genoma para Doença de Alzheimer.

**Table 1** Summary of genome-wide association studies of Alzheimer's disease.

Year	Authors ( <i>et al.</i> )	Participant recruitment site(s)	Case number/control number (discovery stage; replication stage)	Number of SNPs	Genes identified
2007	Grube [15]	UK, USA*	380/396; 1428/1666	17,343	<i>APOE</i>
2007	Coon [9]	USA, the Netherlands*	664/422	502,627	<i>APOE</i>
2007	Reiman [16]	USA, the Netherlands*	446/290; 415/260	312,316	<i>GAB2</i>
2008	Abraham [17]	UK*	1082/1239; 0/1400	561,464	<i>APOE, LRAT</i>
2008	Li [19]	UK, Canada*	753/736; 418/249	469,438	<i>APOE, GOLM1</i>
2008	Bertram [22]	USA**	941/404; 1767/838	484,522	<i>APOE, APOC1, ATXN1, CD33, GWA_14q31</i>
2009	Beecham [20]	USA*	492/496; 238/220	532,000	<i>APOE, FAM113B, MTHFD1L</i>
2009	Carrasquillo [21]	USA*	844/1255; 1547/1209	313,504	<i>APOE, PCDH11X</i>
2009	Poduslo [14]	European ancestry**	11/79; 199/85	500,000	<i>TRPC4AP</i>
2009	Lambert [24]	Europe*	2032/5328; 3978/3297	537,029	<i>APOE, CR1, CLU</i>
2009	Harold [25]	USA, Europe*	3941/7848; 2023/2340	529,205	<i>APOE, CLU, PICALM</i>
2010	Seshadri [28]	USA, Europe*	3006/14642; 2032/5328; 3333/6995	2,500,000	<i>APOE, BIN1, CLU, EXOC3L2, PICALM</i>
2010	Hu [29]	USA, Canada*	1034/1186; 1831/1764	509,376	<i>APOE, BIN1</i>
2010	Naj [30]	USA, Europe*	931/1104; 1338/2003	483,399	<i>APOE, MTHFD1L</i>
2011	Hollingworth [32]	European ancestry (meta-analysis)*	6688/13685; 4896/4903; 8286/21258	496,763	<i>ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33, CD2AP</i>
2011	Naj [33]	USA*	8309/7366; 3531/3565; 7650/25839	2,324,889	<i>APOE, BIN1, CD2AP, CD33, CLU, CR1, EPHA1, MS4A4A, PICALM</i>
2011	Sherva [38]	Israel*	124/142; 5509/7254	286,316	<i>AGPAT1, ATP6V0A4, GLOD4, RGS6, TMEM132C</i>
2011	Wijaman [36]	USA**	1848/1991; 549/544	592,532	<i>APOE, BIN1, CLU, CUGBP2</i>
2012	Lee [40]	USA*	549/544; 116/70	658,610	<i>DGKB, GWA-10q23.1, GWA-18q23, GWA-3q25.2, HPCAL1, CLU, PICALM, BIN1</i>
2012	Gaj [41]	Poland*	141/141	NA	<i>GWA-9q21.33</i>
2013	Miyashita [42]	Japan, Korea, with Caucasian datasets*	1008/1016; 885/985; 339/1129; 11840/10931	5,877,918	<i>SORL1, PICALM, BIN1</i>
2013	Reitz [43]	African American*	1968/3928	17,332,474	<i>ABCA7, HMHA1, GRIN3B, APOE, CR1, BIN1, EPHA1, CD33</i>
2013	Lambert [37]	European ancestry (meta-analysis)*	17008/37154; 8572/11312	7,055,881	<i>CR1, BIN1, CD2AP, EPHA1, CLU, MS4A6A, PICALM, ABCA7, APOE, HLA-DRB5/HLA-DRB1, PTK2B, SORL1, SLC24A4/RIN3, INPP5D, MEF2C, NME8, ZCWPWI, CELF1, FERMT2, CASS4</i>
2014	Jun [62]	European ancestry, African American, Japanese**	61/2530; 14195/15235	341,492	<i>PLXNA4</i>

\* Case-control approach, \*\* Family-based approach

NA data not available

Fonte: SHEN; JIA, 2016.