



GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596 F. 33572000 - Porto Alegre - RS - CEP 91350 200

Filiais: Hospital Fêmeina, Hospital Cristo Redentor, Hospital Criança Conceição, Unidade de Pronto Atendimento Zona Norte Moacyr Scliar, Unidade de Saúde Santíssima Trindade, Unidade de Saúde Parque dos Maias, Unidade de Saúde Nossa Senhora Aparecida, Unidade de Saúde Jardim Leopoldina, Unidade de Saúde Floresta, Unidade de Saúde Divina Providência, Unidade de Saúde Costa e Silva, Unidade de Saúde COINMA, Unidade de Saúde Barão de Bagé, Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - CETPS, Centro de Atenção Psicossocial I - Infantil, Unidade de Saúde SESC, Centro de Atenção Psicossocial II - Adulto, Unidade de Saúde Conceição, Unidade de Saúde Jardim Itu e Centro de Atenção Psicossocial III - Alcool e Drogas.
Vinculado ao Ministério da Saúde - Decreto 99244/90



RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – GHC TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA PROGRAMA SAÚDE DA FAMÍLIA E COMUNIDADE

PROTEÍNAS E RNAs NÃO-CODIFICANTES PLASMÁTICOS COMO BIOMARCADORES PRÉ-CLÍNICOS DE MORBIDADES DO ENVELHECIMENTO NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Residente: Killian Colombo
Orientador: Márcio Neres dos Santos

Porto Alegre
Fevereiro/2020



GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596 F. 33572000 - Porto Alegre - RS - CEP 91350 200

Filiais: Hospital Fêmeina, Hospital Cristo Redentor, Hospital Criança Conceição, Unidade de Pronto Atendimento Zona Norte Moacyr Scliar, Unidade de Saúde Santíssima Trindade, Unidade de Saúde Parque dos Maias, Unidade de Saúde Nossa Senhora Aparecida, Unidade de Saúde Jardim Leopoldina, Unidade de Saúde Floresta, Unidade de Saúde Divina Providência, Unidade de Saúde Costa e Silva, Unidade de Saúde COINMA, Unidade de Saúde Barão de Bagé, Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - CETPS, Centro de Atenção Psicossocial I - Infantil, Unidade de Saúde SESC, Centro de Atenção Psicossocial II - Adulto, Unidade de Saúde Conceição, Unidade de Saúde Jardim Itu e Centro de Atenção Psicossocial III - Alcool e Drogas.

Vinculado ao Ministério da Saúde - Decreto 99244/90



RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – GHC TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA PROGRAMA SAÚDE DA FAMÍLIA E COMUNIDADE

PROTEÍNAS E RNAs NÃO-CODIFICANTES PLASMÁTICOS COMO BIOMARCADORES PRÉ-CLÍNICOS DE MORBIDADES DO ENVELHECIMENTO NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Trabalho de Conclusão de Residência Multiprofissional em Saúde da Família e Comunidade, apresentado ao Grupo Hospitalar Conceição, orientado pelo Prof. Dr. Márcio Neres dos Santos, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Saúde da Família e Comunidade.

Porto Alegre
Fevereiro/2020

PROTEÍNAS E RNAs NÃO-CODIFICANTES PLASMÁTICOS COMO BIOMARCADORES PRÉ-CLÍNICOS DE MORBIDADES DO ENVELHECIMENTO NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Killian Colombo¹, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre/RS
Dr. Márcio Neres dos Santos², Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre/RS

RESUMO

Com o aumento mundial no número de indivíduos idosos, as morbidades relacionadas a esta população necessitam de novas estratégias para que haja maior qualidade de vida, diminuição dos anos vividos com incapacidade e dos custos econômicos relacionados ao adoecer. A Doença de Alzheimer e a fragilidade estão entre as principais causas da perda de autonomia ao envelhecer. Alguns biomarcadores plasmáticos como apolipoproteína E, adiponectina, e RNAs não-codificantes, possuem um enorme potencial para identificação precoce do desenvolvimento destas doenças e poderiam ser utilizados na prevenção no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

Palavras-chave: Biomarcadores plasmáticos. Doença de Alzheimer. Fragilidade. Atenção Primária à Saúde.

ABSTRACT

As the number of elderly individuals increases worldwide, new strategies are needed for the morbidities related to this population to improve their quality of life, decrease the years lived with disability, and related economic costs of illness. Alzheimer's Disease and frailty are among the main causes of loss of autonomy in older adults. Some plasma biomarkers such as apolipoprotein E, adiponectin, and non-coding RNAs, have enormous potential for early identification of developing these diseases and could be used for prevention in the scope of the Primary Health Care.

Keywords: Plasma biomarkers. Alzheimer's Disease. Frailty. Primary Health Care.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial. O número de idosos mais que dobrou quando comparado à quatro décadas atrás, e é previsto que em 2050 eles ultrapassem a população de crianças, adolescentes e jovens adultos (ONU, 2017). A senescência, onde o envelhecer é considerado fisiológico, e a senilidade, caracterizada por uma ou mais morbidades, são as classificações utilizadas para diferenciar as alterações qualitativas e quantitativas nas estruturas e funções biológicas ao longo do processo de envelhecimento, cujo discernimento dessas modificações permite o sucesso nas intervenções terapêuticas. No contexto neurológico, a senilidade é caracterizada pelo surgimento das demências (HALTER *et al.*, 2009).

¹ Nutricionista. Especializando em Saúde da Família e Comunidade.

² Enfermeiro. Doutor em Biologia Molecular e Celular Aplicada à Saúde. Mestre em Educação. Especialista em Gestão de Recursos Físicos e Tecnológicos em Saúde e Especialista em Auditoria em Serviços de Saúde.

Demência é um termo amplo, caracterizado pela perda de funções cognitivas – como raciocínio, memória, compreensão e linguagem – e pelas alterações nas atividades de vida diária (AVDs) em razão do comprometimento das habilidades comportamentais (SANCESARIO, BERNARDINI, 2018). Em 2015, os custos globais com demência foram de US\$ 818 bilhões. Para os próximos 10 anos a perspectiva é de que o valor destes investimentos seja mais que o dobro, o que prejudicará o desenvolvimento sócioeconômico e sobrecarregará os serviços sociais e de saúde em diversos países (OMS, 2017). No Brasil, a prevalência é de 5,1% em idosos acima de 65 anos, similar a proporção mundial (SCAZUFCA *et al.*, 2008; OMS, 2017), e a incidência de quase 50% naqueles acima de 85 anos – sendo a Doença de Alzheimer (DA) a causa mais frequente (NITRINI *et al.*, 2009).

As duas alterações histológicas primárias na DA envolvem o peptídeo β -amiloide ($A\beta$) – formação de placas pelos seus depósitos fibrilares excessivos no ambiente extracelular – e a proteína Tau – devido sua hiperfosforilação e agregação nos emaranhados neurofibrilares no ambiente intracelular (VEMURI, 2018), embora outras hipóteses para o surgimento da doença também estejam emergindo. A DA promove a morte de neurônios no hipocampo e estruturas associadas – local onde as funções da memória são primariamente mediadas, podendo ocorrer perda de 80% destas células à medida que a doença progride – atrofia do córtex cerebral, perda de sinapses e declínio cognitivo (KOCAHAN, DOĞAN, 2017; JORISSEN *et al.*, 2010). O acúmulo de $A\beta$ pode iniciar mais de duas décadas antes dos sintomas da DA (GORDON *et al.*, 2018), classificado como estágio pré-clínico (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2019). E é neste estágio que a Atenção Primária à Saúde (APS) deveria concentrar seus esforços.

Com a DA sendo a principal causa de demência ao envelhecer e com a expectativa de vida da população mundial aumentando ano após ano (OMS, 2018), é fundamental encontrarmos formas que permitam o cérebro envelhecer livre de doenças (JAGGER, 2017). No Brasil, de 1940 a 2016, a expectativa de vida do brasileiro aumentou mais de 30 anos. O Rio Grande do Sul atualmente possui uma expectativa de vida média de 77,8 anos (IBGE, 2018), por isso, alguns autores abordam a ampliação da longevidade, porém, não ignorando a necessidade de se estender também a qualidade de vida (HANSEN, KENNEDY, 2016). Em revisão sistemática, Salomon *et al.* (2012) observaram que concomitantemente à extensão da expectativa de vida, houve o aumento dos anos vividos com incapacidade.

A fragilidade é uma síndrome multidimensional que aumenta o risco para desfechos clínicos como dependência nas AVDs, quedas, hospitalização, institucionalização, e morte. Os indivíduos podem ser classificados como frágeis, pré-frágeis e não frágeis (FRIED, WALSTON, FERRUCCI, 2009; PEREIRA *et al.*, 2015; VERMEIREN *et al.*, 2016), sendo os protocolos do Fenótipo de Fragilidade (FRIED, WALSTON, FERRUCCI, 2009) e o Índice de Fragilidade (MITNITSKI, MOGILNER, ROCKWOOD, 2001) os mais utilizados. Medidas preventivas parecem interferir na instalação dessa síndrome, e a adoção de critérios de avaliação específicos pode contribuir no adiamento ou amenização dos sintomas, preservando a autonomia e independência funcional dos idosos (BRASIL, 2006), sendo sua identificação pré-clínica de suma importância. Na organização dessa demanda, as Estratégias Saúde da Família permitiriam a adoção de intervenções específicas onde seria possível fazer a estratificação de risco nesta população (TEIXEIRA, NÉRI, 2006).

O uso de biomarcadores na APS tem sido fundamental nas estratificações de riscos, prevenção de doenças e promoção à saúde (BRASIL, 2006; FONTBONNE *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2019). Recentemente, novos biomarcadores no plasma sanguíneo com potencial regenerativo ao envelhecimento em tecidos cardíaco, ósseo, musculoesquelético, renal e hepático foram publicados (LOFFREDO *et al.*, 2013; BAHT *et al.*, 2015; SINHA *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2018; SALPETER *et al.*, 2013). Os impactos positivos e negativos de fatores presentes no plasma também puderam ser verificados no sistema nervoso central, como na recuperação da plasticidade sináptica, diminuição da neurogênese, e prejuízo na aprendizagem e na memória (VILLEDA *et al.*, 2011; 2014; CASTELLANO *et al.*, 2015). Castellano *et al.* (2017), através da infusão de plasma do cordão umbilical humano conseguiram revitalizar o hipocampo e a função cognitiva em camundongos velhos, o que não ocorreu quando infundiram o plasma de humanos idosos – cujos perfis de biomarcadores possuem concentrações plasmáticas praticamente opostas entre os dois grupos. As alterações nas concentrações plasmáticas entre a juventude e a velhice seriam os responsáveis por estas mudanças.

Lehallier *et al.* (2019) mediram 2925 proteínas plasmáticas de 4263 indivíduos com idade entre 18 e 95 anos. Foram verificadas modificações no proteoma na 40ª, 70ª e 80ª década de vida, revelando associações com doenças relacionadas à idade e características fenotípicas. Dentre estas proteínas, 1379 estavam alteradas conforme a idade, sendo 895 com diferença entre homens e

mulheres. Ou seja, a soma de vários elementos em diferente distribuição espacial (VEMURI, 2018) e o sinergismo entre eles (TIAN *et al.*, 2018) é que determinam o adoecer.

Com isso, se a recuperação da homeostase de biomarcadores plasmáticos tem potencial em regenerar o sistema em que se insere, evitar estas perturbações precocemente é vital no processo de saúde-doença.

Portanto, compreender e dimensionar o papel de novos biomarcadores é importante para que medidas com potencial de prevenção e intervenção em problemas de saúde coletiva – principalmente os crônicos na APS – possam ser adotadas.

OBJETIVO

Este artigo teve como objetivo descrever alguns biomarcadores plasmáticos com potencialidade de uso na Atenção Primária à Saúde para identificação precoce de risco para Doença de Alzheimer e fragilidade.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa com artigos indexados nas bases de dados PUBMED, SCIELO, e LILACS, utilizando técnicas booleanas AND/OR com os descritores “Plasma biomarkers; Alzheimer’s Disease; Frailty”, sem especificidade de espécie ou temporalidade. Também foram utilizados livros, Cadernos da Atenção Básica, e documentos em sites governamentais para conceituação e complementação de informações.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Apolipoproteína E (APOE)

Muitos estudos vêm sendo feitos sobre a ligação entre o metabolismo do colesterol e DA (GEIFMAN *et al.*, 2017; HUANG, MAHLEY, 2014; SAPIEH *et al.*, 2019). APOE é uma proteína que desempenha papel fundamental na homeostase de colesterol, triglicérides e fosfolípidos no sangue e cérebro (KUIPER *et al.*, 2015), e remoção de A β (CRAMER *et al.*, 2012). Suas principais isoformas são APOE- ϵ 2, APOE- ϵ 3 e APOE- ϵ 4 (SAPIEH *et al.*, 2019).

Em meta-análise, Ward *et al.* (2012) verificaram uma prevalência de 67% de ϵ 4 em indivíduos diagnosticados com DA. Esta isoforma seria responsável pelo

desenvolvimento precoce da DA quando comparado aos outros alelos (SPINNEY, 2014), e a presença de duas cópias $\epsilon 4$ poderiam acelerar em 5 à 10 anos o surgimento da doença (CORDER *et al.*, 1993). A APOE, através de seus receptores neuronais, desencadeia uma cascata de sinalização intracelular para produção da proteína precursora de A β (PPA) e conseqüentemente o aumento dos níveis da própria A β . A potência em induzir a produção da PPA se dá na ordem APOE- $\epsilon 4$ > APOE- $\epsilon 3$ > APOE- $\epsilon 2$ (HUANG *et al.*, 2017). Além de ser a isoforma mais potente, também é defectiva na remoção endocítica de A β (PRASAD, RAO, 2018).

Somado ao processo A β , APOE- $\epsilon 4$ também se mostrou importante na degeneração neuronal mediada pela proteína tau (SHI *et al.*, 2017; MISHRA *et al.*, 2017), sendo que há maior concentração de tau hiperfosforilada nos neurônios com alelo $\epsilon 4$ do que naqueles com o alelo $\epsilon 3$ (INBAR *et al.*, 2010). A APOE- $\epsilon 3$ possui maior afinidade de ligação com a tau não fosforilada que a APOE- $\epsilon 4$, prevenindo sua acumulação. Mesmo homozigotos $\epsilon 2$ parecem ter risco e progressão de taupatia aumentados (ZHAO *et al.*, 2018). Contudo, baixos níveis plasmáticos de APOE foram associados com o aumento no risco de desenvolvimento de DA e outras demências, independente do genótipo (RASMUSSEN *et al.*, 2015), ainda que carreadores do alelo $\epsilon 4$ tenham concentração menor de APOE no sangue que os não carreadores (REZELI *et al.*, 2015).

Chu *et al.* (2018) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de estatinas na redução do risco de demências e comprometimento cognitivo leve. Tanto as hidrofílicas quanto lipofílicas foram associadas com um menor risco para DA. Dentre os medicamentos ofertados pelo SUS, e que vem sendo testados na DA, estão as estatinas (BRASIL, 2020). As estatinas reduzem os níveis plasmáticos das lipoproteínas de baixa densidade (BRUNTON, HILAL-DANDAN, KNOLLMANN, 2017), e são responsáveis também pela prenilação de uma proteína envolvida na secreção de APOE no parênquima cerebral, e que, consecutivamente, reduz a formação de placas neuríticas (NAIDU *et al.*, 2002). Dado que os sintomas da DA aparecem cerca de 20 anos após o início das alterações no cérebro (TARAWNEH, HOLTZMAN, 2012), a administração igualmente precoce de estatinas deveria ser o ideal, e não tardiamente quando o declínio cognitivo e demência estiverem instalados (PRINCE *et al.*, 2014). A longo prazo, as estatinas poderiam evitar a evolução da doença (SWIGER *et al.*, 2013).

Em indivíduos com DA (BELKOUCH *et al.*, 2016) e em portadores do $\epsilon 4$ (NOCK, CHOUINARD-WATKINS, PLOURDE, 2017) as concentrações do ácido

graxo essencial docosahexanóico (DHA) – elemento indispensável para a fluidez de membrana dos neurônios e formação de sinapses (TANAKA *et al.*, 2012) – são mais baixas. O metabolismo do colesterol no hipocampo, seus fosfolípidos e ácidos graxos, é alterado pelo uso de DHA, com redução intraneural dos níveis de A β em portadores do ϵ 4 (KARIV-INBAL *et al.*, 2012). Segundo Nock, Chouinard-Watkins, Plourde (2017), a suplementação precoce de DHA em portadores do alelo ϵ 4 poderia prevenir o surgimento e cessar a progressão da DA, e devido ao catabolismo acelerado de DHA nestes pacientes a suplementação seria uma promissora conduta a ser adotada nos estágios pré-clínicos (YASSINE *et al.*, 2017).

Apesar da fragilidade estar mais presente naqueles com quadro demencial, não foram encontradas associações entre os polimorfismos de APOE e a fragilidade, que, no entanto, pode ser devido aos diferentes protocolos utilizados para classificação da doença (ROCKWOOD, NASSAR, MITNITSKI, 2008). Porém, Snejdrlova *et al.* (2011) avaliaram o condicionamento físico de octagenários e constataram que homozigóticos ϵ 3 e os heterozigóticos ϵ 2 possuíam o mesmo risco de comprometimento do condicionamento físico, enquanto aqueles com ao menos 1 alelo ϵ 4 apresentaram risco 13 vezes maior, mesmo com ajustes para vários agravantes na fragilidade como a subnutrição.

Epidemiologicamente, o uso da APOE como biomarcador na APS seria importante, já que aproximadamente 25% da população carrega ao menos um alelo ϵ 4 (HUNSBERGER *et al.*, 2019).

Adiponectina

A adiponectina transita no plasma sanguíneo nas isoformas de baixo (BPM), médio (MPM) e alto (APM) peso molecular. Apesar da adiponectina de APM ser considerada a forma biológica mais ativa, estudos apontam que a isoforma plasmática não é de importância clínica, e sim a concentração total delas (VAN ANDEL, HEIJBOER, DRENT, 2018). Além disso, segundo Kusminski *et al.* (2007), a adiponectina de APM não pode ser detectada no líquido cefalorraquidiano, sugerindo que apenas as formas de BPM e MPM conseguiriam ultrapassar a barreira hematoencefálica. Podendo, então, interagir com seus receptores altamente expressos no hipocampo (THUNDYIL *et al.*, 2012).

Nos músculos, adiponectina aumenta sensibilidade a insulina, a captação de glicose e oxidação de ácidos graxos. Em estudos populacionais, foram encontradas

associações entre adiponectina de APM e APOE, LDL, HDL, e triglicerídeos (VAN ANDEL, HEIJBOER, DRENT, 2018). Além da perda da homeostase lipídica no sangue (CNOP *et al.*, 2003), as concentrações plasmáticas de adiponectina tem sido relacionadas com o índice de massa corpórea e tecido adiposo abdominal. Quanto mais deste tecido, menor produção de adiponectina (HAN *et al.*, 2017; FREDERIKSEN *et al.*, 2009; DROLET *et al.*, 2009; FUJIKAWA *et al.*, 2008; PARK *et al.*, 2004). Tais níveis também se mostraram correlacionados com a fragilidade – perda de massa magra e força (TSAI *et al.*, 2013; NAGASAWA *et al.*, 2018; LONCAR *et al.*, 2013) – e DA (LETRA *et al.*, 2019a).

Adiponectina é considerada um hormônio com ação anti-inflamatória (NAGASAWA *et al.*, 2018), e é sabido que o aumento dos níveis de moléculas pró-inflamatórias no sangue e tecidos é fator de risco para múltiplas doenças altamente prevalentes na velhice, entre elas as demências e a fragilidade. Estas moléculas desencadeiam a sarcopenia, que culmina na perda da funcionalidade física (FERRUCCI, FABBRI, 2018). Este hormônio é capaz de atenuar a atrofia muscular e seu poder miogênico se dá através de sua ação nas células satélites musculares, promovendo diferenciação e regeneração deste tecido (GAMBERI; MAGHERINI; FIASCHI, 2019).

A adiponectina também estimula proliferação de células tronco neuronais (ZHANG *et al.*, 2011), possui papel neuroprotetor importante contra danos citotóxicos (CHAN *et al.*, 2012) e sua deficiência afeta diretamente a neurogênese hipocampal (ZHANG, WANG, LU, 2016). Esta deficiência seria responsável pela resistência insulínica no hipocampo (NG *et al.*, 2016), tida como um dos fatores para aumento de A β , hiperfosforilação da tau (FELICE, 2013), perda da plasticidade sináptica (GRILLO *et al.*, 2015), neuroinflamação e neurodegeneração (NG *et al.*, 2016).

Paradoxalmente, pacientes com demência leve à moderada por DA possuem concentração maior de adiponectina quando comparado àqueles na fase prodrômica, havendo forte correlação entre estes níveis elevados e uma menor quantidade do peptídeo A β , e conseqüentemente menos placas neuríticas sendo formadas. Os níveis séricos se mostraram relacionados com o estágio da doença, sendo 33% maiores naqueles com demência quando comparado àqueles com comprometimento cognitivo leve (LETRA *et al.*, 2019b). Acredita-se que ela esteja elevada em pacientes – inclusive assintomáticos – com alterações neuropatológicas da DA, pois desempenha função na contenção da neurodegeneração. Pacientes

com maiores níveis de adiponectina apresentaram uma progressão mais lenta do comprometimento cognitivo leve para o quadro demencial da DA (LETRA *et al.*, 2019a).

A prática de hábitos de vida saudáveis e o uso de alguns medicamentos como agonistas de PPAR- γ e PPAR- α , estatinas, beta-bloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, inibidores da enzima conversora de angiotensina, e inibidores de acetilcolinesterase são capazes de aumentar os níveis de adiponectina no sangue (LIM, QUON, KOH, 2014; MONTECUCCO, MACH, 2009; PÁKÁSKI *et al.*, 2014; ALI *et al.*, 2015). Dentre estas classes terapêuticas, alguns estão disponíveis pelo SUS (BRASIL, 2020). Além dos medicamentos, o DHA também pode ser utilizado por ser um agonista de PPAR- γ (VAN ANDEL, HEIJBOER, DRENT, 2018).

Alguns estudos encontraram dificuldade em determinar diferença entre os níveis circulantes de adiponectina entre pacientes com DA e seus controles ou risco para comprometimento cognitivo ou demência (BIGALKE *et al.* 2011; GU *et al.* 2010). Além do uso do Mini-Mental State Examination (MMSE) para diagnosticar o declínio cognitivo possuir suas limitações (DEVENNEY, HODGES, 2017), o fato da doença iniciar décadas antes possibilita um viés nos controles recrutados, pois estes podem já apresentar alterações nos biomarcadores, confundindo as análises.

Com isso, indivíduos nos estágios pré-clínicos, níveis elevados de adiponectina seriam indicadores de um melhor prognóstico na DA e fragilidade, mesmo que suas isoformas possam agir distintamente em diferentes tecidos.

RNAS NÃO-CODIFICANTES

A parte não codificante do genoma humano vem se mostrando relevante no processo de adoecimento dos indivíduos, dentre os quais se destacam os microRNAs (miRNAs) (BAO *et al.*, 2019; GEBERT, MACRAE, 2019; ESTELLER, 2011). Eles atuam significativamente modulando a expressão gênica em diversos mecanismos como diferenciação e homeostase celular, regulação epigenética, alterações morfológicas em cromossomos, viabilidade embrionária, entre inúmeros outros (AMBROS, 2004; GEBERT, MACRAE, 2019). A base de dados para miRNAs humanos possui 850 doenças registradas e associadas a 1102 miRNAs. Dentre as quais estão a DA e a fragilidade – ou seus componentes como a sarcopenia (HUANG *et al.*, 2019).

Os miRNA-483 e miRNA-21 estão desregulados em pacientes com DA e com fragilidade (FENG *et al.*, 2018; RUSANOVA *et al.*, 2018). A desregulação na expressão de miRNAs está presente tanto no processo envolvendo a Tau quanto a A β (WANG, QIN, TANG, 2019). O miRNA-21 é superexpresso na DA, porém, com uma função de inibir a indução a apoptose. Com isso, diminuindo a morte celular e, portanto, possuindo um papel neuroprotetor (FENG *et al.*, 2018). Este miRNA também está com expressão aumentada em idosos frágeis e demonstra estar relacionado com a resposta inflamatória.

Aparentemente, o aumento da expressão do miRNA-21 se dá em ambientes com processo inflamatório, por ser um indutor da resposta anti-inflamatória em diferentes doenças (NARA *et al.*, 2019; OLIVIERI *et al.*, 2012; LOBODA *et al.*, 2016). Ele seria capaz de se ligar a células inatas do sistema imunológico e, assim, produzir citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (FABBRI *et al.*, 2013), sendo que altos níveis dela podem induzir catabolismo muscular, já os baixos níveis a miogênese e regeneração deste tecido (CONCEPCION-HUERTAS *et al.*, 2013). Rusanova *et al.*, (2018) sugerem que os miRNAs possam ser utilizados no diagnóstico precoce da fragilidade através de exames de sangue de rotina. Os autores demonstraram uma associação entre a fragilidade, miRNA-483 e IL-8, porém, diferente de pacientes com DA, o miRNA-483 é observado em maior quantidade na fragilidade.

Tan *et al.* (2014) relataram que 6 miRNAs (miRNA-98-5p, miRNA-885-5p, miRNA-483-3p, miRNA-342-3p, miRNA-191-5p, and miRNA-let-7d-5p) estão subexpressos em pacientes com DA. Segundo os autores, a desregulação simultânea destes 6 miRNAs poderia ser utilizada para diagnosticar a doença. Outros autores verificaram as alterações em outros 6 miRNAs (miRNA-128, miRNA-132, miRNA-874, miRNA-134, miRNA-323-3p, miRNA-382) na fase de comprometimento cognitivo leve (SHEINERMAN *et al.*, 2012).

A diferença nos miRNAs apontados em diferentes estudos pode se dar pelo fato dos biomarcadores se modificarem a medida que as doenças progridem. Mudanças no miRNA-200b-3p, miRNA139-5p, miRNA-320-3p, miRNA-205-3p e miRNA-27b-3p puderam ser percebidas tanto no período anterior a deposição A β quanto durante o desenvolvimento da amiloidose. Isso pode demonstrar que alterações em estágios muito iniciais, antes mesmo do aparecimento das placas neuríticas, podem ser identificadas na análise plasmática. Durante o estágio pré-clínico, miR-200b-3p, miR-139-5p e miR-27b-3p estão sub expressos. Em contraste,

miR-205-3p e miR-320- 3p estão aumentados (RYAN *et al.*, 2018). Nagaraj *et al.* (2017) também identificaram o miRNA-27b-3p como um biomarcador de DA nos estágios não sintomáticos. Já o miRNA-200b-3p é considerado neuroprotetor a toxicidade do A β e de grande importância na progressão da doença (HIGAKI *et al.*, 2018). O miRNA-139-3p e miRNA-143-3p estão envolvidos na sinalização da inflamação (RYAN *et al.*, 2018; TANG *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

APOE, adiponectina, e RNAs não-codificantes como miRNA-21, miRNA-483, miR-200b-3p, miR-139-5p, miR-27b-3p, miR-205-3p e miR-320- 3p são promissores biomarcadores plasmáticos para a prevenção de morbidades relacionadas ao envelhecimento. Ações nos estágios pré-clínicos ou iniciais, característicos da demanda da APS, se fazem extremamente importantes para o sucesso na contenção da DA e fragilidade, resultando no aumento da qualidade de vida, diminuição da ocorrência de dependência nas AVDs e custos – pois evitaria ou postergaria a ida destes indivíduos para outros níveis de complexidade de atenção à saúde.

REFERÊNCIAS

ONU. Organização das Nações Unidas. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Population Ageing 2017** (ST/ESA/SER.A/397). Disponível em: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf. Acesso em: 12 dez 2018.

HALTER, J. *et al.* Hazzard's - Geriatric medicine and gerontology. 6 ed. New York: McGraw Hill; 2009.

SANCESARIO, Giulia M.; BERNARDINI, Sergio. Diagnosis of neurodegenerative dementia: where do we stand, now?. **Annals Of Translational Medicine**, v. 6, n. 17, p.340-340, set. 2018.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025**. Geneva. 2017. 52 p. Disponível: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/. Acesso em: 20 nov 2019.

SCAZUFCA, Marcia *et al.* High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. **International Psychogeriatrics**, v. 20, n. 02, p.394-405, 11 jun. 2007.

NITRINI, Ricardo *et al.* Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. **International Psychogeriatrics**, v. 21, n. 4, p.622-630, ago. 2009.

VEMURI, Prashanthi. “Exceptional brain aging” without Alzheimer’s disease: triggers, accelerators, and the net sum game. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p.1-8, 1 jun. 2018.

KOCAHAN, Sayad; DOĞAN, Zumrut. Mechanisms of Alzheimer’s Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. **Clinical Psychopharmacology And Neuroscience**, v. 15, n. 1, p.1-8, 28 fev. 2017.

JORISSEN, Ellen *et al.* The Disintegrin/Metalloproteinase ADAM10 Is Essential for the Establishment of the Brain Cortex. **Journal Of Neuroscience**, v. 30, n. 14, p.4833-4844, 6 abr. 2010.

GORDON, Brian A. *et al.* Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 3, p.241-250, mar 2018.

Alzheimer’s Association. 2019 Alzheimer’s Disease Facts and Figures. **Alzheimers Dement**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**. Geneva: World Health Organization; 2018. 86 p. Disponível em: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/. Acesso em: 12 out 2019.

JAGGER, Carol. The Epidemiology of Aging. In: FILLIT, HOWARD M.; ROCKWOOD, Kenneth; YOUNG, John. **Brocklehurst’s textbook of geriatric medicine and gerontology**. 8 ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. cap 2, p. 23.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Expectativa de vida do Brasileiro**. 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-demortalidade.html?=&t=downloads#:~:text=A%20t%C3%A1bua%20de%20mortalidade%20anualmente,Regime%20Geral%20de%20Previd%C3%A2ncia%20Social>. Acesso em: 5 jan 2020.

HANSEN, Malene; KENNEDY, Brian K.. Does Longer Lifespan Mean Longer Healthspan? **Trends In Cell Biology**, v. 26, n. 8, p.565-568, ago. 2016.

SALOMON, Joshua A. *et al.* Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p.2144-2162, dez. 2012.

FRIED, L. P.; WALSTON, J.; FERRUCCI, L. Frailty. In: HAZZARD, W.R. *et al.*(eds) **Principles of Geriatric Medicine and Gerontology**. 6 ed. New York: McGraw Hill, 2009. cap. 52, p. 631-645.

PEREIRA, Letice de Freitas *et al.* Retrato do perfil de saúde-doença de idosos longevos usuários da atenção básica de saúde. **Revista Enfermagem Uerj**, v. 23, n. 5, p.649-655, 26 nov. 2015.

VERMEIREN, Sofie *et al.* Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. **Journal Of The American Medical Directors Association**, v. 17, n. 12, p. 1163.e1-1163.e17, dez. 2016.

MITNITSKI, Arnold B.; MOGILNER, Alexander J.; ROCKWOOD, Kenneth. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. **The Scientific World Journal**, v. 1, p.323-336, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 192 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 19) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

TEIXEIRA, Ilka Niceia D'Aquino Oliveira; NÉRI, Anita Liberalesso. A fragilidade no envelhecimento: fenômeno multidimensional, multideterminado e evolutivo. In: FREITAS, E. V. *et al.* Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 1102- 1108.

FONTBONNE, Annick *et al.* . Relações entre os atributos de qualidade de atenção aos usuários hipertensos e diabéticos na Estratégia Saúde da Família e o controle dos fatores prognósticos de complicações. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 418-424, dez. 2018.

SILVA, Líliam Barbosa *et al.* . Estratos de risco e qualidade do cuidado à pessoa idosa na Atenção Primária à Saúde. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 27, n. e3166, 2019.

LOFFREDO, Francesco S. *et al.* Growth Differentiation Factor 11 Is a Circulating Factor that Reverses Age-Related Cardiac Hypertrophy. **Cell**, v. 153, n. 4, p.828-839, maio 2013.

BAHT, Gurpreet S. *et al.* Exposure to a youthful circulation rejuvenates bone repair through modulation of β -catenin. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, p.1-9, 19 maio 2015.

SINHA, Manisha. *et al.* Restoring Systemic GDF11 Levels Reverses Age-Related Dysfunction in Mouse Skeletal Muscle. **Science**, v. 344, n. 6184, p.649-652, 5 maio 2014.

HUANG, Qi *et al.* A Young Blood Environment Decreases Aging of Senile Mice Kidneys. **The Journals Of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 4, p.421-428, 13 out. 2017.

SALPETER, Seth J. *et al.* Systemic Regulation of the Age-Related Decline of Pancreatic β -Cell Replication. **Diabetes**, v. 62, n. 8, p.2843-2848, 29 abr. 2013.

VILLEDA, Saul A. *et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. **Nature**, v. 477, n. 7362, p.90-94, 31 ago. 2011.

VILLEDA, Saul A. *et al.* Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. **Nature Medicine**, v. 20, n. 6, p.659-663, 4 maio 2014.

CASTELLANO, Joseph M.; KIRBY, Elizabeth D.; WYSS-CORAY, Tony. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. **Jama Neurology**, v. 72, n. 10, p.1191-1194, 1 out. 2015.

CASTELLANO, Joseph M. *et al.* Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. **Nature**, v. 544, n. 7651, p.488-492, abr. 2017.

LEHALLIER, Benoit *et al.* Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. **Nature Medicine**, v. 25, n. 12, p.1843-1850, dez. 2019.

TIAN, Ju *et al.* The effects of aging, diabetes mellitus, and antiplatelet drugs on growth factors and anti-aging proteins in platelet-rich plasma. **Platelets**, v. 30, n. 6, p.773-792, 25 set. 2018.

GEIFMAN, Nophar *et al.* Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 9, n. 1, p.1-10, 17 fev. 2017.

HUANG, Yadong; MAHLEY, Robert W.. Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. **Neurobiology Of Disease**, v. 72, p.3-12, dez. 2014.

SAFIEH, Mirna; KORCZYN, Amos D.; MICHAELSON, Daniel M.. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. **Bmc Medicine**, v. 17, n. 1, p.1-17, 20 mar. 2019.

KUIPER, Jisca S. *et al.* Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. **Ageing Research Reviews**, v. 22, p.39-57, jul. 2015.

CRAMER, Paige E. *et al.* ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models. **Science**, v. 335, n. 6075, p.1503-1506, 9 fev. 2012.

WARD, Alex *et al.* Prevalence of Apolipoprotein E4 Genotype and Homozygotes (APOE e4/4) among Patients Diagnosed with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroepidemiology**, v. 38, n. 1, p.1-17, 2012.

SPINNEY, Laura. Alzheimer's disease: The forgetting gene. **Nature**, v. 510, n. 7503, p.26-28, jun. 2014.

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, 13 ago. 1993.

PRASAD, Hari; RAO, Rajini. Amyloid clearance defect in ApoE4 astrocytes is reversed by epigenetic correction of endosomal pH. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 115, n. 28, p.E6640-E6649, 26 jun. 2018.

SHI, Yang *et al.* ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. **Nature**, v. 549, n. 7673, p.523-527, set. 2017.

MISHRA, Aniket *et al.* Gene-based association studies report genetic links for clinical subtypes of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 140, n. 5, p.1437-1446, 5 abr. 2017.

INBAR, Dafna *et al.* Possible Role of Tau in Mediating Pathological Effects of apoE4 in vivo prior to and following Activation of the Amyloid Cascade. **Neurodegenerative Diseases**, v. 7, n. 1-3, p.16-23, 2010.

ZHAO, Na *et al.* APOE ϵ 2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p.1-11, 22 out. 2018.

RASMUSSEN, Katrine L. *et al.* Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. **Annals Of Neurology**, v. 77, n. 2, p.301-311, 13 jan. 2015.

REZELI, Melinda *et al.* Quantification of total apolipoprotein E and its specific isoforms in cerebrospinal fluid and blood in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. **Eupa Open Proteomics**, v. 8, p.137-143, set. 2015.

CHU, Che-sheng *et al.* Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p.1-12, 11 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 13 ed. Edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2017.

NAIDU, Asha *et al.* Secretion of apolipoprotein E by brain glia requires protein prenylation and is suppressed by statins. **Brain Research**, [s.l.], v. 958, n. 1, p.100-111, dez. 2002.

TARAWNEH, Rawan; HOLTZMAN, David M. The Clinical Problem of Symptomatic Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, v.2, n. 5, p.a006148-a006148, 15 fev. 2012.

PRINCE, Martin *et al.* World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction An Analysis of Protective and Modifiable Factors. London: **Alzheimer's Disease International (ADI)**. 2014. 101 p.

SWIGER, Kristopher J. *et al.* Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 11, p.1213-1221, nov. 2013.

BELKOUCH, Mounir *et al.* The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, v. 38, p.1-11, dez. 2016.

NOCK, Tanya G.; CHOUINARD-WATKINS, Raphaël; PLOURDE, Mélanie. Carriers of an apolipoprotein E epsilon 4 allele are more vulnerable to a dietary deficiency in omega-3 fatty acids and cognitive decline. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular And Cell Biology Of Lipids**, v. 1862, n. 10, p.1068-1078, out. 2017.

TANAKA, Kazuhiro *et al.* Effects of Docosahexaenoic Acid on Neurotransmission. **Biomolecules And Therapeutics**, v. 20, n. 2, p.152-157, 31 mar. 2012.

KARIV-INBAL, Zehavit *et al.* The Isoform-Specific Pathological Effects of ApoE4 in vivo are Prevented by a Fish Oil (DHA) Diet and are Modified by Cholesterol. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 28, n. 3, p.667-683, 7 fev. 2012.

YASSINE, Hussein N. *et al.* Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers. **Jama Neurology**, v. 74, n. 3, p.339-347, 1 mar. 2017.

ROCKWOOD, Kenneth; NASSAR, Bassam; MITNITSKI, Arnold. Apolipoprotein E-polymorphism, frailty and mortality in older adults. **Journal Of Cellular And Molecular Medicine**, v. 12, n. 6, p.2754-2761, 8 fev. 2008.

SNEJDRLOVA, Michaela *et al.* APOE polymorphism as a potential determinant of functional fitness in the elderly regardless of nutritional status. **Neuro Endocrinol Lett.** v. 32, Suppl 2, p. 51–54. Nov. 2011.

HUNSBERGER, Holly C. *et al.* The role of APOE4 in Alzheimer's disease: strategies for future therapeutic interventions. **Neuronal Signaling**, v. 3, n. 2, p.1-15, 18 abr. 2019.

VAN ANDEL, Merel; HEIJBOER, Annemieke C.; DRENT, Madeleine L.. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. **Advances In Clinical Chemistry**, p.115-147, 2018.

KUSMINSKI, C. M. *et al.* Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. **Diabetologia**, v. 50, n. 3, p.634-642, 23 jan. 2007.

THUNDYIL, John *et al.* Adiponectin receptor signalling in the brain. **British Journal Of Pharmacology**, v. 165, n. 2, p.313-327, 16 dez. 2011.

CNOP, M. *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia**, v. 46, n. 4, p.459-469, abr. 2003.

HAN, Seung Jin *et al.* Low Plasma Adiponectin Concentrations Predict Increases in Visceral Adiposity and Insulin Resistance. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 12, p.4626-4633, 28 set. 2017.

FREDERIKSEN, L. *et al.* Subcutaneous Rather than Visceral Adipose Tissue Is Associated with Adiponectin Levels and Insulin Resistance in Young Men. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 10, p.4010-4015, 1 out. 2009.

DROLET, Renée *et al.* Fat Depot-specific Impact of Visceral Obesity on Adipocyte Adiponectin Release in Women. **Obesity**, v. 17, n. 3, p.424-430, mar. 2009.

FUJIKAWA, Rumi *et al.* Is there any association between subcutaneous adipose tissue area and plasma total and high molecular weight adiponectin levels? **Metabolism**, v. 57, n. 4, p.506-510, abr. 2008.

PARK, Keun-gyu *et al.* Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Research And Clinical Practice**, v. 63, n. 2, p.135-142, fev. 2004.

TSAI, Jaw-shiun *et al.* Plasma Adiponectin Levels Correlate Positively with an Increasing Number of Components of Frailty in Male Elders. **Plos One**, v. 8, n. 2, p.1-8, 13 fev. 2013.

NAGASAWA, Motonori *et al.* High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. **Geriatrics & Gerontology International**, v.18, n.6, p.839-846, fev 2018.

LETRA, Liliana *et al.* Adiponectin and sporadic Alzheimer's disease: Clinical and molecular links. **Frontiers In Neuroendocrinology**, v. 52, p.1-11, jan. 2019a.

LONCAR, Goran *et al.* Association of adiponectin with peripheral muscle status in elderly patients with heart failure. **European Journal Of Internal Medicine**, v. 24, n. 8, p.818-823, dez. 2013.

FERRUCCI, Luigi; FABBRI, Elisa. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 9, p.505-522, 31 jul. 2018.

GAMBERI, Tania; MAGHERINI, Francesca; FIASCHI, Tania. Adiponectin in Myopathies. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 20, n. 7, p.1544, 27 mar. 2019.

ZHANG, Di *et al.* Adiponectin Stimulates Proliferation of Adult Hippocampal Neural Stem/Progenitor Cells through Activation of p38 Mitogen-activated Protein Kinase (p38MAPK)/Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β)/ β -Catenin Signaling Cascade. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 286, n. 52, p.44913-44920, 28 out. 2011.

CHAN, Koon-ho *et al.* Adiponectin is Protective against Oxidative Stress Induced Cytotoxicity in Amyloid-Beta Neurotoxicity. **Plos One**, v. 7, n. 12, p.1-12, 27 dez. 2012.

ZHANG, Di; WANG, Xuezheng; LU, Xin-yun. Adiponectin Exerts Neurotrophic Effects on Dendritic Arborization, Spinogenesis, and Neurogenesis of the Dentate Gyrus of Male Mice. **Endocrinology**, v. 157, n. 7, p.2853-2869, jul. 2016.

NG, Roy Chun-laam *et al.* Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. **Molecular Neurodegeneration**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.1-16, 25 nov. 2016.

FELICE, Fernanda G. de. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 123, n. 2, p.531-539, 1 fev. 2013.

GRILLO, Claudia A. *et al.* Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. **Diabetes**, v. 64, n. 11, p.3927-3936, 27 jul. 2015.

LETRA, Liliana *et al.* Association between Adipokines and Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 2, p.725-735, 22 jan. 2019b.

LIM, Soo; QUON, Michael J.; KOH, Kwang Kon. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. **Atherosclerosis**, v. 233, n. 2, p.721-728, abr. 2014.

MONTECUCCO, F.; MACH, F.. Update on therapeutic strategies to increase adiponectin function and secretion in metabolic syndrome. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, v. 11, n. 5, p.445-454, maio 2009.

PÁKÁSKI, Magdolna *et al.* Serum Adipokine Levels Modified by Donepezil Treatment in Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 38, n. 2, p.371-377, 13 nov. 2013.

ALI, Mennatallah A. *et al.* Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug. **Plos One**, v. 10, n. 8, p.1-28, 11 ago. 2015.

BIGALKE, Boris *et al.* Adipocytokines and CD34+ Progenitor Cells in Alzheimer's Disease. **Plos One**, v. 6, n. 5, p.1-7, 25 maio 2011.

GU, Yian *et al.* Mediterranean Diet, Inflammatory and Metabolic Biomarkers, and Risk of Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 22, n. 2, p.483-492, 1 out. 2010.

DEVENNEY, Emma; HODGES, John R. The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations. **Practical Neurology**, v. 17, n. 1, p.79-80, 30 nov. 2016.

BAO, Zhenyu *et al.* LncRNADisease 2.0: an updated database of long non-coding RNA-associated diseases. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. 1, p.D1034-D1037, 4 out. 2018.

GEBERT, Luca F. R.; MACRAE, Ian J.. Regulation of microRNA function in animals. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 20, n. 1, p.21-37, 14 ago. 2018.

ESTELLER, Manel. Non-coding RNAs in human disease. **Nature Reviews Genetics**, v. 12, n. 12, p.861-874, 18 nov. 2011.

AMBROS, Victor. The functions of animal microRNAs. **Nature**, v. 431, n. 7006, p.350-355, set. 2004.

HUANG, Zhou *et al.* HMDD v3.0: a database for experimentally supported human microRNA–disease associations. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. 1, p.1013-1017, 26 out. 2018.

FENG, Mei-guo *et al.* MiR-21 attenuates apoptosis-triggered by amyloid- β via modulating PDCD4/ PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in SH-SY5Y cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 101, p.1003-1007, maio 2018.

RUSANOVA, Iryna *et al.* Analysis of Plasma MicroRNAs as Predictors and Biomarkers of Aging and Frailty in Humans. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2018, p.1-9, 18 jul. 2018.

WANG, Mengli; QIN, Lixia; TANG, Beisha. MicroRNAs in Alzheimer's Disease. **Frontiers In Genetics**, v. 10, p.1-13, 1 mar. 2019.

NARA, Keisuke *et al.* Anti-inflammatory roles of microRNA 21 in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. **Journal Of Cellular Physiology**, v. 234, n. 11, p.21331-21341, maio 2019.

OLIVIERI, Fabiola *et al.* Age-related differences in the expression of circulating microRNAs: miR-21 as a new circulating marker of inflammaging. **Mechanisms Of Ageing And Development**, v. 133, n. 11-12, p.675-685, nov. 2012.

LOBODA, Agnieszka *et al.* TGF- β 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. **Mediators Of Inflammation**, v. 2016, p.1-12, 2016.

FABBRI, Muller *et al.* A new role for microRNAs, as ligands of Toll-like receptors. **Rna Biology**, v. 10, n. 2, p.169-174, fev. 2013.

CONCEPCION-HUERTAS, Melquiades *et al.* Changes in the redox status and inflammatory response in handball players during one-year of competition and training. **Journal Of Sports Sciences**, v. 31, n. 11, p.1197-1207, jul. 2013.

TAN, Lin *et al.* Genome-Wide Serum microRNA Expression Profiling Identifies Serum Biomarkers for Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 40, n. 4, p.1017-1027, 19 maio 2014.

SHEINERMAN, Kira S. *et al.* Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: Biomarker Validation Study. **Ageing**, v. 5, n. 12, p.925-938, 22 dez. 2013.

RYAN, Margaret M. *et al.* Circulating Plasma microRNAs are Altered with Amyloidosis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 66, n. 2, p.835-852, 30 out. 2018.

NAGARAJ, Siranjeevi *et al.* Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects. **Oncotarget**, v. 8, n. 10, p.16122-16143, 6 fev. 2017.

HIGAKI, Sayuri *et al.* Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. **Plos One**, v. 13, n. 5, p.1-18, 8 maio 2018.

TANG, Y. *et al.* MicroRNA-139 modulates Alzheimer's-associated pathogenesis in SAMP8 mice by targeting cannabinoid receptor type 2. **Genetics And Molecular Research**, v. 16, n. 1, p.1-12, 2017.

Identificação interna do documento LW1X2ZK6YS-PLBAVS72



Nome do arquivo:

Killian_Colombo_-_TCR_2020_versao_final_47726172020228.pdf

Data de vinculação ao processo: 28/02/2020 15:00

Autor: KILLIAN COLOMBO MACIEL (112396)

Processo: 1703791