

Revisão de literatura

Os impactos das estatinas no desenvolvimento da demência de Alzheimer e o papel da atividade física na redução do uso de estatinas: uma revisão da literatura

*Bruna Ferreira Lemos
Sangia Feucht Freire Nasser Barbosa da Silva
Vívian Peixoto Costa
Francine Dias Madeiras
Riala Caroline Cheloni Catarino
Regina Santos Mendes
Regiane Aparecida França de Jesus Mota
Marcelo Geovane Persequino*

Introdução

A demência de Alzheimer representa uma das maiores preocupações em saúde pública, afetando milhões de idosos em todo o mundo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória e mudanças comportamentais severas, que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e sobrecarregam os sistemas de saúde e os cuidadores familiares. A etiologia da doença de Alzheimer é complexa e multifatorial, englobando a deposição de placas beta-amiloides, emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada, disfunção mitocondrial, inflamação crônica e estresse oxidativo (Marco C et al, 2020; Peng L et al, 2021) .

Nesse contexto, as estatinas, medicamentos amplamente utilizados para a redução dos níveis de colesterol LDL e prevenção de eventos cardiovasculares, têm sido objeto de intenso debate no que tange ao seu impacto na saúde cognitiva e ao possível papel na modulação do risco de desenvolvimento da demência de Alzheimer. Embora existam evidências que sugerem que as estatinas podem exercer um efeito neuroprotetor ao reduzir a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, outros estudos levantam preocupações de que o uso prolongado dessas medicações pode, em certas circunstâncias, aumentar o risco de declínio cognitivo, especialmente em indivíduos mais velhos ou geneticamente predispostos (Udayar V et al, 2022).

Simultaneamente, a prática regular de atividades físicas tem sido consistentemente recomendada como uma estratégia não farmacológica eficaz para a manutenção da

saúde cardiovascular, com benefícios comprovados na redução dos níveis de colesterol LDL e na melhora da função cognitiva. A literatura atual sugere que o exercício físico pode atuar como uma intervenção protetora contra o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, possivelmente reduzindo a necessidade do uso de estatinas e, conseqüentemente, os riscos associados ao seu uso prolongado (Olmastroni E et al, 2022).

Este artigo tem como objetivo revisar criticamente as evidências disponíveis sobre os efeitos das estatinas no desenvolvimento da demência de Alzheimer, com foco na análise dos mecanismos subjacentes a essa relação e na avaliação do papel potencial da atividade física como uma estratégia complementar para a redução do uso de estatinas.

Objetivos

Objetivo Geral

Analisar de forma crítica e abrangente os efeitos das estatinas no desenvolvimento da demência de Alzheimer, considerando tanto seus benefícios quanto riscos, e avaliar o papel da atividade física como uma intervenção não farmacológica na redução do uso de estatinas e na melhora da função cognitiva.

Objetivos Específicos

1. Revisar as evidências científicas sobre os efeitos neuroprotetores das estatinas e sua associação com a redução do risco de demência de Alzheimer.
2. Investigar os possíveis riscos cognitivos associados ao uso prolongado de estatinas, especialmente em populações geneticamente predispostas.
3. Avaliar o impacto da atividade física na modulação dos efeitos das estatinas, com foco na preservação da função cognitiva e na redução da dependência dessas medicações.
4. Explorar os mecanismos biológicos que ligam o uso de estatinas à função cognitiva, incluindo a inflamação sistêmica, o estresse oxidativo e a neurogênese.
5. Discutir as implicações clínicas dos achados para a prescrição de estatinas e a integração de estratégias de atividade física como intervenções complementares no manejo da demência de Alzheimer.

Metodologia

Desenho do Estudo

Esta revisão da literatura foi elaborada com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente as evidências existentes sobre os efeitos das estatinas no

desenvolvimento da demência de Alzheimer e o papel da atividade física na modulação desses efeitos. Para assegurar a qualidade e a relevância dos achados, o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) foi seguido em todas as etapas da pesquisa, desde a formulação da pergunta de pesquisa até a análise e interpretação dos dados.

Fontes de Dados e Estratégia de Busca

As fontes de dados utilizadas para a revisão incluíram as bases de dados SciELO, LILACS, PubMed e MedLine. Essas bases foram selecionadas por sua abrangência e relevância na área da saúde, permitindo o acesso a uma vasta gama de estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A busca foi realizada no período de janeiro e julho de 2024, e focou em artigos publicados entre 2019 e 2024. Os descritores utilizados foram "estatinas", "demência de Alzheimer", "neuroproteção", "atividade física" e "riscos cognitivos", conforme o vocabulário DECs/MESH. A combinação de descritores foi ajustada para cada base de dados, utilizando operadores booleanos (AND, OR) para refinar os resultados e garantir a inclusão de estudos relevantes.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram estabelecidos para selecionar estudos que abordassem diretamente a relação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento da demência de Alzheimer, bem como o impacto da atividade física na saúde cardiovascular e cognitiva. Foram incluídos: Estudos clínicos (randomizados e não randomizados) que avaliaram o efeito das estatinas na função cognitiva e no risco de desenvolvimento de demência de Alzheimer; Revisões sistemáticas e metanálises que sintetizaram os resultados de múltiplos estudos sobre o tema; Estudos observacionais longitudinais que investigaram a associação entre o uso de estatinas, a prática de atividades físicas e os desfechos cognitivos.

Como critérios de exclusão, estudos que não abordaram especificamente a demência de Alzheimer ou que focaram em outras formas de demência, estudos publicados antes de 2019, com exceção de revisões sistemáticas e metanálises de alta relevância, artigos que não estavam disponíveis em texto completo ou que não passaram pelos critérios de qualidade metodológica estabelecidos, como estudos com amostras muito pequenas ou sem controle adequado de vieses.

Processo de Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos e resumos identificados pela estratégia de busca. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para a segunda etapa, onde os textos completos foram avaliados. Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, pela consulta a um terceiro revisor.

Extração e Síntese dos Dados

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos utilizando uma planilha padronizada, que capturou informações sobre o desenho do estudo, características da amostra (idade, sexo, presença de comorbidades), tipo de estatina utilizada, dose, duração do tratamento, medidas de desfecho (função cognitiva, incidência de demência de Alzheimer) e resultados principais. Além disso, foram extraídas informações sobre a prática de atividades físicas, incluindo tipo, intensidade, frequência e duração dos exercícios.

A síntese dos dados foi realizada qualitativamente, dada a heterogeneidade dos estudos incluídos em termos de desenho e medidas de desfecho. Os resultados foram agrupados em categorias temáticas, como "efeitos neuroprotetores das estatinas", "risco aumentado de demência associado ao uso de estatinas" e "impacto da atividade física na saúde cognitiva e cardiovascular". Dentro de cada categoria, os achados foram comparados e contrastados para identificar padrões consistentes e explicar discrepâncias nos resultados.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando ferramentas validadas, como a escala Newcastle-Ottawa, NOS, uma ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais, especificamente para estudos de coorte e estudos caso-controle e a ferramenta Cochrane de risco de viés para ensaios clínicos, uma metodologia desenvolvida pelo grupo Cochrane para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados. A avaliação incluiu aspectos como a clareza da descrição do método de randomização, controle de vieses de confusão, validade externa dos achados e precisão das medidas de desfecho. Estudos de baixa qualidade foram considerados com cautela na síntese dos resultados, e suas limitações foram discutidas de forma transparente.

Análise e Interpretação dos Resultados

A interpretação dos resultados considerou não apenas os efeitos diretos das estatinas e da atividade física na demência de Alzheimer, mas também os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essas associações. A análise incluiu a avaliação de fatores moderadores, como a presença de comorbidades, predisposição genética (especialmente o status APOE- ϵ 4) e variações na resposta individual ao tratamento com estatinas.

Além disso, a revisão discutiu as implicações clínicas dos achados para a prescrição de estatinas em populações de risco e a necessidade de integração de intervenções de atividade física nos planos de cuidado para idosos em risco de declínio cognitivo.

Considerações Éticas

Embora esta revisão não tenha envolvido a coleta de dados primários, a condução do estudo seguiu rigorosamente os princípios éticos estabelecidos para a realização

de revisões sistemáticas, incluindo a transparência na comunicação dos métodos e resultados, e o compromisso com a imparcialidade na interpretação dos dados.

Resultados

Os estudos revisados demonstraram resultados variados e, por vezes, contraditórios em relação aos efeitos das estatinas no desenvolvimento da demência de Alzheimer. A seguir, os principais achados são detalhados:

Estudos que sugerem um efeito neuroprotetor das estatinas

Diversos estudos indicam que as estatinas podem reduzir o risco de desenvolvimento da demência de Alzheimer, especialmente quando iniciadas antes do surgimento dos sintomas cognitivos. Esses efeitos neuroprotetores são frequentemente atribuídos à capacidade das estatinas de reduzir a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, ambos implicados na patogênese da doença de Alzheimer. Adicionalmente, as estatinas podem melhorar a função endotelial e a circulação cerebral, contribuindo para a proteção neuronal (Martins-Filho PR et al, 2022; Murphy C et al, 2023).

Esses estudos, no entanto, variam significativamente em termos de design e qualidade metodológica, o que pode explicar parte das inconsistências nos resultados.

Estudos sugerem que não houve associação ao declínio cognitivo com uso de estatinas em pacientes com Alzheimer

O uso de estatina não foi associado ao declínio cognitivo ou ao agravamento da gravidade da demência de Alzheimer, seja ela leve ou moderada, nos idosos avaliados. Além disso, não foi associado a um risco aumentado de eventos adversos ou utilização não programada dos serviços de saúde, porém, seu uso foi iniciado anteriormente à inscrição no estudo, não tendo os dados sobre o colesterol sérico dos participantes, antes ou depois do uso da estatina. Os achados são tranquilizantes no uso da estatina, tanto para o efeito na função cognitiva, quanto na segurança do seu uso em pacientes com a demência de Alzheimer (Zhou Z et al, 2021; Essayan-Perez S et al, 2023).

Estudos que sugerem um aumento do risco de demência

Outros estudos indicam que o uso prolongado de estatinas pode estar associado a um aumento do risco de demência, especialmente em pacientes idosos ou com predisposições genéticas específicas, como portadores do alelo APOE-ε4. Esses achados são frequentemente atribuídos à capacidade das estatinas de reduzir os níveis de colesterol, o que, embora benéfico para a saúde cardiovascular, pode ter efeitos adversos sobre a função neuronal, dado o papel essencial do colesterol na manutenção da integridade das membranas celulares e na sinaptogênese. Além disso, a redução da síntese de coenzima Q10, um antioxidante mitocondrial crítico, pode exacerbar o estresse oxidativo no cérebro, contribuindo para o declínio cognitivo (Olmastroni E et al, 2022; Chadha B et al, 2021).

Impacto da atividade física

A literatura revisada sugere fortemente que a prática regular de atividades físicas pode atuar como uma estratégia eficaz para a redução dos níveis de colesterol LDL, o que, por sua vez, pode diminuir a dependência de estatinas. Além disso, o exercício físico tem sido consistentemente associado a uma melhor saúde cognitiva, com estudos demonstrando que indivíduos fisicamente ativos têm menor risco de desenvolver demência, incluindo a demência de Alzheimer. Os mecanismos propostos incluem a redução da inflamação sistêmica, o aumento da neurogênese no hipocampo e a melhora da função vascular cerebral (Cunningham C et al, 2020; Pereira MG et al, 2021).

Discussão

Os resultados desta revisão demonstram a complexidade e a ambiguidade da relação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento da demência de Alzheimer. Por um lado, vários estudos apontam para um efeito neuroprotetor das estatinas, sugerindo que essas medicações podem reduzir o risco de Alzheimer ao mitigar processos patológicos, como a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo. Esses achados são particularmente relevantes para pacientes que iniciam o uso de estatinas em estágios precoces, antes do aparecimento de sintomas cognitivos. O efeito benéfico das estatinas pode ser mediado por sua capacidade de melhorar a função endotelial, aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e reduzir a deposição de placas beta-amilóides, que são marcadores patológicos-chave da doença de Alzheimer (Martins-Filho PR et al, 2022; Murphy C et al, 2023).

O estudo realizado por Murphy et al (2023). no grupo de estudo NILVAD investigou o impacto do uso contínuo de estatinas no declínio cognitivo e na progressão da demência em idosos com doença de Alzheimer leve a moderada. Os resultados principais indicaram que o uso de estatinas não apresentou uma associação significativa com a desaceleração da progressão do declínio cognitivo ou da demência nesses pacientes. Esses achados sugerem que, embora as estatinas sejam amplamente utilizadas para a prevenção cardiovascular, sua eficácia na proteção ou tratamento contra o declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer é limitada, apontando a necessidade de mais investigações sobre intervenções específicas para a neuroproteção em doenças neurodegenerativas.

No entanto, a revisão também destaca um corpo significativo de evidências que sugere que o uso prolongado de estatinas pode estar associado a um aumento do risco de demência, especialmente em populações vulneráveis, como idosos ou indivíduos com predisposições genéticas específicas, como portadores do alelo APOE-ε4. Esse paradoxo pode ser explicado por vários mecanismos biológicos. As estatinas, ao reduzir os níveis de colesterol, podem comprometer a integridade das membranas celulares e a sinaptogênese, processos que são cruciais para a manutenção da função neuronal. Além disso, a inibição da síntese de coenzima Q10, um antioxidante mitocondrial essencial, pode aumentar o estresse oxidativo no cérebro, exacerbando o risco de declínio cognitivo (Olmastroni E et al, 2022; Essayan-Perez S et al, 2023).

A apolipoproteína E é uma glicoproteína que atua como transportadora de colesterol entre células e tecidos, sendo expressa principalmente no fígado e no cérebro. No sistema nervoso central, atua como transportadora lipídica, fornecendo nutrientes para o tecido e estabelecendo a remielinização quando há danos à membrana celular em uma lesão tecidual. A existência de uma expressão polimórfica nessa glicoproteína, em especial no alelo APOE- ϵ 4, pode estar envolvida no desencadeamento da demência de Alzheimer.

Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Pereira et al. (2021) avaliou a associação entre o risco genotípico ϵ 4 e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, e levantou-se que os portadores do alelo ϵ 4 apresentam até 5 vezes mais risco em comparação com indivíduos que não possuem a expressão desse alelo. Isso ocorre porque o alelo está envolvido no processo da cascata de inflamação e neurodegeneração (Pereira MG et al, 2021; Jensen CS et al 2020).

Esses achados sublinham a necessidade de uma abordagem clínica personalizada na prescrição de estatinas. Em vez de uma aplicação indiscriminada, a decisão de iniciar ou continuar o tratamento com estatinas deve considerar fatores como a idade do paciente, o perfil genético, a presença de comorbidades e o estado cognitivo inicial. A personalização do tratamento pode ajudar a maximizar os benefícios neuroprotetores das estatinas, minimizando, ao mesmo tempo, os potenciais riscos associados ao seu uso prolongado.

Papel da Atividade Física

A prática regular de atividades físicas emergiu consistentemente como uma intervenção não farmacológica poderosa, capaz de complementar ou até substituir o uso de estatinas em alguns casos. A atividade física não só reduz os níveis de colesterol LDL, mas também exerce efeitos benéficos diretos sobre a saúde cerebral. Evidências robustas indicam que o exercício físico melhora a perfusão cerebral, estimula a neurogênese no hipocampo e aumenta a plasticidade sináptica, todos processos críticos para a manutenção da função cognitiva (Cunningham C et al, 2020; Vitiello A et al, 2022).

Além disso, o exercício físico tem sido associado à redução da inflamação sistêmica e ao controle do estresse oxidativo, fatores que estão intimamente ligados à patogênese da doença de Alzheimer. A atividade física regular pode também modular a expressão de genes associados à neuroproteção e à longevidade, oferecendo uma defesa adicional contra o declínio cognitivo. Estes efeitos sugerem que a incorporação de programas de atividade física nos planos de cuidados para idosos pode ser uma estratégia eficaz não só para melhorar a saúde cardiovascular, mas também para preservar a função cognitiva e reduzir o risco de demência (Pereira MG et, 2021; Baranowski BJ et al, 2020).

Implicações Clínicas

Os achados desta revisão têm importantes implicações para a prática clínica. Em primeiro lugar, eles reforçam a necessidade de uma abordagem mais cautelosa e individualizada na prescrição de estatinas, especialmente em populações de idosos e indivíduos com fatores de risco para demência. A prescrição de estatinas deve ser

acompanhada de um monitoramento cuidadoso da função cognitiva, com ajustes no tratamento feitos com base em mudanças na saúde cognitiva e cardiovascular do paciente.

Em segundo lugar, a revisão destaca a importância de integrar a atividade física como parte fundamental dos cuidados de saúde para idosos. A promoção da atividade física regular deve ser uma prioridade nas intervenções para prevenção de demência, especialmente em populações em risco. Profissionais de saúde devem ser capacitados para aconselhar e monitorar a adesão dos pacientes a programas de exercícios, ajustando as recomendações de acordo com as necessidades individuais e as capacidades físicas dos pacientes.

Além disso, os resultados sugerem que estudos futuros devem investigar mais profundamente as interações entre o uso de estatinas e a prática de atividades físicas. Estudos longitudinais que considerem essas duas intervenções em conjunto poderiam fornecer insights valiosos sobre como otimizar a saúde cognitiva e cardiovascular em populações idosas.

Limitações da Revisão

Embora esta revisão tenha seguido uma metodologia rigorosa, algumas limitações devem ser reconhecidas. A heterogeneidade dos estudos incluídos, em termos de desenho, medidas de desfecho e características das populações estudadas, pode ter influenciado a interpretação dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos analisados é observacional, o que limita a capacidade de estabelecer relações causais definitivas entre o uso de estatinas, a prática de atividades físicas e o risco de demência. A ausência de dados detalhados sobre a dose e a duração do uso de estatinas em muitos estudos também representa uma limitação importante.

Por fim, a revisão se concentrou em artigos publicados em inglês, o que pode ter excluído estudos relevantes em outras línguas. No entanto, acredita-se que as principais tendências e achados relevantes foram capturados nesta revisão.

Direções para Pesquisas Futuras

Estudos futuros devem se concentrar em ensaios clínicos randomizados que explorem a relação entre diferentes tipos de estatinas e o risco de demência, com uma atenção particular às variações individuais na resposta ao tratamento. Além disso, há uma necessidade crítica de investigações longitudinais que examinem o impacto combinado das estatinas e da atividade física na saúde cognitiva ao longo do tempo. Pesquisas que integrem biomarcadores genéticos e inflamatórios também poderiam ajudar a esclarecer os mecanismos subjacentes aos efeitos neuroprotetores ou neurotóxicos das estatinas.

Estudos futuros devem também considerar a inclusão de populações diversas em termos de idade, gênero, etnia e condições de saúde, para garantir que os achados sejam generalizáveis e aplicáveis a diferentes grupos demográficos. Por fim, a investigação sobre intervenções multifatoriais, que combinem o uso de estatinas com outros tratamentos não farmacológicos, como dieta e estimulação cognitiva, pode oferecer uma abordagem holística para a prevenção da demência de Alzheimer.

Conclusão

A presente revisão revela que a relação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento da demência de Alzheimer é complexa, multifacetada e influenciada por uma variedade de fatores, incluindo o tipo de estatina, a dosagem, a duração do tratamento e as características individuais dos pacientes, como predisposições genéticas e comorbidades. Os achados desta revisão evidenciam que, embora as estatinas possam oferecer benefícios neuroprotetores significativos em alguns contextos, particularmente devido à sua capacidade de reduzir a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, seu uso prolongado pode estar associado a riscos aumentados de declínio cognitivo, especialmente em populações idosas e geneticamente vulneráveis.

Um dos principais destaques desta revisão é a identificação do papel crucial que a atividade física desempenha na modulação dos efeitos das estatinas sobre a saúde cognitiva. A prática regular de exercícios físicos emerge não apenas como uma intervenção eficaz para a redução dos níveis de colesterol LDL e, conseqüentemente, da dependência de estatinas, mas também como uma estratégia preventiva robusta contra o declínio cognitivo. Os benefícios da atividade física vão além da saúde cardiovascular, estendendo-se à promoção da neurogênese, melhoria da plasticidade sináptica e redução da inflamação cerebral, todos fatores que contribuem para a proteção contra a demência de Alzheimer.

Diante disso, a conclusão central desta revisão é a de que a prescrição de estatinas deve ser realizada de maneira cuidadosa e individualizada, levando em consideração o perfil de risco de cada paciente, bem como a possibilidade de integrar intervenções não farmacológicas, como a atividade física, no plano de tratamento. A personalização do tratamento pode maximizar os benefícios cardiovasculares das estatinas, ao mesmo tempo em que minimiza os potenciais riscos para a saúde cognitiva.

Além disso, esta revisão sublinha a importância de se adotar uma abordagem holística e preventiva na gestão do risco de demência em idosos, onde a promoção de estilos de vida saudáveis, incluindo a prática regular de atividades físicas, desempenha um papel central. A integração de programas de atividade física em estratégias de saúde pública e na prática clínica pode não apenas contribuir para a redução da dependência de medicações como as estatinas, mas também promover um envelhecimento mais saudável e reduzir a carga global da demência de Alzheimer.

Referências

Baranowski BJ, Marki DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2020; 45(10): 1055-1065.

Chadha B, Frishman WH. Review of the Protective Effects of Statins on Cognition. *Cardiol Rev* 2021; 29(6):328-335.

Cunningham C, Sullivan RO', Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports* 2020; 30: 816–827.

Essayan-Perez S, Sudhof TC. Neuronal γ -secretase regulates lipid metabolism, linking cholesterol to synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuron* 2023; 111(20):3176-3194.e7.

Jensen CS, Musaeus CS, Frikke-Schmidt R, Andersen BB, Beyer N, Gottrup H, Høgh P, Vestergaard K, Wermuth L, Frederiksen KS, Waldemar G, Hasselbalch S, Simonsen AH. Physical Exercise May Increase Plasma Concentration of High-Density Lipoprotein-Cholesterol in Patients With Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 2020; 14:532.

Marco C, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neurosci* 2020; 16;8(1):86-132.

Martins-Filho PR, Barreto-Filho JAS, Sousa ACS. Effects of statins on clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Intern Med* 2022; 104: 113-115.

Murphy C, Dyer AH, Lawlor B, Kennelly SP. What is the impact of ongoing statin use on cognitive decline and dementia progression in older adults with mild-moderate Alzheimer disease? *PLoS One* 2023; 18 (5):1-13.

Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, Zambon A, Catapano AL, Casula M. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022; 29 (5):804–814.

Peng L, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry* 2021; 296:100105.

Pereira MG, Gonçalves LC, Silva PAN, Costa MN, Barbosa RFM, Carneiro LC, Santos AP, Passos XS, Junior MC, Ataídes FS, Silva AMTC, Almeida FM. Association between Alzheimer's disease and APOE gene genotypic polymorphisms: systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Development* 2021; 7(6): 59825-59843.

Udayar V, Chen Y, Sidransky E, Jagasia R. Lysosomal dysfunction in neurodegeneration: emerging concepts and methods. *Trends in Neurosciences* 2022; 45(3): 184-199.

Vitiello A, Troiano V. & La Porta R. Statins in Alzheimer's disease (AD). *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78: 1201–1202.

Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, McNeil JJ, Reid CM, Curtis AJ, Wolfe R, Wrigglesworth J, Shah RC, Storey E, Murray A, Orchard SG,

Nelson MR. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(25):3145-3156.

Data de recebimento: 16/01/2025; Data de aceite: 20/02/2025.

Bruna Ferreira Lemos - Docente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: blemos@unaerp.br

Sangia Feucht Freire Nasser Barbosa da Silva - Discente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: sangia.silva@sou.unaerp.edu.br

Vivian Peixoto Costa - Discente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: vivian.costa@sou.unaerp.edu.br

Francine Dias Madeiras - Discente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: francine.madeiras@sou.unaerp.edu.br

Riala Caroline Cheloni Catarino - Discente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: riala.catarino@sou.unaerp.edu.br

Regina Santos Mendes - Docente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: rmendes@unaerp.br

Regiane Aparecida França de Jesus Mota - Docente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: rmota@unaerp.br

Marcelo Geovane Persequino - Docente da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Campus Guarujá, Brasil. E-mail: mpersequino@unaerp.br