Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.33033

ALTERAÇÃO NA NEUROTRANSMISSÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA RELAÇÃO COM PREJUÍZO DA MEMÓRIA EPISÓDICA E APATIA: REVISÃO INTEGRATIVA

ALTERATIONS IN NEUROTRANSMISSION IN ALZHEIMER'S DISEASE AND THEIR RELATIONSHIP WITH EPISODIC MEMORY IMPAIRMENT AND APATHY: INTEGRATIVE REVIEW

Natália Cristina de Andrade[1]
Thiago Camilo Bernardo de Souza[2]
Yasmin Stori da Costa[3]
Rômulo Medina de Mattos[4]

RESUMO: A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva marcada por declínio cognitivo, na qual o comprometimento da memória episódica e a apatia estão entre as manifestações mais relevantes. Esta revisão integrativa teve como objetivo investigar a relação entre as alterações na neurotransmissão cerebral e o comprometimento da memória episódica e o desenvolvimento de apatia na Doença de Alzheimer, com ênfase nos sistemas colinérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. A busca foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em agosto de 2026, e incluiu estudos em inglês, com texto completo gratuito, publicados nos últimos cinco anos. Dos 135 registros triados, 18 estudos compuseram a amostra e foram organizados em seis eixos temáticos. Predominaram estudos sobre conectividade funcional, biomarcadores (amiloide, tau e BDNF) e marcadores motores e de linguagem associados ao comprometimento da memória episódica; apenas um estudo experimental em modelo murino abordou diretamente a disfunção sináptica, e um estudo transversal sugeriu a participação da disfunção dopaminérgica na apatia. Nenhum estudo avaliou diretamente os sistemas colinérgico ou serotoninérgico. Conclui-se que a disfunção sináptica, a patologia amiloide e tau e a desorganização da conectividade funcional convergem para o comprometimento da memória episódica, ao passo que a relação entre a neurotransmissão e a apatia permanece apoiada em evidência limitada e preliminar, o que reforça a necessidade de estudos neuroquímicos diretos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Neurotransmissores. Memória episódica. Apatia. Revisão integrativa.

ABSTRACT: Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder marked by cognitive decline, in which episodic memory impairment and apathy are among the most relevant manifestations. This integrative review aimed to investigate the relationship between changes in brain neurotransmission and episodic memory impairment and the development of apathy in Alzheimer's disease, with emphasis on the cholinergic, serotonergic and

[1] Graduanda. Universidade Afya Unigranrio.
[2] Graduando. Universidade Afya Unigranrio.
[3] Graduanda. Universidade Afya Unigranrio.
[4] Professor. Orientador. Universidade Afya Unigranrio.

dopaminergic systems. The search was carried out in the Virtual Health Library (BVS) in August 2026 and included English-language studies with free full text published in the last five years. Of the 135 records screened, 18 studies composed the sample and were organized into six thematic axes. Studies on functional connectivity, biomarkers (amyloid, tau and BDNF) and motor and language markers associated with episodic memory impairment predominated; only one experimental study in a mouse model directly addressed synaptic dysfunction, and one cross-sectional study suggested the involvement of dopaminergic dysfunction in apathy. No study directly assessed the cholinergic or serotonergic systems. It is concluded that synaptic dysfunction, amyloid and tau pathology, and the disorganization of functional connectivity converge to impair episodic memory, whereas the relationship between neurotransmission and apathy remains supported by limited and preliminary evidence, which reinforces the need for direct neurochemical studies.

Keywords: Alzheimer Disease. Neurotransmitters. Episodic Memory. Apathy. Integrative Review.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer configura-se como uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada sobretudo pelo declínio cognitivo e pelo comprometimento funcional, sendo a principal causa de demência em idosos no mundo (YARNS *et al.*, 2022). Nesse contexto, é importante compreender os mecanismos neurobiológicos de sua fisiopatologia, em especial as alterações nos sistemas de neurotransmissores, essenciais à comunicação neuronal e à manutenção das funções cognitivas (KAPCZINSKI *et al.*, 2011).

Os neurotransmissores são mensageiros químicos responsáveis pela transmissão de impulsos entre os neurônios e influenciam diretamente a memória, o aprendizado, o comportamento e a regulação emocional (ARGENTI *et al.*, 2026). Na Doença de Alzheimer, há uma complexa desregulação neuroquímica que envolve os sistemas colinérgico, serotoninérgico e dopaminérgico (KOSTIC; RODRIGUES, 2023). O sistema colinérgico é um dos mais afetados: a degeneração de neurônios colinérgicos, sobretudo no prosencéfalo basal, reduz a acetilcolina, neurotransmissor ligado à memória e ao aprendizado, e contribui de forma relevante para o comprometimento cognitivo (NASCIMENTO, 2022; CHEN *et al.*, 2022). A serotonina (5-hidroxitriptamina – 5-HT) participa da regulação da aprendizagem e da memória por meio de receptores distribuídos no hipocampo e no córtex cerebral (CHAKRABORTY *et al.*, 2019). O sistema dopaminérgico, embora menos enfatizado, também apresenta alterações associadas a disfunções cognitivas e comportamentais (NASCIMENTO, 2022).

Esse cenário repercute sobre a memória episódica, responsável por armazenar os eventos vivenciados em uma estrutura espaço-temporal específica e dependente da integração de

informações no lobo temporal medial. Nesse sistema, as representações de objetos são processadas no córtex perirrinal e os aspectos espaciais e contextuais, na região parahipocampal; essas informações convergem, pelo córtex entorrinal, para o hipocampo, que as unifica em um traço de memória coeso (DANIELI *et al.*, 2023). A consolidação depende da ação integrada de vários neurotransmissores: a acetilcolina modula a excitabilidade e a sincronização neuronal; o glutamato, principal neurotransmissor excitatório, promove a potenciação de longa duração (LTP) e a plasticidade sináptica; a dopamina regula a codificação de eventos significativos; e a serotonina atua como neuromodulador de processos cognitivos e da memória (DANIELI *et al.*, 2023). Na doença, a deficiência colinérgica, a disfunção glutamatérgica, a redução da sinalização dopaminérgica e a perda da modulação serotoninérgica comprometem esses processos e resultam em falhas de consolidação e recuperação da memória episódica (AKYUZ *et al.*, 2025).

Além dos déficits cognitivos, as alterações neuroquímicas associam-se a manifestações neuropsiquiátricas, sendo a apatia, um dos sintomas mais frequentes da doença (TEIXEIRA-JR.; CARAMELLI, 2006). Definida como a redução primária da motivação, com diminuição da iniciativa e do interesse, sem relação com alterações emocionais, déficits cognitivos ou rebaixamento do nível de consciência (MARIN, 1991), a apatia é reconhecida como fator prognóstico na progressão da Doença de Alzheimer (TEIXEIRA-JR.; CARAMELLI, 2006). Sua base etiológica relaciona-se a alterações nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico (MEHAK *et al.*, 2023), com redução da liberação e do metabolismo dessas monoaminas e comprometimento dos circuitos da motivação e do comportamento orientado a objetivos (COSTELLO *et al.*, 2020). A dopamina, particularmente nas vias mesolímbica e mesocortical, tem papel central: sua disfunção relaciona-se ao comprometimento dos circuitos fronto-subcorticais, que envolvem o córtex pré-frontal e os núcleos da base (COSTELLO *et al.*, 2024; MIRALDO, 2017), enquanto alterações serotoninérgicas e noradrenérgicas intensificam as disfunções emocionais e comportamentais (THELERITIS *et al.*, 2014).

Cabe destacar, contudo, que a literatura recente tem priorizado abordagens de neuroimagem, conectividade funcional, biomarcadores (proteínas tau e beta-amiloide e fatores neurotróficos, como o BDNF), marcadores comportamentais, motores e de linguagem e fatores de risco modificáveis, em detrimento de investigações neuroquímicas diretas sobre os sistemas de neurotransmissores. Essa tendência pode ser explicada por fatores conceituais e metodológicos. Do ponto de vista conceitual, a definição da doença passou de critérios baseados em sintomas para critérios biológicos, nos quais os biomarcadores de amiloide e tau contribuem

para um diagnóstico mais precoce e preciso (BRONTE *et al.*, 2025); além disso, a hipótese amiloide, por muito tempo dominante na pesquisa clínica e no desenvolvimento de fármacos, e os reveses terapêuticos sucessivos deslocaram parte dos esforços para a patologia tau (STOILJKOVIC; HORVATH; HAJÓS, 2021). Do ponto de vista metodológico, a avaliação direta da neurotransmissão *in vivo* depende de traçadores de PET que ainda enfrentam limitações, como seletividade insuficiente, cinética desfavorável, metabolização intensa, baixa densidade dos alvos e escassez de dados clínicos (TIEPOLT *et al.*, 2022), além de exigirem, no caso dos marcados com carbono-11, centros com cíclotron próprio (BRONTE *et al.*, 2025). Soma-se a isso o efeito limitado dos fármacos que atuam sobre os sistemas colinérgico e glutamatérgico e a retirada do desenvolvimento de vários agonistas muscarínicos M1 por problemas de segurança, tolerabilidade ou eficácia insuficiente (STOILJKOVIC; HORVATH; HAJÓS, 2021), o que pode ter contribuído para a menor ênfase em investigações centradas nesses sistemas. Assim, embora a fundamentação teórica desta revisão parta da desregulação neuroquímica descrita, a síntese da evidência empírica concentra-se nos mecanismos e correlatos do comprometimento da memória episódica, tratando a alteração da neurotransmissão como um dos possíveis mecanismos subjacentes a esse comprometimento.

Diante disso, o objetivo geral deste trabalho foi investigar a relação entre as alterações na neurotransmissão cerebral e o comprometimento da memória episódica e o desenvolvimento de apatia na Doença de Alzheimer. Os objetivos específicos foram descrever o papel dos neurotransmissores na formação da memória episódica; avaliar o impacto das alterações da neurotransmissão no comprometimento dessa memória; identificar as principais alterações nos sistemas de neurotransmissores associadas ao comprometimento da memória episódica e à apatia, com destaque para os sistemas dopaminérgico, colinérgico e serotoninérgico; e analisar a relação entre a disfunção da neurotransmissão e o desenvolvimento de apatia em indivíduos com a doença.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida para responder à seguinte pergunta norteadora: "Qual a relação entre as alterações na neurotransmissão – com destaque para os sistemas dopaminérgico, colinérgico e serotoninérgico – e o comprometimento da memória episódica e a presença de apatia em pacientes com Doença de Alzheimer?"

A busca foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), em agosto de 2026, com descritores dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) – "Alzheimer Disease", "Neurotransmitters", "Episodic Memory", "Apathy" e "Dopamine" –, combinados por operadores booleanos (AND, OR) em duas estratégias: "(Alzheimer Disease) AND (neurotransmitters OR synaptic dysfunction) AND (episodic memory OR apathy)" e "(Alzheimer Disease) AND dopamine AND apathy".

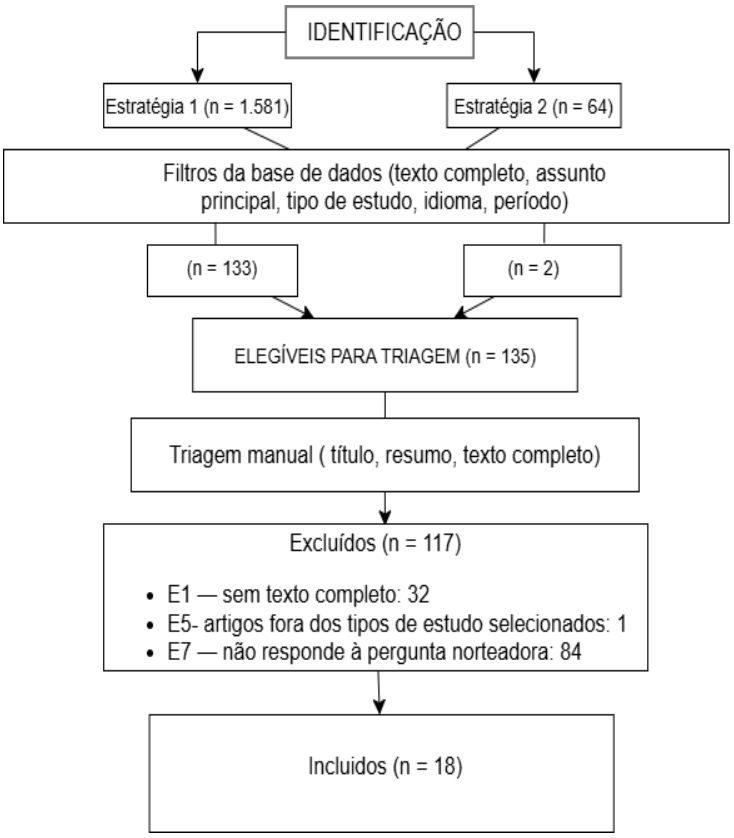
A primeira estratégia recuperou 1.581 registros, reduzidos a 1.369 pelo filtro de texto completo, a 911 pelo de assunto principal (Doença de Alzheimer; Memória episódica), a 403 pelo de tipo de estudo (observacional, etiologia e prognóstico), a 397 pela restrição ao idioma inglês e a 133 pela delimitação aos últimos cinco anos. A segunda recuperou 64 registros, reduzidos a 51 pelo filtro de texto completo gratuito, a 31 pelo de assunto principal (Doença de Alzheimer; Apatia; Dopaminérgicos; Serotonina; Dopamina), a 11 pelo de tipo de estudo (mantidos após a restrição ao idioma inglês) e a 2 pela delimitação aos últimos cinco anos.

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos com texto completo de acesso gratuito, publicados em inglês nos últimos cinco anos, que tivessem a Doença de Alzheimer ou o declínio cognitivo a ela associado como assunto principal e respondessem à pergunta norteadora, abordando a neurotransmissão, a disfunção sináptica, a memória episódica ou a apatia. Por se tratar de revisão integrativa, que admite diferentes delineamentos, foram aceitos estudos observacionais, experimentais em modelo animal e de intervenção; o filtro de tipo de estudo da base foi usado apenas para refinar a busca, e não como critério restritivo de elegibilidade.

Os 135 registros (133 da primeira estratégia e 2 da segunda) foram submetidos à triagem manual, por leitura de título, resumo e, quando necessário, texto completo (Figura 1). Foram excluídos 32 registros (23,7%) por indisponibilidade de texto completo gratuito (critério E1), 84 (62,2%) por não responderem à pergunta norteadora (E7) e 1 (0,74%) por não se enquadrar nos tipos de estudo selecionados (Figura 2). Não houve exclusões por idioma, período ou assunto principal (E2 a E5), já delimitados pelos filtros da base, nem duplicidades entre as estratégias (E6). Ao final, foram incluídos 18 estudos (17 da primeira estratégia e 1 da segunda). Como o filtro de tipo de estudo é um recurso de indexação e não garante o delineamento, dois estudos incluídos não são estritamente observacionais – Guglielmo *et al.* (2025), experimental em modelo murino, e Blackman *et al.* (2025), intervenção comportamental com delineamento

intraindivíduo, descrito pelos autores como coorte –, os quais foram mantidos por responderem diretamente à pergunta norteadora e interpretados com cautela quanto ao delineamento.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaboração própria (2026).

Figura 2. Critérios de exclusão utilizados

Critérios de exclusão

- **E1** — Sem texto completo disponível gratuitamente.
- **E2** — Publicado em um idioma diferente do inglês.
- **E3** — Publicado há mais de 5 anos.
- **E4** — Não classificado nas categorias de assunto relevantes (não trata de DA, memória episódica, apatia ou dos neurotransmissores estudados).
- **E5** — Tipo de estudo fora do escopo (ex.: carta, editorial, resumo de congresso, relato de caso isolado sem dado etiológico/prognóstico).
- **E6** — Duplicado entre as estratégias 1 e 2 (ou entre bases, se outras forem usadas).
- **E7** — Não responde à pergunta de pesquisa após leitura do resumo/texto completo.

Fonte: Elaboração própria (2026).

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme título, autor, ano de publicação e resultados

Nº	Título	Autor e ano	Resultados
1	Alterações longitudinais na conectividade funcional subcortical durante a progressão da doença de Alzheimer	Kim et al. (2026)	Reduções progressivas da conectividade funcional subcortical (hipocampo, núcleo caudado, putâmen e tálamo) associaram-se ao desempenho da memória episódica; maior preservação da conectividade relacionou-se a declínio mais lento.
2	Associações entre desempenho cognitivo e sinais motores em idosos com demência de Alzheimer	Liampas et al. (2025)	Sinais motores associaram-se a menor velocidade de processamento e disfunção executiva; não houve associação significativa com a memória episódica.
3	A manipulação quimiogenética de neurônios marcados com genes relacionados à aprendizagem é suficiente para reverter déficits progressivos de memória em um modelo murino da doença de Alzheimer	Guglielmo et al. (2025)	Em modelo murino (APPJ20), a disfunção sináptica precoce no córtex entorrinal lateral associou-se à dificuldade de recuperação da memória episódica; a reativação quimiogenética de neurônios recrutados na aprendizagem restaurou o desempenho, sugerindo informação codificada, porém inacessível.
4	A conectividade funcional longitudinal durante o repouso e a execução de tarefas está relacionada de forma diferenciada à patologia da doença de Alzheimer e à memória episódica em idosos	Fischer et al. (2025b)	Em idosos saudáveis, a conectividade do lobo temporal medial e do córtex posteromedial variou conforme o APOE4 e o contexto de avaliação; a hipoconectividade posteromedial associou-se a maior carga de amiloide e tau, e a maior conectividade entre as duas regiões em repouso, a melhor memória episódica.
5	A carga de tau detectada por PET está associada à microestrutura do hipocampo e à memória episódica em idosos com amiloide positivo	Callow et al. (2025)	Maior difusividade média do hipocampo associou-se a maior carga de tau e pior memória episódica, sobretudo em indivíduos amiloide-positivos; a tau nos estágios II–IV de Braak mediou essa relação.
6	Reserva cognitiva no declínio cognitivo subjetivo com preocupação: a conectividade DMN-VN dá suporte à memória episódica sob vulnerabilidade estrutural	Jiang et al. (2025)	Idosos com declínio cognitivo subjetivo e preocupação não diferiram em memória episódica, mas apresentaram alterações no hipocampo posterior e no córtex parahipocampal; a maior conectividade entre a Rede de Modo Padrão e a Rede Visual sugeriu mecanismo compensatório.
7	Uma nova intervenção comportamental para melhorar a memória em idosos: recordação autobiográfica noturna	Blackman et al. (2025)	A recordação autobiográfica noturna aumentou a precisão do reconhecimento de palavras em idosos com Alzheimer inicial e controles saudáveis, sem evidência de mediação pelo sono.
8	Sons silábicos repetitivos e rápidos estão associados à memória episódica, à função executiva e à memória de trabalho em idosos cognitivamente saudáveis e com comprometimento cognitivo subjetivo	Giffard et al. (2025)	Características acústicas e motoras da fala na repetição rápida de sílabas associaram-se à memória episódica, à função executiva e à memória de trabalho, inclusive no comprometimento cognitivo subjetivo, com potencial para triagem de baixo custo.
9	Efeitos diferenciais do envelhecimento, da patologia de Alzheimer e do APOE4 na conectividade funcional longitudinal e na memória episódica em idosos	Fischer et al. (2025a)	Em dois anos, houve redução progressiva da conectividade e da eficiência das redes de memória (lobo temporal medial e córtex posteromedial), associada a pior desempenho longitudinal; maior patologia e APOE4 associaram-se à hiperconectividade entre hipocampo e precuneus.
10	A patologia da proteína Aβ solúvel prevê a neurodegeneração e o declínio cognitivo independentemente da proteína tau fosforilada (p-tau) no estágio inicial do Alzheimer: evidências em duas coortes independentes	Cacciaglia et al. (2025)	Os níveis basais de Aβ no líquor predisseram a atrofia do lobo temporal medial e o declínio da memória episódica, independentemente da p-tau, em duas coortes pré-clínicas.
11	A variante Val66Met do BDNF modera o declínio da memória episódica e o	Thomson et al. (2024)	Portadores do alelo Met66 apresentaram declínio mais rápido da memória episódica e maior

Nº	Título	Autor e ano	Resultados
	aumento do biomarcador tau na fase inicial da doença de Alzheimer esporádica		aumento de tau total e fosforilada ao longo de cerca de 2,8 anos, com alterações semelhantes de beta-amiloide.
12	Aprendizagem associativa visual para detectar déficits precoces de memória episódica e distinguir a doença de Alzheimer de outros tipos de demência	Dubbelman et al. (2024)	O Teste de Associação Visual (n = 3.599) diferenciou a demência por Alzheimer de outras demências; o pior desempenho associou-se a maior atrofia do lobo temporal medial e à positividade para amiloide.
13	Estimativa do comprometimento da memória episódica pré-sintomática usando testes simples de movimento das mãos: um estudo transversal com uma grande amostra de idosos	Wang et al. (2024)	Testes online de digitação (n = 1.169) predisseram o desempenho da memória episódica em idosos assintomáticos, mesmo após controle de variáveis demográficas e de humor, sugerindo alterações motoras pré-sintomáticas.
14	Métricas semânticas em nível de item relacionam-se ao declínio futuro da memória, além dos testes cognitivos existentes, em idosos sem demência	Vonk et al. (2023)	Métricas semânticas de item da fluência verbal (n = 583; até 11 anos) associaram-se ao declínio da memória episódica além dos testes neuropsicológicos tradicionais; a pontuação total de fluência não.
15	Um estudo longitudinal da memória autobiográfica episódica e semântica em pacientes com comprometimento cognitivo leve amnéstico e doença de Alzheimer	Meléndez et al. (2021)	Deterioração longitudinal significativa da memória autobiográfica episódica e semântica em 18 meses no comprometimento cognitivo leve amnéstico e na doença de Alzheimer; a memória episódica já estava comprometida na avaliação inicial.
16	Generalização da função cerebral relacionada à memória em mulheres idosas assintomáticas com histórico familiar de doença de Alzheimer de início tardio: resultados da coorte PREVENT-AD	Rabipour et al. (2021)	Diferenças entre os sexos nos padrões de ativação cerebral na codificação e na recuperação da memória episódica, com maior generalização nas mulheres assintomáticas com histórico familiar de Alzheimer.
17	Fatores preditivos de alterações na memória episódica em idosos com declínio cognitivo subjetivo: um estudo observacional longitudinal	Ahn et al. (2021)	Em 1.401 idosos acompanhados por cerca de 4,1 anos, o tabagismo atual associou-se a menores escores de memória episódica e os sintomas depressivos, a declínio progressivo do desempenho.
18	Impacto da apatia e da depressão no declínio cognitivo: especificidades neuropsicológicas em doenças neurodegenerativas	Oliveri et al. (2026)	A apatia correlacionou-se negativamente com memória de trabalho, linguagem e funcionamento frontal e predisse prejuízo na iniciativa linguística independentemente da depressão; os autores sugerem participação de disfunção dopaminérgica.

Fonte: Elaboração própria (2026).

3 RESULTADOS

Foram incluídos 18 estudos, publicados entre 2021 e 2026, com predomínio dos últimos três anos. Quanto ao delineamento, 9 eram longitudinais ou de coorte (incluindo a intervenção comportamental de Blackman *et al.*), 8 transversais e 1 experimental em modelo animal. As amostras variaram de pequenas amostras clínicas a grandes coortes, como as de Dubbelman *et al.* (2024; n = 3.599), Ahn *et al.* (2021; n = 1.401) e Wang *et al.* (2024; n = 1.169). Foram empregados ressonância magnética funcional e estrutural, PET de amiloide e tau, biomarcadores no líquor, testes neuropsicológicos, avaliação da fala e da função motora e um modelo murino transgênico. A Tabela 1 caracteriza os estudos, e os achados foram organizados em seis eixos temáticos,

alinhados aos objetivos específicos e priorizando, conforme o predomínio da evidência, a memória episódica (Tabela 2).

3.1 Neurodegeneração, conectividade funcional e biomarcadores associados à memória episódica

Este eixo concentrou o maior número de estudos (n = 8). Kim *et al.* (2026) e Fischer *et al.* (2025a, 2025b) mostraram redução progressiva da conectividade funcional – subcortical e entre o lobo temporal medial (LTM) e o córtex posteromedial (CPM) – associada a pior desempenho da memória episódica, com variações conforme o alelo APOE4 e a carga de amiloide e tau. Callow *et al.* (2025) relacionaram alterações microestruturais do hipocampo à maior carga de tau e ao pior desempenho da memória episódica, e Cacciaglia *et al.* (2025), os níveis basais de Aβ no líquor à atrofia do LTM e ao declínio dessa memória, independentemente da p-tau; Thomson *et al.* (2024) identificaram a variante Val66Met do BDNF como fator de vulnerabilidade, com declínio mais rápido e maior elevação de tau. Em fases pré-clínicas, Jiang *et al.* (2025) observaram alterações estruturais compensadas por maior conectividade entre redes, e Rabipour *et al.* (2021), diferenças entre os sexos nos padrões de ativação cerebral durante a codificação e a recuperação.

3.2 Marcadores comportamentais, motores e cognitivos de comprometimento precoce da memória episódica

Cinco estudos avaliaram marcadores indiretos e de baixo custo. Wang *et al.* (2024), Giffard *et al.* (2025) e Vonk *et al.* (2023) mostraram que o desempenho motor manual, as características acústicas da fala e as métricas semânticas da fluência verbal associaram-se ao desempenho atual ou futuro da memória episódica; Dubbelman *et al.* (2024) demonstraram que o Teste de Associação Visual diferenciou a demência por Alzheimer de outras demências. Liampas *et al.* (2025) associaram sinais motores à menor velocidade de processamento e à disfunção executiva, mas não à memória episódica.

3.3 Fatores de risco modificáveis e intervenções relacionadas à memória episódica

Ahn *et al.* (2021) verificaram que o tabagismo atual associou-se a menores escores de memória episódica e que os sintomas depressivos associaram-se a declínio progressivo do desempenho. Blackman *et al.* (2025) observaram aumento da precisão do reconhecimento de palavras após a recordação autobiográfica noturna, sem evidência de mediação pelo sono.

3.4 Progressão dos sistemas de memória episódica e semântica

Meléndez *et al.* (2021) identificaram, em 18 meses, deterioração significativa das memórias autobiográficas episódica e semântica no comprometimento cognitivo leve amnéstico e na Doença de Alzheimer, com a memória episódica já comprometida desde a avaliação inicial e a semântica em declínio progressivo.

3.5 Apatia e sua relação com a disfunção da neurotransmissão

Oliveri *et al.* (2026), em pacientes com demência vascular, doença de Parkinson e comprometimento cognitivo leve associado à Doença de Alzheimer, observaram que a apatia associou-se negativamente à memória de trabalho, à linguagem e ao funcionamento frontal e predisse prejuízo na iniciativa linguística, mesmo após o controle dos sintomas depressivos, que se associaram de forma independente à redução da autonomia funcional. Os autores destacam a possível participação de disfunções dopaminérgicas na fisiopatologia da apatia.

3.6 Alterações na neurotransmissão e disfunção sináptica na Doença de Alzheimer

Poucos estudos abordaram diretamente a neurotransmissão. Guglielmo *et al.* (2025), em modelo murino (APPJ20), demonstraram disfunção sináptica precoce no córtex entorrinal lateral, associada à dificuldade de recuperação da memória episódica, seguida de comprometimento da função sináptica hipocampal; a reativação quimiogenética de neurônios da aprendizagem restaurou o desempenho, indicando que a informação permanece codificada, mas torna-se inacessível. A evidência sobre o sistema dopaminérgico foi indireta (Oliveri *et al.*, 2026, seção 3.5), e nenhum estudo incluído abordou diretamente o sistema colinérgico.

Tabela 2. Síntese dos estudos incluídos por eixo temático

Eixo temático	Estudos (autor, ano)	Nº de estudos
Neurodegeneração, conectividade e biomarcadores	Kim et al. (2026); Fischer et al. (2025a; 2025b); Callow et al. (2025); Cacciaglia et al. (2025); Thomson et al. (2024); Jiang et al. (2025); Rabipour et al. (2021)	8
Marcadores comportamentais, motores e cognitivos	Liampas et al. (2025); Wang et al. (2024); Giffard et al. (2025); Dubbelman et al. (2024); Vonk et al. (2023)	5
Fatores de risco modificáveis e intervenções	Ahn et al. (2021); Blackman et al. (2025)	2
Progressão dos sistemas de memória	Meléndez et al. (2021)	1
Apatia e neurotransmissão	Oliveri et al. (2026)*	1
Neurotransmissão e disfunção sináptica	Guglielmo et al. (2025); Oliveri et al. (2026)*	2

Fonte: Elaboração própria (2026).

Nota: Oliveri et al. (2026) aparece em dois eixos por abordar tanto a hipótese dopaminérgica da apatia quanto seus correlatos cognitivos frontais.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa buscou responder à pergunta norteadora sobre a relação entre as alterações na neurotransmissão e o comprometimento da memória episódica e a apatia na Doença de Alzheimer. Os 18 estudos incluídos permitiram um panorama predominantemente estrutural, funcional e comportamental. O que as publicações efetivamente demonstraram foi a associação do comprometimento da memória episódica com a disfunção sináptica (em modelo animal), a conectividade funcional, a patologia amiloide e tau e a vulnerabilidade neurotrófica. A participação específica dos neurotransmissores nesses processos decorre da fundamentação teórica apresentada na introdução e foi tratada aqui como hipótese interpretativa, e não como achado empírico.

Diferentemente da literatura clássica, que aponta o sistema colinérgico como um dos mais precoce e intensamente comprometidos (CHEN *et al.*, 2022; NASCIMENTO, 2022) e o serotoninérgico como importante modulador cognitivo (CHAKRABORTY *et al.*, 2019), nenhum estudo incluído abordou diretamente alterações colinérgicas ou serotoninérgicas, e a evidência dopaminérgica limitou-se à hipótese discutida por Oliveri *et al.* (2026) no contexto da apatia. Essa lacuna provavelmente reflete a estratégia de busca – sobretudo o recorte dos últimos cinco anos, que pode ter excluído estudos anteriores sobre a hipótese colinérgica – e não a irrelevância desses sistemas. Assim, o objetivo de caracterizar as alterações nos três sistemas foi atendido apenas parcialmente.

Embora a maioria dos estudos não tenha mensurado neurotransmissores, seus achados são compatíveis com o modelo descrito na introdução, segundo o qual a consolidação da memória episódica depende da integração entre córtex entorrinal, hipocampo e córtex parahipocampal, sustentada pela ação conjunta de acetilcolina, glutamato e dopamina (DANIELI *et al.*, 2023). A redução da conectividade observada por Kim *et al.* (2026) e Fischer *et al.* (2025a, 2025b) pode ser interpretada como expressão, em nível de rede, da disfunção sináptica e neuroquímica postulada; a hiperconectividade descrita por Jiang *et al.* (2025) e a maior generalização da ativação em mulheres assintomáticas (RABIPOUR *et al.*, 2021) sugerem capacidade compensatória dos circuitos de memória nas fases iniciais. Trata-se, porém, de inferência, pois nenhum desses estudos avaliou a neurotransmissão. A evidência mais direta provém de Guglielmo *et al.* (2025): a recuperação do desempenho por reativação quimiogenética

indica que a informação permanece codificada e se torna inacessível por alterações funcionais da transmissão sináptica, e não necessariamente por perda estrutural irreversível, o que sugere potencial terapêutico de intervenções sobre a neurotransmissão em fases iniciais, embora o achado se restrinja a modelo murino e exija cautela na extrapolação para humanos. Os biomarcadores (CALLOW *et al.*, 2025; CACCIAGLIA *et al.*, 2025; THOMSON *et al.*, 2024) reforçam o papel central da patologia amiloide e tau, com influência de fatores genéticos e neurotróficos, como a variante Val66Met do BDNF, sobre a vulnerabilidade sináptica.

Os marcadores motores, de fala e linguísticos (WANG *et al.*, 2024; GIFFARD *et al.*, 2025; DUBBELMAN *et al.*, 2024; VONK *et al.*, 2023) indicam que o impacto da neurodegeneração sobre a memória episódica se manifesta precocemente em domínios aparentemente distantes da cognição, o que sustenta o desenvolvimento de instrumentos de rastreio de baixo custo, ainda que esses estudos sejam em grande parte transversais e realizados em populações sem demência; a ausência de associação entre sinais motores e memória episódica em Liampas *et al.* (2025) mostra que nem todo marcador motor se relaciona a esse domínio. Ahn *et al.* (2021) e Blackman *et al.* (2025) indicam que esse impacto não é inteiramente determinístico: fatores modificáveis, como tabagismo e sintomas depressivos, podem acelerar o declínio, enquanto intervenções comportamentais simples podem atenuar o comprometimento mnemônico, ao menos temporariamente. Esses resultados são coerentes com o achado de Meléndez *et al.* (2021) de que a memória episódica é frequentemente o domínio mnemônico mais precocemente afetado, o que justifica rastreios e intervenções direcionados a essa função.

A relação entre a disfunção da neurotransmissão e a apatia apoiou-se em um único estudo (OLIVERI *et al.*, 2026), o que limita a robustez das conclusões. Seus achados – associação da apatia a alterações cognitivas frontais, independentemente dos sintomas depressivos – são consistentes com a concepção da apatia como síndrome neuropsiquiátrica distinta, ligada à disfunção de circuitos fronto-subcorticais (MARIN, 1991; TEIXEIRA-JR.; CARAMELLI, 2006), e a hipótese dopaminérgica dos autores dialoga com o comprometimento das vias mesolímbica e mesocortical descrito na literatura (COSTELLO *et al.*, 2020, 2024; MIRALDO, 2017). Contudo, o estudo é transversal, não mensurou parâmetros dopaminérgicos e incluiu pacientes com demência vascular e doença de Parkinson, condições em que a disfunção dopaminérgica tem etiologias distintas, o que limita a extrapolação para a Doença de Alzheimer. São necessários estudos com medidas neuroquímicas diretas, incluindo os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico (MEHAK *et al.*, 2023; THELERITIS *et al.*, 2014).

Algumas limitações desta revisão devem ser consideradas. A busca restringiu-se a uma única base de dados (BVS), o que pode ter excluído estudos indexados em PubMed, Scopus ou Web of Science. O recorte dos últimos cinco anos provavelmente excluiu estudos fundamentais sobre a hipótese colinérgica e outros marcos da neuroquímica da doença. A predominância de estudos de neuroimagem e biomarcadores pode refletir a produção indexada nos termos de busca utilizados, e não o estado geral do conhecimento sobre a neurotransmissão. A heterogeneidade de delineamentos, populações e desfechos inviabilizou a meta-análise, adotando-se a síntese narrativa. Por fim, o eixo da apatia apoiou-se em um único estudo, o que exige cautela na generalização.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa investigou a relação entre as alterações na neurotransmissão cerebral e o comprometimento da memória episódica e a apatia na Doença de Alzheimer. Nos 18 estudos analisados, a disfunção sináptica, a patologia amiloide e tau, a desorganização da conectividade funcional entre o lobo temporal medial e regiões corticais associadas e a vulnerabilidade neurotrófica mostraram-se associadas ao comprometimento progressivo dos circuitos da memória episódica, mesmo antes da manifestação clínica da demência. Esse comprometimento também se expressa em marcadores motores e linguísticos, que podem subsidiar instrumentos de rastreio simples e de baixo custo, e pode ser modulado por fatores de risco modificáveis e intervenções comportamentais.

Quanto à apatia, os resultados indicam, de forma preliminar e com base em evidência limitada, uma possível base neurobiológica compartilhada com o comprometimento cognitivo frontal, potencialmente relacionada à disfunção dopaminérgica e distinta de uma manifestação secundária aos sintomas depressivos. O número reduzido de estudos sobre essa relação na Doença de Alzheimer limita a solidez dessa conclusão.

Os resultados não permitiram caracterizar de forma suficiente os sistemas colinérgico, serotoninérgico e dopaminérgico, pois a literatura recuperada concentrou-se em neuroimagem, biomarcadores e conectividade funcional, com poucas investigações neuroquímicas diretas. Essa escassez está em consonância com as dificuldades de estudar a neurotransmissão diretamente em humanos: a avaliação *in vivo* depende de traçadores de PET que ainda enfrentam limitações de seletividade, cinética, metabolização e densidade dos alvos, com poucos dados clínicos, e que, no caso dos marcados com carbono-11, exigem centros com cíclotron

próprio. Além disso, a consolidação dos biomarcadores de amiloide e tau como base do diagnóstico e da pesquisa, aliada ao efeito limitado dos fármacos que atuam sobre os sistemas colinérgico e glutamatérgico, pode ter deslocado o interesse para outros alvos. Soma-se a isso a própria estratégia de busca (recorte de cinco anos, base única e escolha dos descritores), que pode ter excluído estudos neuroquímicos anteriores. Assim, a lacuna observada reflete tanto os parâmetros desta revisão quanto as dificuldades metodológicas do campo, e não indica que o tema seja irrelevante.

Conclui-se que, nos limites da estratégia adotada, foram identificadas associações entre alterações sinápticas, conectividade funcional, neurodegeneração e comprometimento da memória episódica, mas não evidências diretas suficientes para caracterizar a contribuição individual dos sistemas colinérgico, dopaminérgico e serotoninérgico, especialmente na apatia. Compreender melhor essa relação, por meio de estudos neuroquímicos primários que integrem os três sistemas, pode favorecer estratégias diagnósticas mais precoces e intervenções terapêuticas direcionadas, com potencial impacto na progressão cognitiva e na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS

AHN, S.; MATHIASON, M. A.; LINDQUIST, R.; YU, F. Factors predicting episodic memory changes in older adults with subjective cognitive decline: a longitudinal observational study. Geriatric Nursing, v. 42, n. 1, p. 268-275, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.08.016. Acesso em: 8 nov. 2026.

AKYUZ, E.; ARULSAMY, A.; ASLAN, F. S.; SARISÖZEN, B.; GUNEY, B.; HEKIMOGLU, A.; YILMAZ, B. N.; RETINASAMY, T.; SHAIKH, M. F. An expanded narrative review of neurotransmitters on Alzheimer's disease: the role of therapeutic interventions on neurotransmission. Molecular Neurobiology, v. 62, n. 2, p. 1631–1674, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s12035-024-04333-y. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11772559/. Acesso em: 9 mai. 2026.

BLACKMAN, J.; GABB, V.; WOODSTOKE, D.; MORRISON, H.; TAYLOR, M.; TURNER, N.; LI, H.; BISWAS, B.; HESLEGRAVE, A.; WHONE, A.; MICKES, L.; COULTHARD, E. A new behavioural intervention to enhance memory in older people – evening autobiographical recall. Neuropsychologia, v. 216, p. 109191, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2025.109191. Acesso em: 8 nov. 2026.

CACCIAGLIA, R.; FALCÓN, C.; SÁNCHEZ BENAVIDES, G.; BRUGULAT-SERRAT, A.; MILÀ ALOMÀ, M.; SUÁREZ CALVET, M.; MOLINUEVO, J. L.; FAURIA, K.; MINGUILLÓN, C.; KOLLMORGEN, G.; QUIJANO-RUBIO, C.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; LORENZINI, L.; WINK, A. M.; INGALA, S.; BARKHOF, F.; RITCHIE, C. W.; GISPERT, J. D.; ALFA STUDY. Soluble Aβ pathology predicts

neurodegeneration and cognitive decline independently on p-tau in the earliest Alzheimer's continuum: evidence across two independent cohorts. Alzheimer's & Dementia, v. 21, n. 2, p. e14415, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/alz.14415. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11848178. Acesso em: 8 nov. 2026.

CALLOW, D. D.; RANI, N.; ALM, K. H.; PETTIGREW, C.; SOLDAN, A.; MILLER, M. I.; ALBERT, M. S. S.; BAKKER, A.; SHEIKHBAHAEI, S. Tau PET burden is associated with hippocampal microstructure and episodic memory in older adults with amyloid burden. 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/alz70856_097805. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12735619/. Acesso em: 8 nov. 2026.

CHAKRABORTY, S. et al. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, v. 704, p. 36-44, 2019. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.050. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946928/

CHEN, Z. R.; HUANG, J. B.; YANG, S. L.; HONG, F. F. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. Molecules, v. 27, n. 6, p. 1816, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27061816. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8949236/. Acesso em: 9 mai. 2026.

COSTELLO, H.; HUSAIN, M.; ROISER, J. P. Apathy and motivation: biological basis and drug treatment. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, v. 64, p. 313–338, 2024. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022423-014645. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37585659/. Acesso em: 9 mai. 2026.

DANIELI, K.; GUYON, A.; BETHUS, I. Episodic memory formation: a review of complex hippocampus input pathways. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 126, p. 110757, 2023.

DUBBELMAN, M. A.; TOMASSEN, J.; VAN DER LANDEN, S. M.; BAKKER, E.; KAMPS, S.; VAN UNNIK, A. A. J. M.; VAN DE GLIND, M.-C. A. B. J.; VAN DER VLIES, A. E.; KOENE, T.; LEEUWIS, A. E.; BARKHOF, F.; VAN HARTEN, A. C.; TEUNISSEN, C. E.; VAN DE GIESSEN, E.; LEMSTRA, A. W.; PIJNENBURG, Y. A. L.; PONDS, R. W. H.; SIKKES, S. A. M. Visual associative learning to detect early episodic memory deficits and distinguish Alzheimer's disease from other types of dementia. Journal of the International Neuropsychological Society, v. 30, n. 6, p. 584-593, 2024. DOI: https://doi.org/10.1017/S1355617724000079. Acesso em: 8 nov. 2026.

FISCHER, L.; ADAMS, J. N.; MOLLOY, E. N.; TREMBLAY-MERCIER, J.; REMZ, J.; PICHET BINETTE, A.; RAJAH, M. N.; VILLENEUVE, S.; MAASS, A. Longitudinal functional connectivity during rest and task is differentially related to Alzheimer's pathology and episodic memory in older adults. Scientific Reports, v. 15, n. 1, p. 38499, 2025b. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-21596-0. Acesso em: 8 nov. 2026.

FISCHER, L.; ADAMS, J. N.; MOLLOY, E. N.; VOCKERT, N.; TREMBLAY-MERCIER, J.; REMZ, J.; PICHET BINETTE, A.; VILLENEUVE, S.; MAASS, A. Differential effects of aging, Alzheimer's pathology, and APOE4 on longitudinal functional connectivity and episodic memory in older adults. Alzheimer's Research & Therapy, v. 17, n. 1, p. 91, 2025a. DOI:

https://doi.org/10.1186/s13195-025-01742-6. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12023467. Acesso em: 8 nov. 2026.

GIFFARD, J.; LI, R.; ROCCATI, E.; VOGEL, A. P.; BINDOFF, A. D.; GOLDBERG, L. R.; BAI, Q.; ALTY, J. Rapid repetitive syllable sounds associate with episodic memory, executive function, and working memory in cognitively healthy and subjectively impaired older adults. GeroScience, v. 47, n. 6, p. 6683-6698, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s11357-025-01739-x. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12638598/. Acesso em: 8 nov. 2026.

GUGLIELMO, S.; DI NARDO, N.; SCANTAMBURLO, M.; MAINARDI, M.; VAN DEN OEVER, M. C.; ORIGLIA, N. Chemogenetic manipulation of learning-tagged neurons is sufficient to rescue progressive memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 21, n. 11, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/alz.70953. Acesso em: 8 nov. 2026.

JIANG, L.; ZHAO, S.; LI, T.; LIU, J.; ZHANG, J.; ZHANG, Z.; LI, X. Cognitive reserve in subjective cognitive decline with worry: DMN–VN connectivity supports episodic memory under structural vulnerability. BMC Geriatrics, v. 25, p. 452, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s12877-025-06072-8. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12220014. Acesso em: 8 nov. 2026.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. (org.). Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

KIM, S.; OH, S.; PARK, H.; PARK, B.-y. Longitudinal changes in subcortical functional connectivity during Alzheimer's disease progression. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, v. 13, n. 2, p. 100463, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100463. Acesso em: 8 nov. 2026.

KOSTIC, V.; RODRIGUES, F. de A. A. Neurotransmissores relacionados a doenças e transtornos mentais. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, v. 7, n. 5, p. 2872–2885, 2023. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.7924.

LIAMPAS, I.; SIOKAS, V.; MAROGIANNI, C.; TSIKA, A.; DASTAMANI, M.; STAMATI, P.; DARDIOTIS, E. Associations between cognitive performance and motor signs in older adults with Alzheimer's dementia. Medicina, v. 61, n. 12, p. 2116, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina61122116. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12734484/. Acesso em: 8 nov. 2026.

MARIN, R. S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, v. 3, n. 3, p. 243–254, 1991. DOI: https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1821241/. Acesso em: 10 mai. 2026.

MEHAK, S. F.; SHIVAKUMAR, A. B.; SARAF, V.; JOHANSSON, M.; GANGADHARAN, G. Apathy in Alzheimer's disease: a neurocircuitry based perspective. Ageing Research Reviews, v. 87, p. 101891, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101891. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871779/. Acesso em: 10 mai. 2026.

MELÉNDEZ, J. C.; PITARQUE, A.; DELHOM, I.; REAL, E.; ABELLA, M.; SATORRES, E. A longitudinal study of episodic and semantic autobiographical memory in aMCI and Alzheimer's disease patients. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 18, n. 13, p. 6849, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph18136849. Acesso em: 8 nov. 2026.

MIRALDO, Marjorie Câmara. Estudo comparativo dos níveis de neurotransmissores no líquor de pacientes com demência com corpúsculos de Lewy, demência da doença de Alzheimer e indivíduos controles. 2017. Dissertação (Mestrado em Neurologia/Neurociências) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/server/api/core/bitstreams/b8da343c-06fd-4481-bc71-6c5b86836717/content. Acesso em: 10 maio 2026.

OLIVERI, S.; GASTALDO, F.; MAIORANA, N. V.; GUIDETTI, M.; BOCCI, T.; ROSCI, C.; MARCEGLIA, S.; PRIORI, A. Apathy and depression impact on cognitive decline: neuropsychological specificities across neurodegenerative diseases. Archives of Clinical Neuropsychology, v. 41, n. 1, acaf121, 2026. DOI: https://doi.org/10.1093/arclin/acaf121. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12857229/. Acesso em: 8 nov. 2026.

RABIPOUR, S.; RAJAGOPAL, S.; PASVANIS, S.; RAJAH, M. N. Generalization of memory-related brain function in asymptomatic older women with a family history of late-onset Alzheimer's disease: results from the PREVENT-AD cohort. Neurobiology of Aging, v. 104, p. 42-56, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.009. Acesso em: 8 nov. 2026.

THELERITIS, C.; POLITIS, A.; SIARKOS, K.; LYKETSOS, C. G. A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics, v. 26, n. 2, p. 195–207, 2014. DOI: https://doi.org/10.1017/S1041610213001725. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4086515/. Acesso em: 10 mai. 2026.

THOMSON, D.; ROSENICH, E.; MARUFF, P.; LIM, Y. Y.; ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI). BDNF Val66Met moderates episodic memory decline and tau biomarker increases in early sporadic Alzheimer's disease. Archives of Clinical Neuropsychology, v. 39, n. 6, p. 683-691, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/arclin/acae014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11345111. Acesso em: 8 nov. 2026.

VONK, J. M. J.; GEERLINGS, M. I.; AVILA-RIEGER, J. F.; QIAN, C. L.; SCHUPF, N.; MAYEUX, R.; BRICKMAN, A. M.; MANLY, J. J. Semantic item-level metrics relate to future memory decline beyond existing cognitive tests in older adults without dementia. Psychology and Aging, v. 38, n. 5, p. 443-454, 2023. DOI: https://doi.org/10.1037/pag0000747. Acesso em: 8 nov. 2026.

WANG, X.; ST GEORGE, R. J.; BINDOFF, A. D.; NOYCE, A. J.; LAWLER, K.; ROCCATI, E.; BARTLETT, L.; TRAN, S. N.; VICKERS, J. C.; BAI, Q.; ALTY, J. Estimating presymptomatic episodic memory impairment using simple hand movement tests: a cross-sectional study of a large sample of older adults. Alzheimer's & Dementia, v. 20, n. 1, p. 173-182, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/alz.13401. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10916999/. Acesso em: 8 nov. 2026.

YARNS, B. C.; HOLIDAY, K. A.; CARLSON, D. M.; COSGROVE, C. K.; MELROSE, R. J. Pathophysiology of Alzheimer's disease. Psychiatric Clinics of North America, v. 45, n. 4, p. 663-676, 2022.