



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

RONIS DE SOUZA SILVA

**MARCADORES BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS UTILIZADOS NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

CUITÉ – PB
2024

RONIS DE SOUZA SILVA

**MARCADORES BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS UTILIZADOS NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do
Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal
de Campina Grande – *Campus* Cuité, como requisito
obrigatório para a conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Wylly Araújo de Oliveira.

CUITÉ-PB

2024

S586m Silva, Ronis de Souza.

Marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. / Ronis de Souza Silva. - Cuité, 2024.
55 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

"Orientação: Prof. Dra. Wylly Araújo de Oliveira".

Referências.

1. Doença de Alzheimer. 2. Proteína tau. 3. Beta-amiloide. 4. Doença de Alzheimer - diagnóstico clínico. 5. Doença de Alzheimer – marcadores bioquímicos plasmáticos. 6. Centro de Educação e Saúde. I. Oliveira, Wylly Araújo de. II. Título.

CDU 616-053.9(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

Ronis de Souza Silva

**MARCADORES BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO
DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como
parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 23/09/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Wyly Araújo de Oliveira
Orientador

Prof. Juliano Carlo Rufino de Freitas
Membro titular

Prof. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon
Membro titular



Documento assinado eletronicamente por **WYLLY ARAUJO DE OLIVEIRA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 01/10/2024, às 11:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS MARCIO MOURA PONCE DE LEON, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/10/2024, às 12:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 07/10/2024, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **4846909** e o código CRC **2B10B07B**.

Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos e a minha tia, pelo incentivo e apoio na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, cuja presença constante em minha vida me deu força e orientação para chegar até aqui.

Aos meus pais, Maria Goreth de Souza Silva e Antônio Roberto da Silva, aos meus irmãos, Roberta de Sousa Silva, Robério de Souza Silva, Danilo de Souza Silva e Danielly de Souza Silva e a minha tia, Maria Vanuza de Souza, por todo apoio constante e encorajamento, por sempre estarem ao meu lado, oferecendo suporte e compreensão, e por suas palavras de incentivo e carinho ao longo dessa jornada. Sem vocês, este trabalho não teria sido possível.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wyly Araújo de Oliveira por toda paciência, cuidado, atenção ao desenvolvimento deste trabalho.

As amizades construídas na UFCG, as quais tornaram essa jornada acadêmica mais fácil e leve, em especial a José Bruno Dantas; Jaísia Lima; Edenilton Alves, Misael Melo e Juscidelly Barbosa que em algum momento durante essa jornada me apoiaram, ajudaram e/ou estavam presentes em momentos importantes, colaborando para a minha permanência na universidade.

A todos os professores do curso por toda dedicação atribuída a nós, como discentes, em especial os professores Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas e Dr. Toshiyuki Nagashima Junior pelas orientações em atividades extracurriculares e/ou apoio emocional/motivacional, contribuindo para a ampliação da minha visão acadêmica e humana.

No mais, agradeço ao professor Dr. Carlos Marcio Moura Ponce de Leon, por aceitar o convite de compor a banca avaliadora e contribuições para este trabalho.

“É preciso começar a perder a memória, mesmo que a das pequenas coisas, para percebermos que é a memória que faz nossa vida. Vida sem memória não é vida [...] Nossa memória é nossa coerência, nossa razão, nosso sentimento, até mesmo nossa ação. Sem ela, somos nada”.

(Oliver Sacks)

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma neuropatologia cognitiva frequente na população idosa, caracterizada pela perda de memória, confusão e dificuldades na realização de tarefas. Essa doença não possui cura e os métodos tradicionais de diagnóstico não fornecem um diagnóstico precoce, devido serem altamente invasivos, caros e precisarem de um tempo longo para interpretação e emissão do resultado. No entanto, o diagnóstico por marcadores bioquímicos plasmáticos surgiu como uma opção de diagnóstico precoce, devido ao seu baixo custo, agilidade e confiabilidade quando comparado aos diagnósticos clássicos. Desse modo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica integrativa da literatura científica sobre marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da doença de Alzheimer. A busca de material foi realizada nas bases de dados PubMed e Periódico CAPES, utilizando os descritores “*Alzheimer disease*”, “*Laboratory test*”, “*plasma biomarker*”, “*clinical diagnostic*”, “*Tau proteins*” e “*Amyloid beta*” e refinando os artigos entre os meses de janeiro de 2020 á julho de 2024. Foram encontrados um total de 135 artigos, sendo 24 incluídos neste estudo. Com base nos principais resultados encontrados, os marcadores bioquímicos plasmáticos que podem auxiliar no diagnóstico da doença de Alzheimer, tanto em combinação quanto isolados, são a proteína tau fosforilada 181 (p-tau181), a proteína tau fosforilada 217 (p-tau217), a proteína tau fosforilada 231 (p-tau231), a proteína glial fibrilar ácida (*Glial fibrillary acidic protein* - GFAP) e o peptídeo beta-amiloide (A β) devido apresentaram bons índices de sensibilidade e especificidade. Em contrapartida, constatou-se que a tau total e a cadeia leve de neurofilamentos não apresentaram bons resultados de sensibilidade e especificidade respectivamente, por isso recomenda-se utilizá-las apenas em conjunto. Vale salientar, que esses marcadores apresentaram uma boa capacidade preditiva em relação à doença de Alzheimer, porém o desenvolvimento de metodologia analítica mais robusta e qualificada faz-se necessário, para quantificar estes marcadores de maneira inequívoca, ágil e reproduzível.

Palavras-chave: Proteína tau; Beta-amiloide; Diagnóstico Clínico.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a common cognitive neuropathology in the elderly population, characterized by memory loss, confusion and difficulty in performing tasks. This disease has no cure and traditional diagnostic methods do not provide an early diagnosis, as they are highly invasive, expensive and require a long time for interpretation and issuance of the result. However, diagnosis by plasma biochemical markers has emerged as an option for early diagnosis, due to its low cost, agility and reliability when compared to classical diagnoses. Thus, the objective of this study was to conduct an integrative bibliographic review of the scientific literature on plasma biochemical markers used in the diagnosis of Alzheimer's disease. The search for material was carried out in the PubMed and Periódico CAPES databases, using the descriptors "Alzheimer disease", "Laboratory test", "plasma biomarker", "clinical diagnostic", "Tau proteins" and "Amyloid beta" and refining the articles between the months of January 2020 to July 2024. A total of 135 articles were found, 24 of which were included in this study. Based on the main results found, the plasma biochemical markers that can aid in the diagnosis of Alzheimer's disease, both in combination and isolated, are phosphorylated tau protein 181 (p-tau181), phosphorylated tau protein 217 (p-tau217), phosphorylated tau protein 231 (p-tau231), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and beta-amyloid peptide (A β) due to their good sensitivity and specificity rates. On the other hand, it was found that total tau and neurofilament light chain did not present good sensitivity and specificity results, respectively, so it is recommended to use them only together. It is worth noting that these markers showed a good predictive capacity in relation to Alzheimer's disease, but the development of a more robust and qualified analytical methodology is necessary to quantify these markers in an unequivocal, agile and reproducible manner.

Keywords: Tau protein; Beta-amyloid; Clinical Diagnosis.

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A β	Beta-amiloide
A β 40	Isoforma 40 do peptídeo β -amiloide
A β 42	Isoforma 42 do peptídeo β -amiloide
ADNI	Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer
AICD	Domínio intracelular amiloide
APOE	Apolipoproteína E
BACE1	Enzima β -secretase
BFCS	Sistema colinérgico basal do prosencéfalo
CCL	Comprometimento cognitivo leve
C99	Fragmento C-terminal residual de membrana curta da proteína precursora do amiloide
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com corpos de Lewy
DF	Declínio Cognitivo subjetivo
DP	Doença de Parkinson
DV	Demência Vascular
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EUA	Estados Unidos da América
GFAP	Proteína glial fibrilar ácida
I-ChE	Inibidores da colinesterase
IP-MS	Espectrometria de massa de imunoprecipitação
iRS	Sensor de infravermelho imuno
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MEEM	Mini exame do estado mental
MSD	<i>Meso Scale Discovery</i>
NfL	Cadeia Leve de Neurofilamentos
NFT	Emaranhados neurofibrilares intracelulares
NTK	<i>NeuroToolKit</i>
PB	Paraíba
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PFA	Proteína precursora do amiloide
PSEN1	Presenilina 1

PSEN2	Presenilina 2
P-tau	Proteína tau fosforilada
RM	Ressonância magnética
Simoa	<i>Single molecule array</i>
TC	Tomografia computadorizada

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01 - Representação esquemática da via amiloidogênica na formação de A β 28**
- Figura 02 - Processo de busca, seleção, exclusão e inclusão de artigos..... 34**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Dados dos artigos selecionados na revisão integrativa, Cuité - PB, Brasil, 2024.....	35
Quadro 2 - Caracterização da população estudada nos estudos selecionados.....	38
Quadro 3 - Marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da DA e seus principais achados.....	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 Objetivo geral.....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
4.1 Demência.....	17
4.2 Doença de Alzheimer.....	18
4.2.1 Fatores de risco.....	19
4.2.2 Fisiopatologia.....	20
4.2.3 Sinais e Sintomas.....	21
4.2.4 Tratamento.....	22
4.3 Diagnóstico da doença do Alzheimer.....	23
4.3.1 Diagnóstico clínico.....	23
4.3.2 Diagnóstico por Neuroimagem.....	24
4.3.3 Diagnóstico assistido por marcadores bioquímicos.....	25
4.3.4 Diagnóstico patológico.....	26
4.4 Marcadores bioquímicos plasmáticos.....	26
4.4.1 Peptídeo beta-amiloide (A β).....	27
4.4.2 Proteína Tau.....	29
4.4.3 Cadeia Leve de Neurofilamentos (NfL).....	30
4.4.4 Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP).....	30
4.4.5 Metodologias analíticas.....	31
5 METODOLOGIA.....	32
5.1 Delineamento do estudo.....	32
5.2 Critérios de elegibilidade.....	32
5.3 Fontes de informação.....	33
5.4 Estratégia de busca.....	33
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), descoberta pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer (1864-1915) no início do século XX, é um distúrbio cognitivo definido por sintomas como perda de memória, confusão e dificuldades na realização de tarefas. Seu principal sintoma é a deterioração da memória, causada pela formação de emaranhados neurofibrilares nos neurônios do hipocampo, resultando em sinapses disfuncionais e comprometimento na retenção de informações. Além disso, os pacientes podem manifestar confusão espacial e temporal, bem como dificuldades no planejamento e execução de eventos (Ciurea *et al.*, 2023).

A faixa etária mais atingida é a população de pessoas idosas (acima dos 65 anos de idade). A sintomatologia raramente aparece antes dos 50 anos e é a principal causa de demência no mundo (Hueb, 2008). Segundo Zhang *et al.*, (2021) na América em 2020 5,8 milhões de pessoas viviam com a doença de Alzheimer (DA) e segundo projeções o número pode alcançar 13,8 milhões até 2050. Além disso, o número de mortes vem aumentando visto que saltou 146,2% ao comparar o ano de 2000 com o ano de 2018, sendo a 5ª maior causa de morte em pessoas idosas estadunidenses (Zhang *et al.*, 2021).

Desse modo, pesquisadores têm aumentado seu interesse e busca por novos alvos e novos agentes terapêuticos para o tratamento desta patologia. No entanto, a busca por um tratamento eficaz e sem sequelas apresenta como grande desafio o fato da doença de Alzheimer (DA) apresentar uma fisiopatologia multifatorial. Por causa disso as estratégias atuais de tratamentos atuam apenas melhorando os sintomas, e até o presente momento não existe uma cura eficaz. Portanto, a prevenção ou a redução de risco é outra alternativa que pode ser usada, visto que, cerca de 30% dos casos de DA podem ser causados por fatores de risco modificáveis, como baixa escolaridade, hipertensão, deficiência auditiva, tabagismo, obesidade, depressão, inatividade física, diabetes, e baixo contato social, contato com ar poluído e alto consumo de álcool. Nessa perspectiva, o diagnóstico desta doença se torna imprescindível (Athar; Al Balushi; Khan, 2021; Passeri *et al.*, 2022).

O diagnóstico da DA é realizado pela combinação da avaliação clínica, neurológica e dos marcadores bioquímicos presente no líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou no sangue do paciente. Os métodos clássicos para o diagnóstico desta patologia, são a análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, a tomografia por emissão de pósitrons (do inglês

Positron Emission Tomography - PET) e/ou as imagens de ressonância magnética (RM). No entanto, mesmo demonstrando elevada precisão e especificidade, esses métodos apresentam alto custo, um longo tempo para obtenção dos resultados e são invasivos, não se adequando para serem exames de rotinas (Khan; Barve; Kumar, 2020; Hardy-Sosa *et al.*, 2022; Krishna *et al.*, 2024).

Os marcadores bioquímicos plasmáticos são uma alternativa de exame de rotina, além do diagnóstico, triagem inicial e avaliação de risco para a DA, podendo também auxiliar no desenvolvimento de medicamentos para essa doença (Shekhar *et al.*, 2016). Esse método de diagnóstico apresenta como vantagens frente aos outros métodos clássicos de diagnóstico menor tempo para liberação de resultado e maior acessibilidade para população (Altuna-Azkargorta; Mendioroz-iriarte, 2021).

De acordo com Altuna-Azkargorta e Mendioroz-Iriarteos (2021, p. 705), os marcadores bioquímicos sanguíneos “devem estar associados a características específicas da doença e apresentar altos níveis de sensibilidade e especificidade para DA, e os testes devem ser repetíveis, não invasivos, simples e de baixo custo.”. Sendo que esses marcadores sanguíneos são baseados nos processos fisiopatológicos desta patologia, como na formação de placas amiloides, estresse oxidativo, metabolismo lipídico, inflamação e doença cardiovascular (Irizarry, 2004).

Nessa perspectiva, com base no exposto, torna-se necessário investigar em bases científicas os possíveis marcadores bioquímicos plasmáticos que diagnosticam a DA. Assim, o objetivo do presente estudo será investigar artigos científicos publicados em revistas, no intervalo de 2020 a 2024 com relação aos marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da doença de Alzheimer, através de uma revisão integrativa da literatura científica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar os marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da doença de Alzheimer a partir de um recorte temporal de janeiro de 2020 a julho de 2024.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento bibliográfico acerca do diagnóstico da doença de Alzheimer através dos marcadores bioquímicos plasmáticos;
- Verificar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico da doença de Alzheimer pelos marcadores bioquímicos plasmáticos.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Demência

De acordo com Montine *et al.* (2014, p. 851) “A demência é uma síndrome, uma constelação sobreposta de sinais e sintomas de cognição prejudicada causada por múltiplos transtornos, que muitas vezes podem ser difíceis de distinguir clinicamente.”, caracterizada pelo declínio da memória associado ao déficit de no mínimo uma função cognitiva (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas), que interfere no desempenho profissional ou social do paciente. Acometendo principalmente o público idoso (Caramelli; Barbosa, 2002).

O cenário mundial atual é de envelhecimento da população, devido ao aumento da expectativa de vida e a baixas taxas de mortalidade. Além disso, projeções relatam que esse público tende aumentar cada vez mais e chegue até 70 milhões em 2050 no Brasil. Proporcionalmente ao crescimento deste público, a prevalência da demência aumentará, trazendo grandes exigências sociais e econômicas para o cuidado e tratamento dos pacientes acometidos com esta síndrome (Dadalto; Cavalcante, 2021).

Os principais e mais comuns sinais e sintomas desta síndrome, são o esquecimento de coisas ou eventos recentes, perder ou extraviar coisas, perder-se ao caminhar ou dirigir, ser confuso mesmo em lugares familiares, perde a noção do tempo, dificuldades para resolver problemas ou tomar decisões, problemas para seguir conversas, problemas para encontrar palavras, dificuldades na realização de tarefas familiares, julgar mal as distâncias dos objetos visualmente e mudanças no humor e no comportamento. No entanto, cada indivíduo é afetado pela demência de uma maneira diferente, dependendo das causas subjacentes, outras condições de saúde e o funcionamento cognitivo da pessoa antes de adoecer (OMS, 2023).

Sendo que as causas mais comuns de demência são as doenças que danifiquem e/ou lesionam o cérebro direta ou indiretamente, como a DA, a doença cerebrovascular, a degeneração frontotemporal, a esclerose hipocampal, a doença do corpo de Lewy (DCL) e a doença de Parkinson (DP) (Alzheimer's Association, 2024).

Também existe a possibilidade de um indivíduo ter demência com alterações cerebrais associadas a mais de uma causa. Quando isso ocorre é chamado de demência mista. E esse tipo de demência é comum em pessoas com idade avançada (acima dos 85 anos). E até o momento, não se consegue diferenciar quais sintomas estão relacionados a qual demência, e

geralmente esse tipo de demência só é descoberta na autópsia (Alzheimer's Association, 2024).

Mas no geral a DA é a principal causa mais comum de demência no mundo, sendo responsável por cerca de 80% dos casos de demência no planeta terra (Alzheimer's Association, 2024). Apresentando índices de prevalência em indivíduos acima de 65 anos de 1,6% na África, 4% na China, 6,4% na América do Norte, 3,9% no leste Europeu e 5,4% no oeste Europeu (Qiu; de Ronchi; Fratiglioni, 2007).

4.2 Doença de Alzheimer

A DA é uma neuropatologia progressiva que age causando danos nos neurônios presentes no cérebro. Caracterizada pela perda de memória, comprometimento cognitivo e alterações de personalidade, e apresenta como as principais alterações cerebrais o acúmulo anormal das proteínas beta-amiloide (A β) e tau fosforilada (P-tau), e a degeneração dos neurônios (Alzheimer's Association, 2024).

Descoberta originalmente pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer (1864-1915) no início do século XX, quando a sua paciente, Auguste Deter do asilo psiquiátrico municipal de Frankfurt, apresentou perda de memória, desorientação, mudanças progressivas em sua personalidade, alucinações e delírios. Após a morte desta paciente, Alois Alzheimer relatou os achados clínicos e patológicos de seu cérebro, que mais tarde ficou conhecido como a DA (Cipriani *et al.*, 2011).

A DA no cenário atual pode ser diferenciada em duas formas, em DA de início tardio e em DA familiar (também chamada de DA de início precoce). A DA de início tardio é a forma mais comum desta neuropatologia, caracterizada por acometer indivíduos acima dos 60 anos, ou seja, é um advento tardio e possui um arquétipo muito complexo. Já a DA de início precoce é responsável por cerca de 6% de todos os casos de DA, sendo caracterizada pelo surgimento prematuro da doença, acometendo indivíduos antes dos 60 anos e possui uma forte relação com componente genético. No entanto, as duas formas apresentam as mesmas características patológicas (Falco *et al.*, 2016).

Essa neuropatologia também pode ser dividida em três grandes fases, DA pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e demência devido à DA. Sendo que essa última é subdividida em demência grave, moderada e leve. Na fase de DA pré-clínica as pessoas podem apresentar alterações cerebrais mensuráveis, como níveis anormais de A β ,

alterações na proteína tau no LCR e no plasma e diminuição do metabolismo da glicose, mas ainda não desenvolveram sintomas como perda de memória (Alzheimers Dement, 2024).

Na fase do CCL devido à DA, os indivíduos além de apresentar as alterações da fase anterior, podem apresentar sintomas diferentes, mas sutis, como problemas de memória, linguagem e pensamento, e esses sintomas podem não interferir na capacidade do indivíduo de realizar atividades cotidianas. Já na fase da demência devido à DA os sintomas podem interferir na capacidade de realizar as atividades do dia a dia. Essa fase é caracterizada por sintomas perceptíveis de memória, linguagem, pensamento ou comportamento, além de poder apresentar os sintomas das outras fases (Alzheimers Dement, 2024).

Atualmente a DA acomete cerca de 24 milhões de indivíduos em todo o mundo. Nos Estados Unidos os dados epidemiológicos demonstram que mais de 5,5 milhões de pessoas são acometidas com essa doença. Já no Brasil os dados epidemiológicos são preocupantes em relação a casos de internação por DA, visto que de 2010 a 2020, ocorreram 13.882 internações por esta patologia. Como consequência, houve um aumento nas despesas associadas ao cuidado da DA em ambientes hospitalares (Piovesan *et al.*, 2023)

Em relação a taxa de mortalidade desta patologia no Brasil, durante o período entre 2000 a 2019 houve 211.658 óbitos e as maiores taxas de mortalidade foram observadas no público idoso com 80 anos ou mais, do sexo feminino. As regiões Sul e Sudeste apresentaram as maiores médias da taxa de mortalidade quando comparado com as outras regiões do país (Paschalidis *et al.*, 2023). Corroborando com esses dados, o número de mortes por DA vem aumentando de forma exponencial com o passar dos anos. Visto que houve um aumento de 133,54% em comparação do ano de 2010 (10.841 mortes) com o ano de 2019 (23.150 mortes) (Matos *et al.*, 2021).

4.2.1 Fatores de risco

Os fatores de risco da DA podem ser divididos em genéticos e ambientais. Dentre os fatores genéticos, as mutações encarregadas pelas formas autossômicas dominantes da DA destacam-se. Essas mutações são relativamente raras, e na maioria das vezes de início precoce (antes dos 65 anos) e são responsáveis geralmente pela DA pré-senil. Possuem forte associação com mutações nos genes da proteína precursora do amiloide (PFA), presenilina 1 (PSEN1) ou presenilina 2 (PSEN2). Também pode esta presente em DA de início tardio, no

entanto esses casos são bastante raros, e se dá pela presença do alelo $\epsilon 4$ na apolipoproteína E (APOE) (Schilling *et al.*, 2022).

Os fatores de risco ambientais estão mais relacionados a DA de início tardio (DA senil) e na sua grande maioria são fatores de risco modificáveis, ou seja, podem ser prevenidos e/ou modificados. São exemplos a baixa escolaridade, hipertensão arterial, deficiência auditiva, tabagismo, obesidade, depressão, consumo excessivo de álcool, poluição do ar, sedentarismo, traumatismo craniano, diabetes mellitus, e baixo contato social. O envelhecimento também é um risco ambiental, sendo o principal fator de risco, no entanto é um processo normal da vida e não pode ser modificado (Passeri *et al.*, 2022; Schilling *et al.*, 2022).

4.2.2 Fisiopatologia

A DA é caracterizada histopatologicamente pela presença de depósitos fibrilares amiloidais encontrados nas paredes dos vasos sanguíneos, relacionados a uma diversidade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFT), grande perda sináptica, morte neural, ativação da glia e inflamação no parênquima cerebral (Sereniki; Vital, 2008).

Já sobre as questões fisiopatológicas desta doença, destaca-se a perda de memória, mas há também a perda da capacidade cognitiva, dificuldade de concentração, alteração da personalidade e em casos mais graves o comprometimento de funções fisiológicas involuntárias que podem levar ao óbito. Vale ressaltar também que nessa neuropatologia pode-se observar alguns indicadores bioquímicos, como o comprometimento neural, presença de aglomerados de proteínas insolúveis, excitotoxicidade glutamatérgica e hiperfosforilação da proteína tau (Von Borstel *et al.*, 2021).

No entanto, a etiologia da DA ainda não é completamente elucidada, mas há duas hipóteses principais que são propostas para a explicação da etiologia desta doença. Essas hipóteses são a hipótese da cascata amiloidal e a hipótese colinérgica, que são baseadas nas características histopatológicas e neuropatológicas de pacientes portadores de DA (Von Borstel *et al.*, 2021). De acordo com Sereniki e Vital (2008):

A hipótese da cascata amiloida, a neurodegeneração na doença de Alzheimer inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) e resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide (A β) e placas senis. De acordo com a hipótese colinérgica, a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória em modelos animais, a qual é semelhante à doença de Alzheimer. Cérebros de pacientes portadores da doença de Alzheimer mostraram degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer (Sereniki; Vital, 2008, p. 2-3).

Existe outra hipótese, a hipótese da proteína tau e NFT. Hipótese essa que supõe que a função normal da proteína tau de estabilizar os microtúbulos neuronais é prejudicada, e esses microtúbulos de neurônios doentes foram gradualmente substituídos por NFT (Sereniki; Vital, 2008).

4.2.3 Sinais e Sintomas

A DA é caracterizada molecularmente pela deposição extracelular do peptídeo A β em placas senis, surgimento de NFT, déficit colinérgico, perda neuronal extensa e alterações sinápticas no parênquima cerebral (Parihar; Hemnani, 2004).

Desse modo, essa neuropatologia pode se manifestar tanto na forma amnésica típica quanto na forma atípica. A apresentação amnésica típica é a forma mais recorrente, representando 85% dos casos de DA, caracterizada pela dificuldade predominante de memória episódica associada a lesões degenerativas de estruturas temporais mediais (Schilling *et al.*, 2022).

Já as formas atípicas são menos frequentes, e as apresentações mais comuns desta forma são a variante logopênica da afasia progressiva primária (alterações de linguagem com fala não fluente, pausas por dificuldade de encontrar palavras e erros na repetição de frases longas e na fala espontânea) e a apraxia visual-espacial da atrofia cortical posterior (apresenta comprometimento da identificação visual de objetos, faces ou símbolos, disfunção visuo-espacial, desorientação topográfica, má coordenação olho-mão, apraxia de membros e negligência visual), enquanto as apresentações menos comuns são a síndrome corticobasal (manifesta-se através de sintomas assimétricos ou unilaterais de rigidez, distonia, mioclonia,

bradicinesia e tremor) e a variante comportamental e disexecutiva (afeta principalmente planejamento, memória de trabalho e multitarefa, com perda do controle inibitório e alternância de atenção, depressão, ansiedade e sintomas neuropsiquiátricos) (Schilling *et al.*, 2022).

Segundo a *Alzheimer 's Foundation of America* (2024) os sinais e sintomas mais comuns desta neuropatologia são: perda de memória, especialmente de eventos recentes, nomes, lugares e outras novas informações; confusão sobre hora e lugar; dificuldade para completar tarefas familiares, como escovar os dentes; dificuldade em encontrar palavras apropriadas, por exemplo, em uma frase; dificuldades em julgar situações e mudanças de humor e personalidade. No entanto, cada indivíduo pode não apresentar os mesmo sinais ou sintomas.

4.2.4 Tratamento

A DA é uma patologia na qual ainda não se conhece a cura, e os tratamentos farmacológicos atualmente conhecidos têm como objetivo propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, a estabilização do comportamento e a capacidade da realização das atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos (Ministério da Saúde, 2023).

Os inibidores da colinesterase (I-ChE) é a classe de medicamentos que atuam em relação à hipótese colinérgica de fisiopatologia da DA. Embora existam informações conflitantes sobre as evidências desta classe farmacológica no tratamento desta neuropatologia, há estudos que comprovam que todos os I-ChE podem reduzir a mortalidade na DA, e além disso, a galantamina pode reduzir o risco de conversão para demência grave (Caramelli *et al.*, 2022).

Essa classe de medicamentos é aprovada para o tratamento da demência leve e moderada causada por DA, sendo que também podem mostrar efeito em estágios de demência grave. No entanto, nos casos moderados e graves é recomendado a combinação de I-ChE com a memantina (antagonista do receptor NMDA glutamatérgico). Como principais exemplos desta classe farmacológica tem-se a donepezila, a galantamina e a rivastigmina que atuam inibindo a enzima colinesterase, e conseqüentemente aumentando a disponibilidade de acetilcolina no cérebro (Caramelli *et al.*, 2022).

O tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência, que são um conjunto de sintomas não cognitivos (depressão, apatia, agitação, comportamento hiperativo, distúrbios do sono, ansiedade, delírio e alucinações) que podem se manifestar nesta síndrome. É recomendado o uso da farmacoterapia mais indicada para tratar aquele sintoma específico, como por exemplo o uso de antipsicóticos para o tratamento da agitação, agressividade e sintomas psicóticos (Vale *et al.*, 2011).

4.3 Diagnóstico da doença do Alzheimer

O diagnóstico da DA atualmente é feito pela combinação da avaliação clínica, neurológica e dos marcadores bioquímicos presente no LCR e/ou no sangue do paciente. Os métodos clássicos para o diagnóstico desta patologia, são a análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, a tomografia por PET e/ou as imagens de RM. E como método mais recente, tem a avaliação de marcadores bioquímicos do plasma (Khan; Barve; Kumar, 2020; Hardy-Sosa *et al.*, 2022; Krishna *et al.*, 2024).

No entanto, o diagnóstico definitivo da DA só é possível pela detecção histopatológica de suas alterações características na autópsia. Portanto, os diagnósticos atuais buscam prever se o paciente está com uma provável ou possível demência devido a DA (Jellinger *et al.*, 2008).

Desse modo, para que um paciente seja diagnosticado com uma provável demência devido a DA, deve cumprir os seguintes pré-requisitos, que é preencher os critérios para demência e ter adicionalmente umas das seguintes características: início insidioso (meses ou anos); história clara ou observação de piora cognitiva; déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes; tomografia ou, preferencialmente, RM do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral (Schilling *et al.*, 2022).

4.3.1 Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico de demência devido a DA é baseado em uma avaliação minuciosa, especialmente dos domínios cognitivos afetados e do comprometimento funcional do paciente, associados ao diagnóstico de neuroimagem e dos biomarcadores do LCR e/ou do plasma (Swarbrick *et al.*, 2019; Schilling *et al.*, 2022).

Para realização desse diagnóstico, é necessário realizar a anamnese e testes cognitivos que devem abranger o exame da memória episódica, linguagem, funções executivas e visuais-espaciais. Na grande maioria das vezes o questionário de mini exame do estado mental (MEEM) é escolhido para avaliar os sintomas de um paciente acometido com DA como um teste de rastreio (Schilling *et al.*, 2022).

Vale salientar também que várias situações clínicas podem causar alterações cognitivas, como por exemplo hipovitaminoses, hipotireoidismo e neurosífilis. Desse modo é recomendado realizar uma avaliação laboratorial básica para afastar as principais causas secundárias de declínio cognitivo, através de exames laboratoriais, como a avaliação hematológica, renal, hepática, perfil lipídico entre outros (Schilling *et al.*, 2022).

4.3.2 Diagnóstico por Neuroimagem

O diagnóstico por neuroimagem da DA é uma avaliação funcional e/ou estrutural do cérebro através de exames de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC), RM ou PET. Sendo de fundamental importância para o diagnóstico adequado desta neuropatologia, tanto para descartar lesões secundárias, como para identificar padrões de atrofia cerebral que sejam próprios da doença (Swarbrick *et al.*, 2019; Schilling *et al.*, 2022).

A RM é um método de diagnóstico da DA que não envolve raios X ou o uso de radiação ionizante, não é invasivo e não possui grandes efeitos adversos para a saúde dos pacientes. Pode ser RM estrutural quando avalia a estrutura dos tecidos cerebrais, e RM funcional quando avalia a atividade cerebral funcional. Sendo contraindicado para pessoas que possuem objetos metálicos em seus corpos, devido ao risco de sofrerem lesões por RM e pessoas claustrofóbicas que podem ficar ansiosas durante a realização deste exame (Lombardi *et al.*, 2020).

Esse método demonstra melhor resolução anatômica do que a TC, além de poder realizar diferentes técnicas de aquisição, o que permite um melhor diagnóstico diferencial com relação a outras demências causadas por outras neuropatologias do que a TC. Desse modo, é o método mais difundido e disponível no diagnóstico clínico da DA, com sensibilidade e especificidade de 80 a 85% na diferenciação de pacientes com DA de pessoas cognitivamente normais. Contudo, este método é caro e especializado, que o torna difícil de ser utilizado para triagem em massa (Schilling *et al.*, 2022).

A TC é um método fundamental que tem características e função semelhante ao método RM para o diagnóstico por imagem da DA. Sendo que esse método é mais acessível e de baixo valor quando comparado ao RM. No entanto, apresenta uma pior resolução anatômica e o paciente é exposto à radiação ionizante (Schilling *et al.*, 2022).

Já a PET é um método de imagem molecular não invasiva de alta sensibilidade e especificidade, que pode transparecer alterações moleculares no cérebro de indivíduos acometidos com DA. Esse método é fundamental para o diagnóstico clínico provável de demência devido a DA, além de ser crucial para o estadiamento desta doença e monitoramento de potenciais abordagens terapêuticas. Diferente dos outros métodos de imagem citados acima, a PET busca demonstrar informações diretas sobre mudanças regionais em marcadores bioquímicos associados à progressão desta neuropatologia e não demonstrar se há atrofia hipocampal. (Li *et al.*, 2024).

4.3.3 Diagnóstico assistido por marcadores bioquímicos

Os marcadores bioquímicos podem ser utilizados para o diagnóstico da DA, visto que demonstram ser fundamentais na avaliação do status desta doença, sendo que inclusive servem como indicadores mensuráveis para o diagnóstico durante as fases pré-clínica e CCL (Li *et al.*, 2024). A detecção destes biomarcadores é fundamentalmente feita no LCR e no plasma, contudo outras amostras biológicas têm demonstrado potencial como saliva, urina e respiração. No entanto, essas novas amostras biológicas ainda não possuem fundamentação suficiente (Swarbrick *et al.*, 2019).

Em 2018, o *National Institute on Ageing and Alzheimer's Association* formulou uma classificação A/T(N) para o diagnóstico biológico da DA assistido por marcadores bioquímicos. Segundo essa classificação, os casos suspeitos de DA podem ser classificados segundo a positividade destes marcadores que permitem inferir a presença subjacente de um ou mais processos patogênicos característicos desta neuropatologia (Schilling *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2024).

Essa classificação categoriza os marcadores bioquímicos em três grupos: Grupo A que se refere à informação obtida por biomarcadores indicativos do acúmulo do A β cerebral; grupo T que se refere à positividade de biomarcadores indicativos da hiperfosforilação da tau; e grupo N que se refere especificamente a ocorrência de neurodegeneração. Sendo que esses

biomarcadores são avaliados como positivos ou negativos por meio da mensuração do LCR ou PET, e a RM estrutural também pode ser utilizada para avaliar o grupo N (Li *et al.*, 2024).

O teste dos marcadores bioquímicos do LCR busca investigar as medidas das concentrações de proteínas no LCR do saco lombar, que refletem as taxas de produção e degradação ou remoção em um determinado ponto no tempo destas proteínas (Jack Jr *et al.*, 2018). No caso da DA, os biomarcadores mais utilizados são a investigação dos níveis de A β 42, e dos níveis de tau total e P-tau. Esse teste apresenta uma sensibilidade que varia entre 68% a 95% e uma especificidade que varia entre 83% a 97%. No entanto, esse teste requer um procedimento invasivo de punção lombar sob anestesia geral com efeitos colaterais comuns, incluindo cefaleia leve a moderada em algumas casos (Swarbrick *et al.*, 2019).

Desse modo, o teste dos marcadores bioquímicos plasmáticos surgem como uma alternativa menos invasiva de diagnóstico da DA, além de ser uma alternativa de exame de rotina, triagem inicial e avaliação de risco para a DA, podendo também auxiliar no desenvolvimento de medicamentos para essa doença (Shekhar *et al.*, 2016). Esse método de diagnóstico apresenta como vantagens frente aos outros métodos clássicos de diagnóstico menor tempo para liberação de resultado e maior acessibilidade para população (Altuna-azkargorta; Mendioroz-iriarte, 2021).

4.3.4 Diagnóstico patológico

O diagnóstico definitivo da DA só é possível pela detecção de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro do paciente acometido com essa patologia na autópsia. Portanto esse diagnóstico só pode ser feito em fase avançada desta neuropatologia (Khan; Alkon, 2015).

4.4 Marcadores bioquímicos plasmáticos

Os marcadores bioquímicos plasmáticos são alterações celulares, bioquímicas e/ou moleculares mensuráveis nas matrizes do soro, plasma, plaquetas e leucócitos, obtidos a partir do tecido periférico de seres vivos. Que podem ser genéticos, proteicos e/ou produtos do metabolismo, na qual fornecem uma visão das alterações dos processos biológicos de um organismo. Esses marcadores são uma alternativa que auxilia na detecção e confirmação de doenças e condições em conjunto a ensaios clínicos e avaliações médicas (Zamora-Obando *et al.*, 2022).

Estes marcadores bioquímicos plasmáticos são uma opção mais acessível para a prática clínica, devido a serem coletados e analisados a partir de uma técnica de baixo valor e de fácil execução. Além de serem menos invasivos e uma opção de exame de rotina devido a não necessitarem de um longo tempo para a análise (Muniz, 2022).

Dentre esses marcadores se destacam as proteínas, que são moléculas complexas formadas por uma variedade de 20 aminoácidos diferentes. Visto que são as mais abundantes macromoléculas biológicas e representam o principal componente estrutural e funcional de todas as células vivas (Tirapegui; Rogero, 2007). As proteínas plasmáticas mais abundantes são a albumina e imunoglobulina G, que representam cerca de 80% dessas proteínas (Burnouf, 2007).

Algumas proteínas plasmáticas são utilizadas como marcadores bioquímicos plasmáticos no diagnóstico da DA, como é o caso da proteína tau, da proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e da cadeia leve de neurofilamentos (NfL), além do peptídeo A β (Stocker *et al.*, 2023). Esses marcadores bioquímicos plasmáticos são utilizados nesta patologia como uma alternativa de diagnóstico, triagem inicial, exame de rotina, avaliação de risco, e podendo também auxiliar no desenvolvimento de medicamentos para essa doença (Shekhar *et al.*, 2016).

Segundo Gonzalez-Ortiz *et al.*, (2023) os marcadores bioquímicos plasmáticos como a P-tau e o peptídeo A β demonstraram resultados similares com seus correspondentes do LCR, e na neuroimagem, resultando em boas precisões diagnósticas para a DA. De acordo com Stocker *et al.*, (2023) os NfL e a GFAP no plasma também mostraram uma forte capacidade de determinar demência devido a DA e declínio cognitivo.

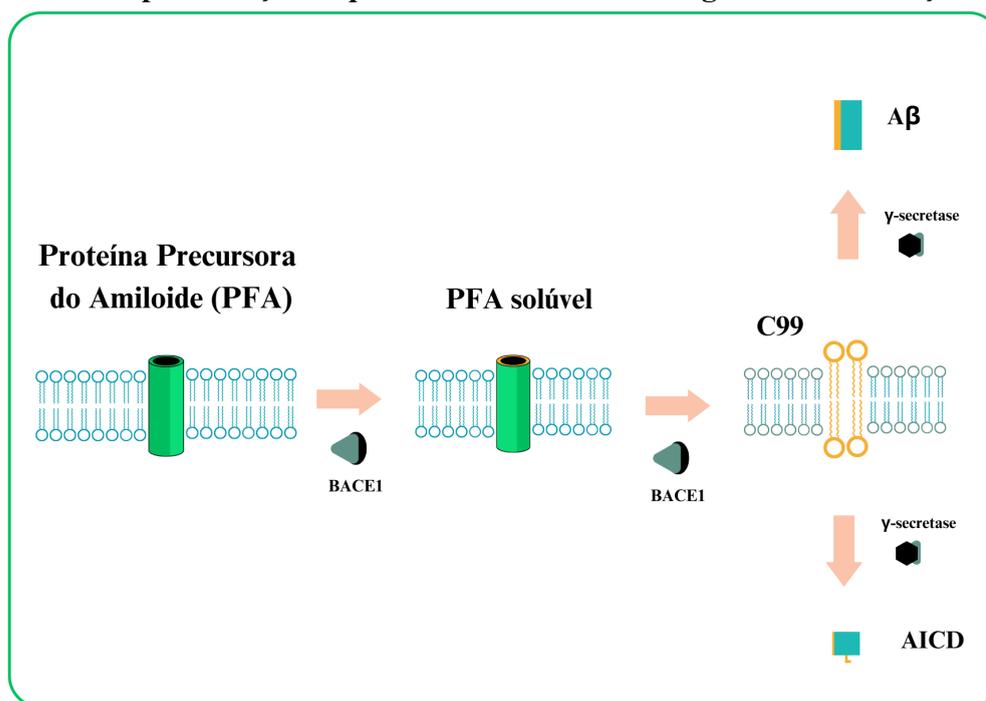
4.4.1 Peptídeo beta-amiloide (A β)

A PFA é uma glicoproteína transmembrana tipo 1, que apesar de vários estudos sobre ela ainda não há um consenso majoritário sobre suas funções fisiológicas. Mas acredita-se que suas principais funções sejam regular a formação e reparo sináptico, transporte neural anterógrado e exportação de ferro. Desse modo, a PFA desempenha um importante papel na transmissão, desenvolvimento e homeostase neural (Chen *et al.*, 2017).

Além disso, o processamento desta glicoproteína pela via amiloidogênica forma o peptídeo A β . A via amiloidogênica envolve a clivagem da PFA pela β -secretase (BACE1)

para gerar uma proteína precursora amiloide solúvel, que é posteriormente clivada pela BACE1 para gerar um fragmento C-terminal residual de membrana curta de PFA (C99) que é clivado pela γ -secretase para gerar A β e o domínio intracelular amiloide (AICD), como pode ver na figura 01. Sendo que essa via resulta na formação de isoformas da A β de 39 a 43 aminoácidos de comprimento. Contudo, as isoformas, A β 40 e A β 42 são os mais comumente encontradas (Kellett; Hooper, 2009).

Figura 01 - Representação esquemática da via amiloidogênica na formação de A β .



Legenda: A via amiloidogênica é a via responsável pela formação do peptídeo beta-amiloide, que ocorre quando a PFA é clivada pela BACE1, gerando uma proteína precursora amiloide solúvel, que é posteriormente clivada pela BACE1 para gerar um fragmento C99 que é clivado pela γ -secretase para gerar tanto A β , quanto o AICD.

Fonte: Adaptado de Lee; Jeong; Jang, 2021.

Segundo a hipótese da cascata amiloide a presença de placas e agregados na porção extracelular do tecido cerebral, que são formados principalmente pelo peptídeo A β é um importante sinal histopatológico da DA. Entretanto, a presença do peptídeo A β também pode ser detectado em pequenas quantidades em cérebros de idosos saudáveis (Falco *et al.*, 2016).

Na DA os níveis de A β e das isoformas A β 42 e A β 40, que são os principais componentes das placas amiloides estão reduzidos no LCR e no plasma, em comparação com pessoas saudáveis. Isso ocorre porque esse peptídeo está depositado no parênquima cerebral (Magalhães *et al.*, 2015; Toniolo *et al.*, 2024).

4.4.2 Proteína Tau

A proteína Tau é uma fosfoproteína, que é composta por quatro regiões, a região C-terminal, o domínio rico em prolina, a região de projeção N-terminal e o domínio de ligação de microtúbulos. Sendo normalmente encontrada no corpo celular e nos dendritos, mas também podendo ser encontrada em concentrações inferiores em outros tecidos como coração, pulmão, rim e testículo. Essa fosfoproteína no cérebro humano adulto possui seis isoformas, que são expressas por *splicing* alternativo em torno da região de projeção N-terminal e domínio de ligação de microtúbulos (Ułamek-Kozioł *et al.*, 2020).

Além disso, essa proteína faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos, e é a maior proteína do citoesqueleto. A principal função fisiológica da proteína tau é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina, regulando a dinâmica e a estrutura destes microtúbulos. Sendo que os microtúbulos são uma estrutura dinâmica fundamental para o processo de divisão celular dos neurônios (Paula; Guimarães; Forlenza, 2009; Ułamek-Kozioł *et al.*, 2020).

No entanto, quando esta fosfoproteína está na condição hiperfosforilada as suas atividades biológicas e morfológicas nos neurônios são significativamente reduzidas. Essa hiperfosforilação reduz a capacidade da tau de estabilizar os microtúbulos, resultando em efeitos deletérios sobre diversos processos celulares e na perda ou declínio do transporte axonal ou dendrítico nos neurônios (Paula; Guimarães; Forlenza, 2009).

Na DA esta proteína encontra-se hiperfosforilada, na forma de um polímero insolúvel filamentosos, e o seu acúmulo em neurônios ou células gliais é um importante marcador biológico desta doença (Falco *et al.*, 2016). A proteína tau e a P-tau nesta neuropatologia estão aumentadas no LCR de pacientes devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares (Magalhães *et al.*, 2015).

Corroborando com esses dados, Janelidze *et al.*, (2020) relatou que a P-tau plasmática em treonina 181 é maior em pessoas com demência causada por DA em comparação com indivíduos cognitivamente não comprometidos e outras doenças neurodegenerativas, além de está associada à LCR P-tau, PET A β e PET tau.

4.4.3 Cadeia Leve de Neurofilamentos (NfL)

Os neurofilamentos são filamentos intermediários localizados em arcabouços citoesqueléticos de neurônios no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), sendo particularmente abundantes nos axônios. Eles são compostos por quatro subunidades diferentes, a cadeia leve (NfL), a cadeia média, a cadeia pesada, a α -internexina no SNC e a periferia no SNP. E tem como principal função fisiológica estabilizar os axônios e o crescimento radial, o que permite a condução nervosa (alteração ou modulação da atividade nervosa) em alta velocidade (Domini *et al.*, 2023).

A subunidade NfL é uma proteína abundante no citoesqueleto presente nos neurônios centrais e periféricos, que pode ser utilizada como marcador bioquímico do dano neuroaxonal em patologias neurodegenerativas como a DA e a doença de Parkinson (Bridel *et al.*, 2019).

Na DA os níveis de NfL são mais elevados tanto no LCR quanto no plasma, em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, esse marcador bioquímico não aparenta ser específico para a DA, visto que seus níveis estão elevados também em outras doenças neurodegenerativas (Molinuevo *et al.*, 2018; Toniolo *et al.*, 2024).

4.4.4 Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP)

A GFAP é uma proteína de filamento intermediário presente no citoesqueleto dos astrócitos no SNC. Essa proteína normalmente não é encontrada no plasma, e só é encontrada no sangue após a morte ou lesão dos astrócitos (McMahon *et al.*, 2015). Apresenta como função fisiológica primordial modular a motilidade e a forma dos astrócitos, fornecendo estabilidade estrutural aos processos astrocíticos (Saur, 2013).

A GFAP plasmática pode ser utilizada como marcador bioquímico da neuroinflamação, pois reflete a astrocitose e está relacionada à deposição amiloide em pacientes com CCL e demência devido a DA. E há estudos que indicam que a GFAP é melhor do que a razão A β 42/40 na predição da positividade da PET amiloide. Contudo esse marcador não é específico para DA, e também está aumentando em outras doenças degenerativas (Toniolo *et al.*, 2024).

4.4.5 Metodologías analíticas

A detecção precisa e sensível dos biomarcadores da DA é de altíssima importância para que esses marcadores consigam apresentar as suas capacidades preditivas e/ou diagnósticas em relação a esta neuropatologia. No geral, as principais metodologias analíticas usadas para quantificar os níveis de biomarcadores disponível no mercado são os ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), reação em cadeia de polimerase, espectrometria de massa, cromatografia e métodos eletroquímicos (Dong; Yi; Jiang, 2024).

No entanto, ao se tratar de marcadores bioquímicos plasmáticos de uma doença neurológica, que possuem concentrações bastante reduzidas no plasma, o que acaba dificultando a utilização de técnicas convencionais, como o ELISA, sendo necessário o uso de técnicas mais sensíveis como as técnicas simoa, IP-MS, plataforma MSD, iRS, entre outros (Dong; Yi; Jiang, 2024).

A plataforma MSD é um método de eletroquimioluminescência com detecção ultrasensível. Esse método é uma evolução do teste ELISA, baseado em um anticorpo de captura imobilizado em uma microplaca e um anticorpo de detecção marcado com tripiridil de rutênio para formar um complexo sanduíche de anticorpo duplo (Dong; Yi; Jiang, 2024).

Já o método IP-MS é baseado na combinação entre a espectroscopia de massa com a imunoprecipitação, que permite a identificação de proteínas em um único experimento. Fornecendo uma opção de método sensível e preciso para caracterizar complexos de proteínas e sua resposta a mecanismos regulatórios (Ten Have *et al.*, 2011).

Enquanto o iRS é um método baseado em um biosensor imuno-infravermelho desenvolvido para a detecção pré-clínica da DA em fluidos corporais. Esse método tem como princípio a presença de um cristal ATR com superfície quimicamente modificada para capturar o biomarcador do fluido corporal (Budde *et al.*, 2019).

Outro método ultrasensível, é a tecnologia avançada de detecção de proteínas de molécula única, desenvolvida em 2010 e chamada de matrizes de molécula única (*Single molecule array* - SIMOA), que apresenta um alto nível de sensibilidade. Essa metodologia é baseada em matrizes de fibra óptica de alta densidade, permitindo a determinação de moléculas no nível de molécula única (Dong; Yi; Jiang, 2024).

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do estudo

A revisão integrativa da literatura é um método de pesquisa que possibilita a síntese de diversos estudos publicados, permitindo a análise aprofundada de pesquisas relevantes que apoiam a tomada de decisões e a melhoria da prática clínica (Oliveira *et al.*, 2017). Diferentemente das revisões sistemática e narrativa, visto que a revisão sistemática apresenta uma metodologia definida por um protocolo, empregando estudos originais com o objetivo de diminuir que erros aleatórios e sistemáticos ocorram, já a revisão narrativa é baseada sob o ponto de vista teórico ou contextual de determinado tema, com o objetivo de descrever ou discutir o desenvolvimento deste tema (Soares *et al.*, 2013).

Desse modo, os aspectos metodológicos desta pesquisa remetem a um estudo de revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo e abordagem qualitativa, devido a esse tipo de pesquisa apresentar capacidade de síntese de resultados sobre um determinado tema ou questão de maneira clara e simples (Dantas *et al.*, 2021). O estudo possui o intuito de reunir informações acerca do tema proposto, compreendendo uma minuciosa investigação de pesquisas que contribuem para tomada de decisões e desenvolvimento do pensamento crítico (Oliveira *et al.*, 2017).

Para o direcionamento do estudo foi formulado a seguinte pergunta: “Que marcadores bioquímicos plasmáticos podem ser utilizados no diagnóstico da doença Alzheimer?”.

5.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa estudos cujo título apresente relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após a leitura dos resumos se enquadrassem nos objetivos da pesquisa, estudos que após a leitura na íntegra apresentasse similaridade com os objetivos da pesquisa, estudos de diversas naturezas científicas (caso controle e experimental-investigação), publicados nas línguas inglesa e portuguesa, fixado um recorte temporal entre janeiro de 2020 a julho de 2024.

Os critérios de exclusão foram pré-estabelecidos antes da busca dos artigos, nos quais incluem: patentes, livros, capítulos de livros, cartilhas, resumos, trabalhos de conclusão de

curso (monografia, dissertação e tese), artigos que não estivessem no idioma inglês ou português, outros materiais que não fossem artigos de investigação (resumos expandidos e trabalhos completos), estudos de prospecção e revisões da literatura.

A fim de evitar a duplicação de dados e garantir que a revisão integrativa seja mais eficiente e abrangente, os estudos de revisão foram excluídos, visto que esses estudos podem ser redundantes, incluindo os mesmos estudos originais selecionados para a presente pesquisa em diferentes combinações. Desse modo, qualquer estudo que atendesse à exclusão foi descartado deste estudo.

5.3 Fontes de informação

Com a finalidade de responder à questão norteadora da pesquisa, bem como encontrar a composição da amostra final, foram encontrados artigos a partir das seguintes bases de dados: *Publisher Medline* (PubMed) e Periódico CAPES. A pesquisa foi iniciada em janeiro de 2024 e a última revisão em julho de 2024.

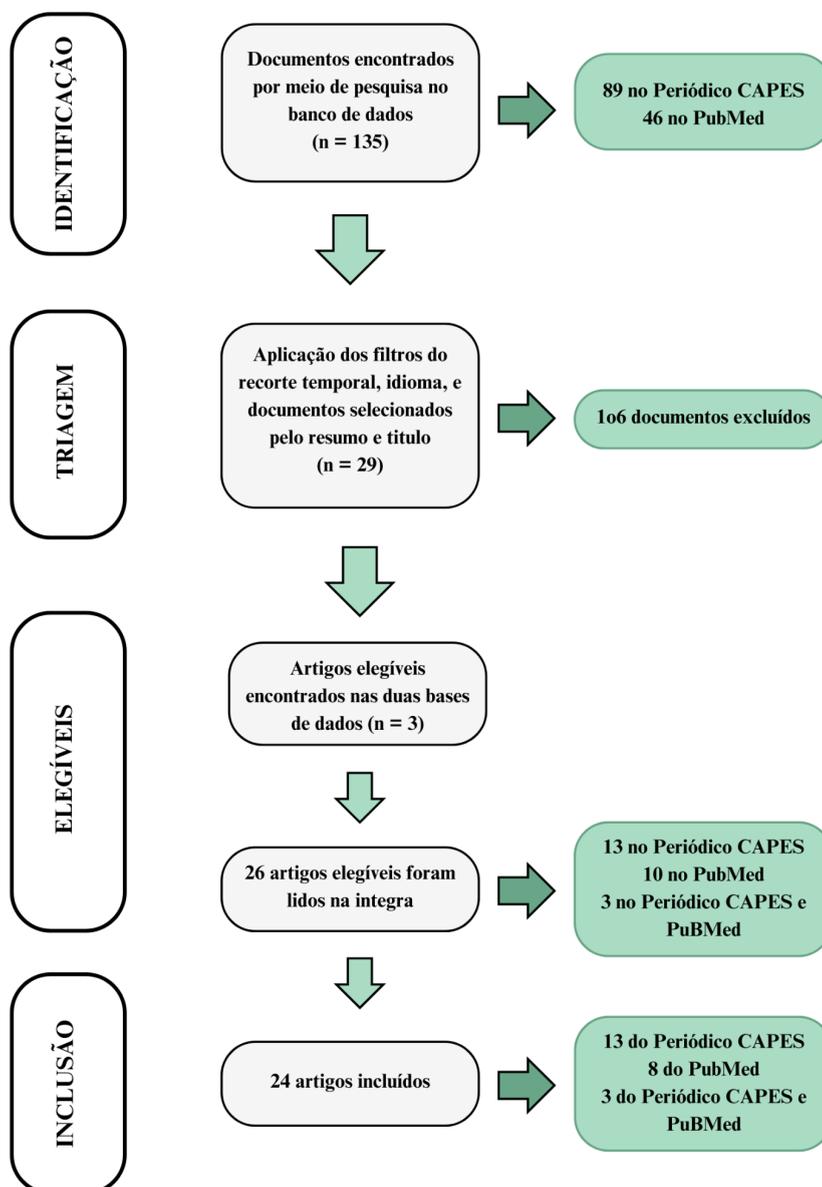
5.4 Estratégia de busca

A pesquisa nas bases de dados se deu pela utilização dos seguintes termos de busca: “*Alzheimer disease*” and “*Laboratory test*” and “*plasma biomarker*” and “*clinical diagnostic*” and “*Tau proteins*” and “*Amyloid beta*”, sendo que para garantir a inclusão de todos os artigos que apresentem a mesma área temática, esses termos de busca foram conectados pelo operador booleano “*AND*”.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A princípio, a seleção dos artigos foi realizada por meio de uma leitura prévia de títulos e dos resumos. Sendo que, os estudos selecionados nesta etapa, foram lidos completamente para compor a amostra final, e alguns foram excluídos por não atenderem ao objetivo proposto. Desse modo, a partir da busca dos artigos nos bancos de dados específicos, 24 artigos foram selecionados e analisados para comporem os resultados (Quadro 1), destes, 8 foram recuperados exclusivamente no PubMed, 13 artigos foram recuperados do periódico CAPES e 3 artigos foram recuperados respectivamente no PubMed quanto do periódico CAPES, conforme indicado na figura 02.

Figura 02 - Processo de busca, seleção, exclusão e inclusão de artigos.



Fonte: Autoria própria, 2024.

Quadro 1 - Dados dos artigos selecionados na revisão integrativa, Cuité - PB, Brasil, 2024.

N	Título	Ano	Revista	Base de dados	Referência
1	Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease	2020	Neurology	Periódico CAPES	Cavedo <i>et al.</i> , 2020
2	Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders	2020	Jama	PubMed	Palmqvist <i>et al.</i> , 2020
3	Plasma amyloid, tau, and neurodegeneration biomarker profiles predict Alzheimer's disease pathology and clinical progression in older adults without dementia	2020	Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring	Periódico CAPES	Shen <i>et al.</i> , 2020
4	Amyloid- β misfolding as a plasma biomarker indicates risk for future clinical Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline	2020	Alzheimer's research e therapy	Periódico CAPES	Stockmann <i>et al.</i> , 2020
5	Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration	2020	Nature medicine	PubMed	Thijssen <i>et al.</i> , 2020
6	Plasma neurofilament light and phosphorylated tau 181 as biomarkers of Alzheimer's disease pathology and clinical disease progression	2021	Alzheimer's research & therapy	Periódico CAPES	Clark <i>et al.</i> , 2021
7	Plasma tau and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease	2021	Neurology	PubMed	Illán-Gala <i>et al.</i> , 2021
8	Performance of Plasma Amyloid β , Total Tau, and Neurofilament Light Chain in the Identification of Probable Alzheimer's Disease in South China	2021	Frontiers in Aging Neuroscience	Periódico CAPES	Jiao <i>et al.</i> , 2021
9	Longitudinal associations of blood phosphorylated Tau181 and neurofilament light chain with neurodegeneration in Alzheimer disease	2021	JAMA Neurology	PubMed e Periódico CAPES	Moscoso <i>et al.</i> , 2021
10	Evaluation of Plasma Amyloid Peptides A β 1-40 and A β 1-42 as Diagnostic Biomarker of Alzheimer's Disease, its Association with Different Grades of Clinical Severity and 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Z score in the Indian Population: A Case-Control Study	2021	Indian Journal of Nuclear Medicine	Periódico CAPES	Soni <i>et al.</i> , 2021

11	Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study	2021	The Lancet Neurology	PubMed	Thijssen <i>et al.</i> , 2021
12	Plasma biomarker profiles and the correlation with cognitive function across the clinical spectrum of Alzheimer's disease	2021	Alzheimer's research & therapy	Periódico CAPES	Xiao <i>et al.</i> , 2021
13	The accuracy and robustness of plasma biomarker models for amyloid PET positivity	2022	Alzheimer's research & therapy	Periódico CAPES	Benedet <i>et al.</i> , 2022
14	Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients.	2022	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	PubMed e Periódico CAPES	Gerards <i>et al.</i> , 2022
15	Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217	2022	Alzheimer's research & therapy	Periódico CAPES	Groot <i>et al.</i> , 2022
16	Plasma biomarkers for Alzheimer 's disease: a field-test in a memory clinic	2023	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	PubMed e Periódico CAPES	Altomare <i>et al.</i> , 2023
17	Plasma biomarkers predict Alzheimer's disease before clinical onset in Chinese cohorts	2023	Nature Communications	Periódico CAPES	Cai <i>et al.</i> , 2023
18	Test-retest variability of plasma biomarkers in Alzheimer's disease and its effects on clinical prediction models	2023	Alzheimer's & Dementia	Periódico CAPES	Cullen <i>et al.</i> , 2023
19	Prediction of Longitudinal Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease Using Plasma Biomarkers	2023	JAMA Neurology	PubMed	Mattsson-Carlgr en <i>et al.</i> , 2023
20	Plasma glial fibrillary acidic protein in the Alzheimer disease continuum: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and prediction of clinical progression	2023	Clinical Chemistry	Periódico CAPES	Shen <i>et al.</i> , 2023
21	Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease	2023	Brain	PubMed	Stevenson-Hoare <i>et al.</i> , 2023
22	Association of plasma biomarkers, p-tau181, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light, with intermediate and long-term clinical Alzheimer's disease risk: results from a prospective cohort followed over 17 years	2023	Alzheimer's & Dementia	Periódico CAPES	Stocker <i>et al.</i> , 2023

23	Plasma phosphorylated tau181 predicts cognitive and functional decline	2023	Annals of Clinical and Translational Neurology	PubMed	Tropea <i>et al.</i> , 2023
24	The Association of Alzheimer's Disease-Related Blood-Based Biomarkers with Cognitive Screening Test Performance in the Congolese Population in Kinshasa	2024	Journal of Alzheimer's Disease	PubMed	Schwinne <i>et al.</i> , 2024

Fonte: Autoria própria, 2024.

O recorte temporal variou entre os anos de 2020 a 2024, sendo 05 artigos publicado no ano de 2020 (20,83%), 07 artigos publicados em 2021 (29,17%), 03 artigos publicados em 2022 (12,5%), 08 artigos publicado em 2023 (33.33%) e 01 artigos publicados em 2024 (4,17%), como está sendo demonstrado no Quadro 01.

No que diz respeito à caracterização da população dos artigos, 95,8% deles utilizaram uma população acima dos 40 anos de idade e, somente, o artigo de Thijssen *et al.* (2021) incluiu indivíduos mais jovens na sua amostra, com idade acima de 18 anos (Quadro 2). Em relação a localização das populações estudadas, a população norte-americana foi a mais estudada (em 9 artigos), seguida pelas populações da Suécia, Canadá e China (em 4 artigos cada), em contrapartida a população brasileira não foi analisada por nenhum estudo selecionado neste trabalho. É importante analisar os resultados de acordo com as culturas em que esses indivíduos estão localizados, porque de acordo com O'Bryant *et al.* (2023) os marcadores bioquímicos plasmáticos da DA podem variar significativamente dependendo da etnia do indivíduo avaliado.

O número amostral verificado nos artigos variou de 81 (Schwinne *et al.*, 2024) a 1.947 indivíduos (Stevenson-Hoare *et al.*, 2023) e toda amostra do estudo foi composta por pessoas de ambos os sexos. Em relação às comorbidades apresentadas pelo grupo populacional dos artigos, os estudos de Stockmann *et al.* (2020), Gerards *et al.* (2022) e Cullen *et al.* (2023) envolveram apenas indivíduos cognitivamente prejudicados, enquanto todos os outros estudos incluíram indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados como pode se ver no Quadro 2.

Quadro 2 - Caracterização da população estudada nos estudos selecionados.

Artigo	Local do estudo	Caracterização da amostra	População avaliada	Idade dos participantes
1	Paris, França	Indivíduos cognitivamente não prejudicados com queixas subjetivas de memória e status amiloide cerebral definido	318 indivíduos	70 a 85
2	EUA, Suécia e Colômbia	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL, demência da DA e outras doenças neurodegenerativas)	1402 indivíduos	40 a 100
3	EUA e Canadá através do ADNI	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com CCL	183 indivíduos	65 a 80
4	Amsterdã, Países Baixos	Indivíduos com declínio cognitivo subjetivo	203 indivíduos	52 a 60
5	EUA	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e DA)	404 indivíduos	54 a 81
6	Lausanne, Suíça	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência)	221 indivíduos	49 a 88
7	San Francisco, EUA	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com síndrome corticobasal, demência da DA e outras doenças neurodegenerativas)	267 indivíduos	49 a 75
8	Changsha, China	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com diagnóstico clínico provável de DA	430 indivíduos	52 a 75
9	EUA e Canadá através do ADNI	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência da DA)	1113 indivíduos	65 a 81
10	Índia	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência da DA)	191 indivíduos	> 50
11	EUA e Canadá	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL, demência da DA, demência frontotemporal variante comportamental e DCL)	593 indivíduos	18 a 99

12	Xangai, China	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência da DA)	451 indivíduos	60 a 80
13	EUA e Canadá através do ADNI	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência)	118 indivíduos	66 a 77
14	Colônia, Alemanha	Indivíduos com CCL, demência da DA e declínio cognitivo subjetivo	144 indivíduos	42 a 90
15	Suécia	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com CCL devido a DA	204 indivíduos	60 a 80
16	Genebra, Suíça	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL e demência)	200 indivíduos	59 a 84
17	China	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com DA	352 indivíduos	53 a 77
18	Suécia	Indivíduos não dementes com sintomas cognitivos leves	399 indivíduos	60 a 80
19	Suécia e EUA	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com declínio cognitivo subjetivo	564 indivíduos	56 a 78
20	Xangai, China	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e cognitivamente prejudicados (incluindo aqueles com CCL, demência da DA e outras doenças neurodegenerativas)	818 indivíduos	> 60
21	Cardiff, País de Gales	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com DA esporádica de início precoce e tardio	1.947 indivíduos	60 a 88
22	Alemanha	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com DA, DV e demência mista	768 indivíduos	50 a 75
23	Pensilvânia, EUA	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com CCL, DA e demência de DA	396 indivíduos	59 a 87
24	Kinshasa, República Democrática do Congo	Indivíduos cognitivamente não prejudicados e indivíduos com demência	81 indivíduos	50 a 88

Legenda: EUA - Estados Unidos da América; DCL - Demência com corpos de Lewy; DV - Demência Vascular; ADNI - Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer: é uma ferramenta que fornece visualizações interativas de dados clínicos de nível agregado contribuídos longitudinalmente por mais de 2.500 participantes nos EUA e Canadá.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Com relação aos marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da DA, nos estudos selecionados foram apontados 4 tipos diferentes de biomarcadores avaliados, que foram a proteína tau, citado em 87,5% dos artigos, seguido pela NfL (62,5%), peptídeo A β (50%) e a proteína GFAP (25%). Benedet *et al.* (2022), Cullen *et al.* (2023) e Stevenson-Hoare *et al.* (2023) foram as únicas investigações selecionadas nesta pesquisa que avaliaram os quatro tipos de marcadores bioquímicos plasmáticos (Quadro 3).

A proteína tau foi avaliada tanto na sua forma total quanto nas suas isoformas isoladas, do mesmo modo o peptídeo A β foi avaliado tanto na relação de suas isoformas A β 42/A β 40 quanto nas isoformas A β 42 e A β 40 isoladas. Dentre os biomarcadores plasmáticos relacionados a proteína tau, a isoforma P-tau181 foi a mais investigada, sendo analisada em 62,5% dos artigos, seguida pela tau total (25%), P-tau217 (20,8%) e P-tau231 (8,3%) (Quadro 3).

No que diz respeito ao diagnóstico da DA, o biomarcador mais analisado e que demonstrou melhor resultado foi a P-tau181, que dentre os 15 artigos que ela foi analisada, em 93,3% deles ela diagnosticou a DA (demonstrando resultados iguais ou melhores que os biomarcadores padrões da DA e/ou diagnosticando uma das alterações características da fisiopatologia da DA) (Quadro 3).

Vale destacar também que a GFAP, a P-tau217 e a P-tau231 em todos os artigos que foram citadas diagnosticaram a DA, no entanto em comparação com a P-tau181 elas foram analisadas em menos estudos, 6 artigos, 5 artigos e 2 artigos respectivamente. Além disso, nas investigações de Palmqvist *et al.* (2020) e Mattsson-Carlgrén *et al.* (2023) a P-tau217 demonstrou resultados melhores que a p-tau 181.

Em contrapartida, a NfL foi o biomarcador mais analisado que demonstrou o pior resultado em diagnosticar a DA, dentre os 15 artigos que ela foi analisada, somente em 53,3% deles ela diagnosticou a DA. Sendo um marcador mais específico para a neurodegeneração e comprometimento cognitivo, desse modo sendo inespecífica no diagnóstico da DA como ocorreu nos estudos de Illán-Gala *et al.* (2021), Jiao *et al.* (2021) e Moscoso *et al.* (2021).

O biomarcador tau total foi o biomarcador que demonstrou o pior diagnóstico de DA, diagnosticando essa neuropatologia somente na metade dos artigos que foi citada, e a diferença dela para a NfL é que a tau total só foi avaliada em 6 artigos (Quadro 3).

Quadro 3 - Marcadores bioquímicos plasmáticos utilizados no diagnóstico da DA e seus principais achados.

Artigo	Marcadores bioquímicos	Metodologia Analítica	Principais Resultados
1	tau total e NfL	Simoa	As concentrações plasmáticas basais mais altas de t-tau estão significativamente correlacionadas com um aumento na taxa de atrofia do BFCS. Por outro lado, nenhuma correlação foi encontrada entre as concentrações plasmáticas basais de NfL e a taxa de atrofia do BFCS.
2	P-tau217	Plataforma MSD	O P-tau217 plasmático discriminou a DA de outras doenças neurodegenerativas, com precisão significativamente maior do que os biomarcadores baseados em plasma e ressonância magnética estabelecidos, e seu desempenho não foi significativamente diferente das principais medidas baseadas em LCR ou PET.
3	A β 42, A β 40, P-tau181 e NfL	Imunoprecipitação, Simoa e Quanterix Corp	Os perfis de biomarcadores plasmáticos utilizados neste estudo podem prever a patologia da DA. Demonstraram ainda a capacidade preditiva desses perfis na progressão clínica, apoiando o uso potencial de biomarcadores plasmáticos em ensaios clínicos.
4	A β 42/A β 40	iRS	A A β 42 e a A β 40 plasmáticas baseados em estrutura e concentração prevê com precisão a conversão para CCL clínico e demência devido à DA com 6 anos de antecedência em indivíduos com DF.
5	P-tau181	Eletroquimioluminescência	A concentração plasmática de P-tau181 pode ser um exame de sangue de triagem útil para identificar patologia mista subjacente de tau 3R/4R consistente com DA em indivíduos que apresentam sintomas de declínio cognitivo ou comportamental em ambientes clínicos onde o estado diagnóstico pode ser incerto.
6	NfL e P-tau181	Simoa	O NfL plasmático pode ser útil para identificar indivíduos cognitivamente normais em risco de declínio cognitivo. Os níveis plasmáticos de P-tau181 podem servir como um biomarcador preditivo baseado no sangue tanto da patologia da DA quanto do declínio cognitivo, mas seu desempenho depende se é usado em idosos cognitivamente normais ou em pacientes com comprometimento cognitivo.
7	tau total e NfL	Simoa	As concentrações plasmáticas de NfL são elevadas na DA, em comparação com indivíduos saudáveis, mas é inespecífico e tem fraco poder discriminatório entre degeneração lobar frontotemporal e DA. Já a tau total plasmática não mostrou relação com a tau total do LCR na DA.
8	A β , tau total e NfL	Simoa	O tau total plasmático e o NfL aumentaram significativamente no grupo DA em comparação com o grupo controle. Entretanto, apenas o nível plasmático de tau total foi positivamente correlacionado com os níveis de tau total no LCR. E a combinação destes biomarcadores com a idade, sexo e os alelos <i>APOE</i> mostrou o melhor

			desempenho para a identificação de provável DA. Já a A β plasmática demonstrou uma tendência decrescente, mas a diferença não foi significativa.
9	P-tau181 e NfL	Simoa	Os níveis de P-tau181 plasmáticas foram associados à neurodegeneração prospectiva e ao declínio cognitivo que podem ser descritos como característicos da DA. O NfL plasmático mostrou associações igualmente pronunciadas com marcadores de cognição e imagem de neurodegeneração, mas, em contraste com o P-tau181 plasmático, essas associações não eram específicas da DA.
10	A β 42 e A β 40	Ensaio imunoenzimático	o A β 42 foi significativamente maior em pacientes com DA em comparação com os controles. No entanto, outras medidas, como o A β 40 e A β 40/A β 42 não mostraram diferenças significativas entre os três grupos.
11	P-tau181 e P-tau217	Eletroquimioluminescência	A P-tau217 e P-tau18 plasmáticas demonstraram um excelente desempenho no diagnóstico para a DA. Ambas as espécies de P-tau plasmáticas podem ajudar na avaliação dos participantes, identificando aqueles com patologia tau subjacente da DA.
12	A β 42, A β 40, NfL, P-tau181 e tau total	Simoa	A A β 42, A β 40, A β 1-42/A β 1-40 tiveram uma tendência decrescente, enquanto tau total, NfL e P-tau181 plasmáticos aumentaram ao longo dos diferentes estágios de comprometimento cognitivo. P-tau181 foi o melhor indicador plasmático de desempenho cognitivo clínico e teve correlações com domínios cognitivos mais amplos do que os outros cinco biomarcadores.
13	A β 42/A β 40, NfL, GFAP e, P-tau181	IP-MS e Simoa	O A β 42/A β 40 plasmático determinado por IP-MS foi o melhor preditor de positividade para A β , seguido por P-tau181 e GFAP. o IP-MS A β 42/40 tem alta precisão na detecção da patologia A β em todos os estágios do continuum da DA e, em combinação com GFAP e P-tau181, teve uma precisão muito alta para determinar a positividade de A β .
14	A β 42/A β 40, NfL, P-tau181 e tau total	Simoa	Descobrimos que as medidas plasmáticas de P-tau181 e NfL, bem como as proporções A β 42/A β 40 e P-tau181/A β 42, são suficientemente robustas para diferenciar grupos diagnósticos com tamanho de amostra limitado em um ambiente clínico de memória.
15	P-tau217	Simoa e Plataforma MSD	A P-tau217 pode servir para detectar patologia da DA, distinguir controles de indivíduos com CCL e prever a conversão futura de CCL para demência com DA.
16	A β 42/A β 40, NfL, P-tau181 e P-tau231	Simoa	Os biomarcadores plasmáticos foram concordantes com os biomarcadores tradicionais, alcançaram uma excelente precisão diagnóstica em comparação com os biomarcadores tradicionais de amiloide e tau (e uma precisão menor quando comparados com os biomarcadores tradicionais de neurodegeneração).

17	A β 42, A β 40, P-tau181, tau total e NfL	Simoa	Os níveis plasmáticos de A β 42, A β 40, P-tau181 e NfL foram significativamente correlacionados com suas contrapartes no LCR em participantes com DA e controles saudáveis. Além de que, os níveis plasmáticos de A β 42, p-tau181 e NfL diferenciaram com alta precisão os participantes com DA dos controles com alta precisão.
18	A β 42/A β 40, NfL, GFAP e P-tau217	Plataforma MSD	A utilização dos biomarcadores em conjunto apresentou o melhor desempenho em identificar pacientes A β - de participantes A β +, seguido pelo P-tau217 plasmático isolado, e em seguida por A β 42/A β 40 plasmático, GFAP plasmático e finalmente, NfL plasmático.
19	P-tau181, P-tau217, P-tau231, GFAP e NfL	Plataforma MSD, Simoa e NTK	O P-tau217 plasmático apresentou o melhor resultado entre os biomarcadores, prevendo o declínio cognitivo em indivíduos com DA pré-clínica.
20	GFAP	Matrizes de moléculas únicas	A GFAP plasmática identificou efetivamente a DA e forneceu alta precisão diagnóstica na diferenciação entre DA e demência não relacionada à DA. Acredita-se que a GFAP altera-se antes do início dos sintomas clínicos e pode servir como um marcador preditivo para a DA.
21	P-tau181, NfL, GFAP e A β 42/A β 40	Simoa	Os biomarcadores plasmáticos podem ser úteis como uma ferramenta para a avaliação e previsão da DA no contexto de outras informações genéticas e/ou clínicas.
22	GFAP, NfL e P-tau181	Simoa	Os níveis mais altos de GFAP foram associados a maior risco de incidência clínica de DA uma década antes do diagnóstico, enquanto os níveis mais altos de P-tau181 e NfL foram associados apenas ao risco de incidência clínica de DA dentro de 9 anos após o diagnóstico.
23	P-tau181	Simoa	O P-tau181 plasmático diferenciou a DA confirmada por patologia de indivíduos cognitivamente não prejudicados com exames de PET amiloide negativos.
24	P-tau181 e A β 42/A β 40	Simoa	Os níveis plasmáticos de A β 42/A β 40 foram significativamente associados a menores escores de Entrevista de Triagem Comunitária para Demência e maiores escores do questionário de Alzheimer, indicativos de DA. Essas relações foram observadas em controles saudáveis, mas não em casos de demência. Já o P-tau 181 não exibiu associações significativas com nenhuma das medidas.

Legenda: Simoa - técnica *Single Molecule array* (Matriz de molécula única); DF - Declínio Cognitivo subjetivo; Plataforma MSD - *Meso Scale Discovery*; iRS - Sensor de infravermelho imuno; NTK - *NeuroToolKit*; Quanterix Corp - ensaio interno de imunoabsorção enzimática ultrasensível em uma plataforma de arranjo de moléculas únicas; IP-MS - espectrometria de massa de imunoprecipitação; BFCS - sistema colinérgico basal do prosencéfalo (representa uma das primeiras estruturas cerebrais afetadas pela fisiopatologia da DA).

Fonte: Autoria própria, 2024.

Em relação às metodologias analíticas utilizadas para analisar esses marcadores, o método de molécula única (simoa) se destacou por estar presente em 70,8% (17) dos artigos analisados (Quadro 3). Segundo Benedet *et al.* (2022) dependendo do método utilizado para quantificar esses biomarcadores os resultados podem ser diferentes, como foi o caso do estudo realizado pelo próprio Benedet *et al.* (2022) onde a relação A β 42/40 plasmático determinado por espectrometria de massa de imunoprecipitação (IP-MS) foi o melhor preditor de positividade para A β , do que a relação A β 42/40 plasmático determinado por simoa.

Na presente revisão, foram verificadas as capacidades de diagnóstico dos biomarcadores plasmáticos em relação a DA, levando em consideração as suas capacidades de diagnóstico desta neuropatologia referentes às características fisiopatológicas, ou em relação a dados de comparação destes biomarcadores plasmáticos com biomarcadores de RM e/ou LCR estabelecidos da DA. Sendo verificado que os marcadores plasmáticos P-tau181, P-tau 217, P-tau231 e a GFAP estavam aumentados significativamente em indivíduos com DA, em comparação a indivíduos cognitivamente não prejudicados e nos estudos de Palmqvist *et al.* (2020) e Shen *et al.* (2023) de outras patologias neurodegenerativas, desse modo apresentando bons índices de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DA.

A NfL plasmática também estava aumentada significativamente em indivíduos com DA, em comparação a indivíduos cognitivamente não prejudicados, entretanto, nos estudos de Illán-Gala *et al.* (2021) e Moscoso *et al.* (2021) esse biomarcador também estava elevado em outras doenças neurodegenerativas. Desse modo, não apresentando bons índices de especificidade para o diagnóstico de DA.

Em contrapartida, com os outros marcadores bioquímicos plasmáticos o peptídeo A β não estava elevado, mas sim reduzido em indivíduos com DA, em comparação a indivíduos cognitivamente não prejudicados. Essa diferença foi significativa em 10 artigos em que ela foi analisada, no entanto, no estudo de Jiao *et al.* (2021) essa diferença foi irrelevante para o diagnóstico, e já no estudo de Soni *et al.* (2021) só a A β 42 demonstrou uma diferença significante, enquanto a A β 40 e a relação A β 42/A β 40 foram irrelevantes para o diagnóstico da DA.

De acordo com Benedet *et al.* (2022) e Cullen *et al.* (2023) os índices de sensibilidade e especificidade destes biomarcadores plasmáticos aumentavam quando eles eram avaliados em conjunto. Além de que esses marcadores apresentaram ótimas capacidades preditivas em

diagnosticar a DA (Shen *et al.*, 2020; Thijssen *et al.*, 2020; Clark *et al.*, 2021; Stevenson-Hoare *et al.*, 2023; Stocker *et al.*, 2023). Estes dados sugerem a possibilidade da utilização destes biomarcadores para diagnóstico precoce da DA tanto em combinação quanto isolados, nesse último caso exceto a NFL.

Como limitações deste trabalho, temos o tamanho amostral diferente entre os artigos, visto que esses estudos não apresentaram o mesmo tamanho populacional, elevado grau de heterogeneidade da população, tanto ao nível da idade, quanto da existência ou ausência de neuropatologias. Além disso, foram empregadas diferentes metodologias de análise, o que pode ter gerado divergências. Desse modo, não permitindo a generalização dos resultados.

Somado a isso, tem se a falta de estudos realizados na população brasileira selecionados para esse trabalho. Visto que, dependendo da cultura em que os indivíduos estão inseridos, os biomarcadores podem ser alterados, devido a alimentação e estilo de vida desta população.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos principais resultados encontrados, os marcadores bioquímicos plasmáticos que podem auxiliar no diagnóstico da DA, tanto em combinação quanto isolados, são a proteína tau (P-tau181, P-tau217, P-tau231 e a tau total, essa última só em casos de combinação com outros biomarcadores), a proteína GFAP, e o peptídeo A β que apresentaram na maioria dos estudos que foram avaliados bons índices de sensibilidade e especificidade.

O NfL também pode ser utilizado como um biomarcador plasmático no auxílio do diagnóstico da DA, no entanto por ele ter apresentado somente bons índices de sensibilidade, mas não de especificidade é recomendado utilizá-lo em conjunto com um dos marcadores citados acima. Visto que os índices de sensibilidade e especificidade aumentaram no diagnóstico da DA quando esses biomarcadores foram avaliados em combinação.

Além disso, esses biomarcadores apresentaram capacidade preditiva em relação a essa neuropatologia, desse modo podendo ser utilizados como exame de rotina com o intuito do diagnóstico precoce e/ou monitorização da DA. Vale salientar também que para que ocorra esse diagnóstico deve se utilizar a metodologia analítica mais robusta e qualificada, porque dependendo do método estes biomarcadores podem apresentar melhores resultados.

Assim, esse estudo inicial lança os alicerces para futuras pesquisas, que podem utilizar esses marcadores bioquímicos plasmáticos para comprovar a eficácia deles em suas populações.

REFERÊNCIAS

- ALTOMARE, D.; STAMPACCHIA, S.; RIBALDI, F.; TOMCZYK, S.; CHEVALIER, C.; POULAIN, G.; ASADI, S.; BANCILA, B.; MARIZZONI, M.; MARTINS, M.; LATHUILIERE, A.; SCHEFFLER, M.; ASHTON, N. J.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; KERN, I.; FRIAS, M.; GARIBOTTO, V.; FRISONI, G. B. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: a field-test in a memory clinic. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 94, n. 6, p. 420-427, 2023.
- ALTUNA-AZKARGORTA, M.; MENDIOROZ-IRIARTE, M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. **Neurología (English Edition)**, v. 36, n. 9, p. 704-710, 2021.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3708-3821, 2024.
- ALZHEIMER'S FOUNDATION OF AMERICA. **About Alzheimer's Disease and Dementia**, 2024. Disponível em: Fundação Alzheimer da América | Sobre a doença de Alzheimer e demência (alzfdn.org). Acesso em: 14 de jun. 2024.
- ATHAR, T.; AL BALUSHI, K.; KHAN, S. A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. **Molecular biology reports**, v. 48, n. 7, p. 5629-5645, 2021.
- BENEDET, A. L.; BRUM, W. S.; HANSSON, O.; ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE; KARIKARI, T. K.; ZIMMER, E. R.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; ASHTON, N. J. The accuracy and robustness of plasma biomarker models for amyloid PET positivity. **Alzheimer's research & therapy**, v. 14, n. 26, p. 1-11, 2022.
- BRIDEL, C.; VAN WIERINGEN W. N.; ZETTERBERG, H.; TIJMS, B. M.; TEUNISSEN, C. E. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 76, n. 9, p. 1035-1048, 2019.
- BUDDE, B.; SCHATNER, J.; TÖNGES, L.; KÖTTING, C.; NABERS, A.; GERWERT, K. Reversible Immuno-infrared sensor for the detection of Alzheimer's disease related biomarkers. **ACS sensors**, v. 4, n. 7, p. 1851-1856, 2019.
- BURNOUF, T. Modern plasma fractionation. **Transfusion medicine reviews**, v. 21, n. 2, p. 101-117, 2007.
- CAI, H.; PANG, Y.; FU, X.; REN, Z.; JIA, L. Plasma biomarkers predict Alzheimer's disease before clinical onset in Chinese cohorts. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 6747, 2023.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 24, p. 7-10, 2002.
- CARAMELLI, P.; MARINHO, V.; LAKS, J.; COLETTA, M. V. D.; STELLA, F.; CAMARGOS, E. F.; SMID, J.; BARBOSA, B. J. A. P.; SCHILLING, L. P.; BALTHAZAR, M. L. F.; FROTA, N. A. F.; SOUZA, L. C.; VALE, F. A. C.; CHAVES, M. L. F.; BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; DURGANTE, H. B.; BERTOLUCCI, P. H. F. Tratamento da demência:

recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, p. 88-100, 2022.

CAVEDO, E.; LISTA, S.; HOUOT, M.; VERGALLO, A.; GROTHE, M. J.; TEIPEL, S.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; HABERT, M. O.; POTIER, M. C.; DUBOIS, B.; HAMPE, H. Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease. **Neurology**, v. 94, n. 1, p. 30-41, 2020.

CHEN, G.; XU, T.; YAN, Y.; ZHOU, Y.; JIANG, Y.; MELCHER, K.; XU, H. E. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta pharmacologica sinica**, v. 38, n. 9, p. 1205-1235, 2017.

CIPRIANI, G.; DOLCIOTTI, C.; PICCHI, L.; BONUCCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurological Sciences**, v. 32, p. 275-279, 2011.

CIUREA, V. A.; COVACHE-BUSUIOC, R. A.; MOHAN, A. G.; COSTIN, H. P.; VICTOR VOICU, V. Alzheimer's disease: 120 years of research and progress. **Journal of Medicine and Life**, v. 16, n.2, p. 173-177, 2023.

CLARK, C.; LEWCZUK, P.; KORNHUBER, J.; RICHIARDI, J.; MARÉCHAL, B.; KARIKARI, T. K.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; POPP, J. Plasma neurofilament light and phosphorylated tau 181 as biomarkers of Alzheimer's disease pathology and clinical disease progression. **Alzheimer's research & therapy**, v. 13, p. 1-11, 2021.

CULLEN, N. C.; JANELIDZE, S.; MATTSSON-CARLGREN, N.; PALMQVIST, S.; BITTNER, T.; SURIDJAN, I.; JETHWA, A.; KOLLMORGEN, G.; BRUM, W. S.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; STOMRUD, E.; HANSSON, O. Test-retest variability of plasma biomarkers in Alzheimer's disease and its effects on clinical prediction models. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 3, p. 797-806, 2023.

DADALTO, E. V.; CAVALCANTE, F. G. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 147-157, 2021.

DANTAS, H. L. L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2022.

DONG, R.; YI, N.; JIANG, D. Advances in single molecule arrays (SIMOA) for ultra-sensitive detection of biomolecules. **Talanta**, p. 125529, 2023.

DONINI, L.; TANEL, R.; ZUCCARINO, R.; BASSO, M. Protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neuroscience Research**, v. 197, p. 31-41, 2023.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

GERARDS, M.; SCHILD, A. K.; MEIBERTH, D.; ROSTAMZADEH, A.; VEHRESCHILD, J. J.; WINGEN-HEIMANN, S.; JOHANNIS, W.; ADAMI, P. M.; ONUR, O. A.; RAMIREZ, A.; KARIKARI, T. K.; ASHTON, N. J.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; MAIER, F.; JESSEN, F. Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 51, n. 2, p. 182-192, 2022.

GONZALEZ-ORTIZ, F.; TURTON, M.; KAC, P. R.; SMIRNOV, D.; PREMI, E.; GHIDONI, R.; BENUSSI, L.; CANTINHO, V.; SARACENO, C.; RIVOLTA, J.; ASHTON, N. J.; BORRONI, B.; GALASKO, D.; HARRISON, P.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; KARIKARI, T. K. Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. **Brain**, v. 146, n. 3, p. 1152-1165, 2023.

GROOT, C.; CICOGNOLA, C.; BALI, D.; TRIANA-BALTZER, G.; DAGE, J. L.; PONTECORVO, M. J.; KOLB, H. C.; OSSENKOPPELE, R.; JANELIDZE, S.; HANSSON, O. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217. **Alzheimer's research & therapy**, v. 14, n. 67, p. 1-12, 2022.

HARDY-SOSA, A.; LÉON-ARCIA, K.; LLIBRE-GUERRA, J. J.; BERLANGA-ACOSTA, J.; BAEZ, S. C.; GUILLEN-NIETO, G.; VALDES-SOSA, P. A. Diagnostic accuracy of blood-based biomarker panels: a systematic review. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 683689, 2022.

HUEB, T. O. Doença de Alzheimer. **RBM rev. bras. med**, p. 90-95, 2008.

ILLÁN-GALA, I.; LLEO, A.; KARYDAS, A.; STAFFARONI, A. M.; ZETTERBERG, H.; SIVASANKARAN, R.; GRINBERG, L. T.; SPINA, S.; KRAMER, J. H.; RAMOS, E. M.; COPPOLA, G.; JOIE, R. L.; RABINOVICI, G. D.; PERRY, D. C.; GORNO-TEMPINI, M. L.; SEELEY, W. W.; MILLER, B. L.; ROSEN, H. J.; BLENNOW, K.; BOXER, A. L.; ROJAS, J. C. Plasma tau and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. **Neurology**, v. 96, n. 5, p. 671-683, 2021.

IRIZARRY, M. C. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. **NeuroRx**, v. 1, n. 2, p. 226-234, 2004.

JACK JR, C. R. BENNETT, D. A.; BLENNOW, K.; CARRILLO, M. C.; DUNN, B.; HAEBERLEIN, S. B.; HOLTZMAN, D. M.; JAGUST, W.; JESSEN, F.; KARLAWISH, J.; LIU, E.; MOLINUEVO, J. L.; MONTINE, T.; PHELPS, C.; RANKIN, K. P.; ROWE, C. C.; SCHELTENS, P.; SIEMERS, E.; SNYDER, H. M.; SPERLING, R. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018.

JANELIDZE, S.; MATTSSON, N.; PALMQVIST, S.; SOARES, R.; BEACH, T. G.; SERRANO, G. E.; CHAI, X.; PROCTOR, N. K.; EICHENLAUB, U.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; REIMAN, E. M.; STOMRUD, E.; DAGE, J. L.; HANSSON, O. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. **Nature medicine**, v. 26, n. 3, p. 379-386, 2020.

JELLINGER, K. A.; JANETZKY, B.; ATTEMS, J.; KIENZL, E. Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALZheimer ASSociated gene'—a new blood biomarker?. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 12, n. 4, p. 1094-1117, 2008.

JIAO, B.; LIU, H.; GUO, L.; LIAO, X.; ZHOU, Y.; WENG, L.; XIAO, X.; ZHOU, L.; WANG, X.; JIANG, Y.; YANG, Q.; ZHU, Y.; ZHOU, L.; ZHANG, W.; WANG, J.; YAN, X.; TANG, B.; SHEN, L. Performance of Plasma Amyloid β , Total Tau, and Neurofilament Light Chain in the Identification of Probable Alzheimer's Disease in South China. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 749649, 2021.

KELLETT, K. A. B.; HOOPER, N. M. Prion protein and Alzheimer disease. **Prion**, v. 3, n. 4, p. 190-194, 2009.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. **Current neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020.

KHAN, T. K.; ALKON, D. L. Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 44, n. 3, p. 729-744, 2015.

KRISHNA, G.; THANGARAJU SIVAKUMAR, P.; DAHALE, A. B.; SUBRAMANIAN, S. Potential Utility of Plasma Biomarker Panels in Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2024.

LEE, H. N.; JEONG, M. S.; JANG, S. B. Molecular characteristics of amyloid precursor protein (APP) and its effects in cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4999, 2021.

LI, Y.; LIU, T.; ZENG, Q.; CUI, M. Current status of PET tracers for the early diagnosis of Alzheimer's disease. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, p. 117546, 2024.

LOMBARDI, G.; CRESCIOLI, G.; CAVEDO, E.; LUCENTEFORTE, E.; CASAZZA, J.; BELLATORRE, A. G.; LISTA, C.; COSTANTINO, G.; FRISONI, J.; VIRGÍLIO, G.; FILIPPINI, G. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2020.

MAGALHÃES, C. A.; FIGUEIRÓ, M.; FRAGA, V. G.; MATEO, E. C.; TOLEDO, A. A. S. F.; CARVALHO, M. G.; CARAMELLI, P.; GOMES, K. B. Cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, p. 376-382, 2015.

MATOS, D. F.; PAZ, W. S.; SANTOS, A. B. A. S.; SILVA, M. A.; OLIVEIRA, S. F.; LEITE, C. C. B.; SILVA, M. C. R.; TAVARES, A. C.; OLIVEIRA, D. K. S.; TELES, M. M.; SILVA, G. M.; BALBINO, R. S.; PINTO, M. M.; MELO, R. L. B.; SILVA, A. C.; ADÃO, M. B.; SANTOS, M. G. M.; SANTOS, J. F. F.; ALMEIDA, D. H. Caracterização epidemiológica da mortalidade por Alzheimer no Brasil entre 2010 a 2019. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e74101119316-e74101119316, 2021.

MATTSSON-CARLGREN, N.; SALVADÓ, G.; ASHTON, N. J.; TIDEMAN, P.; STOMRUD, E.; ZETTERBERG, H.; OSSENKOPPELE, R.; BETTHAUSER, T. J.; CODY, K. A.; JONAITIS, E. M.; LANGHOUGH, R.; PALMQVIST, S.; BLENNOW, K.; JANELIDZE, S.; JOHNSON, S. C.; HANSSON, O. Prediction of longitudinal cognitive decline in preclinical Alzheimer disease using plasma biomarkers. **JAMA neurology**, v. 80, n. 4, p. 360-369, 2023.

MCMAHON, P. J.; PANCZYKOWSKI, D. M.; YUE, J. K.; PUCCIO, A. M.; INOUE, T.; SORANI, M. D.; LINGSMA, H. F.; MAAS, A. I. R.; VALADKA, A. B.; YUH, E. L.; MUKHERJEE, P.; MANLEY, G. T.; OKONKWO, D. O.; CASEY, S. S.; CHEONG, M.; COOPER, S. R.; DAMS-O'CONNOR, K.; GORDON, W. A.; HRICIK, A. J.; LAWLESS, K.; MENON, D.; SCHNYERE, D. M.; VASSAR, M. J. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. **Journal of neurotrauma**, v. 32, n. 8, p. 527-533, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Qual o tratamento para o Alzheimer?**, 2023. Disponível em: Qual o tratamento para o Alzheimer? — Ministério da Saúde (www.gov.br). Acesso em: 14 de jun. 2024.

MOLINUEVO, J. L.; AYTON, S.; BATRLA, R.; BEDNAR, M. M.; BITTNER, T.; CUMMINGS, J.; FAGAN, A. M.; HAMPEL, H.; MIELKE, M. M.; MIKULSKIS, A.; O'BRYANT, S.; SCHELTENS, P.; SEVIGNY, J.; SHAW, L. M.; SOARES, H. D.; TONG, G.; TROJANOWSKI, J. Q.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. **Acta neuropathologica**, v. 136, p. 821-853, 2018.

MONTINE, T. J.; KOROSHETZ, W. J.; BABCOCK, D.; DICKSON, D. W.; GALPERN, W. R.; GLYMOUR, M. M.; GREENBERG, S. M.; HUTTON, M. L.; KNOPMAN, D. S.; KUZMICHEV, A. N.; MANLY, J. J.; MARDER, K. S.; MILLER, B. L.; PHELPS, C. H.; SEELEY, W. W.; SIEBER, B. A.; SILVERBERG, N. B.; SUTHERLAND, M.; TORBORG, C. L.; WADDY, S. P.; ZLOKOVIC, B. V.; CORRIVEAU, R. A. Recommendations of the Alzheimer's disease-related dementias conference. **Neurology**, v. 83, n. 9, p. 851-860, 2014.

MOSCOSO, A.; GROTHE, M. J.; ASHTON, N. J.; KARIKARI, T. K.; RODRÍGUEZ, J. L.; SNELLMAN, A.; SUÁREZ-CALVET, M.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; SCHOLL, M. Longitudinal associations of blood phosphorylated Tau181 and neurofilament light chain with neurodegeneration in Alzheimer disease. **JAMA neurology**, v. 78, n. 4, p. 396-406, 2021.

MUNIZ, A. P. M. G. **A relação entre biomarcadores periféricos e o perfil neuropsicológico na demência: uma revisão sistemática da literatura**. 2022. Tese (Mestrado em Gerontologia e Cuidado Geriátrico) - Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa, Porto, 2022.

O'BRYANT, S. E.; PETERSEN, M.; HALL, J.; JOHNSON, L. A.; HABS-HD STUDY TEAM. Medical comorbidities and ethnicity impact plasma Alzheimer's disease biomarkers: important considerations for clinical trials and practice. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 1, p. 36-43, 2023.

OLIVEIRA, C. B. B.; RIBEIRO, M. C.; LIMA, A. D'A.; FARIA, M. F.; RAVANHOLI, G. M.; LOPES, L. M.; SOUZA, K. M. J.; MONROE, A. A. Experiências de adoecimento por condições crônicas transmissíveis: revisão integrativa da literatura. **Revista Saúde e Sociedade**, v. 26, n. 2, p. 510-520, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Dementia**, 2023. Disponível em: Demência (who.int). Acesso em: 06 de jun. 2024.

PAIS, M. V.; FORLENZA, O. V.; DINIZ, B. S. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, n. Preprint, p. 1-26, 2023.

PALMQVIST, S.; JANELIDZE, S.; QUIROZ, Y. T.; ZETTERBERG, H.; LOPERA, F.; STOMRUD, E.; SU, Y.; CHEN, Y.; SERRANO, G. E.; LEUZY, A.; MATTSSON-CARLGREN, N.; STRANDBERG, O.; SMITH, R.; VILLEGAS, A.; SEPULVEDA-FALLA, D.; CHAI, X.; PROCTOR, N. K.; BEACH, T. G.; BLENNOW, K.; DAGE, J.; L.; REIMAN, E. M.; HANSSON, O. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. **Jama**, v. 324, n. 8, p. 772-781, 2020.

PASCHALIDIS, M.; KONSTANTYNER, T. C. R. O.; SIMON, S. S.; MARTINS, C. B. Tendência de mortalidade por doença de Alzheimer no Brasil, 2000 a 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, p. e2022886, 2023.

PASSERI, E.; ELKHOORY, H.; ELKHOORY, K.; MORSINK, M.; BROERSEN, K.; LINDER, M.; TAMAYOL, A.; MALAPLATE, C.; YEN, F. T.; ARAB-TEHRANY, E. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 22, p. 13954, 2022.

PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 197-202, 2009.

PIOVESAN, E. C.; FREITAS, B. Z.; LEMANSKI, F. C. B.; CARAZZO, C. A. Alzheimer's disease: an epidemiological analysis over the number of hospitalizations and deaths in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, p. 577-584, 2023.

QIU, C.; RONCHI, D.; FRATIGLIONI, L. A epidemiologia das demências: uma atualização. **Opinião atual em psiquiatria**, v. 20, n. 4, p. 380-385, 2007.

SAUR, L. **Efeitos do exercício físico sobre a morfofisiologia dos astrócitos imunorreativos para a Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP) no hipocampo de ratos Wistar**. 2013. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SCHILLING, L. P.; BALTHAZAR, M. L. F.; RADANOVIC, M.; FORLENZA, O. V.; SILAGI, M. L.; SMID, J.; BARBOSA, B. J. A. P.; FROTA, N. A. F.; SOUZA, L. C.; VALE, F. A. C.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; CHAVES, M. L. F.; BRUCKI, S. M. D.; DAMASCENO, B. P.; NITRINI, R. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dement Neuropsychol**, v. 16, n. 3, p. 25-39, 2022.

SCHWINNE, M.; ALONSO, A.; ROBERTS, B. R.; HICKLE, S.; VERBERK, I. M.; EPENGE, E.; GIKELEKELE, G.; TSENGELE, N.; KAVUGHU, I.; MAMPUNZA, S.; YARASHESKI, K. E.; TEUNISSEN, C. E.; STRINGER, A.; LEVEY, A.; IKANGA, J. The Association of Alzheimer's Disease-Related Blood-Based Biomarkers with Cognitive Screening Test Performance in the Congolese Population in Kinshasa. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 97, n. 3, p. 1353-1363, 2024.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, p. 1-17, 2008.

SHEKHAR, S.; KUMAR, R.; RAI, N.; KUMAR, V.; SINGH, K.; UPADHYAY, A. D.; TRIPATHI, M.; DWIVEDI, S.; DEY, A. B.; DEY, S. Estimation of tau and phosphorylated tau181 in serum of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0159099, 2016.

SHEN, X. N.; HUANG, S. Y.; CUI, M.; ZHAO, Q. H.; GUO, Y.; HUANG, Y. Y.; ZHANG, W.; MA, Y. H.; CHEN, S. D.; ZHANG, Y. R.; CHEN, S. F.; CHEN, K. L.; CHENG, W.; ZUO, C. T.; TAN, L.; DING, D.; DONG, Q.; JEROMIN, A.; YEN, T. C.; YU, J. T. Plasma glial fibrillary acidic protein in the Alzheimer disease continuum: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and prediction of clinical progression. **Clinical Chemistry**, v. 69, n. 4, p. 411-421, 2023.

SHEN, X. N.; LI, J. Q.; WANG, H. F.; LI, H. Q.; HUANG, Y. Y.; YANG, Y. X.; TAN, L.; DONG, Q.; YU, J. T. Plasma amyloid, tau, and neurodegeneration biomarker profiles predict Alzheimer's disease pathology and clinical progression in older adults without dementia. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 12, n. 1, p. e12104, 2020.

SOARES, L. S.; RODRIGUES, I. D. C. V.; MARTINS, L. N.; SILVEIRA, F. D. R.; FIGUEIREDO, M. L. F. Revisão de literatura: particularidades de cada tipo de estudo. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 2, n. 5, p. 14-18, 2013.

SONI, H.; GOYAL, M. K.; SARMA, P.; SINGH, H.; MODI, M.; SHARMA, A.; MOHANTY, M.; VISHNU, V. Y.; KUMAR, A.; MITTAL, B. R.; MEDHI, B. Evaluation of Plasma Amyloid Peptides A β 1-40 and A β 1-42 as Diagnostic Biomarker of Alzheimer's Disease, its Association with Different Grades of Clinical Severity and 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Z score in the Indian Population: A Case-Control Study. **Indian Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 4, p. 391-397, 2021.

STEVENSON-HOARE, J.; HESLEGRAVE, A.; LEONENKO, G.; FATHALLA, D.; BELLOU, E.; LUCKCUCK, L.; MARSHALL, R.; SIMS, R.; MORGAN, B. P.; HARDY, J.; STROOPER, B.; WILLIAMS, J.; ZETTERBERG, H.; ESCOTT-PRICE, V. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. **Brain**, v. 146, n. 2, p. 690-699, 2023.

STOCKER, H.; BEYER, L.; PERNA, L.; RUJESCU, D.; HOLLECZEK, B.; BEYREUTHER, K.; STOCKMANN, J.; SCHÖTTKER, B.; GERWERT, K.; BRENNER, H. Association of plasma biomarkers, p-tau181, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light, with intermediate and long-term clinical Alzheimer's disease risk: results from a prospective cohort followed over 17 years. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 1, p. 25-35, 2023.

STOCKMANN, J.; VERBERK, I. M. W.; TIMMESFELD, N.; DENZ, R.; BUDDE, B.; LANGE-LEIFHELM, J.; SCHELTENS, P.; VAN DER FLIER, W. M.; NABERS, A.; TEUNISSEN, C. E.; GERWERT, K. Amyloid- β misfolding as a plasma biomarker indicates risk for future clinical Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, p. 1-13, 2020.

SWARBRICK, S.; WRAGG, N.; GHOSH, S.; STOLZING, A. Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. **Molecular neurobiology**, v. 56, p. 6156-6167, 2019.

TEN HAVE, S.; BOULON, S.; AHMAD, Y.; LAMOND, A. I. Mass spectrometry-based immuno-precipitation proteomics—The user's guide. **Proteomics**, v. 11, n. 6, p. 1153-1159, 2011.

THIJSSSEN, E. H.; JOIE, R. L.; STROM, A.; FONSECA, C.; LACCARINO, L.; WOLF, A.; SPINA, S.; ALLEN, I. E.; COBIGO, Y.; HEUER, H.; VANDEVREDE, L.; PROCTOR, N. K.; LAGO, A. L.; BAKER, S.; SIVASANKARAN, R.; KIELOCH, A.; KINHIKAR, A.; YU, L.; VALENTIN, M. A.; JEROMIN, A.; BOXER, A. L. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 9, p. 739-752, 2021.

THIJSSSEN, E. H.; JOIE, R. L.; WOLF, A.; STROM, A.; WANG, P.; LACCARINO, L.; BOURAKOVA, V.; COBIGO, Y.; HEUER, H.; SPINA, S.; VANDEVREDE, L.; CHAI, X.; PROCTOR, N. K.; AIREY, D. C.; SHCHERBININ, S.; EVANS, C. D.; SIMS, J. R.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; KARYDAS, A. K.; TEUNISSEN, C. E.; KRAMER, J. H.; GRINBERG, L. T.; SEELEY, W. W.; ROSEN, H.; BOEVE, B. F.; MILLER, B. L.; RABINOVICI, G. D.; DAGE, J. L.; ROJAS, J. C.; BOXER, A. L. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. **Nature medicine**, v. 26, n. 3, p. 387-397, 2020.

TIRAPEGUI, J.; ROGERO, M. M. Metabolismo de proteínas. **Fisiologia da nutrição humana. Aspectos básicos, aplicados e funcionais**, p. 69-109, 2007.

TONIOLO, S.; ZHAO, S.; SCHOLCZ, A.; AMEIN, B.; GANSE-DUMRATH, A.; HESLEGRAVE, A. J.; THOMPSON, S.; MANOHAR, S.; ZETTERBERG, H.; HUSAIN, M. Relationship of plasma biomarkers to digital cognitive tests in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 16, n. 2, p. e12590, 2024.

TROPEA, T. F.; WALIGORSKA, T.; XIE, S. X.; NASRALLAH, I. M.; COUSINS, K. A. Q.; TROJANOWSKI, J. Q.; GROSSMAN, M.; IRWIN, D. J.; WEINTRAUB, D.; LEE, E. B.; WOLK, D. A.; CHEN-PLOTKIN, A. S.; SHAW, L. M.; ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE. Plasma phosphorylated tau181 predicts cognitive and functional decline. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 10, n. 1, p. 18-31, 2023.

UŁAMEK-KOZIOL, M.; CZUCZWAR, S. J.; JANUSZEWSKI, S.; PLUTA, R. Proteomic and Genomic Changes in Tau Protein, Which Are Associated with Alzheimer's Disease after Ischemia-Reperfusion Brain Injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 892, 2020.

VALE, F. A. C.; CORRÊA NETO, Y.; BERTOLUCCI, P. H. F.; MACHADO, J. C. B.; SILVA, D. J.; ALLAM, N. Tratamento da doença de Alzheimer no Brasil: II. Dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, p. 189-197, 2011.

VON BORSTEL, G. C. C.; YOSHIMURA, F. K.; ZAURA, C.; MARCELINO, V. M. R.; GARCIA, I. C. M.; NUNES, P. L. P. Doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14211-14222, 2021.

XIAO, Z.; WU, X.; WU, W.; YI, J.; LIANG, X.; DING, S.; ZHENG, L.; LUO, J.; GU, H.; ZHAO, Q.; ZU, H.; DING, D. Plasma biomarker profiles and the correlation with cognitive function across the clinical spectrum of Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, p. 1-12, 2021.

ZAMORA-OBANDO, H. R.; GODOY, A. T.; AMARAL, A. G.; MESQUITA, A. S.; SIMÕES, B. E. S.; REIS, H. O.; ROCHA, I.; DALLAQUA, M.; BAPTISTÃO, M.; FERNANDES, M. C. V.; LIMA, M. F.; SIMIONATO, A. V. C. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. **Química Nova**, v. 45, p. 1098-1113, 2022.

ZHANG, X. X.; TIAN, Y.; WANG, Z. T.; MA, T. H.; TAN, L.; YU, J. T. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 8, n. 3, p. 311-321, 2021.