



USO DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS PARA PRÉ DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

*Ana Caroline Dalazoana
Professor: Sergio Luiz Bach*

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma das patologias neurodegenerativas mais frequentes e está associada à idade, tendo manifestações cognitivas e físicas e comportamentais que resultam em deficiência progressiva e incapacitação. O diagnóstico precoce permite tratamentos que apresentam melhores resultados na redução da gravidade dos sintomas e melhora na qualidade de vida tanto do paciente como do cuidador. No entanto, ainda enfrentamos um grande problema pois os métodos diagnósticos estabelecidos são invasivos e de alto custo, como a análise do líquido cefalorraquidiano e a biópsia cerebral. O objetivo deste estudo foi analisar biomarcadores sanguíneos que podem detectar de forma precoce ou em estágios iniciais a doença de Alzheimer. Foram analisados artigos de 2013 a 2023 que fazem análise de biomarcadores que podem ser eficientes como, proteínas específicas, RNA, autoanticorpos e mediadores inflamatórios, que fornecem bons diagnósticos, bem como resultados econômicos e distingue a doença de Alzheimer de outras patologias em seus estágios iniciais. Apesar dos resultados positivos, conclui-se que são necessárias mais pesquisas para aumentar a sensibilidade e a especificidade na diferenciação da DA de outras formas de demência já que existem diversas causas para o desenvolvimento desta patologia.

Palavras-chave: Alzheimer; Diagnóstico precoce; Biomarcadores sanguíneos; Demência.

1 Introdução

Atualmente a doença de Alzheimer é uma das doenças degenerativas progressivas que mais acomete a população idosa mundial, segundo o Ministério da Saúde (2021) cerca de 1,2 milhão pessoas convivem com algum tipo de demência no Brasil e existem estimativas que no mundo aproximadamente 50 milhões de pessoas apresentem alguma forma de demência. Há estimativas feitas pelo Alzheimer's Disease International que esse número pode chegar a "74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050", e isso se deve ao fato de que a população mundial está envelhecendo.

A Doença de Alzheimer (DA) causa demência de forma progressiva, que inicialmente ataca o hipocampo, região cerebral encarregada pela memória, e após inutiliza outras áreas do cérebro sendo atualmente a mais comum em idosos e interfere de forma direta na qualidade de vida dos indivíduos que desenvolvem essa doença. Por apresentar-se de forma gradativa alguns dos sintomas podem ser observados de forma precoce, ou seja, logo no início dos sintomas, mas que muitas vezes a perda da memória pode ser confundida com outros problemas de saúde, mas que pode ser diagnosticado com testes e exames simples como: testes neuropsicológicos, histórico do paciente bem como o histórico familiar entre outros (ALVES, 2020; ZANOTTO, 2023).

Por ser uma doença de interesse mundial e que não há cura, os pesquisadores vêm buscando técnicas inovadoras e medicamentos que deprimam a evolução da demência, uma das técnicas atuais que está sendo muito estudada é o uso de biomarcadores sanguíneo para o diagnóstico



precoce da DA que ainda é um procedimento que utiliza equipamentos sofisticados o que encarece o exame, mas devido a importância desse diagnóstico vem sendo feitas diversas pesquisas na área para baratear a técnica e fazer com que toda a população possa ter acesso a este exame (NEUROTALKS, 2023).

Este trabalho de revisão de literatura tem por objetivo identificar a possibilidade de eficácia do uso dos biomarcadores sanguíneos para se diagnosticar de forma precoce a DA pois, com o aumento da expectativa de vida da população observou-se também o aumento de doenças neurodegenerativas em pessoas idosas e em alguns casos de forma precoce.

No início o diagnóstico da doença de Alzheimer só era realizado após o paciente entrar em óbito quando era possível observar as alterações que a doença causa no cérebro, com o passar do tempo e os avanços científicos e tecnológicos, nos dias de hoje é possível diagnosticar e tratar essa doença a partir do início dos primeiros sintomas. No entanto, novos estudos estão sendo feitos para que, através de exames de sangue seja possível o diagnóstico precoce dessa doença. (NEUROTALKS, 2023)

A importância do diagnóstico precoce se resume em uma melhor qualidade de vida para as novas e futuras gerações, pois pode-se iniciar o tratamento retardando os sintomas da doença e melhorando muito a qualidade de vida não somente do portador da doença, mas também de toda a família.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Analisar a eficácia dos biomarcadores sanguíneos no pré-diagnóstico da doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos Específicos

Identificar os mecanismos da doença de Alzheimer no organismo humano.

Comparar dados de estudos anteriores para comprovar a eficácia ou não dos biomarcadores sanguíneos no pré diagnóstico da doença de Alzheimer.

3 Fundamentação Teórica

3.1 Alzheimer

Com o passar dos anos mesmo indivíduos saudáveis podem desenvolver diferentes tipos de patologias físicas e/ou cognitivas irreversíveis, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a patologia



nerológica mais comum entre os idosos de todo o mundo. O estudo da DA está se tornando muito importante já que a parcela populacional na faixa etária acima dos 65 anos de idade vem crescendo significativamente. Mesmo sendo uma doença neurodegenerativa progressiva atualmente existem diversos tratamentos para que a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores seja melhor.

A DA é irreversível e progressiva pois causa a degeneração dos neurônios e compromete todo o sistema nervoso central, sendo assim o paciente desenvolve danos cognitivos como a perda da memória e da fala de forma lenta e gradativa; danos comportamentais como alterações de humor e fisiológicas como não ter controle dos movimentos; o que torna as atividades cotidianas difíceis de serem realizadas (ALVES, 2021).

Essa patologia foi descrita no século XX pelo médico alemão Alois Alzheimer, que fez estudos com o cérebro de uma paciente que faleceu de uma doença mental ainda não descrita. “Caracterizada por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares como resultado do peptídeo beta - amiloide (A β), no lobo temporal medial e nas estruturas neocorticais” (BREIJYEH, 2020).

Alois Alzheimer ao realizar os estudos observou a presença de placas amilóides bem como uma grande perda de neurônios ao realizar os exames no cérebro de sua primeira paciente que apresentava sintomas como a perda de memória e mudanças comportamentais antes de sua morte. Com isso descreveu a condição como uma doença grave do córtex cerebral. Sabe-se nos dias atuais que existem outros fatores que causam a degeneração progressiva das funções cognitivas, como: intoxicações, alterações significativas do sistema respiratório ou circulatório (deficiência na oxigenação cerebral), infecções, deficiência de algumas vitaminas essenciais entre outros fatores, mas podem ser facilmente identificadas com exames adequados (LOPEZ, 2019).

3.2 Caracterização da Doença de Alzheimer

Mesmo não existindo uma padronização para o diagnóstico da DA é de conhecimento os mecanismos fisiológicos do desenvolvimento dessa doença. Inicialmente se formam as placas amiloides e posteriormente a hiperfosforilação da proteína TAU que induz a formação dos emaranhados neurofibrilares no interior dos neurônios, com isso ocorre a atrofia do tecido cerebral a princípio no lobo temporal, região responsável pelo processamento da memória recente também atinge os núcleos responsáveis pela produção de acetilcolina, reduzindo a produção deste importante neurotransmissor mediador da atividade cognitiva. Todo esse processo é lento e progressivo e de difícil diagnóstico clínico antecipado, pois as atividades cognitivas podem ser compensadas até que as falhas sejam significativas (HASKEL, 2017).

Por ser uma doença progressiva a DA é classificada em 3 fases: inicial ou leve, intermediária ou moderada e final ou grave e cada uma delas tem duração variável pois os primeiros sintomas podem ocorrer diversos anos antes de a doença ser diagnosticada. Na sequência serão descritos os sinais e sintomas de cada uma destas fases (CAETANO, 2017).



3.2.1 Fase inicial ou leve

Na fase inicial ocorre a perda da memória recente e remota, bem como alterações comportamentais alterando seu humor com grande facilidade. Também é perceptível, na comunicação, a desordem na fala com deficiência no raciocínio para concluir de forma correta as palavras e/ ou expressões bem como nomes de objetos e de pessoas. Nesta fase o paciente tem consciência de suas dificuldades e usa de estratégias para compensar tais falhas. No aspecto motor ainda possui controle de seus membros para se locomover e apanhar objetos mesmo já iniciando episódios de descontrole (SCHILLING, 2022).

3.2.2 Fase intermediária ou moderada

Nesta segunda fase o paciente se torna dependente para algumas atividades pois se acentuam as falhas de memória bem como a desorientação temporal e espacial que se tornam mais visível, nesta fase também o paciente começa a apresentar sintomas neuropsiquiátricos como delírios e alucinações e deixando agitado podendo se tornar mais agressivo (SCHILLING, 2022).

3.2.3 Fase final ou grave

Nesta última fase o paciente se torna totalmente dependente. Sua memória já se torna bem reduzida, não consegue falar com clareza e seu vocabulário é restrito. Possui dificuldade no equilíbrio para andar e sentar, completa desorientação temporal, espacial e de personalidade, não consegue se alimentar e apresenta incontinência urinária e fecal. Em estágio avançado pode apresentar rigidez nos quadris (síndrome da imobilização). Os pacientes com DA têm uma sobrevida média de cinco a doze anos (SCHILLING, 2022).

3.3 Diagnóstico da Doença de Alzheimer

Inicialmente, o diagnóstico da DA era realizado de forma tardia, entretanto com os avanços das pesquisas e tecnologias e a descoberta dos biomarcadores de LCR e exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET) além de outros critérios de diagnóstico que permitem que este seja realizado cada vez mais na fase inicial da doença com mais segurança. O diagnóstico precoce auxilia na elaboração de forma personalizada do tratamento e dos cuidados que o paciente necessita. Com os avanços nos estudos em genética e da ciência básica e os avanços nos exames de imagens e na utilização dos biomarcadores os pesquisadores vem elaborando informações importantes sobre os fatores a cerca dessa doença. (GRAFF-RADFORD, 2021).

Para realizar o diagnóstico de pacientes com suspeita de DA são necessários pesquisar o histórico familiar do paciente, exames físicos, além de diversos exames de imagem como a ressonância magnética e exames laboratoriais sendo um deles a dosagem de B12 pois a deficiência



dessa vitamina é conhecida por sua associação com problemas neurológicos, tal deficiência consiste em altos níveis de homocisteína que causa estresse oxidativo danificando o cérebro (BREIJYEH, 2020; ATRI, 2019).

Embora existam biomarcadores de líquido céfalo-raquidiano (LCR) específicos para o diagnóstico da doença de Alzheimer, existem limitações bem específicas para eles pois além de invasivos também possuem custo elevado para serem realizados, o que os torna pouco acessíveis para a população em geral; sendo assim os biomarcadores sanguíneos são mais acessíveis e de menor custo, o que facilita sua aplicação para a população (AZKARGORTA, 2020).

Mesmo os biomarcadores sanguíneos sendo de mais fácil acesso, ainda há grandes dificuldades para identificação destes biomarcadores devido ao fato de a DA ser progressiva e lenta, e também pelo fato do sangue ser um fluido com características que variam com grande facilidade é de extrema importância que sejam elaborados protocolos padronizados para o preparo correto das amostras bem como para a sua análise (JAMMEH, 2016).

3.4 Biomarcadores

Devido ao crescente número de pacientes com a DA diversos centros acadêmicos estão incentivando pesquisas para que o diagnóstico seja realizado de forma precoce. Estudos estes que já apresentaram diversas evidências sobre a eficiência para a detecção de biomarcadores da DA em sua fase inicial ou até mesmo antes do início dos primeiros sintomas da DA. A grande maioria dos estudos concentram-se nos marcadores β -amilóide ($A\beta$) encontrado no LCR e PET. Como já falado anteriormente estes exames possuem elevado custo e baixa especificidade (ROSÉN, 2013).

Tais estudos e confirmações são de grande valia pois até a atualidade não foi detectado um biomarcador preciso para que seja realizado um diagnóstico confiável, sendo possível a confirmação somente após a morte do paciente, já que existem diversas patologias neurológicas com sintomas e sinais muito parecidos. Para que um biomarcador seja considerado eficiente se for possível acompanhar sua evolução juntamente com a evolução da patologia tanto com o agravamento quanto com a regressão que não é o caso da DA (SANTOS, 2020).

Através de exames de imagem não invasivos estão sendo estudados com grande interesse pois, recentemente, foram utilizados alguns radiofármacos onde foi observada uma alta precisão no diagnóstico da DA, diagnóstico esse confirmado com a necropsia dos pacientes. Este exame consiste na inserção do radiofármaco e após o paciente é submetido a um PET que detecta a existência da deposição de placas $A\beta$ no cérebro vivo. Esse método possui uma sensibilidade de aproximadamente 96% e especificidade de aproximadamente 100%. Este exame, mesmo sendo o mais específico para o diagnóstico ainda não é usado com frequência devido a seu alto custo e a maioria dos pacientes que o fizeram para participar de ensaios clínicos, foram isso são realizados na sua maioria das vezes de forma particular uma vez que não é coberto por grande parte das seguradoras. (WELLER, 2018; Alzheimer's Association, 2017)



3.5 Biomarcadores Sanguíneos

Devido a vários fatores a pesquisa com biomarcadores sanguíneos vem se intensificando nos últimos tempos por seu baixo custo em relação aos exames já existentes e também pode facilitar no diagnóstico precoce da DA utilizando como base proteínas, RNA ou mesmo anticorpos, proporcionando assim um melhor custo-benefício (CEREJA, 2019).

Em estudo realizado com pacientes saudáveis e também com pacientes já diagnosticados em níveis diferentes da doença para observação e quantificação de marcadores específicos, foi pesquisado sobre o perfil proteico do sangue para identificação da carga β -amiloide neocortical (NA β) quanto a progressão da DA e como resultados deste estudo foi observado que conforme havia aumento da carga NA β havia também um aumento nos sintomas e progressão da doença. Também foram identificados pacientes com risco de desenvolvimento da DA em estágio pré-clínico. Este estudo colabora para que a carga NA β seja utilizado como um biomarcador viável futuramente (BURNHAM, 2016).

Além da carga de NAB, as versões oligoméricas de A β , TAU e TDP-43 têm uma participação relevante na doença de Alzheimer e, por isso, são tidos como biomarcadores promissores. Com estudos foi verificado que:

Todas as amostras apresentaram níveis elevados de proteína variante no plasma em relação ao controle, embora com diferentes perfis de biomarcadores individuais. Em seguida, ao ser analisado um conjunto de amostras longitudinais, foi observado que as amostras pré-CCL foram caracterizadas por altos níveis de TDP-43; já as amostras de pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentavam altos níveis de A β e amostras de pacientes com DA por altos níveis de A β e tau. Correlações bivariadas mostraram uma correlação negativa com os níveis de TDP-43 e correlações positivas com os níveis cumulativos de A β , indicando um aumento nos processos neurodegenerativos com o tempo na DA. A detecção de variantes proteicas relacionadas à doença não apenas pode selecionar prontamente casos de DA, mas também acompanhar a sua progressão e tornar-se um promissor biomarcador na fase pré-sintomática (WILLIAMS, 2017)

A eficácia da utilização da proteína TAU-A e TAU-C foi avaliada e demonstrou que podem ser considerados bons biomarcadores associados à demência. Foram verificados que os altos níveis dessas proteínas demonstram menor risco de desenvolvimento da DA. Um estudo adicional já examinou a habilidade da proteína precursora de β -amiloide (APP669-711) e suas formas oligoméricas β -amiloide (A β 1-42, A β 1-40 e A β 1-42) em prever um estado positivo individual do cérebro com depósitos de amiloide. Esses biomarcadores, quando utilizados em conjunto, apresentaram um desempenho alto com uma área sob a curva (AUC) significativa nos dados analisados (96,7%). Esses resultados evidenciam o seu potencial de uso clínico para prever o nível de carga individual de β -amiloide no cérebro. (NAKAMURA, 2018)



Os mediadores inflamatórios têm mostrado um grande potencial como biomarcadores quando se trata da detecção e monitoramento da doença de Alzheimer. Isso ocorre porque, no início da inflamação, as células da glia (micróglias e astrócitos) agem como a primeira linha de defesa em lesões cerebrais, sendo acumuladas durante a neuroinflamação, que está fortemente associada ao acúmulo excessivo de A β . Na doença de Alzheimer, essa ativação das micróglias e astrócitos pode resultar na liberação de mediadores pró-inflamatórios, com potencial neurotóxicos, os quais têm a possibilidade de aumentar a lesão neuronal e acelerar a evolução da patologia (MOHD HASNI,2017).

Outro biomarcador possível é a interleucina 18 (IL18) que tem sido descrita como um possível moderador de processos patogênicos cerebrais e ativador da micróglia envolvida em funções neuroendócrinas e neuroimunes. Por outro lado, a I309 causa um aumento da tauopatia em modelos experimentais e essa glicoproteína é encontrada em níveis elevados no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com doença de Alzheimer. Um estudo propôs examinar essas substâncias como possíveis marcadores individuais no sangue e revelou que as proteínas IL-18, no grupo com doença de Alzheimer, apresentaram níveis baixos ($p=0,001$) em comparação com os controles ($p=0,009$) e com o comprometimento cognitivo leve ($p=0,014$). No entanto, a I309 apresentou níveis mais elevados em pacientes com DA e no comprometimento cognitivo leve (CCL) do que nos indivíduos do grupo controle. Esse é mais um fato pode acelerar a evolução da doença (VILLARREAL, 2016).

Desta maneira observa-se que muitos marcadores plasmáticos de inflamação foram identificados para apoiar o diagnóstico de DA. Como se pode observar do ponto de vista do metabolismo, o estresse oxidativo possui um papel fundamental na fisiopatologia da DA. Nesse aspecto, é necessário observar alguns marcadores periféricos de estresse oxidativo e suas relações com os resultados de testes cognitivos suplementares. Os resultados de um estudo com esse objetivo mostraram que a proteína carbonila plasmática e os níveis de ApoJ estavam inversamente associados aos resultados clínicos de pacientes com DA, mesmo não sendo observadas alterações nos níveis de ApoD entre os grupos estudados (PERROTTE, 2019).

Existem também estudos com os neurofilamentos leves (NFL) plasmáticos que podem ser associados ao diagnóstico da DA e das propriedades bioquímicas, cognitivas e de imagem da patologia. A partir desse potencial do NFL plasmático se correlacionar com a neurodegeneração e de ser um biomarcador de caráter não invasivo para a DA que alguns estudos estão sendo realizados para que em breve seja usado no diagnóstico com segurança (MATTSSON,2017).

DeMarshall et al.(23) afirmam que há uma necessidade urgente de definir biomarcadores que possam identificar e diagnosticar com precisão a doença de Alzheimer. Os autoanticorpos são abundantes no soro humano e já demonstraram ser biomarcadores específicos de doenças que podem diagnosticar com precisão a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson leves a moderadas.

Os resultados obtidos por microarranjo utilizando um pequeno painel de biomarcadores de autoanticorpos (Ab42, TAU, TAU fosforilada) mostraram que este grupo era significativamente



diferente dos portadores de CCL associado à DA com base na correspondência de idade e sexo. Verificou-se uma diferenciação entre os controles que pode ser distinguido com 100% de precisão em testes realizados em pacientes com a DA (DEMARSHALL, 2016).

Pode também ser utilizado como biomarcador os RNAs não codificantes longos circulantes (lncRNAs). Portanto, o lncRNA BACE1-AS, que é regulado positivamente no cérebro de pacientes com DA, é detectado no sangue e pode servir como biomarcador sanguíneo para a DA. Fotuhi (2019) fez juntamente com alguns colaboradores a comparação para revelar se realmente esse biomarcador poderia ser utilizado de forma eficaz, então compararam os níveis no plasma e nos exossomos derivados de plasma entre pacientes com DA e pessoas saudáveis.

Os exossomos foram purificados do plasma pelo Kit de Isolamento Total de Exossomos Invitrogen™ e caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espalhamento dinâmico de luz (DLS). O RNA total foi extraído do plasma total, e os exossomos derivados do plasma usando os reagentes TRIzol® LS ou TRIzol®, respectivamente, foram então transcritos reversamente para o cDNA usando o kit de síntese de cDNA PrimeScript II. Os níveis de BACE1-AS foram quantificados por PCR em tempo real e suas potências de biomarcadores foram avaliadas por meio de análise de curva ROC. Os resultados obtidos verificaram a presença de BACE1-AS nas amostras de plasma tanto da DA quanto de controles saudáveis. Não observamos diferenças significativas entre os níveis de BACE1-AS no plasma ou exossomos derivados de plasma de pessoas com DA e controle (FOTUHI,2019).

Como resultado foram observadas diferenças significativas entre os grupos em todas as amostras de plasma coletadas:

O nível de BACE1-AS foi baixo no subgrupo pré-DA, mas foi alto em pessoas com DA total em comparação com os controles saudáveis. Além disso, a análise da curva ROC revelou que o lncRNA BACE1-AS pode discriminar pré-DA e controle saudável (75% de sensibilidade e 100% de especificidade), DA completa e controle saudável (68% de sensibilidade e 100% de especificidade), e pré-DA e subgrupos de DA completa (78% de sensibilidade e 100% de especificidade), destacando seu potencial como biomarcador para o desenvolvimento de DA. Em conclusão, o nível plasmático de BACE1-AS pode servir como um potente biomarcador sanguíneo para a doença de Alzheimer (FOTUHI,2019).

A identificação de 18 perfis de proteínas plasmáticas mostra grande potencial para utilizá-los na classificação de pacientes com DA com alta especificidade em comparação com controles saudáveis. Através do uso da bioinformática, descobriu-se que a maioria dessas 18 proteínas estava associada aos níveis de proteína TAU e no LCR. Foram incluídas as proteínas ECH1, NHLRC2, HOXB7, FN1, ERBB2, e SLC6A13 para que fosse estabelecida uma linearidade entre as amostras, e utilizado o método SVM (Support Vector Machine). Os resultados foram satisfatórios demonstrando



uma sensibilidade superior a 87%, a especificidade superior a 91% e acurácia superior a 89% para tais proteínas (LONG, 2016).

Dentre os estudos desenvolvidos um método chama a atenção por ser realizado de forma rápida e confiável. É baseado em análise por citometria de fluxo que a partir de apenas uma gota de sangue é possível fazer a medição de várias proteínas de membrana de eritrócitos. A expressão de proteínas da membrana dos eritrócitos, particularmente o transportador GLUT-1 e o receptor de insulina, demonstrou ser significativamente maior em pessoas com doenças como gota e diabetes, mesmo em idades semelhantes às de indivíduos saudáveis. As diferenças observadas podem ser devidas a alterações metabólicas de longo prazo associadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (VÁRADY, 2015)

Dentre muitas pesquisas que estão sendo feitas na busca de identificar biomarcadores para auxiliar no diagnóstico da DA de forma eficaz e de baixo custo, muitos cientistas estão fazendo testes com diferentes componentes que podem ser encontrados no organismo que suas alterações estejam diretamente ligadas a esta doença. Zuliani et al.(2018) buscaram identificar uma combinação de marcadores de status redox. Para atingir esse objetivo, analisam danos oxidativos (hidroperóxidos) e defesas antioxidantes, não enzimáticos (ácido úrico, tióis e aqueles que contribuem para o poder antioxidante residual - RAP) e enzimáticos (arilesterases), utilizando um painel contendo tais indicadores. Os resultados mostraram que a RAP e a arilesterase foram mais baixas na DA em comparação com os controles, e uma tendência semelhante foi apresentada para os tióis, já os níveis de ácido úrico e homocisteína apresentaram aumento na DA se comparados aos controles (ZULIANI, 2018)

Embora existam diferentes tipos de biomarcadores sanguíneos, ainda se faz necessário muitas pesquisas para que as metodologias sejam adequadas para o diagnóstico precoce e sejam mais acessíveis, sendo assim ainda são necessárias pesquisas para estabelecer protocolos com maior sensibilidade e especificidade. Deve-se levar em consideração o fato de a DA ter inúmeras causas prováveis de se desenvolver e devido a isso a grande dificuldade de ser elaboradas metodologias de diagnóstico precisas.

4 Material e Método

O estudo consistirá em uma revisão de literatura com pesquisas sobre o uso de biomarcadores sanguíneos para o pré diagnóstico da Doença de Alzheimer, a busca será realizada através dos sites de pesquisa: BVS, PubMed e Scielo; através das palavras chaves Alzheimer, diagnóstico precoce, biomarcadores sanguíneos, demência, serão considerados trabalhos publicados a partir do ano de 2013, sendo eles na língua inglesa e portuguesa. A pesquisa se dará entre os meses de agosto de 2023 e abril de 2024.



Referências

ALVES, G. S, COELHO, J.F, LEITÃO M.M. Processamento correferencial em idosos com e sem doença de Alzheimer. CoDAS. Universidade Federal da Paraíba – UFPB - João Pessoa (PB), Brasil. 2021;33

ALVES, Giorvan Anderson dos Santos. COELHO, Julyane Feitoza. LEITÃO, Márcio Martins. Processamento correferencial em idosos com e sem doença de Alzheimer. Universidade Federal da Paraíba – UFPB - João Pessoa (PB), Brasil. 2021.

Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. Volume 13, Issue 4, April 2017, Pages 325-373

ATRI, Alireza . *The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management*. Medical Clinics of North America. Volume 103, Pg 263-293, 2019.

AZKARGORTA, M Altuna, IRIARTE, M Mendioroz. Blood biomarkers in Alzheimer's Disease. *Neurology* ,Vol 36, Ed 9, , pg 704-710 Universidade Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Espanha. 2021

BREIJYEH, Zeinab, Rafik KARAMAN. *Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*. Pharmaceutical Sciences Department, Faculty of Pharmacy, Al-Quds University, Jerusalem, Palestine. 2020.

BURNHAM, Samantha C. ROWE, Christopher C. BAKER, David. BUSH, Ashley I. DOECKE, James D. FAUX, Noel G. LAWS, Simon M. MARTINS, Ralph N. MARUFF. Paul S. MACAULAY, Lance. RAINEY-SMITH, Stephanie. SAVAGE, Greg. AMES, David. MASTERS, Colin L. WILSON, William. Victor L. Predicting Alzheimer disease from a blood-based biomarker profile. *Villemagne. Neurology*. 2016

CAETANO, Liandra Aparecida Orlando. SILVA, Felipe Santos da. SILVEIRA, Cláudia Alexandra Bolela. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. *Revista do NESME*, V.14 N. 2. Franca- Manaus. 2017

CEREJA, Moacir Palheta. CARVALHO, Nágila Martins. AMPARADO, Simone Suelen Rodrigues. ANTUNES, Symara Rodrigues. FEIO, Danielle Cristinne Azevedo. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? *Revista brasileira de análises clínicas*, 51(4): 277-285, 2019.

DEMARSHALL Cassandra A, NAGELE Eric P, SARKAR Abhirup, ACHARYA NimishK, GODSEY George, GOLDWASER Eric L, KASCIUK, Mary. THAYASIVAM, Umashanger. HAN Min. BELINKA, Benjamin. NAGELE, Robert G. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. Volume 3, pg 51-62. 2016.

EPISÓDIO 4: Alzheimer. ZIMMER, E. FERNANDES, L. L. *Neurotalks*. Rio Grande do Sul: SPOTIFY, 12 de julho de 2023. Podcast; disp onível em: <https://spotify.link/TzUGBP5OidB>. Acesso em 06 de agosto de 2023.

FOTUHI, Seyedeh N. KHALAJ-KONDORI, Mohammad, HOSEINPOUR FEIZI, Mohammad Ali. TALEBI, Mahnaz. Long Non-coding RNA BACE1-AS May Serve as an Alzheimer's Disease Blood-Based Biomarker. *Journal of Molecular Neuroscience*, 6 - 9, 351–359. 2019.

GRAFF-RADFORD, Jonathan , YONG, Keir X. X. , APOSTOLOVA, Liana G. , BOUWMAN, Femke H. , CARRILLO, Maria , DICKERSON, Bradford C. , RABINOVICI, Gil D. , SCHOTT, Jonathan M. , JONES, David T. , and MURRAY, Melissa E. , New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. *Lanceta Neurol*. Londres, Reino Unido. 2021

HASKEL, Maria Vaitza Loch. BONINI, Juliana Sartori. SANTOS, Suzane Cristina. SILVA, Weber Cláudio Francisco Nunes da, BUENO, Camilla Fagundes de Oliveira. BORTOLANZA, Marciane Conti Zornita. RIEDI, Christiane. Funcionalidade na doença de Alzheimer leve, moderada e grave: um estudo transversal. Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO Guarapuava – PR 2017

<https://bvsmms.saude.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer>. (Acesso em 08/09/2023)



JAMMEH, Emmanuel. ZHAO, P. CARROLL, Camille, PEARSON, Stephen, IFEACHOR, Emmanuel. Identification of blood biomarkers for use in point of care diagnosis tool for Alzheimer's Disease Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2016 (August) (2016), pp. 2415-2418

LONG, Jintao. PAN, Genhua. IFEACHOR, Emmanuel. BELSHAW, Robert. **LI, Xinzhong**. Discovery of Novel Biomarkers for Alzheimer's Disease from Blood. Dis Markers. Disease Markers, vol. 2016, Article ID 4250480, 9, 2016.

LOPEZ, Jose A Soria. GONZÁLEZ, Hector M, LÉGER Gabriel C. Alzheimer's Disease. Handbook of Clinical Neurology. Volume 167, pg 231-255. 2019.

MATTSSON, Niklas. ANDREASSON, Ulf. ZETTERBERG, Henrik. BLENNOW, Kaj. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2017.

Ministério da Saúde. Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>. Acesso em 20 de nov. de 2023.

MOHD HASNI, Dayana Sazereen. LIM, Siong Meng. CHIN, Ai Vyrn. TAN, Maw Pin. POI, Philip Jun Hua. KAMARUZZAMAN, Shahrul Bahyah. MAJEED, Abu Bakar Abdul. RAMASAMY, Kalavathy. Peripheral cytokines, C-X-C motif ligand10 and interleukin-13, are associated with Malaysian Alzheimer's Disease. Geriatr Gerontol Int. 2017.

NAKAMURA, Akinori. KANEKO, Naoki. VILLEMAGNE, Victor L. KATO, Takashi. DOECKE, James. DORÉ Vincent. FOWLER, Chris. LI Qiao-Xin. MARTINS, Ralph. ROWE, Christopher. TOMITA, Taisuke. MATSUZAKI, Katsumi. ISHII, Kenji. ISHII, Kazunari. ARAHATA, Yutaka. IWAMOTO, Shinichi. ITO, Kengo. TANAKA, Koichi. MASTERS, Colin L. YANAGISAWA, Katsuhiko. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's Disease. Nature 554, 249-254. 2018.

PERROTTE, Morgane. LE PAGE, Aurélie. FOURNET, Marianne. SAYEC, Mélanie Le. RASSART, Éric. FULOP, Tamas. RAMASSAMY, Charles. Blood-based redox-signature and their association to the cognitive scores in MCI and Alzheimer's disease patients. Free Radic Biol Med. 2019.

ROSÉN, Christoffer. HANSSON, ^{Oskar}. BLENNOW, ^{Kaj} e ZETTERBERG, Henrik. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts. Mol Neurodegener. 2013 Jun 21;8:20. doi: 10.1186/1750-1326-8-20. PMID: 23800368; PMCID: PMC3691925

SANTOS, Gustavo Alves Andrade dos. PARDI, Paulo Celso, Biomarcadores na doença de Alzheimer: avaliação de plaquetas, hemoglobina e vitamina B12. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP Brazil. 2020.

SCHILLING, Lucas Porcello. BALTHAZAR, Marcio Luiz Figueredo, RADANOVIC, Márcia. FORLENZA, Orestes Vicente. SILAGI, Marcela Lima. SMID, Jerusa. BARBOSA, Breno José Alencar Pires. FROTA, Norberto Anízio Ferreira. SOUZA, Leonardo Cruz de, VALE, Francisco Assis Carvalho. CARAMELLI, Paulo. BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira. CHAVES, Márcia Lorena Fagundes. BRUCKI, Sonia Maria Dozzi. DAMASCENO, Benito Pereira. NITRINI, Ricardo. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dement Neuropsychol 2022

VÁRADY, György. SZABÓ, Edit. FEHÉR, Ágnes. NÉMETH, Adrienn. ZÁMBÓ, Boglárka. PÁKÁSKI, Magdolna. JANKA, Zoltán. SARKADI, Balázs. Alterations of membrane protein expression in red blood cells of Alzheimer's disease patients Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. Volume 1. 2015.

VILLARREAL Alcibiades E, Sid E O'Bryant, Melissa Edwards, Shantal Grajales, Gabrielle B Britton; Serum-based protein profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in elderly Hispanics. Panama Aging Research Initiative. Neurodegener Dis Manag. 2016.



WELLER, Jason. BUDSON, Andrew. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. Departamento de Neurologia, Boston VA Hospital. Boston, MA, EUA. 2018.

WILLIAMS Stephanie M. SCHULZ, Philip. ROSENBERRY, Terrone L. CASELLI, Richard J. SIERKS, Michael R. Blood-Based Oligomeric and Other Protein Variant Biomarkers to Facilitate Pre-Symptomatic Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease Journal of Alzheimer's Disease, vol. 58, no. 1, pp. 23-35, 2017

ZANOTTO, L. F., PIVATTO, V. Ap, PINCULINI, A. P. G., ADAMI, E. R. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2023; 26: e 230012

ZULIANI, Giovanni. PASSARO, Angelina. BOSI, Cristina. SANZ, Juana Maria. TRENTINI, Alessandro. BERGAMINI, Carlo M. SERIPA, Davide. GRECO, Antonio. SQUERZANTI, Monica. RIZZO, Roberta. VALACCHI, Giuseppe, **CERVELLATI, Carlo**. Testing a Combination of Markers of Systemic Redox Status as a Possible Tool for the Diagnosis of Late Onset Alzheimer's Disease. Disease Markers, vol. 2018, Article ID 2576026, 9 pages, 2018.