



Biomarcadores no diagnóstico da doença de Alzheimer – revisão sistemática

Autores

Rafaela Pádua Manicardi

Orientador: Dr. Nicollas Nunes Rabelo

Palavras-chave: Biomarcadores, Alzheimer, diagnóstico precoce, líquido cefalorraquidiano, biomarcadores sanguíneos.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo e irreversível, cujo diagnóstico é clínico. A sua prevalência tem aumentado e por não haver terapias eficazes no momento e pelo processo fisiopatológico da doença começar décadas antes do início dos sintomas, o diagnóstico precoce está sustentado em biomarcadores para detecção precoce. O objetivo do trabalho é analisar os biomarcadores em relação ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Revisados os artigos científicos publicados nos últimos 10 anos no PubMed, Scielo e BVS, usando os descritores: “Biomarker and Alzheimer Disease”, “early diagnosis and Alzheimer Disease” “Cerebrospinal Fluid and biomarkers”, e selecionando os estudos de acordo com os critérios de inclusão: estudos observacionais, transversais e longitudinais dos últimos 10 anos (2012-2022), foram selecionados 16 trabalhos. A detecção precoce da AD é importante, a fim de que a terapêutica voltada para a regressão da doença comece antes do início dos sintomas. Devido ao alto custo das técnicas de avaliação dos biomarcadores e da variedade, precisamos de estudos maiores que os compare e veja qual tem maior chance de sucesso na prática clínica.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência neurodegenerativa e afeta sobretudo pessoas idosas^{2,9}. Conforme a Associação Brasileira de Alzheimer, estima-se que existam no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com DA e no Brasil, cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico.

É importante relatar que indivíduos que recebem o diagnóstico de DA já possuem perda neuronal e sináptica em regiões cerebrais específicas, visto que as alterações neuropatológicas começam anos antes dos primeiros sinais de comprometimento cognitivo^{2,4,5,7}. Os biomarcadores refletem as características da DA, que inclui depósitos generalizados de placas senil constituídas por (A β) e emaranhados neurofibrilares de proteína fosforilada (p)-tau – essas alterações podem ser detectadas utilizando vários métodos, entre eles o fluido cerebrospinal (CSF) e o plasma^{2,6,9}.

Um biomarcador é desenvolvido como um indicador de um processo biológico normal, processo patogênico ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica, são propostos como adição à avaliação diagnóstica clínica, a fim de melhorar a precisão diagnóstica, em virtude da dificuldade de detectar a DA devido a sua heterogeneidade clínica^{5,11}.

Ademais, eles são fundamentais, uma vez que ajudam na detecção precoce da doença antes da perda neuronal, o que é essencial, pois só há tratamentos que

regridem os sintomas³. Dessa maneira, principalmente indivíduos não dementes, podem se beneficiar de futuras terapias para preservar a função cognitiva existente, caso o risco de desenvolver a doença for identificado com antecedência^{3,10}.

O volume baixo de líquido cefalorraquidiano (LCR) β -amilóide₄₂ (A β ₄₂) e proteínas Tau elevadas do LCR são dois biomarcadores que foram estabelecidos nas diretrizes de diagnósticas da DA de 2011^{3,10}. No entanto, esses são invasivos, caros e demorados, enquanto os marcadores sanguíneos são econômicos e acessíveis, porém, precisam ser avaliados e comparados com os do LCR em relação a capacidade diagnóstica precoce de alterações pré-clínicas de DA^{10,13}.

A tomografia de emissão de pósitrons para amiloide ou tau possui um alto custo, logo é proibida para triagem, a ressonância magnética não é usada na rotina para testar o risco de demência e a obtenção de LCR para análise é invasiva, o que limita o uso na prática clínica, assim, é importante a avaliação de outros biomarcadores³.

2.OBJETIVO

Analisar os biomarcadores em relação ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, para que possam ser utilizados a nível ambulatorial.

3.METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática seguindo o protocolo PRISMA e foram selecionados artigos das bases de dados PubMed, Scielo e BVS, usando os descritores: “Biomarker” “Alzheimer Disease”, “early diagnosis” “Cerebrospinal Fluid”, utilizando os marcadores Booleanos OR e AND.

Para a seleção dos artigos recorreremos aos critérios de inclusão e exclusão: dentre os critérios de inclusão enquadra-se estudos observacionais, transversais e longitudinais dos últimos 10 anos (2012-2022), disponíveis na íntegra, sendo norteador o assunto biomarcadores para o diagnóstico da doença de Alzheimer.

Critérios de exclusão: artigos que trazem assuntos diferentes do objetivo do trabalho, assim como artigos de revisão, relatos de caso ou não disponíveis na íntegra. Não restringimos idiomas, resultando na inclusão de 16 estudos

4. RESULTADOS

Utilizando os descritores sobreditos, encontramos 493 artigos no PubMed, 66 no Scielo e 1496 no BVS. Após uma análise minuciosa sobre as características metodológicas dos estudos, a identificação dos artigos e o objetivo, restaram 43 artigos, dos quais 5 não estavam disponíveis na íntegra e 3 encontravam-se repetidos. Em seguida, foi realizada uma leitura completa dos 35 artigos restantes e foram selecionados 16 trabalhos.

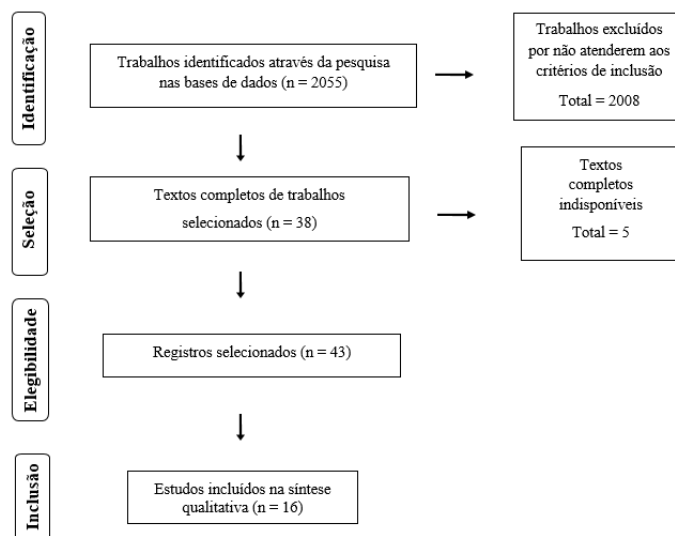


Fig. 1 Representação dos critérios de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão e exclusão na revisão

Tabela 1: estudos selecionados relacionados aos biomarcadores sanguíneos

Autor (ano)	Tipo de estudo	Biomarcador	Amostra	Resultado
Wang, Ting et al 2022	Estudo transversal	ApoA1, ApoCIII, ApoE, A2M, C3 e FH no sangue periférico	Foram incluídos no estudo 403 chineses em vários estágios clínicos	(1) Para SCD versus NC, nenhum biomarcador apresentou diferença significativa; (2) Para prejuízo cognitivo amnésico leve (aMCI) versus NC, os níveis de ApoCIII, ApoE, A2M, C3 e FH aumentaram significativamente; e (3) Para AD versus NC, as quantidades de C3 aumentaram.
Pereira, Joana B et al. 2021	Estudo observacional – coorte	amilóide- β 42/40 (A β 42/40), fosforilado-tau181, Fosforilado-tau217 e luz de neurofilamento	os biomarcadores foram determinados em 159 indivíduos não dementes, 123 pacientes com demência da doença de Alzheimer e 35 pacientes com demência não-Alzheimer do estudo Sueco BioFINDER-2	Indivíduos não dementes apresentaram escores cognitivos mais elevados, níveis de plasma A β 42/40, volumes hipocâmpais e espessura temporal, além de níveis mais baixos de NFL em comparação com os outros dois grupos. Além disso, eles também apresentaram sinais P-tau181, P-tau217 e tau-PET em comparação com o grupo não-Alzheimer.
Santos, Gustavo Alves Andrade dos, and Paulo Celso Pardi. 2020	Estudo observacional – caso-controle	Concentrações de plaquetas, hemoglobina e vit B12	Envolveu 120 indivíduos idosos com e sem demência doença de Alzheimer	Os níveis de hemoglobina e plaquetas são estatisticamente mais baixos em pacientes com DA. A avaliação bioquímica em pacientes com DA e grupos saudáveis para vitamina B12 mostrou uma diminuição nos níveis deste composto em pacientes com DA.
HERMANN, Peter et al. 2022	Estudo caso-controle	Concentrações de Lipocalina-2 em amostras de plasma	407 indivíduos. Compostos pela doença de Alzheimer ($n = 74$), demência vascular ($n = 28$), outros diagnósticos diferenciais importantes ($n = 221$) e controles saudáveis ($n = 84$).	A lipocalina plasmática-2 foi significativamente menor na doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis ($p < 0,001$) e todos os outros grupos ($p < 0,01$) exceto para demência mista (alterações vasculares e patológicas de Alzheimer).

REVISTA DOS SEMINÁRIOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos

HU, Hao et al 2020	Estudo transversal	apolipoproteína B (ApoB), apolipoproteína A-1 (ApoA1)	Este estudo incluiu 507 participantes cognitivos objetivos normais do banco de dados Biomarcador e Lifestyle (CABLE) chineses, incluindo 288 participantes cognitivos normais (CN) e 219 SCD	Em comparação com o grupo controle, os participantes do SCD com características biológicas significativas da AD apresentaram níveis mais baixos de ApoB ($P = 0,0461$). No total de participantes, o menor nível de ApoB soro foi associado com reduções em CSF A β 42 ($P = 0,0015$) e A β 42/40 ($P = 0,0081$) bem como aumentos em CSF p-tau/A β 42 ($P < 0,0001$) e t-tau/A β 42 ($P = 0,0013$), independente do status <i>APOE</i> ϵ 4.
-----------------------	--------------------	---	--	---

Tabela 2: estudos selecionados relacionados aos biomarcadores do líquido cefalorraquidiano

Autor (ano)	Tipo de estudo	Biomarcador	Amostra	Resultado
Janelidze S, Stomrud E, Smith R, et al. 2020	Estudo observacional	Testamos as associações de p-tau217 com medidas Tau PET, CSF e PET de patologia A β e sua precisão diagnóstica em comparação com p-tau181	Analizamos csf p-tau217 usando um ELISA recém-desenvolvido em um total de 226 indivíduos de duas coortes independentes.	p-tau217 pode ser mais útil do que p-tau181 no trabalho de diagnóstico até o AD
Müller EG, Edwin TH, Stokke C, et al. 2019	Estudo transversal e observacional	PET amiloide- β (A β) com biomarcadores em CSF e previsão de A β PET	Composto por 64 pacientes que haviam sido submetidos a ambos ¹⁸ F-Flutemetamol PET e punção lombar para amostragem de CSF	Houve diferenças significativas em todos os biomarcadores CSF nos grupos Flut+ e Flut- A β 42 mostrou a maior correlação com ¹⁸ F-Flutemetamol PET com valor de corte de 706,5 pg/mL, correspondendo à sensibilidade de 88% e especificidade de 87%. ¹⁸ F-Flutemetamol PET foi o melhor preditor de um diagnóstico clínico de DA.
Libowitz MR, Wei K, Tran T, et al. 2021	Estudo transversal e observacional	Foi pesquisado se volumes cerebrais na ressonância magnética	Foram avaliados 113 participantes	Identificou-se volumes regionais de ressonância magnética mais baixos

		pode prever a presença de fluido cefalorraquidiano anormal β -amilóide ₄₂ e níveis de proteína Tau		relacionados aos níveis anormais de CSF de $A\beta_{42}$ mas não para Tau
Tarawneh R, Head D, Allison S, et al. 2015	Estudo longitudinal	CSF VILIP-1, tau, p-tau181 e $A\beta_{42}$	Os participantes (n = 87) foram voluntários de moradia comunitária	Os níveis de Base CSF VILIP-1, tau e p-tau181 (mas não os níveis de $A\beta_{42}$) previram taxas de atrofia de cérebro inteiro e regional em AD durante o período de seguimento..
GJERUM ,Le et al. 2021	Estudo observacional	CSF e 2- ^{18}F FDG-PET.	Oitenta e um pacientes clinicamente suspeitos da doença de Alzheimer foram incluídos	Para o paciente diagnosticado corretamente com Alzheimer, biomarcadores de fluidos cerebrospinais tiveram um impacto significativamente maior na confiança diagnóstica (escores médios \pm SD: 88 \pm 11 vs. 82 \pm 11, p = 0,046) e redução significativa na necessidade de investigações acessórias (23 vs. 18 pacientes, p = 0,049) em comparação com 2- ^{18}F FDG-PET.
Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, et al. 2014	Estudo observacional – coorte	Níveis de fluido cefalorraquidiano de $A\beta_{42}$ e tau total e fosfoilado em relação ao polimorfismo <i>APOE</i> $\epsilon 2/\epsilon 3$ / $\epsilon 4$ em diferentes grupos diagnósticos e em casos com ou sem absorção cortical de ^{18}F flautatometamol.	A coorte A consistiu em 1345 indivíduos de 23 a 99 anos com amostras de CSF de linha de base, incluindo 309 com DA, 287 com AD prodromal, 399 com comprometimento cognitivo leve estável, 99 com demências diferentes de AD e 251 controles. A coorte B incluiu 105 indivíduos mais jovens não denendo (20-34 anos) com amostras de CSF disponíveis. A coorte C incluiu 118 pacientes de 60 a 80 anos com sintomas cognitivos leves que foram submetidos a flutemetamol F 18	Os níveis de fluido cerebrospinal de $A\beta_{42}$ estão fortemente associados ao diagnóstico de AD e ao acúmulo de $A\beta$ cortical independente do genótipo <i>APOE</i> . Os níveis de CSF de $A\beta_{42}$, mas não total e tau fosfoilado foram menores em portadores <i>APOE</i> $\epsilon 4$ em comparação com os não-coletores, independentemente do grupo diagnóstico (coorte A). Na coorte B, o status de portador <i>APOE</i> $\epsilon 4$ não influenciou os níveis de CSF de $A\beta_{42}$. Além disso, ao estratificar para a absorção cortical de ^{18}F flutemetamol na coorte C, o genótipo <i>APOE</i> $\epsilon 4$ não influenciou os níveis de CSF de $A\beta_{42}$.

([¹⁸F]flumetamol) tomografia
de emissão de pósitrons e
tomografia de emissão de
CSF.

Mattsson N, Smith R, Strandberg O, et al 2018	Estudo observacional	Fluido cefalorraquidiano (CSF), total-tau (T-tau), tau fosforilado (P-tau) e PET ¹⁸ F-AV-1451	Nós comparamos t-tau e p- tau e ¹⁸ F-AV-1451 em 30 controles, 14 pacientes com AD prodromal e 39 pacientes BioFINDER.	Retenção de ⁸ F-AV-1451 foi notavelmente elevado na demência de Alzheimer e moderadamente elevado em AD prodromal. CSF t- com demência de Alzheimer, tau e p-tau foi aumentado para níveis semelhantes em demência de AD e prodromal AD. ¹⁸ F-AV-1451 apresentou um desempenho diagnóstico muito bom para demência de Alzheimer
---	-------------------------	---	--	--

5. DISCUSSÃO

Biomarcadores sanguíneos

A princípio, não se sabe a capacidade dos biomarcadores baseados em sangue de realizar o diagnóstico precoce e prever alterações patológicas longitudinais relacionadas a doença de Alzheimer, entretanto, esses foram vistos como não invasivos e econômicos.¹⁰

Wang et al 2022⁸, avaliou as concentrações de ApoA1, ApoCIII, ApoE, A2M, C3 e FH no sangue periférico e nenhum marcador apresentou diferenças significativas na fase de declínio cognitivo subjetivo. Foram observadas concentrações aumentadas de A2M, ApoCIII, ApoE, C3 e FH para prejuízo cognitivo amnésico leve, enquanto apenas C3 permaneceu aumentado na doença de Alzheimer. No entanto, concluiu-se que um conjunto de apolipoproteínas e fatores referentes à inflamação foram expressos diferencialmente no estágio inicial da DA, os quais, podem ser úteis para futuros modelos diagnósticos da doença de Alzheimer e prejuízo cognitivo amnésico leve. Contudo, dos 403 pacientes incluídos nesse estudo, apenas 43 apresentam doença de Alzheimer, sendo uma das limitações do estudo⁸.

Segundo Pereira et al 2021⁹, o plasma A β 42/40 é um preditor independente do futuro acúmulo amiloide, enquanto o plasma P-tau217 é um preditor independente de acúmulo de tau, afinamento cortical temporal, atrofia hipocampal e declínio cognitivo em indivíduos não dementes. Portanto, esse estudo constata que os biomarcadores de plasma podem prever o acúmulo longitudinal de amiloide e tau em indivíduos não dementes. Além disso, foi citado que o plasma P-tau217 se apresenta elevado até 20 anos antes do início da doença em portadores de mutação familiar, possuindo uma precisão diagnóstica maior para a doença de Alzheimer quando comparado com os outros biomarcadores plasmáticos⁹.

O estudo de Santos et al 2020¹⁰, mostrou a efetividade da hemoglobina e plaquetas para o diagnóstico precoce, uma

vez que os seus níveis foram menores em pacientes com DA, assim, como a vitamina B12. Portanto, concluíram que a doença de Alzheimer ao longo de sua evolução pode levar a alterações hematológicas¹⁰.

De acordo com os achados do estudo de HERMANN et al 2022¹¹, o LCN2 parece ser um marcador específico da doença de Alzheimer, o qual reflete um mecanismo específico que não está diretamente associado à beta e à patologia tau, levando a uma diminuição do plasma LCN2. A lipocalina-2 plasmática tem potencial como biomarcador diagnóstico e parece ser independente dos biomarcadores pesquisados, visto que não apresentou correlação significativa com biomarcadores de fluidos cefalorraquidianos de neurodegeneração, patologia relacionada a demência da doença de Alzheimer genótipo APOE, entre outros¹¹.

Foi constatado no estudo transversal de HU et al 2020¹², onde participaram 507 indivíduos, que o soro ApoB e o ApoB/A1 estavam associados com os biomarcadores do núcleo CSF AD, principalmente com os biomarcadores relacionados a A β (A β 42, A β 42/40, p-tau/A β 42 e t-tau/A β 42), sendo esses mais relevantes no grupo com SCD. A ApoB e ApoB/A1 inferiores foram associadas à diminuição do CSF A β 42 e A β 42/40, bem como com o aumento do CSF p-tau, p-tau/A β 42 e t-tau/A β 42. Por conseguinte, o ApoB pode ser um potencial biomarcador para AD pré-clínico, visto que, participantes com características biológicas significativas da AD apresentaram um nível de ApoB mais baixo¹².

Em síntese, todos os estudos supracitados demonstram a possibilidade dos biomarcadores sanguíneos diagnosticarem de forma precoce a doença de Alzheimer, todavia, em muitos a amostra foi relativamente pequena e apresentou incompatibilidades entre os grupos clínicos. Há uma grande diversidade de marcadores preditivos e é necessário estudar a fundo cada um deles, pois os dados disponíveis são escassos.

Os biomarcadores sanguíneos são vistos como potenciais marcadores para AD

pré-clínico, e ainda que esses possam ser detectados por métodos não invasivos e de baixo custo, não é possível concluir que possuem uma alta especificidade.

Biomarcadores do líquido cefalorraquidiano

O LCR p-tau181 é um biomarcador estabelecido na doença de Alzheimer, entretanto, segundo Janelidze et al 2020¹, o LCR p-tau217 está mais relacionado ao processo patológico da doença de Alzheimer do que p-tau181, uma vez que LCR p-tau217 apresentou maiores correlações com [¹⁸F]flortaucipir, [¹⁸F]retenção de flutemetamol e CSF Aβ42, bem como, diferenciou a doença de Alzheimer de outras demências, sendo mais útil no diagnóstico.¹

O estudo de Libowitz et al 2021³, fornece evidências de que a redução do CSF Aβ42 serve como um preditor mais forte do que o aumento dos níveis de CSF Tau mais cedo no processo de envelhecimento cerebral. Ainda, é importante pontuar que os níveis de CSF Tau têm mostrado aumentos à medida que a demência progride, porém, esse aumento não foi associado a nenhum volume cerebral regional.³ Sob outra perspectiva, o estudo de Müller et al 2019², demonstra que ¹⁸F-Flutemetamol-PET é um melhor preditor de AD do que Aβ, contudo, traz uma correlação positiva de Aβ42 em CSF e ¹⁸F-Flutemetamol PET, sugerindo que ambos devem ser usados.² Outrossim, Lautner et al⁶, 2014, esclarece que os níveis de CSF de Aβ42 estão fortemente associados ao diagnóstico de AD e ao acúmulo de Aβ cortical independente do genótipo *APOE*⁶.

Tarawneh et al 2015⁴, destaca a utilidade do CSF VILIP-1 como um substituto biomarcador da neurodegeneração em DDA, posto que os seus níveis prevêm taxas de atrofia de cérebro inteiro e regional de modo semelhante a tau e p-tau181, ou seja, prevêm a progressão da doença clínica de forma semelhante. Além disso, os níveis de CSF VILIP-1 estão associados à carga amiloide e ao comprometimento cognitivo futuro em indivíduos cognitivamente normais. Essa coorte é limitada pela curta duração e pelo pequeno tamanho amostral⁴.

De acordo com GJERUM et al 2021⁵, 2-[¹⁸F]FDG-PET e biomarcadores de fluidos cerebrospinais são recomendados para apoiar o diagnóstico da DA. Sendo assim, nesse estudo, tiveram impacto clínico semelhante no diagnóstico, entretanto, os biomarcadores de fluidos cerebrospinais dispuseram de um impacto maior na confiança diagnóstica e uma redução na necessidade de investigações acessórias em comparação com 2-[¹⁸F]FDG-PET⁵.

Mattsson et al 2018⁷, comparou a imagem PET da patologia tau com as medidas de CSF t-tau e p-tau em relação ao desempenho diagnóstico da DA, desse modo, fornece evidências classe III de que CSF tau e ¹⁸F-AV-1451 PET tem desempenho igual nos estágios clínicos iniciais do AD, e que ¹⁸F-AV-1451 PET é superior ao CSF tau na identificação de AD leve a moderada.⁷

Com os dados analisados, é evidente que os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano são vistos em sua maioria como marcadores estabelecidos. Logo, nossos achados sugerem que os biomarcadores do CSF sobressaem em relação aos do sangue e aos de PET tau, sendo necessário estudos comparativos aprofundados entre eles.

Adicionalmente, outro assunto que deve ser analisado minuciosamente é o desempenho de CSF e PET tau no diagnóstico da doença de Alzheimer, visto que o artigo de Mattsson et al 2018⁷ traz que ambos possuem desempenhos semelhantes nos estágios clínicos iniciais⁷.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como o número reduzido de artigos avaliados e trabalhos que se tratam de um mesmo biomarcador, além de poucos artigos comparativos que ajudam na escolha do biomarcador ideal.

Biomarcadores de tecnologia digital

Não obstante, a suscetibilidade biológica à neurodegeneração pode ser avaliada por testes cognitivos específicos baseados em tecnologia digital. O Altoida Neuro Motor Index (A-NMI) que avalia a memória espacial, memória prospectiva,

função executiva, velocidade de processamento psicomotor e capacidades sensoriais como tato, pressão e acuidade visual, tal qual o comprometimento cognitivo através de 750 parâmetros, foi liberado pelo FDA recentemente para auxiliar no diagnóstico de DA, visto que poderia prever a ocorrência de CLL em 5 anos com sensibilidade de 94%^{14,15}.

Quando comparados com os biomarcadores biológicos, os marcadores de atividades instrumentais complexas da vida diária (iADL) também podem fornecer informações preditivas para o declínio cognitivo. De acordo com Tarnanas 2013, esta tecnologia é capaz de diferenciar indivíduos cognitivamente saudáveis de indivíduos em estágios pré-clínicos da doença de Alzheimer, assim como, pessoas com comprometimento cognitivo leve que se convertem à doença de Alzheimer e aquelas que não¹³.

6. CONCLUSÃO

Os biomarcadores sanguíneos são promissores para a prática clínica, mas há muitos marcadores preditivos e assim como os do líquido cefalorraquidiano, faltam evidências que levem a um biomarcador ideal.

Diante das limitações dos outros marcadores, novos trabalhos são necessários para avaliar a especificidade dos biomarcadores plasmáticos minuciosamente, dado que, possuem a maior chance de sucesso para a aplicação prática, em virtude do custo benefício e de técnicas menos invasivas.

6. FONTES CONSULTADAS

1. Janelidze S, Stomrud E, Smith R, et al. O fluido cefalorraquidiano p-tau217 tem melhor desempenho que o p-tau181 como biomarcador da doença de Alzheimer. *Nat Commun*. 2020;11(1):1683. Publicado em 2020 Apr 3. Doi:10.1038/s41467-020-15436-0
2. Müller EG, Edwin TH, Stokke C, et al. Amilóide- β PET-Correlação com biomarcadores de fluidos cerebrospinais e previsão do diagnóstico da doença de Alzheimer em uma clínica de memória. *PLoS Um*. 2019;14(8): e0221365. Publicado em 2019 Ago 20. doi: 10.1371/journal.pone.0221365
3. Libowitz MR, Wei K, Tran T, et al. Os volumes cerebrais regionais referem-se aos biomarcadores de fluidos cerebrospinais da doença de Alzheimer e à neuropsicometria: Estudo transversal e observacional. *PLoS Um*. 2021;16(7): e0254332. Publicado em 2021 Jul 22. doi: 10.1371/journal.pone.0254332
4. Tarawneh R, Head D, Allison S, et al. Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(6):656-665. Doi:10.1001/jamaneurol.2015.0202
5. Gjerum L, Andersen BB, Bruun M, et al. Comparison of the clinical impact of 2-[18F]FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers in patients suspected of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248413. Published 2021 Mar 12. doi:10.1371/journal.pone.0248413
6. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N, et al. Apolipoprotein E genótipo e a precisão diagnóstica dos biomarcadores de fluidos cerebrospinais para a doença de Alzheimer. *Psiquiatria JAMA*. 2014;71(10):1183-1191. Doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1060
7. Mattsson N, Smith R, Strandberg O, et al. Comparando F-

AV-1451 com CSF t-tau e p-tau para diagnóstico da doença de Alzheimer. *Neurologia*. 2018;90(5): e388-e395.

doi:10.1212/WNL.0000000000004887¹⁸

8. Wang T, Wang X, Yao Y, et al. Associação de apolipoproteínas plasmáticas e níveis de fatores relacionados à inflamação com diferentes estágios da doença de Alzheimer: um estudo transversal. *BMJ Open*. 2022;12(4): e054347. Publicado em 2022 Abr 6. Doi:10.1136/bmjopen-2021-054347

9. Pereira JB, Janelidze S, Stomrud E, et al. Marcadores de plasma prevêm mudanças em amiloide, tau, atrofia e cognição em indivíduos não dementes. *Cérebro, cérebro*. 2021;144(9):2826-2836. Doi:10.1093/brain/awab163

10. Santos GA, Pardi PC. Biomarkers in Alzheimer's disease: Evaluation of platelets, hemoglobin and vitamin B12. *Dementia & Neuropsychologia* [Internet]. Mar 2020 [citado 30 nov 2022];14(1):35-40. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010006>

11. Hermann P, Villar-Piqué A, Schmitz M, et al. Plasma Lipocalin 2 na doença de Alzheimer: utilidade potencial no diagnóstico diferencial e relacionamento com outros biomarcadores. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):9. Publicado em 2022 Jan 13. doi:10.1186/s13195-021-00955-9

12. Hu H, Tan L, Bi YL, et al. Associação de apolipoproteína sáum B com biomarcadores de fluidos cefalorraquidianos da patologia do Alzheimer. *Ann Clin Transl Neurol*.

2020;7(10):1766-1778.
doi:10.1002/acn3.51153.

13. Tarnanas I, Tsolaki A, Wiederhold M, Wiederhold B, Tsolaki M. Five-year biomarker progression variability for Alzheimer's disease dementia prediction: Can a complex instrumental activities of daily living marker fill in the gaps?. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(4):521-532. Published 2015 Nov 14. doi:10.1016/j.dadm.2015.10.005

14. Buegler M, Harms R, Balasa M, et al. Digital biomarker-based individualized prognosis for people at risk of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12073. Published 2020 Aug 19. doi:10.1002/dad2.12073

15. Tecnologia Suíça Desenvolvida Por Neurocientistas. [citado 29 nov 2022]. Disponível em: <http://www.biocare.net.br/altoida>

16. Tarnanas, Ioannis. (2018). Prognostic Digital Biomarkers for MCI due to AD. 10.13140/RG.2.2.34231.01444/1.