

PROGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER A PARTIR DA IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES

PROGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE THROUGH THE IDENTIFICATION OF BIOMARKERS

MATANÓ, Beatriz Regina de Sousa¹; ZEMLENOI, Laryssa Greggio¹; PACHECO, Thaisy².

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco;

²Professora Doutora do Curso Biomedicina – Universidade São Francisco

E-mail: beatriz.matano@gmail.com

RESUMO. A doença de Alzheimer, um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracteriza-se pelo declínio cognitivo e perda de memória. No Brasil, a urgência em desenvolver ferramentas diagnósticas menos invasivas e mais acessíveis para esta doença é evidente. Este estudo objetiva suprir lacunas técnicas na revisão de biomarcadores para Alzheimer e introduzir temas correlatos. A metodologia adotada foi uma revisão sistemática de artigos recentes, com uma seleção criteriosa baseada em palavras-chave relacionadas a biomarcadores para Alzheimer. O estudo compara diferentes métodos de biomarcadores, destacando a importância da escolha adequada para um diagnóstico eficaz. Embora a coleta de líquido ofereça correlação direta com a doença, sua natureza invasiva pode ser uma limitação. A tomografia PET de β -amiloide permite detecção precoce, mas é complexa e envolve radiação. Alternativamente, biomarcadores plasmáticos, como a razão A β 42/40, emergem como opções menos invasivas e promissoras. Métodos automatizados como o HISCL são eficazes, mas a escolha do método depende de recursos e objetivos diagnósticos. A combinação de biomarcadores pode melhorar significativamente o diagnóstico da doença. Portanto, no contexto brasileiro, a necessidade de desenvolver novas tecnologias diagnósticas é crítica para garantir a detecção mais simples e rápida do Alzheimer, principalmente em suas fases iniciais, proporcionando triagens menos desagradáveis aos pacientes.

Palavras-chave: Alzheimer; biomarcadores; diagnóstico.

ABSTRACT. Alzheimer's disease, a progressive neurodegenerative disorder, is characterized by cognitive decline and memory loss. In Brazil, the urgency to develop less invasive and more accessible diagnostic tools for this disease is evident. This study aims to fill technical gaps in the review of biomarkers for Alzheimer's and to introduce related themes. The methodology adopted was a systematic review of recent articles, with a careful selection based on keywords related to biomarkers for Alzheimer's. The study compares different biomarker methods, highlighting the importance of the right choice for an effective diagnosis. Although cerebrospinal fluid collection offers a direct correlation with the disease, its invasive nature can be a limitation. PET amyloid-beta tomography allows early detection but is complex and involves radiation. Alternatively, plasma biomarkers, such as the A β 42/40 ratio, emerge as less invasive and promising options. Automated methods like HISCL are effective, but the choice of method depends on resources and diagnostic objectives. The combination of biomarkers can significantly improve the diagnosis of the disease. Therefore, in the Brazilian context, the need to develop new diagnostic technologies is critical to ensure simpler and faster detection of Alzheimer's, especially in its early stages, providing less unpleasant screenings for patients.

Keywords: Alzheimer; biomarkers; diagnosis.

INTRODUÇÃO

O Brasil está testemunhando um rápido envelhecimento de sua população, conforme evidenciado por um acréscimo significativo na proporção de indivíduos com 60 anos ou mais ao longo da última década. De acordo com dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população do país cresceu 7,6% de 2012 a 2021, alcançando uma estimativa de 212,7 milhões de habitantes (IBGE, 2022). É importante destacar que, durante esse período, a proporção de pessoas idosas, com 60 anos ou mais, apresentou um aumento expressivo, saltando de 11,3% para 14,7% da população total. Em números absolutos, isso representa um crescimento de 39,8%, com um salto de 22,3 milhões para 31,2 milhões de indivíduos nessa faixa etária. Esse fenômeno não só reflete uma mudança demográfica significativa, mas também traz implicações sérias para a saúde pública do país. O aumento do contingente de pessoas idosas pode potencialmente levar a um crescimento no número de casos de doenças crônicas, incluindo síndromes demenciais. Portanto, é imperativo que políticas públicas sejam estruturadas para gerenciar e atender às necessidades dessa parcela crescente da população (IBGE, 2022).

Neste cenário, é fundamental destacar as informações consolidadas pela Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS) sobre a doença de Alzheimer (DA), uma condição neurodegenerativa progressiva e, até o momento, incurável. Esta enfermidade afeta predominantemente indivíduos com idade superior a 65 anos, prejudicando a memória, a linguagem e a capacidade de perceber o mundo ao redor, acarretando, assim, alterações no comportamento, personalidade e humor dos pacientes (BVS, 2021).

No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas enfrentam algum tipo de demência, com aproximadamente 100 mil novos casos sendo identificados anualmente. Em uma perspectiva global a quantidade de indivíduos afetados é de 50 milhões, um número alarmante que segundo estimativas da Associação Internacional de Alzheimer, está destinado a aumentar significativamente, podendo alcançar 74,7 milhões em 2030 e potencialmente atingir 131,5 milhões em 2050, uma consequência direta do envelhecimento populacional (IBGE, 2022).

É evidente que estamos diante de uma crise de saúde pública de proporções globais que necessita ser diligentemente abordada. Este desafio é ainda mais pronunciado em regiões subdesenvolvidas e em desenvolvimento, particularmente na América Latina, onde a incidência desta doença é consideravelmente mais elevada, conforme destacado em um estudo da BUPA (British United Provident Association Limited) de 2013. Portanto, é imperativo que estratégias robustas e coordenadas sejam implementadas para mitigar os impactos desta crescente crise de saúde pública em uma escala global (BVS, 2021; BUPA, 2013).

Embora a doença de Alzheimer (DA) ainda não tenha uma cura conhecida, um diagnóstico precoce aliado a um tratamento apropriado pode retardar a sua progressão e suavizar os sintomas, facilitando uma melhor qualidade de vida para o paciente. Além disso, essa abordagem alivia significativamente o peso emocional e físico dos cuidadores e familiares. Nesta trajetória de combate à doença, o progresso contínuo da ciência surge como um raio de esperança, indicando possibilidades promissoras para toda a sociedade, conforme ressaltado pelo Dr. Rodrigo Rizek Schultz, renomado neurologista (TJDFT, 2019).

A princípio, as alterações cerebrais da doença de Alzheimer (DA) incluem o acúmulo das proteínas anormais β -amilóide e Tau fosforilada, bem como a degeneração dos neurônios. As alterações cerebrais da DA são o contribuinte mais comum para a demência. Nesse sentido, a doença se divide em 3 fases, sendo ela a inicial, intermediária e avançada (ALZHEIMERS, 2023), como pode-se observar na Tabela 1.

Tabela 1:Fases da doença de Alzheimer

Fases	Descrição
1 - Estágio Inicial	Perda da memória recente; Dificuldade em realizar tarefas complexas, como cuidado das finanças ou outras atividades lógicas.
2 - Estágio Moderado	Dificuldades de memória; Propensão a ficar incontinente; Alterações de personalidade e comportamento, como desconfiança e agitação; Maior propensão a ficar confuso; Dificuldade e realizar tarefas de várias etapas como tomar banho e vestir-se.
3 - Estágio Grave	Pode resultar em falência de órgãos; Devido a danos em áreas do cérebro envolvidas no movimento, os indivíduos ficam presos à cama, o que os tornam vulneráveis a complicações físicas incluindo coágulos sanguíneos, infecções de pele, e bacteremia, o que pode desencadear sepse.

Fonte: Adaptado de VARELLA, 2023.

Dessa maneira, pela detecção precoce da DA nos primeiros estágios da doença, os tratamentos de rotina podem ser mais eficazes para prevenir a progressão da doença e reduzir a mortalidade e os custos de saúde podem ser, em média, de R\$7 mil (LONGEVIDADE, 2022).

Assim, para tal diagnóstico requer uma ampla avaliação médica na qual podem incluir, teste cognitivos para avaliação de memória e pensamento, genética, imaginologia sendo elas, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de crânio, além de biomarcadores de PET (do inglês *positron emission tomography*) cerebral e avaliação do líquido (Tau total, Tau fosforilada e níveis de β -amilóide (BRODTMANN; BEVERSDORF, 2023). Ademais, exames de sangue como hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina livre, hormônio tireo-estimulante, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV para descartar quaisquer outras possíveis causas dos sintomas (BVS,2023).

Diante desse cenário, é pertinente destacar a fundamental importância dos biomarcadores, que são substâncias utilizadas primordialmente para detectar a presença ou o surgimento de determinadas patologias. Essas substâncias não somente têm um papel vital no diagnóstico preciso, mas também são cruciais para o estadiamento da doença, facilitando uma resposta de tratamento mais alinhada e permitindo um diagnóstico diferencial eficaz.

Assim, o presente artigo teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica de publicações científicas mais recentes sobre diagnóstico clínico precoce da doença de Alzheimer (DA) destacando os biomarcadores plasmáticos e líquido, a fim de aprofundar em diagnóstico menos invasivos na rotina laboratorial da doença possibilitando em uma investigação preventiva da doença também. Adjunto, tais observações foram comparadas para melhor esclarecimento dos métodos.

METODOLOGIA

A metodologia empregada foi uma revisão sistemática de artigos publicados para embasar o contexto do trabalho, com bases de dados nacionais e internacionais. Tal revisão teve como suporte a base de dados do Ministério da Saúde, SCIELO - Scientific ELEtronic Library Online, PUBMED, BVS- Biblioteca Virtual da Saúde, NIA-AA - National Institute on Aging

and the Alzheimer's Association. Foram pesquisadas palavras-chaves que incluíam doença de Alzheimer, biomarcadores plasmáticos, biomarcadores líquóricos, proteína β -amilóide, diagnóstico preventivo em doença de Alzheimer. Tal seleção foi filtrada devidamente com critérios de inclusão com os assuntos de biomarcadores da mesma classe bioquímica, comparativos entre diagnósticos padrão ouro, inovações e técnicas promissoras. Assim como critério de exclusão que se limitou apenas às informações de artigos que envolvessem diagnóstico fechado para a doença de Alzheimer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, estudos da Universidade de Washington, Academia Americana de Neurologia, Associação de Alzheimer e outros tantos, evidenciam o uso promissor de biomarcadores na abordagem de indivíduos com história familiar de DA e/ou com sinais e sintomas clínicos de distúrbios cognitivos sugestivos da doença. Consumaram-se os critérios para os biomarcadores da DA devem ser precisos, confiáveis, de baixo custo e serem característicos da doença, sendo quantificáveis e não apenas prováveis, já que serão responsáveis pela detecção de estágios assintomáticos da doença e distinção entre DA e outros processos neurodegenerativos (CLEMENTE; PINTO, 2017).

Os principais achados patológicos da DA são as placas senis amilóides extracelulares, compostas por depósito de peptídeo β 40 e β 42, e os emaranhados neurofibrilares intracelulares, decorrentes da hiperfosforilação da proteína Tau. A proteína Tau localiza-se nos axônios e possui vários locais de fosforilação. Acredita-se que a concentração desta no líquido seja condizente com a intensidade e velocidade de degeneração neuronal nas doenças neurodegenerativas crônicas, inclusive a DA (LIMA, DECKNIS, 2016).

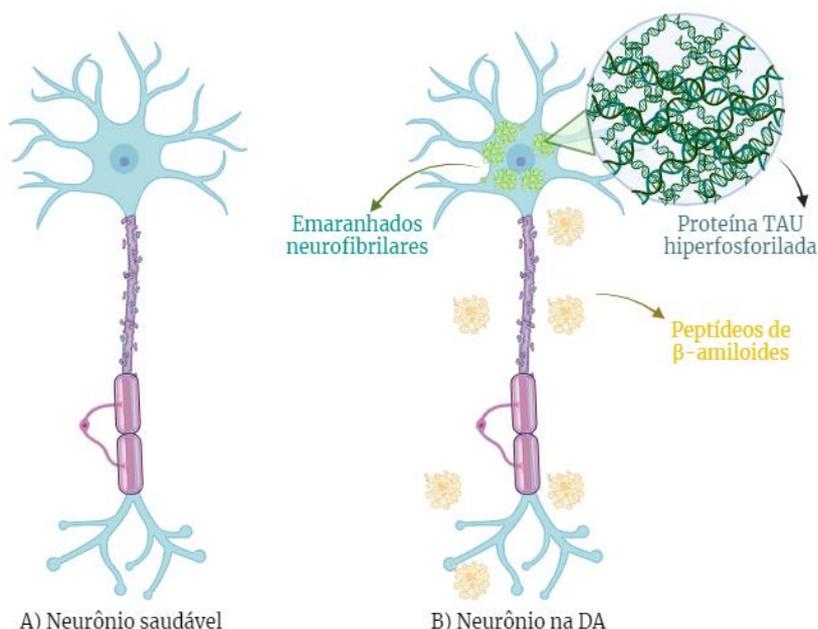
Na Figura 1A, podemos observar a estrutura de um neurônio multipolar saudável, com suas estruturas intactas. A proteína Tau é responsável pela manutenção da estrutura dos neurônios a menor estrutura, os microtúbulos, compostas por moléculas de tubulina e a Tau em que se conectam, dando estabilidade ao neurônio (LIMA, DECKNIS, 2016). Em pacientes que sofrem de DA, a proteína Tau se acumula dentro dos microtúbulos comprometendo a estabilidade e a capacidade desta ligação, fazendo com que os neurônios entrem em colapso e a sua transmissão de moléculas e de neurotransmissores será comprometida (Figura 1B) (LIMA, DECKNIS, 2016).

Os biomarcadores mais promissores medidos no líquido cefalorraquidiano são o peptídeo β -amilóide (A β 42) e a proteína Tau. A sua relevância para a DA reside no contra potencial que apresentam face à patologia. Nos estudos de Lima e colaboradores (2016), pacientes com doença de Alzheimer reduziram os níveis de A β 42 e aumentaram a Tau total e a Tau fosforilada em comparação com adultos mais velhos cognitivamente normais. Nesse contexto, tal avaliação determinou que pacientes que possuíam um diferente equilíbrio entre os valores dos biomarcadores (valores baixos de A β 42 e altos de Tau total e fosfo-Tau) associados ao diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL), correlacionou-se à um alto risco de desenvolvimento de DA, em relação àqueles que não possuíam tal alteração (LIMA, DECKNIS, 2016).

Embora níveis reduzidos de A β 42 sejam indicativos da doença de Alzheimer, eles por si só não são suficientes para um diagnóstico conclusivo da patologia. Isso porque esses níveis também podem ser observados em condições como demência com corpos de Lewy, demência cerebrovascular e angiopatia amiloide. Da mesma forma, níveis elevados de Tau embora associados à doença de Alzheimer, são também característicos de outras condições, como

traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral e doença de Creutzfeldt-Jakob. Portanto, apenas esses biomarcadores não são eficazes no diagnóstico de doença, mas sim a combinação de dois ou três deles para aumentar a especificidade e a sensibilidade diagnóstica (LIMA, DECKNIS, 2016).

Figura 1. Diferença entre um neurônio saudável e um neurônio na DA.



Fonte: Adaptada de ALVES, 2022.

O emprego de biomarcadores obtidos a partir do líquido cefalorraquidiano, bem como a quantificação das proteínas A β 42, Tau e Fosfo-Tau, desempenham um papel auxiliar no diagnóstico de síndromes demenciais. A correlação entre a redução de A β 42 e o aumento das concentrações das proteínas Tau e Fosfo-Tau emerge como um marcador de relevância no suporte ao diagnóstico da doença de Alzheimer, evidenciando uma sensibilidade situada na faixa de 85% a 94% na diferenciação de síndromes demenciais associadas a esta condição. A especificidade correlata oscila entre 85% e 89% (RIZZATTI, 2023).

Indivíduos apresentando declínio cognitivo leve e exibindo este padrão de alterações nos biomarcadores demonstram uma maior propensão ao desenvolvimento da doença de Alzheimer. Adicionalmente, este perfil pode também manifestar-se em indivíduos cognitivamente íntegros, sugerindo a possível presença da doença de Alzheimer em uma fase pré-clínica ou limitando-se à etapa de deposição de β -amiloide. O método de Imunoabsorvente Enzimático (ELISA) é empregado para a pesquisa direta em amostras líquidas com o propósito de detecção de β -amiloide (A β 42), Tau e TAU fosforilado. A relação A β 42/A β 40 possui o potencial de identificar um maior número de pacientes em estágios iniciais da deposição de β -amiloide (amiloidose). Dessa maneira, os valores de referência consistentes com o diagnóstico de Doença de Alzheimer: A β 42, abaixo de 620,8 pg/mL. Tau-Total: Acima de 486,7 pg/mL. Fosfo-Tau: acima de 62,3 pg/mL. A β 40 (Índice A β 42/A β 40): Menor que 0,1 (RIZZATTI, 2023).

A assinatura patológica mais antiga da doença de Alzheimer - é a tomografia por emissão de pósitrons (PET) de β -amilóide ou a medição de β -amilóide no líquido cefalorraquidiano através da coleta do líquido, como já citado, mas ainda assim é desejável um biomarcador sanguíneo minimamente invasivo e de baixo custo (NAKAMURA, et al, 2018). Recentemente, os biomarcadores plasmáticos surgiram como ferramentas promissoras de triagem para DA, um desses candidatos é a razão plasmática A β 42/40 que mostraram resultados positivos em estudos mais recentes, por exemplo, um método de imunoensaio Elecsys totalmente automatizado relatou áreas sob a curva (AUC) de 0,83–0,87. O plasma A β 42/A β 40 e o plasma p-tau217 N-terminal, respectivamente, tiveram as AUCs mais altas (ambos 0,87, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,82 a 0,91 e 0,82 a 0,92, respectivamente). (PALMQVIST, et al 2022).

Outra medição A β 42/40 totalmente automatizada usando plataforma de imunoensaio com enzima quimioluminescente de alta sensibilidade (HISCL) produziu AUCs de 0,87–0,94 (YAMASHITA K, et al, 2021). A medição pela plataforma HISCL foi validada usando amostras dos ensaios clínicos multicêntricos globais de Fase 3 do Elenbestat, que consistiram em participantes racialmente diversos, clinicamente diagnosticados com DA leve ou comprometimento cognitivo leve (MCI) devido à DA. Uma das vantagens da utilização destes imunoenaios totalmente automatizados é que eles já estão no mercado e podem ser amplamente aplicados em ambientes clínicos regulares se a sua capacidade e robustez forem validadas com uma população mais ampla.

O avanço tecnológico para a identificação desses biomarcadores plasmáticos e no líquido estão caracterizados na tabela 2 com seus efeitos de referências.

Tabela 2. Características dos biomarcadores

Tipo	Biomarcador	Efeito	Autor
Biomarcador plasmático	Razão plasmática A β 42/40	Aumento	Palmqvist et al. (2022)
	Razão plasmática A β 42/40	Aumento	Yamashita K et al. (2021)
Biomarcador no líquido	Peptídeo β -amilóide (A β 42)	Redução	Lima et al. (2016)
	Proteína Tau	Aumento	Lima et al. (2016)
	Tau fosforilada	Aumento	Lima et al. (2016)
	A β 40 (Índice A β 42/A β 40)	Redução (valor referência: Menor que 0,1)	Rizzatti (2023)

Fonte: Elaborado pelas autoras

A vista disso, o motivo pelo qual a razão A β 40 e A β 42 é aumentada quando analisada no plasma, dá-se à uma produção reduzida do peptídeo A- β 40 enquanto há uma superprodução do A- β 42. O A β 40 é uma das formas de beta-amilóide que é produzida naturalmente no cérebro e em outros tecidos do corpo. Nesse sentido, é gerado através da clivagem da proteína precursora do amilóide (APP) por enzimas como a β -secretase. A β 40 tem 40 aminoácidos em

sua sequência. Por outro lado, o A β 42 também é gerado a partir da clivagem da APP, mas possui 42 aminoácidos em sua sequência. O A β 42 tem uma maior propensão a formar agregados e placas amilóides, que são características patológicas da doença. Quando há uma produção reduzida de A β 40 em relação ao A β 42, a razão A β 42/A β 40 no plasma aumenta. Isso pode indicar um desequilíbrio no processamento e metabolismo da APP, o que está associado a condições neurodegenerativas em que é mais tóxico devido à sua maior propensão à agregação, culminando na desestabilização do sistema microtubular intraneuronal, cuja integridade é regulada pela proteína Tau (FALCO, et al 2016).

Em pacientes com doença de Alzheimer, o desenvolvimento da doença inicia-se antes da fase clínica com manifestações de sinais e sintomas, justamente com o acúmulo de beta amiloide que conseqüentemente leva a hiperfosforilação da proteína Tau (formando emaranhados neurofibrilares -intracelulares (ENF) que desencadeiam morte neuronal), sendo comum observar uma redução nos níveis de A β 40, A β 42 e um aumento nos níveis de Tau total e Tau fosforilada indicando a evolução da doença. Para o fechamento de diagnóstico, o exame deve ser confirmado através da redução de níveis de A β 42 e A β 40 adjunto ao aumento nos níveis de tau total (FALCO, et al 2016).

Neste contexto, é crucial entender para comparar as características de cada método, a fim de melhor orientar a escolha na busca por um diagnóstico mais eficaz, pois ambos apresentam vantagens e particularidades específicas. A coleta de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (líquor) tem sido uma técnica consolidada, permitindo uma correlação direta com as alterações patológicas no cérebro associadas à doença de Alzheimer. Dessa maneira, o procedimento é invasivo e pode gerar desconforto para o paciente, além dos custos e a disponibilidade dos testes apresentarem barreiras em alguns contextos clínicos. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) de β -amilóide, por sua vez, oferece a capacidade de visualizar diretamente as placas de β -amiloide no cérebro, possibilitando a detecção precoce da doença. Assim, sendo um método caro e complexo, além de envolver a exposição do paciente à radiação, no qual pode limitar sua aplicação em determinados grupos. Por sua vez, os biomarcadores plasmáticos, como a razão A β 42/40, emergiram como promissoras ferramentas de triagem para a doença de Alzheimer, a coleta de sangue é menos invasiva e mais acessível do que a coleta de líquido, o que pode facilitar sua aplicação em uma ampla variedade de configurações clínicas. Estudos recentes têm demonstrado altas sensibilidades e especificidades, sugerindo um potencial significativo para a detecção precoce da doença, sua aplicação em ambientes clínicos regulares pode ser facilitada, desde que validada em uma população mais ampla. Por fim, métodos como o ensaio imunoenzimático com enzima quimioluminescente de alta sensibilidade (HISCL) mostraram-se totalmente automatizados e robustos, apresentando uma alternativa eficaz para a detecção de biomarcadores plasmáticos.

Atualmente, testes menos invasivos e economicamente viáveis para facilitar a inscrição em ensaios clínicos e auxiliar no diagnóstico clínico da doença de Alzheimer, é o teste PrecivityAD™, ensaios de LC-MS/MS no plasma para quantificação de isoformas de A β e proteotipagem qualitativa específica da isoforma APOE. (Kirmess KM, eat, 2021).

Cada técnica de biomarcadores apresenta suas próprias vantagens e desvantagens, e a escolha da abordagem dependerá de uma série de fatores, incluindo a disponibilidade de recursos, o perfil do paciente e os objetivos do diagnóstico. A combinação de diferentes biomarcadores e técnicas pode ser a chave para um diagnóstico mais preciso e abrangente da doença de Alzheimer. Portanto, o avanço na pesquisa e na aplicação desses métodos é crucial para o progresso na detecção e tratamento desta condição neurodegenerativa.

CONCLUSÃO

Há hoje no Brasil, uma importância urgente para criação de novas ferramentas de diagnósticos simples, baratos e menos invasivos para diagnosticar a doença, uma vez que estas encontram-se amplamente disseminadas em países desenvolvidos. Acreditamos firmemente que a pesquisa nesta área deve prosseguir. A utilização combinada de marcadores pode se revelar uma valiosa ferramenta em cenários particulares, tais como a identificação de pacientes com declínio cognitivo leve amnésico com um alto risco de desenvolver doença de Alzheimer, ou no auxílio ao diagnóstico diferencial entre as síndromes demenciais, como Alzheimer e demência. Tal inovação metodológica trataria de alterações consistentes e confiáveis nos níveis sanguíneos de marcadores específicos que podem correlacionar à alterações da doença de Alzheimer, medindo-os antes e depois do início dos primeiros sintomas e até mesmo preventivamente antes do início de qualquer sintoma.

Portanto, a detecção de biomarcadores plasmáticos, mesmo que não se mostre clinicamente aplicável, tem o potencial de desbravar novas perspectivas terapêuticas. Isso assume uma importância crucial devido à limitação na capacidade de efetuar mudanças substanciais na trajetória da doença de Alzheimer, uma vez que até hoje, apenas conseguimos atrasar o ritmo de progressão da enfermidade.

REFERÊNCIAS

ALVES, Letícia Furtado. Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura.

Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 07, Ed. 05, Vol. 01, pp. 153-173. Maio de 2022.

ALZHEIMER, Associação de (org.). **Diagnóstico Precoce**. 2023. Disponível em:

https://www.alz.org/alzheimers-dementia/research_progress/earlier-diagnosis#csf. Acesso em: 03 set. 2023.

ALZHEIMER'S, Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer'S & Dementia**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 1598-1695, 14 mar. 2023. Wiley.

<http://dx.doi.org/10.1002/alz.13016>. Disponível em: [https://alz-](https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13016#pane-pcw-references)

[journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13016#pane-pcw-references](https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13016#pane-pcw-references). Acesso em: 03 set. 2023.

BRODTMANN, Amy; BEVERSDORF, David Q. The Alzheimer Disconnectome. **Neurology**, [S.L.], v. 100, n. 22, p. 1037-1038, 30 maio 2023.

BUN, S. et al. Performance of plasma A β 42/40, measured using a fully automated immunoassay, across a broad patient population in identifying amyloid status. **Alzheimer's Research & Therapy**. v. 15, n. 1, 2023.

BUPA (org.). CUSTO ATUAL E FUTURO E PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS. 2013. “**Relatório ADI/Bupa, Demência nas Américas: Custo atual e futuro e prevalência da doença de Alzheimer e outras demências**”. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/dementia-in-the-americas-BRAZILIAN-PORTUGUESE.pdf>. Acesso em: 03 set. 2023.

BVS (org.). Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – Setembro, Mês Mundial do Alzheimer.: doença de alzheimer. **DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/>.. Acesso em: 03 set. 2023.

BVS. Doença de Alzheimer. 2023. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer/#:~:text=\(NINCDS%2DADRDA\),60%20anos%2C%20sorologia%20para%20HIV..](https://bvsmms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer/#:~:text=(NINCDS%2DADRDA),60%20anos%2C%20sorologia%20para%20HIV..) Acesso em: 03 set. 2023.

CLEMENTE, Cibele Emilia Torres; PINTO, Roberta Arb Saba Rodrigues. REVISÃO E ATUALIZAÇÃO DOS BIOMARCADORES NO LÍQUOR PARA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**.v.1 p.:33-50, 2017 Jan./Abr;21

FALCO, Anna de; CUKIERMAN, Daphne Schneider; HAUSER-DAVIS, Rachel A.; REY, Nicolás A. ALZHEIMER'S DISEASE: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v.1, n.0, p. 1-30, 2016.

IBGE, Agencia (org.). População cresce, mas número de pessoas com menos de 30 anos cai 5,4% de 2012 a 2021. 2022. Estatísticas Sociais. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/34438-populacao-cresce-mas-numero-de-pessoas-com-menos-de-30-anos-cai-5-4-de-2012-a-2021#:~:text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20total%20do%20pa%C3%ADs,39%2C8%25%20no%20per%C3%ADodo..> Acesso em: 03 set. 2023.

KIRMESS, Kristopher M. et al. The PrecivityAD™ test: Accurate and reliable LC-MS/MS assays for quantifying plasma amyloid beta 40 and 42 and apolipoprotein E proteotype for the assessment of brain amyloidosis. **Clinica Chimica Acta**, v. 519, p. 267-275, 2021.

LIMA, Fabiana Rodrigues; DECKNIS, Gabrielle Torres. DOENÇA DE ALZHEIMER: AS PERSPECTIVAS DE SE ENCONTRAR BIOMARCADORES. 2016. Disponível em: <https://cienciasecognicao.org/neuroemdebate/arquivos/3249>. Acesso em: 11 set. 2023.

LONGEVIDADE, Instituto de (org.). **Quanto custa cuidar de uma pessoa com Alzheimer: descubra os valores e veja como economizar**. 2022. Disponível em: <https://institudolongevidade.org/longevidade-e-saude/saude-mental/quanto-custa-cuidar-de-uma-pessoa-com-alzheimer#:~:text=Leandro%20Minozzo%2C%20geriatra%2C%20nutr%C3%B3logo%20e,%2C%20de%20R%24%207%20mil.> Acesso em: 10 set. 23.

NAKAMURA, A., KANEKO, N., VILLEMAGNE, V. et al. Biomarcadores β -amiloide plasmáticos de alto desempenho para a doença de Alzheimer. **Natureza**, n. p.554, 249–254, 2018.

PALMQVIST, Sebastian et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 4, p. 1204-1215, 2023.

RIZZATTI, Edgar Gil (São Paulo). Fleury S. A. (org.). **Manual de exame**. 2023. Responsável técnico: Dr. Edgar Gil Rizzatti - CRM: 94199-SP. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/exames/biomarcadores-para-doenca-de-alzheimer-liquor>. Acesso em: 11 set. 2023.

TJDFT, Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios – (org.). Precisamos falar mais da doença de Alzheimer. 2019. Revista Saúde - saude.abril.com.br. Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/programas-projetos-e-acoas/pro-vida/dicas-de-saude/pilulas-de-saude/precisamos-falar-mais-da-doenca-de-alzheimer-1#:~:text=No%20mundo%2C%20estima%2Dse%20que,70%25%20dos%20casos%20de%20de m%C3%AAncia..> Acesso em: 03 set. 2023.

VARELLA, Dráuzio. **Doença de Alzheimer: sintomas**:. Sintomas:. 2023. Associação Brasileira de Alzheimer. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/>. Acesso em: 28 out. 2023.

YAMASHITA K, WATANABE S, ISHIKI K, et al. Imunoensaios enzimáticos de quimioluminescência totalmente automatizados mostrando alta correlação com ensaios de espectrometria de massa de imunoprecipitação para β -amilóide (1–40) e (1–42) em amostras de plasma. **Biochem Biophys Res Commun**. n. 576, p.22–26, 2021.

Publicado em 18/12/2023.