



Revisão Bibliográfica

USO DOS BIOMARCADORES PLASMÁTICOS NA OTIMIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mirella Alencar de Oliveira*; Jânio Cipriano Rolim**; Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira***; Milena Nunes de Sousa Alves****; Lusíola Abílio Diniz Melquiades de Medeiros Rolim*****

*Acadêmia de Medicina, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

** Mestre em Ciências Cirúrgicas, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

***Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Biotivos, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

****Doutora em Promoção de Saúde, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

***** Doutora em Biotecnologia, Centro Universitário de Patos – UNIFIP.

*Autor para correspondência e-mail: mirella_alencar_@hotmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Alzheimer
Biomarcadores Plasmáticos
Diagnóstico Precoce

KEYWORDS

Alzheimer's Disease
Plasma Biomarkers
Early Diagnostic

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso de biomarcadores plasmáticos no diagnóstico precoce do Alzheimer. Metodologia: O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, em que foram realizadas buscas, no período de outubro de 2019, por publicações nas bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed) e na Scientific Electronic Library Online (SciELO) nos últimos 5 anos. Os descritores empregados para a seleção dos estudos, obtidos junto aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram: Doença de Alzheimer AND Biomarcadores plasmáticos AND Diagnóstico precoce. Resultados: Foram selecionados 19 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão que foram: texto completo e gratuito, nos idiomas português, inglês ou espanhol, contendo estudos em humanos e publicados nos últimos 5 anos; desses artigos foram excluídos aqueles desconexos com a proposta do estudo. Após a categorização e análise das publicações, foi observado que existem biomarcadores proteicos, genéticos, lipídicos e metabólicos, sendo identificado que 100% (n=19) dos artigos foram publicados em inglês, 36,8% (n=7) foram publicados em 2018 e 42,10% (n=8) abordavam a temática dos biomarcadores proteicos. Conclusão: Os biomarcadores plasmáticos são eficazes no diagnóstico precoce do Alzheimer, possibilitando um tratamento antecipado e mais eficiente no retardo da progressão dos sintomas. O uso combinado dos biomarcadores pode representar a melhor abordagem de rastreamento, uma vez que teriam uma alta acurácia.

USE OF PLASMA BIOMARKERS IN THE OPTIMIZATION OF EARLY DIAGNOSTIC OF ALZHEIMER DISEASE: LITERATURE REVIEW

Objective: To analyze the efficiency of plasmatic biomarkers in early diagnostic of Alzheimer. Methodology: The present study is an integrative literature review in which searches were performed in October 2019 for publications in the databases such as the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) in the last 5 years. The descriptors used to select the studies, obtained from the descriptors of the Health Science, were: Alzheimer's disease AND plasmatic biomarkers AND early diagnosis. Results: Nineteen articles were selected after the application of inclusion requirements which are: complete and free texts in Portuguese, English or Spanish, containing studies in humans were carried out and published in the last 5 years; in these articles, the ones whose proposal were disconnected with the study's proposal were excluded. After analyzing and categorizing those publications, the existence of protein, genetic, lipids and metabolic biomarkers were observed, identified in 100% (n=19) of the English articles, 36.8% (n=7) were published in 2018 and 42.10% (n=8) were about protein biomarkers thematic. Conclusion: Plasma biomarkers are effective in the early diagnosis of Alzheimer's, enabling an earlier and more efficient treatment in delaying the progression of symptoms. The combined use of biomarkers may represent the best screening approach, since they would be highly accurate.

Recebido em: 12/09/2020

Aprovação final em: 18/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.814>

INTRODUÇÃO

No mundo estima-se que 50 milhões de pessoas apresentam demência, sendo que 60% a 70% dos casos são doença de Alzheimer (DA) (MOLINUEVO et al., 2018). Essa enfermidade neurodegenerativa crônica grave é uma síndrome clínica caracterizada por declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, função executiva e visuoespacial, personalidade e comportamento (WELLER; BUDSON, 2018)

A DA no Brasil tem incidência variando de 13,8 a 34,2 em 1.000 habitantes por ano, alguns estudos mostram taxas de incidência entre 7,7 de casos novos por ano em São Paulo e 14,8 de casos novos por ano no Rio Grande do Sul (SILVA et al 2019). O aumento dessa incidência ocorre com o aumento do envelhecimento populacional, representando um quadro de relevância na saúde pública, visto que a população idosa está cada vez mais prevalente na humanidade (CLEMENTE; PINTO, 2017).

Espera-se que até o ano 2040, oitenta milhões de pessoas serão portadoras desta enfermidade, principalmente nos países subdesenvolvidos que aumentaram a expectativa de vida, representando um aumento de quase 300% em regiões como América Latina e Índia (HAMPEL et al. 2011). No Brasil, por sua vez, um estudo feito com 1656 indivíduos, acima dos 65 anos, realizado pela Escola de Medicina de Catanduva encontrou uma taxa de prevalência de 7,1% para os quadros demenciais, sendo o Alzheimer responsável por 55% dos diagnósticos (CLEMENTE; PINTO, 2017).

O quadro patológico da DA é representado por um processo lento de neuroinflamação, acúmulo de placas beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada ligada a uma degeneração neural no cérebro que leva a morte neural, principalmente na área do isocórtex e do hipocampo cerebral, o que prejudica muitas funções nos portadores como o prejuízo de memória, o déficit de cognição e a capacidade de raciocínio. Observa-se que o surgimento da demência ocorre por volta de 20 a 30 anos antes da apresentação dos sintomas, logo um diagnóstico precoce indicaria uma neurodegeneração inicial e, conseqüentemente, uma maior chance de um sucesso terapêutico (SWARBRICK et al., 2019).

Até o momento não existe cura para a DA, sendo o tratamento direcionado para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida do paciente. Essa ineficácia terapêutica se deve ao grau de complexidade da etiologia da enfermidade e ao diagnóstico tardio dos portadores (MOLINUEVO et al., 2018). Na atualidade, as técnicas diagnósticas consistem em testes cognitivos, os quais não identificam os estágios iniciais da doença; e nos biomarcadores de fluidos orgânicos e de imagem, que refletem os diferentes tipos de fisiopatologia do cérebro (SWARBRICK et al., 2019).

Atualmente, a maioria dos biomarcadores em uso são relacionados às características neuropatológicas, abrangendo os níveis de proteína tau e amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR), imagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET) dos depósitos amiloides e ressonância magnética para determinação da atrofia cerebral. Contudo, esses diagnósticos são caros e envolvem procedimentos médicos complexos e invasivos (YAO et al., 2019). Assim, outra abordagem seria localizar biomarcadores no sangue periférico. A coleta de sangue é expressivamente mais barata e menos invasiva que a punção lombar, além de ser realizada habitualmente. Desse modo, a descoberta de biomarcadores plasmáticos seria mais adequado à triagem em massa e ao acompanhamento da progressão da doença (SWARBRICK et al., 2019).

Além disso, o uso de biomarcadores para DA são de grande relevância clínica, visto que os sintomas cognitivos são generalizados e a progressão clínica é variável e lenta em portadores da mesma doença (BLENNOW, 2017). Assim, esses marcadores biológicos do Alzheimer surgem com uma promessa de permitir maior eficácia dos medicamentos e de reconhecer precocemente distúrbios relacionados ao estado demencial (MOLINUEVO et al., 2018).

Então, vislumbrando o uso de biomarcadores plasmáticos como método precoce de diagnóstico do Alzheimer e, conseqüentemente como uma possibilidade de retardar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, surgiram os seguintes questionamentos: os biomarcadores plasmáticos são real-

mente eficazes para o diagnóstico precoce do Alzheimer? O uso de biomarcadores plasmáticos melhora o prognóstico do Alzheimer?

Assim, o presente estudo propõe avaliar a eficácia do uso de biomarcadores plasmáticos no diagnóstico da doença do Alzheimer. Além de auxiliar no diagnóstico e tratamento precoce da doença, a utilização desses biomarcadores poderia facilitar o desenvolvimento de uma abordagem de medicina mais personalizada ou individual para os pacientes acometidos.

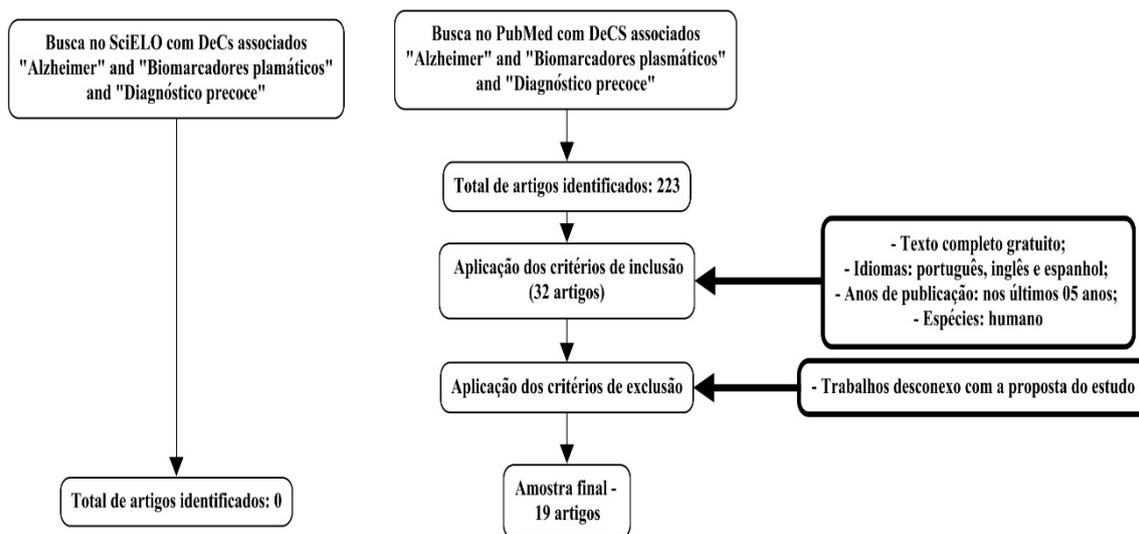
METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual é formada pela sistematização e publicação de resultados bibliográficos sobre uma temática específica (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Na elaboração da revisão as seguintes etapas foram seguidas: definição da questão norteadora e dos objetivos de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, apresentação e discussão dos resultados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Assim, foi realizada a busca, no período de outubro do ano 2019, por publicações existentes na base de dados U.S. *National Library of Medicine and the National Institutes Health* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os descritores empregados para a seleção dos estudos, obtidos junto aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram: Alzheimer AND Biomarcadores plasmáticos AND Diagnóstico precoce. Na base de dados SCIELO não foram encontrados artigos, enquanto que na base PubMed foram encontrados inicialmente 223 artigos, os quais 32 atenderam aos critérios de inclusão que foram: estudos em humanos publicados como texto completo gratuito nos últimos 5 anos em português, inglês ou espanhol. Após a leitura desses 32 artigos, foi usado como critério de exclusão aqueles desconexos com a proposta do estudo, restando 19 artigos (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Pesquisa nas bases de dados.



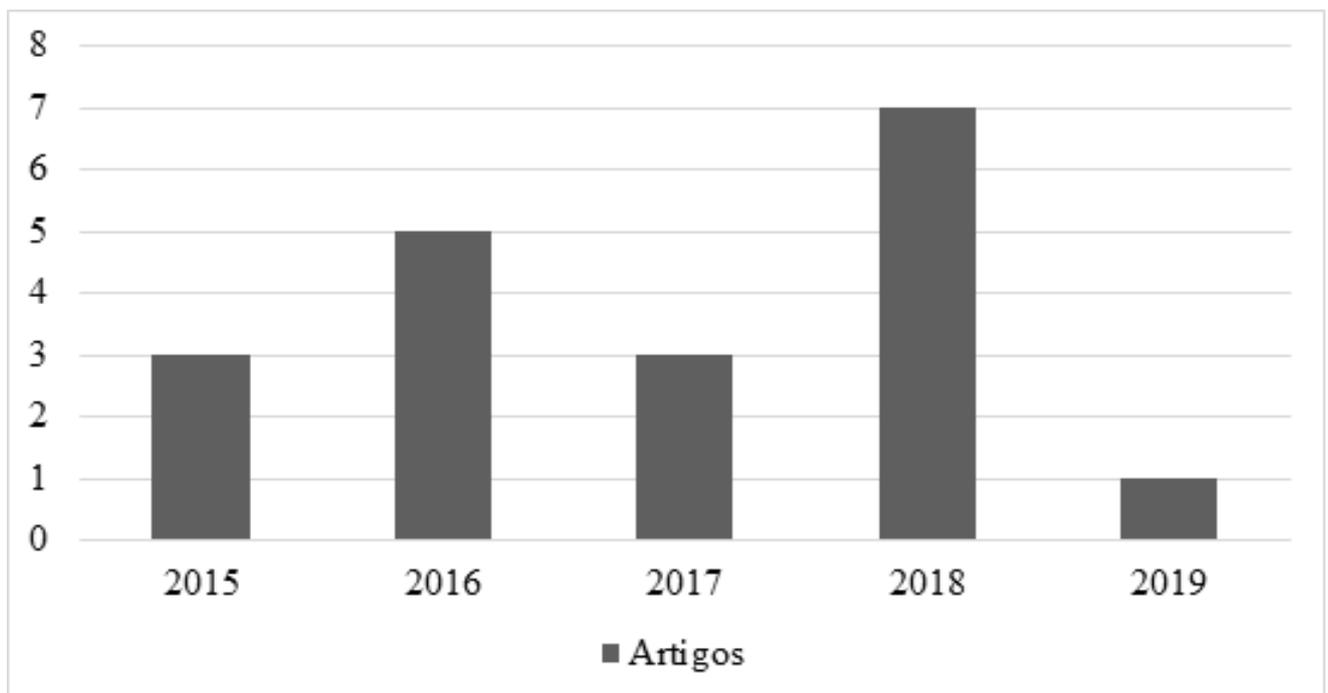
Fonte: Elaborado pelos autores (2019).

A partir da seleção da amostra, os artigos foram lidos na íntegra, extraído-se as informações relevantes e, posteriormente, analisados, organizados e categorizados. Vale ressaltar que para a coleta de dados foi elaborado um instrumento, a fim de atender a questões norteadoras desta revisão, composto pela categorização por autor, idioma, data de publicação e pela abordagem temática, que foi dividida em: biomarcadores protéicos, biomarcadores genéticos, biomarcadores lipídicos e metálicos e generalidades sobre os biomarcadores. Por fim, os dados foram apresentados, utilizando-se frequência absoluta (n) e percentual (%), e depois realizada uma síntese e uma conclusão da temática exposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A quantidade de publicações de acordo com o ano é mostrada no gráfico 1, sendo o ano de 2018 o que mais contribuiu com publicações no tema pesquisado.

Gráfico 1- Artigos publicados por ano.



Fonte: Elaborado pelos autores (2019).

O quadro 1 apresenta as características dos artigos publicados de acordo com os seguintes aspectos: temas abordados, percentagem em relação ao total de artigos, autor(es), ano e idioma. Na análise da amostra foi observado que 100% (n=20) dos artigos foram publicados em inglês.

Verificou-se ainda que 42,10% (n=8) dos estudos analisados abordam a temática dos biomarcadores proteicos, mostrando uma maior relevância da eficácia desses marcadores, uma vez que a patologia da doença envolve a deposição anormal de proteínas como a beta-amiloide.

Por outro lado, os biomarcadores genéticos surgem como uma abordagem promissora para a identificação de marcadores da DA, apresentando 26,31% (n=5) dos artigos examinados. Enquanto biomarcadores lipídicos e metálicos representam 10,53% (n=2) das pesquisas.

Quadro 1- Categorização dos estudos selecionados.

TEMAS ABORDADOS	N(%)	AUTOR/DATA	IDIOMA
Biomarcadores proteicos	8 (42,10%)	Verberk et al. (2018) Lewczuk et al. (2018) Nabers et al. (2018) Haight et al. (2018) Mattsson et al. (2016) Goetzl et al. (2016) Goetzl et al. (2015) Mcintyre et al. (2015)	Inglês
Biomarcadores genéticos	5 (26,31%)	Hadar e Gurwitz (2018) Nagarai et al. (2017) Kumar e Reddy (2016) Mushtaq et al. (2016) Kiddle et al. (2015)	
Biomarcadores lipídicos e metálicos	2 (10,53%)	Dorninger et al. (2018) Guan et al. (2017)	
Generalidades sobre os biomarcadores	4 (21,06%)	Zetterberg e Burnham (2019) Blennow e Zetterberg (2018) Lawrence et al. (2017) Ruan et al. (2016)	

Fonte: Elaborado pelos autores (2019).

Em relação as generalidades sobre os biomarcadores da DA, foi identificado que 21,06% (n=4) dos artigos selecionados abordavam essa temática, evidenciando que existem avanços nos estudos nessa área de pesquisa científica.

Após a análise crítica detalhada dos artigos categorizados evidenciou que os biomarcadores proteicos representam o maior potencial para triagem e rastreamento do Alzheimer em estágio pré-sintomático. O ponto mais discutido foi a capacidade diagnóstica da proteína beta-amiloide como biomarcador proteico.

BIOMARCADORES PROTEICOS

No final da década de 90, não existia muito debate sobre a necessidade de biomarcadores para a doença do Alzheimer. Nessa época, a doença era diagnosticada usando os critérios de exclusão publicados em 1984 pela Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Acidente Vascular Cerebral e pela Associação de Doenças de Alzheimer e Distúrbios Relacionados. Ademais, o diagnóstico só era definido quando o paciente se encontrava em estágio avançado da demência. Com o reconhecimento da proteína beta-amiloide ($A\beta$) e agregados de proteína tau fosforilada como principais constituintes das placas e emaranhados cerebrais dos portadores da demência, surgiu a probabilidade de descobrir biomarcadores do Alzheimer (BLENNOW; ZETTERBERG, 2018).

A concentração extracelular de $A\beta$ sem comprometimento cognitivo foi definida como a primeira alteração patológica do Alzheimer. As pessoas com esse quadro amiloide anormal têm maior risco de deterioração cognitiva no futuro e de desenvolvimento clínico para demência. Assim, eles são um público-alvo imprescindível no cenário de estudos clínicos que relacionam terapias antiamiloides (VERBERK et al., 2018).

O estudo transversal BioFinder coorte mostra que a alteração da estrutura secundária de $A\beta$ no sangue representa Alzheimer no estado prodrômico e se relaciona com biomarcadores de LCR e imagem de Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons que evidenciam proteína amiloide. Por outro lado, em outra coorte longitudinal populacional (ESTHER), o biomarcador sanguíneo identificou DA com antecipação de anos antes do diagnóstico clínico em grupos controle, que apresentaram uma razão de credibilidade positiva de 7,9; ou seja, os que foram diagnosticados com Alzheimer no decorrer dos anos tiveram 7,9 vezes mais chances de positivar no exame. Assim, esse estudo pode proporcionar uma nova abordagem para a triagem sanguínea nas fases iniciais da doença, representando um rastreamento para outros testes mais invasivos e caros (NABERS et al., 2018). Todavia é preciso aprimorar ainda mais esse teste sanguíneo, englobando generalizações e validações adicionais por coortes longitudinais maiores e bem definidas do Alzheimer, com objetivo na fase pré-sintomática da demência (LAWRENCE et al., 2017; NABERS et al., 2018).

Segundo o estudo de Verberk et al. (2018), foi identificado que a diminuição da razão $A\beta_{42} / A\beta_{40}$ estava associada a um risco 2 vezes maior de evolução clínica para comprometimento cognitivo leve ou demência. Além disso, a associação dessa relação no plasma com a idade e a variante $\epsilon 4$ da apolipoproteína E causou uma precisão maior que 80% na pesquisa, uma vez que essa variante é identificada como fator genético de risco para a DA. Desse modo, essa correlação tem capacidade de funcionar como pré-filtro para identificar as alterações patológicas antecipadas do Alzheimer em pessoas cognitivamente normais com declínio cognitivo subjetivo, podendo também ser uma forma de diminuir em mais da metade o número de indivíduos que precisariam realizar a punção lombar, uma vez que realizassem a triagem com o exame de sangue. Contudo a eficácia desses resultados somente seria possível se futuramente a proporção fosse medida em uma plataforma totalmente automatizada e de fácil implementação.

Em um outro estudo foi discutido o uso do neurofilamento plasmático de cadeia leve (NfL) como um biomarcador proteico em potencial, visto que o NfL é uma proteína estrutural intra-axonal que é despejada, independentemente da causa, nos fluidos corporais após dano axonal. Os níveis plasmáticos de NfL se relacionam significativamente com os do LCR, sendo elevado também em algumas doenças neurodegenerativas não relacionadas ao Alzheimer. Na DA familiar (ou precoce), os níveis aumentam em média de 10 anos antes do início esperado dos sintomas; na doença esporádica (ou tardia), as alterações podem aparecer mais tarde e podem também serem influenciadas por alterações com relação à idade, pois os níveis de NfL aumentam 3% ao ano no LCR com o envelhecimento, ou à doenças não relacionadas ao Alzheimer (ZETTERBERG; BURNHAM, 2019). Desse modo, observa-se que para usar o NfL como futuro biomarcador deverá levar em consideração sua não-especificidade, contudo espera-se que o mesmo talvez possa ser considerado um instrumento eficaz de rastreamento (LEWCZUK et al., 2018).

Por outro lado, uma única publicação debate o uso da clusterina, a qual tem capacidade de ser um biomarcador pré-clínico útil, pois está relacionada em diversos mecanismos fisiológicos e regulatórios do organismo, sendo que um desses pertence a ligação com a beta-amiloide. Pesquisas indicam que essa proteína auxilia a formação da placa de beta-amiloide, modulando a sua neurotoxicidade. Ademais, verificou-se que alto nível de clusterina foi associada ao menor volume de córtex entorrinal (ECV), indicando uma região cerebral atrofiada no início da evolução da demência. No entanto, seu uso encontra limitações, uma vez que apresenta dificuldade em relação a sua sensibilidade e especificidade, podendo ter menor nível no sangue em comparação com o cérebro (HAIGHT et al., 2018).

Uma outra publicação aborda biomarcadores de proteínas lisossômicas nos exossomos sanguíneos de origem neural, as quais diferenciam os pacientes com Alzheimer das amostras controle, indicando o distúrbio da doença em até 10 anos antes do início dos sintomas (GOETZL et al., 2015). Alguns já indicam que autoanticorpos reativos redox (R-RAAs) antifosfolípidos (aPLs) mostram-se também promissores como biomarcadores sanguíneos para a detecção de DA precoce (MCINTYRE et al., 2015).

Além disso, pesquisa aponta que níveis anormais de proteínas de vários aglomerados funcionais foram determinadas nos exossomos derivados de neurônios plasmáticos (EQMs) de pessoas com sintomas de Alzheimer e demência frontotemporal, em comparação com o grupo controle. Agora são necessárias investigações adicionais para avaliar a relevância clínica desses biomarcadores (GOETZL et al., 2016). Garyfallou et al. (2017) desenvolveu um ensaio eletroquímico como novo método para a detecção direta de biomarcadores utilizando imunoglobulinas plasmáticas. Esse novo ensaio é altamente sensível, mais rápido e fácil de utilizar, podendo ser modificado para encontrar outros biomarcadores relacionados à demência, mostrando-se promissor no diagnóstico precoce da DA.

BIOMARCADORES GENÉTICOS

Observou-se que os biomarcadores genéticos representam a abordagem mais promissora da atualidade, uma vez que os fatores genéticos demonstram em média 26% da variabilidade dos níveis de proteína no sangue. Somado a isso, os mesmos são mais práticos, resistentes e baratos para medir em comparação com proteínas sanguíneas (KIDDLE et al., 2015).

Assim, um dos questionamentos mais pertinentes para a identificação de biomarcadores genéticos sanguíneos refere-se aos microRNAs (miRNAs) circulantes. Essa capacidade foi incentivada por crescentes estudos que evidenciaram as funções reguladoras do miRNA em diversos distúrbios como a neurodegeneração. Os miRNAs apresentam altas concentrações no sangue e agem por meio de um mecanismo parecido com os hormônios, podendo atuar tanto em células vizinhas quanto em áreas mais distantes do corpo. Somado a isso, eles são estáveis entre as macromoléculas, sendo deslocado no sangue através de exossomos, lipoproteínas de alta densidade e complexos com proteínas, que os protegem da degeneração (NAGARAJ et al., 2017). As classes de miRNA mais promissora é indicada pelos miR-9, miR-125b, miR-191-5p, miR-181c e let-7g-5p (KUMAR; REDDY, 2016). No entanto, ainda falta uma compreensão mais clara dos miRNAs para sua efetividade como triagem, o que provavelmente estará mais disponível em um futuro próximo (MUSHTAQ et al., 2016).

Ademais amostras de sangue também têm sido utilizadas para identificar biomarcadores relacionados a transcriptômica, que representa o estudo da expressão gênica a nível do RNA, indicando sobre herança e informações genômicas não herdadas. Esses estudos adquirem informações genômicas conseguidas pelas exposições e comorbidades ambientais dos indivíduos, as quais podem ter relevância para os riscos de alcançar doenças complexas como DA esporádica. Assim, a transcriptômica parece ser significativamente mais eficaz em comparação com a genotipagem ou o sequenciamento de DNA para o avanço de ferramentas de diagnóstico para patologias complexas (HADAR; GURWITZ, 2018).

BIOMARCADORES LIPÍDICOS E METÁLICOS

Verificou-se que os níveis plasmáticos de lisofosfatidilcolina (lisoPC), plasmalogênio da colina (PlsCho) e fator de ativação das plaquetas (liso-PAF) aumentam com o envelhecimento e, principalmente, com a mudança para provável DA. (DORNINGER et al., 2018). Enquanto biomarcadores de íons metálicos podem também ser uma alternativa, visto que os transportadores de metais carregam metais por meio da barreira hematoencefálica para o cérebro, evidenciando que o aumento ou a diminuição de um metal é suficiente para provocar uma cascata de alterações, causando mudanças comportamentais complexas. Desses metais, os que mais estariam relacionados a DA seriam o manganês, alumínio, lítio e cobre (GUAN et al., 2017).

GENERALIDADES SOBRE OS BIOMARCADORES

SEM DÚVIDA AS PESQUISAS SOBRE BIOMARCADORES da DA sofreram uma evolução nos últimos anos. Atualmente, os biomarcadores de fluidos mais usados são: tau total, tau fosforilada e níveis de A β no líquido cefalorraquidiano (LCR). Contudo com o desenvolvimento de novas técnicas de medição e melhorias na compreensão sobre os mecanismos dos distúrbios neurocognitivos ligados ao envelhecimento, vários novos biomarcadores relacionados aos aspectos da neuropatologia da DA estão sendo pesquisados (RUAN et al., 2016).

CONCLUSÃO

Os biomarcadores plasmáticos são eficazes no diagnóstico precoce do Alzheimer, possibilitando um tratamento antecipado e mais eficiente no retardo da progressão dos sintomas e promovendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda não foram implementados clinicamente, visto que a acurácia do exame é baixa quando utilizados de forma isolada, uma vez que alguns deles são encontrados, também, em tecidos não cerebrais. O uso combinado dos biomarcadores pode representar a melhor abordagem de rastreio, uma vez que teriam uma alta acurácia.

REFERÊNCIAS

- BLENNOW, K. A review of fluid biomarkers for alzheimer's disease: switching from csf to blood. **Neurology Therapy**, v. 6, p.15-24, 2017.
- BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. The past and the future of alzheimer's disease fluid biomarkers. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 62, p.1125-1140, 2018.
- CLEMENTE, C.E.T.; PINTO, R.A.S.R. Revisão e atualização dos biomarcadores no líquido para doença de alzheimer. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 21, p.1-18, 2017.
- DORNINGER, F.; MOSER, A. B.; KOU, J.; WIESINGER, C.; FORSS-PETTER, S.; GLEISS, A.; BERGER, J. Alterations in the plasma levels of specific choline phospholipids in alzheimer's disease mimic accelerated Aging. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 62, p.841-854, 2018.
- GARYFALLOU, G. Z.; KETEBU, O.; ŞAHIN, S.; MUKAETOVA-LADINSKA, E. B.; CATT, M.; YU, E. H. Electrochemical detection of plasma immunoglobulin as a biomarker for alzheimer's disease. **Sensors**, v. 17, p. 2464-2477, 2017.
- GOETZL, E. J.; BOXER, A.; SCHWARTZ, J. B.; ABNER, E. L.; PETERSEN, R. C.; MILLER, B. L.; KA-

POGIANNIS, D. Altered lysosomal proteins in neural-derived plasma exosomes in preclinical Alzheimer disease. **Neurology**, v. 85, p.40-47, 2015.

GOETZL, E. J.; KAPOGIANNIS, D.; SCHWARTZ, J. B.; LOBACH, I. V.; GOETZL, L.; ABNER, E. L.; MILLER, B. L. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 30, p.4141-4148, 2016.

GUAN, C.; DANG, R.; CUI, Y.; LIU, L.; CHEN, X.; WANG, X.; WANG, D. Characterization of plasma metal profiles in alzheimer's disease using multivariate statistical analysis. **Plos One**, v. 12, p.1-18, 2017.

HADAR, A.; GURWITZ, D. Peripheral transcriptomic biomarkers for early detection of sporadic Alzheimer disease? **Dialogues in Clinical Neurosciense**, v. 20, p.293-300, 2018.

HAIGHT, T.; BRYAN, R. N.; MEIRELLES, O.; TRACY, R.; FORNAGE, M.; RICHARD, M.; LAUNER, L. J. Associations of plasma clusterin and alzheimer's disease-related MRI markers in adults at mid-life: the cardia brain MRI sub-study. **Plos One**, v. 13, p.1-29, 2018.

HAMPEL, H.; PRVULOVIC, D.; TEIPEL, S.; JESSEN, F.; LUCKHAUS, C.; FRÖLICH, L. The future of alzheimer's disease: the next 10 years. **Progress in Neurobiology**, v. 95, p.718-728, 2011.

KIDDLE, S. J.; STEVES, C. J.; MEHTA, M.; SIMMONS, A., XU, X. Plasma protein biomarkers of Alzheimer's disease endophenotypes in asymptomatic older twins: early cognitive decline and regional brain volumes. **Translational Psychiatry**, v. 5, p.1-17, 2015.

KUMAR, S.; REDDY, P.H. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for alzheimer's disease? **Biochim Biophys Acta**, v. 1862, p.1617-1627, 2016.

LAWRENCE, E.; VEGVARI, C.; OWER, A.; HADJICHRYSANTHOU, C.; DE WOLF, F.; ANDERSON, R. M. A Systematic review of longitudinal studies which measure alzheimer's disease biomarkers. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, p.1359-1379, 2017.

LEWCZUK, P.; ERMANN, N.; ANDREASSON, U.; SCHULTHEIS, C.; PODHORNA, J.; SPITZER, P.; ZETTERBERG, H. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Alzheimers Reseach & Therapy**, v. 10, p.1-27, 2018.

MCINTYRE, J. A.; RAMSEY, C. J.; GITTER, B. D.; SAYKIN, A. J.; WAGENKNECHT, D. R.; HYSLOP, P. Antiphospholipid autoantibodies as blood biomarkers for detection of early stage Alzheimer's disease. **Autoimmunity**, v. 48, p.344-351, 2015.

MUSHTAQ, G.; H GREIG, N.; ANWAR, F.; A ZAMZAMI, M.; CHOUDHRY, H.; M SHAIK, M.; A, KAMAL, M. MiRNAs as circulating biomarkers for alzheimer's disease and parkinson's disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 12, p.217-225, 2016.

MOLINUEVO, J. L.; AYTON, S.; BATRLA, R.; BEDNAR, M. M.; BITTNER, T.; CUMMINGS, J.; BLENOW, K. Current state of alzheimer's fluid biomarkers. **Acta Neuropathologica**, v. 136, p.821-853, 2018.

MOLINUEVO, J. L.; AYTON, S.; BATRLA, R.; BEDNAR, M.; M., BITTNER, T.; CUMMINGS, J.; BLEN-
NOW, K. Amyloid blood biomarker detects alzheimer's disease. **Embo Molecular Medicine**, v. 10, p.1-24,
2018.

NAGARAJ, S.; LASKOWSKA-KASZUB, K.; DĘBSKI, K. J.; WOJSIAT, J.; DĄBROWSKI, M.; GABRY-
ELEWICZ, T.; WOJDA, U. Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage alzheimer's
disease patients from non-demented subjects. **Oncotarget**, v. 8, p.16122-16143, 2017.

RUAN, Q.; D'ONOFRIO, G.; SANCARLO, D.; GRECO, A.; YU, Z. Potential fluid biomarkers for patho-
logical brain changes in alzheimer's disease: implication for the screening of cognitive frailty. **Molecular
Medicine Reports**, v. 14, p.3184-3198, 2016.

DA SILVA, L. R.; VIANNA, C. M.; MOSEGUI, G. B.; PEREGRINO, A. A.; MARINHO, V.; LAKS, J.
Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate alzheimer's disease in brazil. **Brazilian
Journal of Psychiatry**, v. 41, p. 218-224, 2019.

SOUZA, M.T.S.; SILVA, M.D.S.; CARVALHO, R.C. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein
(São Paulo)**, v. 8, p.102-106, 2010.

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.

VERBERK, I. M.; SLOT, R. E.; VERFAILLIE, S. C.; HEIJST, H.; PRINS, N. D.; VAN BERCKEL, B. N.;
VAN DER FLIER, W. M. Plasma amyloid as prescreener for the earliest alzheimer pathological chang-
es. **Annals of neurology**, v. 84, p.648-658, 2018.

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of alzheimer's disease diagnosis and treatment. **F1000 Research**, v. 7, p.1-9, 2018.

YAO, F.; ZHANG, K.; ZHANG, Y.; GUO, Y.; LI, A.; XIAO, S.; NI, J. Identification of blood biomarkers
for alzheimer's disease through computational prediction and experimental validation. **Frontiers in
Neurology**, v. 9, p.1-31, 2019.

ZETTERBERG, H.; BURNHAM, S.C. Blood-based molecular biomarkers for alzheimer's disease. **Mo-
lecular Brain**, v. 12, p.1-16, 2019.