



## ***O Potencial dos Biomarcadores Sanguíneos na Identificação Precoce da Doença de Alzheimer***

Francisco Samuel Estrela Dantas<sup>1</sup>, Maria Clara Maniçoba Ferreira de Lima<sup>2</sup>, Paulo André Oliveira de Sá<sup>3</sup>, Ludimilla da Costa Santos<sup>4</sup>, Laryssa Ellen Vasconcelos Dias<sup>5</sup>, Francisco Sóstenys Layo Nobre Silva<sup>6</sup>, Willian Chaves Fraga<sup>7</sup>, Danilo Ibero Mendes Fonseca<sup>8</sup>, Antonio Charlles Ferreira da Silva<sup>9</sup>, Felipe Augusto Cordeiro de Souza<sup>10</sup>, Yalisson Frankli do Nascimento Fernandes<sup>11</sup>, Gabriel Henrique Albuquerque Lins<sup>12</sup>

### **REVISÃO INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência em todo o mundo, prejudicando a vida de milhões de pessoas. Até recentemente, os métodos de diagnóstico da DA dependiam principalmente da avaliação clínica, testes neuropsicológicos e neuroimagem, que muitas vezes só eram capazes de detectar a doença em estágios avançados, quando as mudanças no cérebro já eram significativas e irreversíveis. Nesse contexto, surgem os biomarcadores sanguíneos, moléculas presentes no sangue que refletem processos fisiológicos e patológicos, sendo amplamente utilizados no diagnóstico, avaliação e estadiamento de diversas doenças. Com isso, este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial dos biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da DA. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com busca nas bases de dados científicas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando os seguintes descritores: "Doença de Alzheimer", "Biomarcadores" e "Diagnóstico Precoce", em conjunto com operador booleano "AND". Para delimitar melhor a busca, foram adicionados filtros à pesquisa para exibir apenas estudos clínicos completos, publicados nos últimos 5 anos, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, para máxima confiabilidade. Ao fim da pesquisa, foram escolhidos 13 artigos para comporem a amostra deste estudo. Os resultados mostraram que diversos biomarcadores, com destaque para proteínas amiloides, TAU e NFL estão associadas com comprometimento cognitivo, neurodegeneração e progressão da DA, especialmente quando avaliados juntamente com fatores de risco já conhecidos, demonstrando bom potencial para uso no diagnóstico precoce da DA, também com boa precisão. Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico precoce, além de avaliar a viabilidade da criação de programas amplos de rastreio da DA com base em biomarcadores séricos.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Biomarcadores, Diagnóstico Precoce.

# The Potential of Blood Biomarkers in the Early Identification of Alzheimer's Disease

## ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is one of the main causes of dementia worldwide, harming the lives of millions of people. Until recently, AD diagnostic methods relied mainly on clinical assessment, neuropsychological tests and neuroimaging, which were often only able to detect the disease in advanced stages, when changes in the brain were already significant and irreversible. In this context, blood biomarkers emerge, molecules present in the blood that reflect physiological and pathological processes, being widely used in the diagnosis, evaluation and staging of various diseases. Therefore, this work aims to evaluate the potential of blood biomarkers in the early diagnosis of AD. This is an integrative literature review with a search in the scientific databases of the Virtual Health Library (VHL) and PubMed, using the following descriptors: "Alzheimer's Disease", "Biomarkers" and "Early Diagnosis", together with Boolean operator "AND". To better delimit the search, filters were added to the search to display only complete clinical studies, published in the last 5 years, in Portuguese, English and Spanish, for maximum reliability. At the end of the search, 13 were chosen articles to compose the sample of this study. The results showed that several biomarkers, with emphasis on amyloid proteins, TAU and NFL are associated with cognitive impairment, neurodegeneration and progression of AD, especially when evaluated together with already known risk factors, demonstrating good potential for use in the early diagnosis of AD, also with good precision. Further studies are needed to develop early diagnosis protocols, in addition to evaluating the feasibility of creating broad AD screening programs based on serum biomarkers.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Biomarkers, Early Diagnosis.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, email: s.academico2020@gmail.com; <sup>2</sup>Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: manicobaclaramf@outlook.com; <sup>3</sup>Graduando em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: pa.fafis@gmail.com; <sup>4</sup>Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: luudyc18@gmail.com; <sup>5</sup>Graduanda em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: laryssadias\_2019@outlook.com; <sup>6</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, email: sostenysnobre@icloud.com; <sup>7</sup>Graduando em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: williancf07@gmail.com; <sup>8</sup>Graduando em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: daniloibero.2007@gmail.com; <sup>9</sup>Graduando em Medicina pela Faculdade Ages de Medicina, email: antoniocharlles@hotmail.com; <sup>10</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, email: felipeaugusto-3@hotmail.com; <sup>11</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, email: ten\_yalisson@hotmail.com; <sup>12</sup>Doutorando em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)/Universidade Federal de Pernambuco, email: gabriel.halins@ufpe.br

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 24 de Fevereiro e publicado em 14 de Abril de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p1459-1471>

**Autor correspondente:** Francisco Samuel Estrela Dantas, [s.academico2020@gmail.com](mailto:s.academico2020@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência em todo o mundo, prejudicando a vida de milhões de pessoas. A doença tende a afetar pessoas mais idosas, e está ligada a fatores genéticos, bem como baixo nível de escolaridade e estímulo cognitivo. A DA limita a autonomia, reduz a qualidade de vida, e coloca um fardo sobre as famílias das pessoas afetadas, além de gerar milhões em gastos para os sistemas de saúde, sendo uma séria preocupação no âmbito da saúde global (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

O diagnóstico precoce da DA é importantíssimo para iniciar intervenções terapêuticas o quanto antes, a fim de maximizar os resultados e possibilitar maiores chances de retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, esse diagnóstico precoce da DA tem sido um desafio por vários motivos, como a variabilidade e inespecificidade nos sintomas iniciais, que leva a uma demora da suspeita clínica (JUGANAVAR *et al.*, 2023).

Até recentemente, os métodos de diagnóstico da DA dependiam principalmente da avaliação clínica, testes neuropsicológicos e neuroimagem, que muitas vezes só eram capazes de detectar a doença em estágios avançados, quando as mudanças no cérebro já eram significativas e irreversíveis (LAYNO; BRONSTHER, 2021). Nesse contexto, surgem os biomarcadores sanguíneos, moléculas presentes no sangue que refletem processos fisiológicos e patológicos, sendo amplamente utilizados no diagnóstico, avaliação e estadiamento de diversas doenças (BODAGHI *et al.*, 2023).

Os biomarcadores séricos têm o potencial de serem facilmente acessíveis, menos invasivos e mais econômicos em comparação com os métodos de diagnóstico convencionais. Contudo, apesar do seu potencial, ainda existem desafios a serem superados, a exemplo da heterogeneidade da população estudada, da falta de padronização nos métodos de medição dos biomarcadores e da influência de fatores externos nos níveis dessas substâncias (BODAGHI *et al.*, 2023).

Com isso, este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial dos biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da DA. Dessa forma, pretende-se fornecer subsídio teórico para auxiliar no desenvolvimento de programas de rastreamento e diagnóstico precoce da DA de forma mais ampla e acessível.

## METODOLOGIA

O presente artigo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que foi conduzida em torno da seguinte questão norteadora: "Qual o potencial dos biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer?". Para isto, foi realizada uma busca nas bases de dados científicas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando os seguintes descritores indexados ao sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): "Doença de Alzheimer", "Biomarcadores" e "Diagnóstico Precoce", em conjunto com operador booleano "AND".

Para delimitar melhor a busca, foram adicionados filtros à pesquisa para exibir apenas estudos clínicos completos, publicados nos últimos 5 anos, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, para máxima confiabilidade. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis gratuitamente na íntegra, publicados entre os anos de 2019 e 2024, e que ajudassem a responder a questão norteadora. Por sua vez, foram excluídos artigos pagos, incompletos, duplicados, teses, dissertações, monografias, artigos em animais, estudos in vitro, e quaisquer artigos que fugissem da temática proposta.

A pesquisa inicial exibiu um total de 139 resultados. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados então 54 artigos para leitura integral, a fim de escolher os trabalhos que comporiam este estudo, bem como extrair dados de forma a obter o máximo de aproveitamento de cada trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao fim da pesquisa, foram escolhidos 13 artigos para comporem a amostra deste estudo. Abaixo, o Quadro 1 expõe os artigos escolhidos, bem como as principais informações contidas neles.

Quadro 1: Artigos escolhidos.

Nº	Autores	Título	Objetivo	Participantes
1	Alvarez et al. (2022)	Modulation of Amyloid- $\beta$ and Tau	Medir os níveis de biomarcadores no plasma	116.



		in Alzheimer's Disease Plasma Neuronal-Derived Extracellular Vesicles by Cerebrolysin® and Donepezil	de pacientes com Alzheimer e em controles saudáveis, analisando as mudanças relacionadas à gravidade da doença e correlacionando esses biomarcadores com medidas de cognição e funcionamento.	
2	Ashton et al. (2023)	Alzheimer Disease Blood Biomarkers in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest	Avaliar se os níveis de Proteína Tau (TAU), Aβ42, Aβ40 e a relação Aβ42/Aβ40 no soro sanguíneo, biomarcadores específicos para a patofisiologia da DA, apresentavam alterações após parada cardíaca fora do hospital.	797.
3	Cullen et al. (2020)	Comparing progression biomarkers in clinical trials of early Alzheimer's disease	Avaliar o poder estatístico do nível plasmático de Neurofilamento de Cadeia Leve (NFL) como marcador potencial do efeito do tratamento em ensaios clínicos da DA.	1.245.
4	Gao et al. (2023)	Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter-based cross-sectional and longitudinal study in China	Avaliar possíveis alterações nos biomarcadores sanguíneos para a DA em diferentes grupos clínicos, incluindo demência associada e não associada à DA, e doenças vasculares como angiopatia amiloide e microangiopatias..	817.
5	Huang et al. (2024)	Association between plasma CTRPs with cognitive impairment and neurodegeneration	Investigar as relações entre alguns novos biomarcadores sanguíneos com a presença, características clínicas principais e	277.



		of Alzheimer's disease	biomarcadores sanguíneos representativos atuais da DA, bem como investigar seu desempenho no diagnóstico dessa doença.	
6	Kenny et al. (2019)	Elevated Plasma microRNA-206 Levels Predict Cognitive Decline and Progression to Dementia from Mild Cognitive Impairment	Identificar biomarcadores de microRNAs (miRNAs) no plasma capazes de distinguir entre controles idosos e pacientes com comprometimento cognitivo leve e doença DA.	86.
7	Li et al. (2022)	Amyloid- $\beta$ protein and MicroRNA-384 in NCAM-Labeled exosomes from peripheral blood are potential diagnostic markers for Alzheimer's disease	Avaliar o potencial diagnóstico de biomarcadores sanguíneos na identificação precoce da DA, comparando-os com marcadores do Líquido Cefalorraquidiano (LCR).	392.
8	Lord et al. (2021)	Mendelian randomization identifies blood metabolites previously linked to midlife cognition as causal candidates in Alzheimer's disease	Investigar se 19 metabólitos sanguíneos previamente associados à cognição em adultos de meia idade estão causalmente relacionados com o status clínico posterior de DA, utilizando abordagens de randomização mendeliana univariada e multivariada.	798.
9	Moscoso et al. (2021)	Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain With Neurodegeneration	Investigar as associações longitudinais entre os níveis plasmáticos de p-tau181 e marcadores de neurodegeneração estabelecidos em imagens de PET-FDG e ressonância magnética	1.113.

		in Alzheimer Disease	estrutural, bem como as relações com o desempenho cognitivo, em mais de 1000 indivíduos da Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI).	
10	Pontecorvo et al. (2022)	Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease	Avaliar a correlação do tratamento com Donanemabe com os níveis plasmáticos dos biomarcadores pTau217, Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP), NFL e Aβ42/Aβ40 em pacientes com DA sintomática precoce.	272.
11	Raffin et al. (2021)	Associations Between Physical Activity, Blood-Based Biomarkers of Neurodegeneration, and Cognition in Healthy Older Adults: The MAPT Study	Explorar a associação entre a atividade física, os níveis sanguíneos de NFL e a razão Aβ42/Aβ40 em adultos comunitários com 70 anos ou mais.	465.
12	Udeh-Momoh et al. (2021)	Blood Derived Amyloid Biomarkers for Alzheimer's Disease Prevention	Comparar a eficácia de seis ensaios para medir os níveis plasmáticos de Aβ42/Aβ40 na determinação da positividade para depósito amiloide cerebral via PET em idosos com status clínico de cognitivamente normais, comprometimento cognitivo leve ou DA.	115.
13	West et al. (2021)	A blood-based diagnostic test incorporating plasma Aβ42/40	Avaliar a viabilidade clínica e comercial de um novo ensaio de espectrometria de massa	414.



		ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis	baseado em sangue para quantificar biomarcadores associados à presença de placas de proteínas amiloides no cérebro, em pacientes com DA.	
--	--	--	--	--

**Fonte:** Dados dos autores (2024)

Um dos biomarcadores mais abordados nas pesquisas foram as proteínas amiloides, destacando seu potencial na detecção e monitorização dos danos causados pela DA (ASHTON et al., 2023; LI et al., 2022). Neste contexto, Alvarez et al. (2022) descobriram em seu estudo que a elevação progressiva dos níveis da proteína amiloide A $\beta$ 42, Proteínas Tau (TAU), e proteínas específicas como NRG1 e REST, estão associadas negativamente a medidas de cognição e funcionamento cerebral, sugerindo sua utilidade no monitoramento da DA em estágios iniciais.

Esses achados são confirmados pelo fato de que houve uma considerável redução sinérgica dos níveis de A $\beta$ 42 e TAU induzida pelo tratamento combinado com Cerebrolysin® e Donepezila, indicando que a melhora do status cognitivo, ou até mesmo a redução de sua deterioração mediante tratamento farmacológico, são acompanhados pelos níveis dessas proteínas (ALVAREZ et al., 2022).

Outros estudos foram além, e utilizaram a razão entre duas proteínas amiloides, a razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 como marcador de progressão e gravidade da DA. É o caso de West et al. (2021), que perceberam em seu estudo que a utilização da razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 plasmática, combinada com fatores de risco como idade avançada e presença do genótipo APOE- $\epsilon$ 4, demonstrou uma melhoria significativa na precisão do diagnóstico do status amiloide cerebral, com uma precisão de 86%. Este achado é particularmente relevante devido à urgência de ferramentas não invasivas e acessíveis para o diagnóstico precoce da DA.

Semelhantemente, o estudo de Udeh-Momoh et al. (2021) demonstrou que a análise dos níveis de proteínas amiloides, especialmente a razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, possuem alta precisão diagnóstica na detecção do status amiloide cerebral, superando até mesmo fatores de risco tradicionais como idade e o gene APOE- $\epsilon$ 4. Além disso, a análise





econômica exploratória do estudo ressaltou o potencial desses biomarcadores na redução dos custos de recrutamento para ensaios clínicos e programas de prevenção da DA, sugerindo uma abordagem promissora para a detecção precoce e o monitoramento da progressão da doença, reduzindo a necessidade de exames de imagem complexos, caros e de difícil acesso.

Outros biomarcadores que receberam bastante destaque foram as TAU, sendo bastante associados com a presença subclínica e progressão no comprometimento cognitivo associado à DA (ASHTON *et al.*, 2023; LI *et al.*, 2022). Nesse sentido, o estudo de Pontecorvo *et al.* (2022) indica que os níveis plasmáticos de pTau217 e de Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) estão associados tanto aos níveis basais de depósitos amiloides cerebrais quanto à mudanças na placa amiloide observada, sugerindo sua utilidade como indicadores de progressão da doença. Esses resultados são fortalecidos com a redução dos níveis desses biomarcadores após o tratamento com Donanemabe, sugerindo um possível efeito na modificação da doença.

Em concordância com esses resultados, o estudo de Gao *et al.* (2023) revelou consistentes variações nos níveis de biomarcadores como TAU e GFAP entre diferentes grupos diagnósticos, indicando uma possível utilidade na detecção precoce da DA. Além disso, foi percebida uma associação entre os níveis basais de GFAP e o risco longitudinal de declínio cognitivo e atrofia cerebral, especialmente quando combinados com a presença do genótipo APOE-ε4, destacando a precisão desses marcadores.

Ainda nessa perspectiva, a pesquisa de Moscoso *et al.* (2021) revelou que os níveis basais e as mudanças longitudinais nos níveis séricos de p-tau181 estão associados à neurodegeneração prospectiva e ao declínio cognitivo característicos da DA, mesmo em estágios assintomáticos da doença. Além disso, os achados indicam que a p-tau181 demonstra associação específica com a neurodegeneração relacionada à DA, enquanto que os níveis de Neurofilamento de Cadeia Leve (NFL) mostram associação igualmente pronunciada com a função cognitiva e com marcadores de neurodegeneração por exames de imagem, porém não tão específicas para a DA.

Cullen *et al.* (2020) também abordaram em seu estudo o NFL como biomarcador da DA. Os seus resultados revelaram que, embora os biomarcadores tradicionais, como exames de imagem complexos e testes cognitivos, tenham sido amplamente utilizados,



o NFL foi uma ferramenta promissora devido à sua capacidade de refletir alterações neurodegenerativas com boa sensibilidade e especificidade, especialmente em estágios pré-clínicos e leves da DA.

Em concordância com esses dados, o estudo de Raffin *et al.* (2021) demonstrou que a associação entre os níveis séricos de NFL e a falta de atividade física sugerem que o sedentarismo pode ser um determinante para os níveis desse biomarcador NFL. Isso evidencia não apenas a importância da prática de atividades físicas na prevenção e retardamento do processo neurodegenerativo na DA, mas também mostra que a detecção precoce da DA por meio de biomarcadores sanguíneos, como o próprio NFL, pode ser aprimorada ao considerar não apenas os marcadores isoladamente, mas também seu contexto em relação à atividade física e outros fatores de risco modificáveis.

Por fim, outros novos marcadores também foram explorados, como mostrado no estudo de Kenny *et al.* (2019), que abordou o uso de um microRNA, mais especificamente o miR-206 como possível biomarcador na DA. O estudo evidenciou que elevações nos índices séricos de miR-206 se correlacionam com declínio cognitivo em pacientes idosos com algum grau leve de comprometimento cognitivo, com potencial predição da conversão para a demência.

Além disso, outros dois estudos analisaram a associação entre certos subprodutos das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDLs) e o risco de desenvolvimento de DA. Os resultados mostraram que níveis mais elevados de certos subprodutos em moléculas muito grandes de colesterol livre, com destaque para a XL.HDL.FC, estão associados com um menor risco de desenvolvimento de DA, sugerindo o papel dessa proteína na neuroproteção. Além disso, evidenciou-se uma associação direta e positiva entre os níveis séricos de glicoproteínas, marcadores inflamatórios e o aumento do risco de DA (HUANG *et al.*, 2024; LORD *et al.*, 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados mostraram que diversos biomarcadores, com destaque para proteínas amiloides, TAU e NFL estão associadas com comprometimento cognitivo, neurodegeneração e progressão da DA, especialmente quando avaliados juntamente



com fatores de risco já conhecidos, demonstrando bom potencial para uso no diagnóstico precoce da DA, também com boa precisão.

Além disso, níveis mais elevados de certos subprodutos em moléculas muito grandes de colesterol livre, com destaque para a XL.HDL.FC, foram associados com um menor risco de desenvolvimento de DA, sugerindo o papel dessa proteína na neuroproteção, e dando indícios de um potencial uso na predição do desenvolvimento da DA.

Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico precoce, além de avaliar a viabilidade da criação de programas amplos de rastreio da DA com base em biomarcadores séricos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) IBPG-2130-2.00/2 por apoiar este projeto.

## REFERÊNCIAS

ALVAREZ, X. A. et al. Modulation of Amyloid- $\beta$  and Tau in Alzheimer's Disease Plasma Neuronal-Derived Extracellular Vesicles by Cerebrolysin® and Donepezil. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 90, n. 2, p. 705–717, 8 nov. 2022.

ASHTON, N. J. et al. Alzheimer Disease Blood Biomarkers in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. **JAMA Neurology**, v. 80, n. 4, p. 388, 1 abr. 2023.

BODAGHI, Ali; FATTAHI, Nadia; RAMAZANI, Ali. Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. **Heliyon**, v. 9, n. 2, p. e13323, 2023.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

CULLEN, N. C. et al. Comparing progression biomarkers in clinical trials of early Alzheimer's disease. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 9, p. 1661–1673, 11 ago. 2020.

GAO, F. et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter-based cross-



sectional and longitudinal study in China. **Science Bulletin**, v. 68, n. 16, p. 1800–1808, ago. 2023.

HUANG, X. et al. Association between plasma CTRPs with cognitive impairment and neurodegeneration of Alzheimer's disease. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 30, n. 2, fev. 2024.

JUGANAVAR, Anup; JOSHI, Abhishek; SHEGEKAR, Tejas. Navigating Early Alzheimer's Diagnosis: A Comprehensive Review of Diagnostic Innovations. **Cureus**, 2023.

KENNY, A. et al. Elevated Plasma microRNA-206 Levels Predict Cognitive Decline and Progression to Dementia from Mild Cognitive Impairment. **Biomolecules**, v. 9, n. 11, p. 734, 13 nov. 2019.

LAYNO, Emily Bomasang; BRONSTHER, Rachel. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. **Delaware Journal of Public Health**, v. 7, n. 4, p. 74–85, 2021.

LI, Y. et al. Amyloid- $\beta$  protein and MicroRNA-384 in NCAM-Labeled exosomes from peripheral blood are potential diagnostic markers for Alzheimer's disease. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 28, n. 7, p. 1093–1107, 26 abr. 2022.

LORD, J. et al. Mendelian randomization identifies blood metabolites previously linked to midlife cognition as causal candidates in Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 16, 16 abr. 2021.

MOSCOSO, A. et al. Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain With Neurodegeneration in Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 4, p. 396, 1 abr. 2021.

PONTECORVO, M. J. et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 12, p. 1250, 1 dez. 2022.

RAFFIN, J. et al. Associations Between Physical Activity, Blood-Based Biomarkers of Neurodegeneration, and Cognition in Healthy Older Adults: The MAPT Study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 8, p. 1382–1390, 17 abr. 2021.

UDEH-MOMOH, C. et al. Blood Derived Amyloid Biomarkers for Alzheimer's Disease Prevention. **The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease**, p. 1–10, 2021.

WEST, T. et al. A blood-based diagnostic test incorporating plasma A $\beta$ 42/40 ratio, ApoE



**O Potencial dos Biomarcadores Sanguíneos na Identificação Precoce da Doença de  
Alzheimer**  
DANTAS *et. al.*

proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort  
validity analysis. **Molecular Neurodegeneration**, v. 16, n. 1, 1 maio 2021.