

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA SOBRE ANÁLISE PROTEICA DO LÍQUOR**
***EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: NA INTEGRATIVE REVIEW ON
CEREBROSPINAL FLUID PROTEIN ANALYSIS***

Fernanda Louise Rodrigues Braga ¹

Alexandra Boutros Chamoun Del Piero ²

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica que afeta principalmente a memória, o pensamento e o comportamento, sobretudo em idosos acima de 65 anos. Assim, a análise proteica do líquido tem emergido como uma abordagem promissora para o diagnóstico e prognóstico da DA, pois permite a identificação de biomarcadores específicos que refletem as alterações patológicas no Sistema Nervoso Central. Esses biomarcadores são proteínas que se acumulam de forma anormal no cérebro, sendo elas a TAU total e TAU fosforilada que se apresentam elevadas e a beta-amilóide, encontrada diminuída. O diagnóstico da DA pré-clínica, possibilita a implementação de intervenções para retardar o processo evolutivo da doença, portanto, esse exame laboratorial é de grande importância para auxiliar no diagnóstico precoce do Alzheimer. Desse modo, essa pesquisa bibliográfica integrativa de caráter exploratório, com abordagem qualitativa, tem como objetivo principal apresentar como a análise dos biomarcadores no líquido auxilia no diagnóstico precoce do Alzheimer. As buscas pelos resultados foram executadas na plataforma de dados PubMed, resultando em 94 artigos dos quais, após a aplicação dos critérios de exclusão, 14 foram analisados. Os artigos selecionados são todos no idioma inglês e são referentes ao período de 2018 a 2023. Concluiu-se, que o uso do LCR no diagnóstico de DA garante a detecção da doença em estágios iniciais, quando há pouca alteração neurológica e declínio cognitivo. As pesquisas atuais estão voltadas para a melhora da eficácia desse método, com o desenvolvimento de plataformas e estudos de isoformas ou novas proteínas líquóricas.

Palavras-chave: Alzheimer; Líquor, Diagnóstico Precoce, Proteínas; Biomarcadores.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease that mainly affects memory, thinking and behavior, especially in elderly people over 65 years of age. Thus, CSF protein analysis has emerged as a promising approach for the diagnosis and prognosis of AD, as it allows the identification of specific biomarkers that reflect pathological changes in the Central Nervous System. These biomarkers are proteins that accumulate abnormally in the brain, with total TAU and phosphorylated TAU being elevated and beta-amyloid being found to be decreased. The diagnosis of pre-clinical AD enables the implementation of interventions to delay the evolutionary process of the disease, therefore, this laboratory test is of great

¹Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil.

²Centro Universitário Salesiano. Vitória/ES, Brasil.

importance to assist in the early diagnosis of Alzheimer's. Therefore, this integrative bibliographical research of an exploratory nature, with a qualitative approach, has as its main objective to present how the analysis of biomarkers in CSF helps in the early diagnosis of Alzheimer's. Searches for results were performed on the PubMed data platform, resulting in 94 articles of which, after applying the exclusion criteria, 14 were analyzed. The selected articles are all in the English language and refer to the period from 2018 to 2023. It was concluded that the use of CSF in the diagnosis of AD guarantees the detection of the disease in the early stages, when there is little neurological change and cognitive decline. Current research is focused on improving the effectiveness of this method, with the development of platforms and studies of isoforms or new CSF proteins.

Keywords: Alzheimer's; CSF; Early Diagnosis; Proteins; Biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica que afeta principalmente a memória, o pensamento e o comportamento, sobretudo em idosos acima de 65 anos, desencadeando sintomas de perda de memória, desorientação espacial, alteração na orientação temporal e agressividade. Entretanto, seus sintomas podem estar presentes em outros quadros demenciais, por isso, o diagnóstico precoce e preciso dessa condição é fundamental para a implementação de intervenções terapêuticas adequadas e para o planejamento de cuidados de longo prazo. Visto que para a realização de atividades simples do cotidiano, como tomar banho e se alimentar, o paciente necessita de acompanhamento contínuo devido a progressão da demência, ela possui impacto direto no núcleo familiar de forma econômica e psicológica (Sayeg, 2009).

O diagnóstico dessa patologia é complexo e envolve diversos exames para a exclusão de outras demências que interferem na memória. Primeiramente, é realizada uma investigação pelo médico responsável para identificação das atividades diárias em que o paciente está prejudicado, em seguida, são realizados exames físicos e solicitados exames laboratoriais básicos para análise de glicemia, hemoglobina, tireoide, função renal, vitamina B12, entre outras. Após, podem ser requisitados tomografia computadorizada do crânio, radiografia, eletrocardiograma e análise de líquido. Consequentemente, somente 20% a 50% dos casos de DA são reconhecidos formalmente (Alzheimer's Disease International, 2020; Sayeg, 2009; Poirier; Gauthier, 2016).

A partir dessa complexidade para detecção da doença, buscaram-se biomarcadores para dar auxílio nessa etapa clínica, ou seja, um padrão de marcadores mensuráveis que indicam a presença da condição neurológica pesquisada. Assim, nos últimos anos, a análise proteica do líquido cefalorraquidiano ou líquido (LCR) tem emergido como uma abordagem promissora para o diagnóstico e prognóstico da doença de Alzheimer, pois permite a identificação de biomarcadores específicos que refletem as alterações patológicas no Sistema Nervoso Central (SNC). Os biomarcadores no líquido são proteínas que se acumulam de forma anormal no cérebro, sendo elas as proteínas TAU total e TAU fosforilada que se apresentam elevadas e a proteína beta-

amilóide, encontrada diminuída. Portanto, esse exame laboratorial é de grande importância para auxiliar no diagnóstico diferencial do Alzheimer (Sayeg, 2009; Poirier; Gauthier, 2016).

Desse modo, a problemática da pesquisa é que apesar de auxiliar na detecção precoce da doença, a análise da concentração de biomarcadores proteicos no LCR ainda é pouco utilizada no diagnóstico do Alzheimer e a pesquisa de publicações sobre essa forma de diagnóstico se faz necessária. Assim, a hipótese principal a ser verificada nesse estudo é que a análise de líquido é um melhor método para diagnóstico precoce da DA, podendo impactar no prognóstico do paciente. Além disso, as hipóteses secundárias são que o custo dessa técnica pode estar relacionado com seu uso diminuído na prática clínica.

Esse contexto apresentado justifica a importância do presente trabalho, pois ele pretende levantar a relação entre líquido e diagnóstico precoce para doença de Alzheimer, visto que, normalmente, sua detecção é demorada e com presença de sintomas avançados. Portanto, se por meio da análise de líquido, o diagnóstico fosse antecipado, isso melhoraria o quadro do paciente e seu prognóstico, adiando a evolução da doença de acordo com cada caso.

A partir dessa análise, essa pesquisa possui o objetivo geral de apresentar como a análise dos biomarcadores no líquido auxilia no diagnóstico precoce do Alzheimer. Além de possuir como objetivos específicos (1) averiguar se existem parâmetros confiáveis e definidos para a interpretação dos resultados da análise dos biomarcadores da DA no LCR; (2) investigar o propósito pelo qual a análise de LCR tem limitada utilização na prática clínica; (3) verificar a existência de evidências que relacionem os resultados dos biomarcadores no LCR e o prognóstico do paciente; (4) observar como estão as pesquisas recentes envolvendo a análise dos biomarcadores padrão de LCR.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, cuja principal manifestação é a deterioração cognitiva e a perda de memória. A evolução da doença acarreta em diversos distúrbios neuropsiquiátricos e a incapacitação, no qual o paciente pode necessitar da ajuda de outra pessoa para realizar atividades básicas do cotidiano. A causa da DA ainda é desconhecida, entretanto sabe-se que alguns fatores contribuem para o seu desenvolvimento, sendo a genética um fator determinante (Brasil, 2017; Brasil, 20--; Smith, 1999).

Assim, o histórico familiar influencia no desenvolvimento da doença, de forma que os indivíduos apresentam herança autossômica dominante, ou seja, o indivíduo afetado é heterozigoto para o gene dominante com mutação (Aa), desse modo os afetados possuem 50% de chance de terem filhos também afetados. Além disso, mulheres são mais afetadas que os homens. Conseqüentemente, existem para a DA alterações em diversos genes, sendo eles o gene codificante da APP (proteína precursora amilóide),

PSEN1 (presenilina 1), PSEN2 (presenilina 2), sendo esses três responsáveis pela forma rara da doença com início precoce, e a ApoE (apolipoproteína E). Uma mutação na APP acarreta como consequência de seu processamento a formação de fragmento neurotóxico. As presenilinas atuam na regulação do processo de formação de APP pelo efeito de gama-secretase. Alelos polimórficos da ApoE levam a predisposição maior para a DA, o alelo $\epsilon 4$ da ApoE é um dos principais fatores de risco (Malamud *apud* SMITH, 1999; Strittmatter *et al. apud* Fridman *et al.*, 2004).

Além dos fatores citados acima, outros como alterações cerebrovascular, aumento da pressão arterial, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e fumo estão associados ao desenvolvimento da doença. Bem como a baixa escolaridade, visto que, o ensino formal contribui para a criação de redes neurais mais complexas e estimula o cérebro, desse modo o indivíduo que teve acesso ao ensino superior possui menos chances de adquirir de forma precoce a doença que o indivíduo que possui somente a formação do ensino básico (Alzheimer's Disease International, 2020; Reitz; Mayeux, 2015).

Os principais sintomas apresentados na DA são perda de memória recente, dificuldades de atenção, concentração, fala, orientação no tempo-espaço e para realizar cálculos. Pode-se ainda apresentar irritação, agressividade, alucinações e depressão (Sereniki; Vital, 2008).

De acordo com o Ministério da Saúde (20--), o quadro clínico dos pacientes com Alzheimer é dividido em quatro fases, dependendo da progressão da doença. Na primeira etapa, considerada a forma inicial da doença, ocorrem alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuo- espaciais do paciente. No estágio 2, ou forma moderada, há dificuldade para falar, realizar atividades básicas do cotidiano e coordenar movimentos, além de agitação e distúrbios no sono. Na forma grave, estágio 3, são sintomas característicos incontinência fecal e urinária, dificuldade para alimentação e incapacidade motora progressiva. A fase 4 é a fase final e o paciente encontra-se acamado, sofre de infecções recorrentes, perde a capacidade de falar e sente dor ao engolir.

2.1.1 Epidemiologia

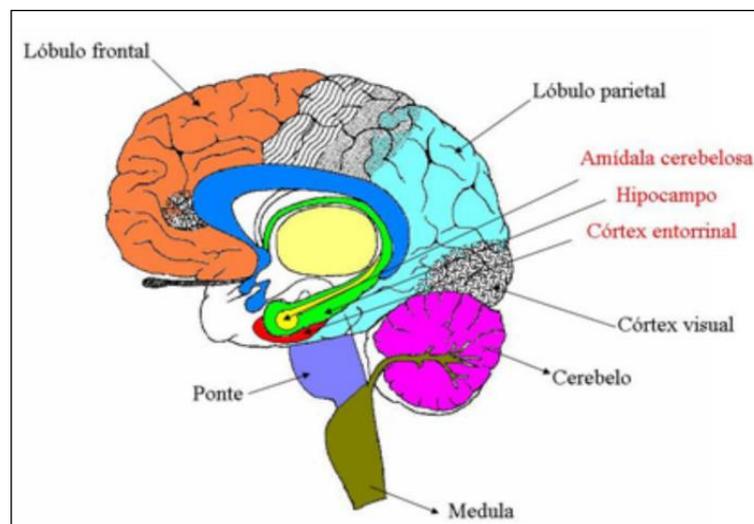
A expectativa de vida aumentada da população em geral, favorece a manifestação das doenças neurodegenerativas, de modo que existe em todo o mundo cerca de 55 milhões de indivíduos com diagnóstico de alguma demência e a previsão é que até 2050 esse número aumente para 139 milhões. A DA é a forma mais comum de demência e representa 50%- 75% de todos os casos, atingindo predominantemente os idosos acima de 65 anos. Somente no Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com demência. Em países desenvolvidos, ela é a terceira causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares e do câncer (Alzheimer's Disease International, 2020; Fridman *et al.*, 2004).

2.1.2 Fisiopatologia

A DA caracteriza-se por considerável perda de sinapses e morte de neurônios em regiões como córtex cerebral, córtex entorrinal, hipocampo, e estriado ventral, ou seja,

áreas cerebrais que controlam as funções cognitivas (Figura 1). O processo neurodegenerativo ocorre principalmente devido a presença de placas senis extracelulares compostas pelo acúmulo do peptídeo beta-amilóide e por emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína TAU (Figura 2) (Sereniki; Vital, 2008; Schilling *et al.*, 2022).

Figura 1- Regiões do cérebro e áreas mais afetadas pela DA destacadas em vermelho



Fonte: Falco *et al.*, (2016, p. 64)

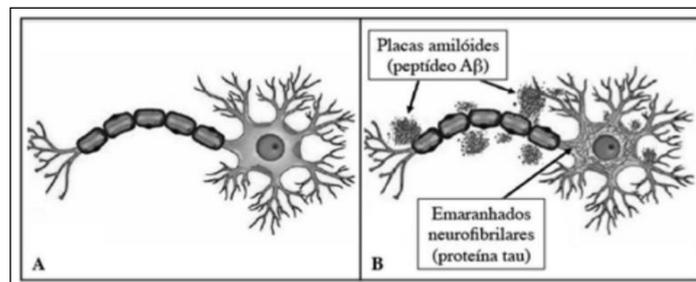
No citoplasma das células cerebrais (neurônios) os microtúbulos fazem parte do citoesqueleto celular, uma rede complexa de proteínas responsáveis por dar formato à célula, atuar no processo de divisão celular e participar de funções essenciais como transporte de organelas e vesículas. Os microtúbulos são formados pela tubulina associada a proteínas específicas, as MAPs (proteínas associadas aos microtúbulos), entre elas encontra-se a proteína TAU, expressa principalmente nos axônios. A TAU possui como função permitir a ligação, estabilização e associação dos microtúbulos, para isso ela precisa ser fosforilada. Ao ocorrer fosforilação anormal dessa proteína, sua atuação é comprometida levando ao desenvolvimento de doenças, denominadas taupatias, estando a DA inclusa nessa classificação (Brandão; Graeff, 2014; Paula; Guimarães; Forlenza, 2009; Monteiro; Kandratavicius; Leite, 2011).

Os emaranhados neurofibrilares intraneuronais são formados pela proteína TAU. No cérebro sadio, a TAU é uma proteína solúvel encontrada normalmente nos axônios dos neurônios, entretanto, na DA essa proteína pode ser encontrada distribuída tanto em dendritos quanto no corpo celular, em sua forma insolúvel, sendo assim, encontrada hiperfosforilada nos ENFs. A hiperfosforilação da TAU compromete a sua ligação com a tubulina, afetando a estabilidade dos microtúbulos e as funções neuronais, como as sinapses, acarretando na morte celular. Alguns estudos relatam que essa hiperfosforilação da proteína TAU pode ser desencadeada inicialmente pela

presença das placas beta-amilóides (Falco *et al.*, 2016; Paula; Guimarães; Forlenza, 2009).

A proteína precursora do peptídeo beta-amilóide (APP) é uma glicoproteína transmembrana presente em vários tecidos, ou seja, ela está inserida totalmente na membrana celular de modo que permite a passagem de íons ou moléculas. O gene para a codificação da APP está presente no cromossomo 21 e ao ser transcrito pode originar diversas isoformas, entre elas, uma é expressa predominantemente no cérebro. Assim, a APP exerce funções importantes no desenvolvimento cerebral, plasticidade sináptica e proteção neural. Essa proteína é metabolizada por diferentes enzimas, denominadas proteases (secretase alfa, beta e gama), liberando peptídeos beta-amilóides com diferentes quantidades de aminoácidos. De acordo com a hipótese da cascata amiloide, ocorre uma clivagem alternativa da APP, isso pois, quando clivada pela enzima alfa-secretase não são gerados os peptídeos (via não amiloidogênica). Porém, nesse caso ela é clivada pelas enzimas beta-secretase e gama-secretase, no qual são gerados os peptídeos beta-amilóides solúveis, que ao se agregarem tornam-se insolúveis e ficam depositados no espaço extracelular. Esse processo tem ação neurotóxica, interferindo nas sinapses, e desencadeia a formação das placas senis, consequentemente, a morte neuronal (Brandão; Graeff, 2014; Falco *et al.*, 2016; Schilling *et al.*, 2022).

Figura 2- Comparação entre neurônio saudável e um neurônio de paciente com DA



Fonte: Falco *et al.*, (2016, p. 65)

Outra hipótese sobre a etiologia da DA é a colinérgica, sendo essa a mais antiga. A Colina-O-Acetil-Transferase (ChAT) é a enzima responsável pela produção da acetilcolina (ACh) a partir de acetil-coenzima A e colina. Depois de sintetizada parte da ACh é transportada e é armazenada em vesículas sinápticas, quando ocorrem as sinapses, a ACh é exocitada nas fendas sinápticas e interage com os receptores colinérgicos, que apresentam dois tipos, muscarínicos ou nicotínicos. Sua ação é interrompida quando ela é degradada pela acetilcolinesterase (AChE), que está presente na fenda. A hipótese colinérgica propõe que uma das causas do Alzheimer é a redução da síntese do neurotransmissor ACh, envolvido nos processos de memória e aprendizagem. Assim são observados a diminuição, nas áreas do córtex e hipocampo, da concentração da enzima ChAT, além de uma redução dos neurônios colinérgicos (Falco *et al.*, 2016; Ventura *et al.*, 2010).

2.1.3 Tratamento

O tratamento da DA é medicamentoso com o intuito de minimizar os distúrbios causados pela doença, estabilizar o comprometimento cognitivo e melhorar a condição de vida do paciente. Desse modo, para os estágios leve e moderado de DA são recomendados medicamentos inibidores da acetilcolinesterase, como donepezila, galantamina e rivastigmina, sendo o último encontrado na forma oral ou de adesivo transdérmico, devido aos efeitos adversos causados por esse fármaco. Os inibidores da acetilcolinesterase agem inibindo a ação dessa enzima, de modo que ao ter sua função bloqueada, a degradação metabólica do neurotransmissor Ach é retardada, e ocorre aumento da biodisponibilidade dele para comunicação entre as células. O medicamento memantina é utilizado nos estágios moderados e graves da doença, ele é um antagonista não competitivo de receptor de glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (Ministério da Saúde, 2017; Ventura *et al*, 2010).

Além da terapia medicamentosa, outros métodos não farmacológicos também são indicados, como a prática de exercícios físicos de qualquer modalidade, participação social com outras pessoas, estimulação de atividades mentais, como exercícios para memória, jogos mentais e leitura (Carvalho; Magalhães; Pedroso, 2016).

2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

2.2.1 Diagnóstico clínico e laboratorial de exclusão

O diagnóstico da DA é complexo, sendo necessária uma avaliação médica extensa, incluindo o histórico da família, testes neurológicos e cognitivos para avaliar a memória e o pensamento, exames sanguíneos e exames de imagem cerebrais. Portanto, essa doença é diagnosticada por meio da exclusão de outras doenças, sendo confirmada quando presente o diagnóstico de demência em conjunto com outras características (Quadro 1). De acordo com o Ministério da Saúde (2017, p. 4):

Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais; (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho; (c) não são explicáveis por delirium (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.

Quadro 1- Elementos-chave dos critérios para demência devido a doença de Alzheimer segundo o National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

(continua)

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL

Critérios de demência foram preenchidos, mais as seguintes características:

- A. início insidioso (meses a anos);
- B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante;
- C. o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias

Quadro 1- Elementos-chave dos critérios para demência devido a doença de Alzheimer segundo o National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN)
(conclusão)

- apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas;
- apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuo-especiais ou função executiva.

D. Esse diagnóstico **não se aplica** quando existe evidências de:

- DVC* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hiperintensidade de substância branca;
- Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental, Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;
- Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

*DVC (doença cardiovascular); **AVC (acidente vascular cerebral); ***DFT (demência).

Fonte: National Institute on Aging and Alzheimer's Association (apud Mistério da Saúde, 2017, p. 4)

O comprometimento cognitivo é detectado por meio da anamnese com o paciente e um acompanhante que conheça seu histórico, de modo que é essencial que haja comprometimento em no mínimo dois campos, sendo eles: memória, funções executivas (raciocínio), habilidades visuo-espaciais, linguagem e comportamento (humor/habilidades sociais). Os principais sintomas iniciais além da perda de memória, é a presença de afasia (perda da capacidade de se expressar, busca por palavras), apatia (motivação diminuída), paranoia (acredita estar sendo vigiado) e desinibição social. Em seguida são realizados testes cognitivos para avaliação neurológica do paciente, primeiro testes simples e depois testes mais complexos, que são padronizados e ajudam na identificação do grau de dependência/autonomia do paciente na rotina. Para a primeira análise normalmente usa-se o teste MEEM (Miniexame do Estado Mental), com duração de 5 a 10 minutos, contendo perguntas simples de orientação no espaço e tempo, e repetição de palavras, o escore varia de 0 a 30 pontos, sendo que quanto maior o resultado melhor o desempenho do paciente. Outro teste muito utilizado é o Teste do Relógio, no qual o paciente deve desenhar o mostrador de um relógio com os ponteiros indicando o horário informado, após são observados se os ponteiros e números estão nas posições corretas. Também é necessário o uso da Escala CDR (Clinical Dementia Rating Scale) que consiste na avaliação clínica para identificar o grau e o estadiamento da demência, verificando diversas categorias que são pontuadas caracterizando o quadro do paciente como saudável, demência questionável, demência leve, demência moderada e demência grave (Brasil, 2017; Sayeg, 2009).

Ademais, é de fundamental importância que ocorra o diagnóstico diferencial para o Alzheimer, para que doenças, como depressão, ou outros quadros clínicos que alteram a memória (intoxicação por medicamentos) sejam excluídos. Para isso, é

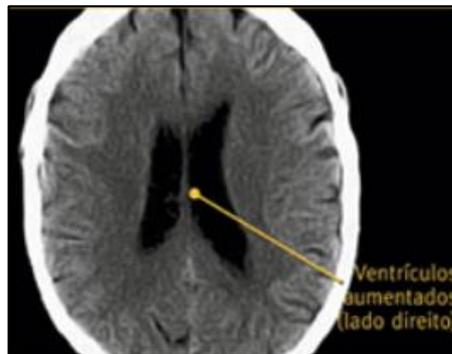
solicitada a realização de exames laboratoriais de rotina como hemograma, eletrólitos, glicemia, albumina, avaliação renal (ureia e creatinina), avaliação hepática (GGT, ALT e AST), vitamina B12 e ácido fólico. A avaliação de vitamina B12 é essencial, pois idosos normalmente apresentam níveis abaixo do adequado e sua deficiência pode levar ao comprometimento cognitivo. Além disso, a função da glândula tireoide precisa ser observada, visto que é frequente o hipotireoidismo em idosos, desencadeando prejuízo na memória de fixação. Quadros depressivos podem ser apresentados por pacientes com deficiência de B12 e hipotireoidismo. Outro exame solicitado pode ser o VDRL, com o intuito de descartar a possibilidade de sífilis, pois pacientes com neurosífilis, podem apresentar falhas na memória, demência, depressão e outros sintomas que são apresentados em pacientes com DA (Brasil, 2017).

É essencial ressaltar que o diagnóstico definitivo para a DA somente é realizado após a morte do paciente, por meio de necropsia ou biópsia cerebral. Por isso, existem classificações para o diagnóstico dessa patologia, sendo elas como provável doença de Alzheimer, possível doença de Alzheimer e doença de Alzheimer definitiva. Para ser classificada como provável DA, deve haver presença de demência com prejuízo de memória e outra função cognitiva, piora progressiva, início frequente após 65 anos, sem presença de distúrbios sistêmicos e doenças no SNC que podem gerar demência, e presença de sintomas típicos de DA. Já para diagnóstico de possível DA é realizado com base na síndrome demencial sem mais alterações suficientes para produzir demência, quando há uma segunda alteração que pode gerar demência mas ela não é a causa do quadro, quando é identificado um único e gradual déficit cognitivo grave sem causas. A doença torna-se improvável ou incerta ao iniciar subitamente e possuir sintomas neurológicos focais no início da doença ou de modo muito precoce (Brasil, 2017).

2.2.2 Diagnóstico por imagem

Os exames por imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) auxiliam na avaliação da função cerebral, identificando se existem lesões estruturais. Por meio da TC do crânio pode-se visualizar em finas camadas as possíveis alterações no tecido nervoso, como a atrofia cerebral. Entretanto, o resultado do exame não define de forma definitiva o diagnóstico da doença, porém ajuda a excluir outras condições como presença de tumores. Na tomografia a dose de irradiação é baixa e os órgãos podem ser visualizados de forma tridimensional, em diferentes tonalidades de cinza, no qual varia do preto ao branco. Na imagem abaixo (Imagem 1), pode ser visualizado o cérebro de um paciente com DA no estágio inicial, sendo observada atrofia geral leve junto com algumas alterações isquêmicas em torno aos ventrículos laterais (Poirier; Gauthier, 2011; Sayeg, 2009).

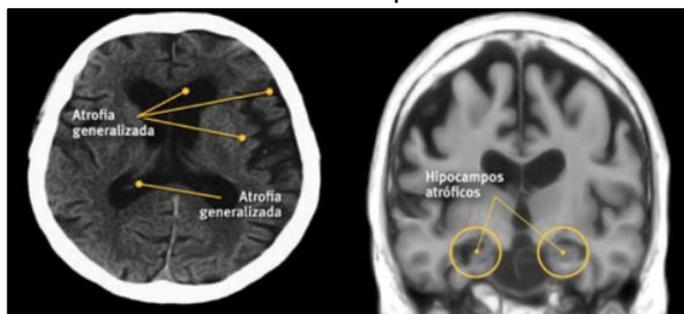
Imagem 1 – Imagem por Tomografia Computadorizada cérebro de paciente com Alzheimer



Fonte: Poirier; Gauthier, (2011, p. 25)

De modo análogo, a RM também realiza cortes das estruturas do corpo, mas com maior nitidez e detalhamento, além de não existir emissão de radiação, pois ela usa ondas de rádio. A ressonância é muito útil, pois permite avaliar áreas cerebrais específicas, como o hipocampo, região característica atingida pela DA, porém não é uma alteração exclusiva da doença. Por meio de uma imagem volumétrica pode-se analisar as proporções de massa cinzenta, massa branca e líquido cefalorraquidiano. Em uma RM de paciente com Alzheimer (Imagem 2) pode-se observar perdas de tecido (perda da massa cinzenta), a diferença de espessura de algumas áreas e o alargamento dos ventrículos. Esses dois métodos são utilizados para análise anatômica do cérebro, quando deseja-se avaliar a função cognitiva nesse órgão é necessário, por exemplo, o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Iyappan *et al. apud* Carneloz, 2020, p. 18; Sayeg, 2009).

Imagem 2 – Visão horizontal a esquerda e visão coronal a direita, indicando áreas cerebrais atrofiadas em pacientes com DA

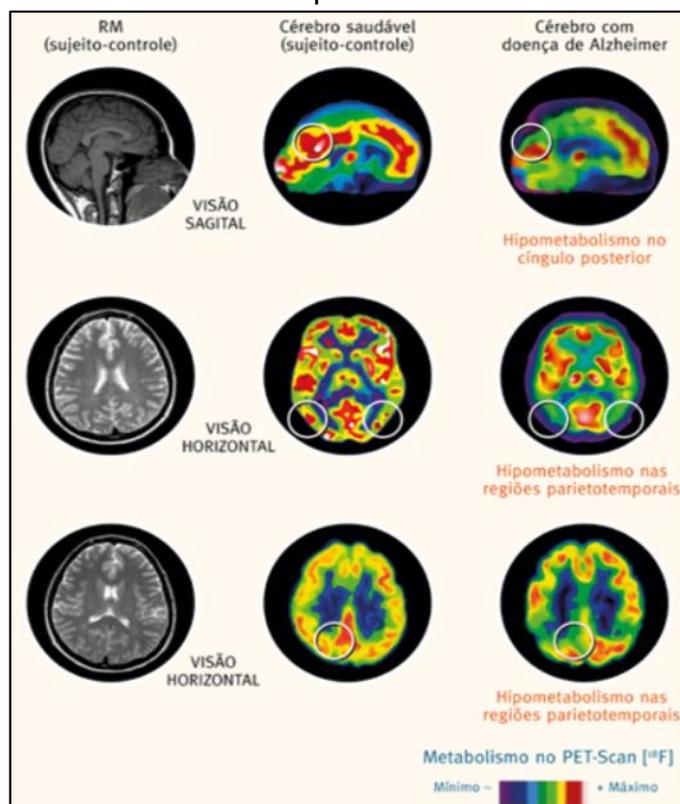


Fonte: Poirier; Gauthier, (2011, p. 26)

O PET possibilita a observação do metabolismo do cérebro, para sua realização injeta-se uma dose de substância radioativa (marcadora) que é absorvida pelo órgão, no qual as células com maior atividade, ou seja, maior metabolismo e, conseqüentemente, maior gasto de energia, absorvem mais substância marcadora. Assim, a radiação gama liberada é captada pelo equipamento informando nas imagens o local em que se encontram as células, de modo que a coloração preta

indica atividade nula e a branca significa elevada atividade. A escala de cinza também pode ser convertida em cores no qual o vermelho, amarelo e verde são atividade alta e azul, violeta e preto atividade mais baixa (Imagem 3). Na presença da DA, o resultado do exame exhibe declínio no metabolismo, o que indica diminuição no número de neurônios e sinapses. Ademais, pode-se ainda haver a realização simultânea de dois métodos a PET-TC, que torna possível avaliar de forma metabólica e anatômica ao mesmo tempo, essa metodologia é importante para investigação de casos de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) (Sayeg, 2009).

Imagem 3 – Imagens cerebrais por PET- Scan de pacientes com DA, destacando as áreas de hipometabolismo



Fonte: Poirier; Gauthier, (2011, p. 27)

2.2.3 Análise de líquido

De modo a aumentar a certeza de diagnóstico são apresentados novos métodos como a análise de líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse fluído corporal é incolor, límpido, com raras células e baixo teor de proteínas, ele encontra-se no SNC revestindo suas estruturas interna e externamente, com a função de proteção mecânica contra impactos, proteção imunológica, além de ser uma forma de excreção e difusão de substâncias. O líquido circula no espaço subaracnóideo, situado entre as meninges cerebrais aracnóide e pia-mater, ele é produzido pelas células do plexo coróide, ou seja, estruturas vasculares com atividade secretora presentes nos ventrículos laterais (cavidades contendo LCR que se comunicam entre si e são localizadas em várias

regiões cerebrais). Em adultos o volume de LCR é renovado de 3 a 4 horas, no qual o volume total varia de 90 mL a 150 mL, parte é reabsorvido pelo SNC (Nitrini; Bacheschi, 2003; Neto, 2015; Motta, 2009).

Para coleta do LCR é realizada punção que pode ser em três lugares: lombar, ventricular e subocciptal. A região lombar normalmente é a escolhida, sendo feita com o paciente em decúbito lateral (deitado de lado), nos espaços intervertebrais. Após a coleta, o paciente deve manter-se em repouso 24 a 48 horas. São coletados 3 tubos, no qual deve ser seguida uma ordem determinada, sendo o primeiro para a bioquímica e imunologia, o segundo para microbiologia e o terceiro tubo para contagem global e diferencial, contendo 10 mL de volume total (Neto, 2015; Motta, 2009).

Os parâmetros bioquímicos principais que são dosados no líquido (Quadro 2) são proteína (proteínoorraquia), glicose (glicorraquia), clorraquia, adenosina deaminase-ADA e ácido láctico (lactatorraquia). A presença de patologias alteram essas taxas de forma que seus valores podem aumentar ou diminuir. Como citado anteriormente, o LCR normal é límpido e incolor, assim, quando há alteração em seu aspecto e cor é indicativo de anormalidade, como por exemplo, o aumento de células (leucócitos, hemácias) e presença de bactérias causa turvação. Já o aspecto hemorrágico pode ser decorrente de punção inadequada gerando lesão ou sangramento subaracnóideo. Quando a coloração apresenta xantocromia (amarelado) indica a presença de bilirrubina ou hemólise, a variação de cores para xantocromia começa quando existem hemácias circulantes nesse fluido a partir de 2 horas a 4 semanas. Em resumo, para o quesito aspecto são utilizados os termos ligeiramente turvo, turvo, límpido ou hemorrágico e para a coloração é registrado eritocromia (avermelhado), xantocromia e incolor (Neto, 2015; Motta, 2009).

Para análise citológica a contagem global das células no LCR é realizada na Câmara de Fuchs Rosenthal, que é composta por 16 quadrantes subdivididos em mais 16 quadrantes menores, sendo que o ideal é somente 4 células por mm³, não há presença de hemácias e os leucócitos predominantes são os linfócitos, em seguida os monócitos e depois os neutrófilos (Quadro 2) (Neto, 2015).

Quadro 2 - Valores de referência de parâmetros no LCR

Valores de Referência	
Aspecto e cor	Límpido
Número de células	Até 4/mm ³
Perfil celular	Linfócitos e monócitos
Glicose	2/3 da glicemia
Cloretos	118- 138 mEq/L
Ácido láctico	9-19 mg/dL
Proteínas	Ventricular: até 25 mg/dL Subocciptal: até 30 mg/dL Lombar: até 40 mg/dL
Lactato desidrogenase Láctica (LDL)	Até 35 UI/L
ADA	Até 4,5 UI/L

Fonte: Adaptado de Gomes (2007) (apud Neto, 2015, p. 50)

A concentração das células e proteínas no líquido pode variar dependendo da integridade da barreira hematoencefálica, portanto, alterações nesses valores podem

representar danos a essa barreira e diversas patologias neurológicas, como DA. Por isso, além dos exames básicos do LCR, buscou-se determinar biomarcadores presentes que indicassem as alterações patológicas no Sistema Nervoso decorrentes dessa doença. Desse modo, os biomarcadores no LCR na DA são o peptídeo beta-amilóide de 42 aminoácidos, que se encontra em concentração reduzida, e a proteína TAU em sua constituição total e porção fosforilada, no qual está em concentrações aumentadas. A presença dessas proteínas representa processo neurodegenerativo (Neto, 2015; Nitrini *et al.*, 2005; Schilling *et al.*, 2022).

Assim, na DA o líquido se encontra normal-incolor e límpido, glicorraquia, proteinorraquia, clororraquia e ácido láctico normais, dosagem de proteína TAU e fosfo TAU aumentada, dosagem de proteína beta-amilóide 42 muito diminuída e relação beta-42/beta-40 também diminuída (Neto, 2015; Nitrini *et al.*, 2005; Schilling *et al.*, 2022).

Porém, o exame de LCR não é recomendado para todas as situações, sendo indicado somente para pacientes com demência antes dos 65 anos, curso clínico da doença atípico, hidrocefalia de modo simultâneo, ou suspeita de doenças inflamatórias/infecciosas do SNC (Nitrini *et al.*, 2005; Schilling *et al.*, 2022).

Para facilitar, agrupar e classificar o uso dos biomarcadores foi criado o sistema de classificação A/T/N, que reconhece três grupos de biomarcadores de imagem e no LCR. Nele o "A" indica as placas beta-amilóides 42 no LCR ou na PET amilóide, o "T" indica a proteína TAU fosforilada no LCR ou a TAU PET e o "N" simboliza a TAU total no LCR, atrofia na RM anatômica ou hipometabolismo FDG PET, informando a neurodegeneração/lesão neuronal. Além disso, é adicionado em cada grupo o sinal "+" ou "-", indicando no primeiro caso a presença de alteração no biomarcador e no segundo caso para valores normais, de forma que quanto mais grupos de biomarcadores alterados mais avançada a patologia. Desse modo, a classificação ATN resulta em oito possíveis diagnósticos que estão apresentados na quadro abaixo (Figura 3) (Jack *et al.*, 2018).

Figura 3 – Perfis e classificação de biomarcadores

Perfis AT(N)	Categoria de biomarcadores	
A-T-(N)-	Biomarcadores de DA normal	
A+T-(N)-	Alteração patológica do Alzheimer	Contínuo de Alzheimer
A+T+(N>)	Doença de Alzheimer	
A+T+(N)+	Doença de Alzheimer	
A+T-(N)+	Alzheimer e suspeita concomitante de alteração patológica não Alzheimer	
A-T+(N)-	Alteração patológica não-DA	
A-T-(N)+	Alteração patológica não-DA	
A-T+(N)+	Alteração patológica não-DA	

Fonte: Jack *et al.*, (2018, p. 49)

2.3 DIAGNÓSTICO PRECOCE E PROGNÓSTICO DO PACIENTE

Atualmente sabe-se que a DA possui início anterior ao aparecimento dos sintomas, fase na qual normalmente é diagnosticada. Esse estágio inicial é denominado fase pré-clínica em que os sintomas não são detectados no paciente, podendo demorar anos para o surgimento desses. Devido a isso, esse período somente é identificado em ambientes de pesquisa, intensificando assim, a busca por novos métodos diagnósticos que possibilitem a identificação da doença precocemente (Academia Brasileira de Neurologia, 2011).

Desse modo o diagnóstico precoce da DA possibilita a implementação de intervenções para retardar o processo evolutivo da doença. Grande parte dos indivíduos com demência atualmente ainda não recebeu diagnóstico formal. Apenas 20-50% dos casos são reconhecidos e documentados, em países de alta renda. Esse atraso no diagnóstico implica no prognóstico do paciente, pois ele demora a começar o tratamento adequado disponível, além de não receber os cuidados e estímulos adequados para seu caso específico. O paciente também não tem conhecimento de testes e pesquisas que buscam avançar no tratamento, sendo esse tópico de grande importância, pois diversos medicamentos em testes necessitam de serem utilizados enquanto os sintomas ainda não estão evoluídos, tornando inacessível as oportunidades de possível melhora na qualidade de vida do doente, seus familiares e seus cuidadores (Alzheimer's Disease International, 2020).

O uso de biomarcadores no LCR para a DA significa um avanço para a determinação dessa neuropatologia, pois auxilia na identificação do processo patogênico da DA durante a fase de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), uma etapa anterior ao quadro demencial (estágios leve, moderado, grave ou terminal) da doença, no qual são observados poucos sintomas como leve alteração na memória e pensamento, de forma que as atividades diárias ainda não estão comprometidas, ou seja é uma etapa entre o envelhecimento normal e a demência. Pacientes com CCL não desenvolvem obrigatoriamente quadro demencial, porém pesquisas mostram que cerca de 35% dos pacientes evoluirão para demência com quadro de Alzheimer, podendo evoluir de dois a três anos para sua fase inicial (Academia Brasileira de Neurologia, 2011; Diniz; Forlenza, 2007).

Esse método possui boa especificidade e sensibilidade, auxiliando na rotina médica e principalmente gerando benefício para o paciente. Entretanto, a análise de líquido e seus biomarcadores atualmente é utilizada somente como suporte para a investigação clínica, fato relacionado devido alguns fatores, como a carência na padronização dos processos envolvidos no procedimento, de modo que há variação nos valores de diferentes plataformas usadas nos laboratórios. Por isso, pesquisas atuais estão envolvidas na busca por melhoras nesse tópico, visando tornar mais confiável as análises e resultados líquóricos, são exemplos as pesquisas envolvendo a plataforma Multiplex para análise de proteínas de modo simultâneo e o teste Elecsys CSF. Ademais, estudos recentes buscam identificar novos biomarcadores no LCR para em complemento com os já considerados eficientes (TAU, TAU-fosforilada e beta-amilóide) possam apresentar resultados satisfatórios, pois cada paciente possui condições neurodegenerativas diferentes dificultando o diagnóstico precoce (Higginbotham *et al.*, 2020; Papaliagkas *et al.*, 2023; Schaffer *et al.*, 2015).

3. METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica realizada foi integrativa com caráter exploratório, no qual utilizou-se a abordagem qualitativa. As buscas pelos resultados foram executadas na plataforma de dados PubMed (National Library of Medicine), aplicando os seguintes critérios para inclusão: publicações de abrangência internacional “Todos” nos idiomas “Português” e “Inglês”; Literatura do tipo “Relato de caso, artigo clássico, estudo clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, artigo corrigido e republicado, conjunto de dados, estudo de avaliação e teste controlado e aleatório”. Em seguida foram adotados os descritores “Biomarkers alzheimer's disease” AND “CSF” e NOT “plasma”.

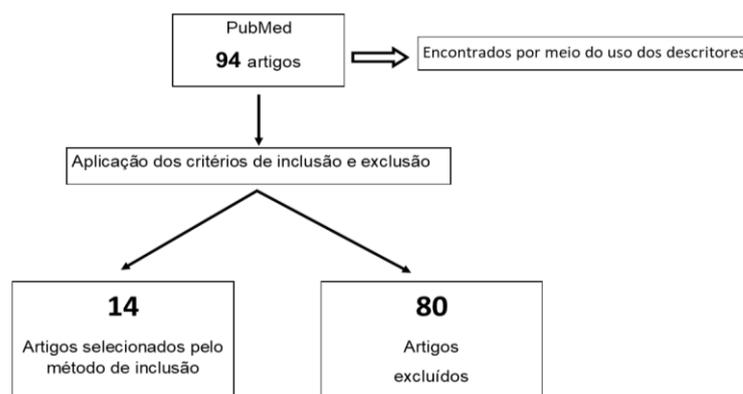
Selecionou-se o período de 5 anos (2018 a 2023), resultando em 94 artigos, que foram baixados no período dos dias 11, 12 e 14 de agosto de 2023, portanto, somente artigos publicados até essa data foram analisados. Após, selecionou-se os artigos por meio de uma tabela elaborada no programa Microsoft Excel 2013, contento os campos “Numeração”, “Título do artigo”, “Link para o artigo”, “Motivo de inclusão”, “Motivo de exclusão” e “Informação relevante”. Desse modo, foi efetuada a leitura do resumo de cada artigo e seus dados anexados na tabela, indicando se ele foi incluído ou não na pesquisa final, sendo os inclusos marcados pela cor verde.

Os artigos abordando biomarcadores que não estão presentes no líquido (sanguíneos, lacrimais, lipídicos), que não fazem referência à doença de Alzheimer ou ela não é o foco, foram excluídos. Os artigos selecionados, foram analisados para a obtenção das respostas aos objetivos da presente pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial utilizando os descritores resultou em 94 artigos, dos quais foram incluídos na pesquisa 14 artigos pelos critérios de seleção e 80 artigos excluídos, pois não atendiam esses critérios (Fluxograma 1). Todos os artigos selecionados são no idioma inglês, publicados no período de 2018 a 2023 para a filtragem de dados mais recentes.

Fluxograma 1- Fluxograma de pesquisa



Fonte: Autoria própria, 2023

Diversos são os métodos de diagnóstico para a DA, entretanto pesquisas buscam métodos mais precisos e rápidos para auxiliar na identificação da doença em estágios iniciais e sua diferenciação de outras patologias, assim, desde a década de 90 pesquisas por biomarcadores no líquido se intensificaram no campo científico. No quadro a seguir (Quadro 3) estão os artigos selecionados e analisados nessa pesquisa.

Quadro 3 – Artigos selecionados para resultados e discussão

(continua)

Título do artigo	Referência e ano	Categoria	Objetivo
Avaliação comparativa das características clínicas e dos biomarcadores do líquido cefalorraquidiano na doença de Alzheimer de progressão rápida e não rápida	Herdem <i>et al.</i> , 2023	Estudo observacional	Pesquisar sobre as manifestações clínicas e biomarcadores de rpDA para melhorar interpretação da doença.
A viabilidade do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer usando uma plataforma híbrida de rede neural	Yu <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado e controlado	Propor um novo método para análise de biomarcadores, combinando SERS e CNN.
Fosfo-tau com tau-PET sublimiar prediz aumento das taxas de acúmulo de TAU em indivíduos amilóides positivos	Groot <i>et al.</i> , 2023	Estudo observacional	Identificar e comparar pacientes com beta-amilóide positivo e TAU negativo.
Análise Comparativa da Medição de Biomarcadores do Líquido Cefalorraquidiano da Doença de Alzheimer pela Plataforma Multiplex SOMAscan e Abordagem Baseada em Imunoensaio	Timsina <i>et al.</i> , 2022	Estudo comparativo	Comparar as medições das proteínas NfL, Neurogranin, sTREM2, VILIP-1 e SNAP-25, em SOMAscan e imunoensaio.
Associação dos níveis de A β 38 no LCR com risco de declínio relacionado à doença de Alzheimer	Cullen <i>et al.</i> , 2022	Estudo clínico	Estudar em nível clínico a relação entre beta-amilóide 38 e DA.
Comparação de TAU 181 e 217 fosforilada no LCR para declínio cognitivo	Mielke <i>et al.</i> , 2022	Estudo comparativo	Estudar o potencial de diagnóstico e prognóstico da TAU 217 fosforilada.

Quadro 3 – Artigos selecionados para resultados e discussão

(conclusão)

Título do artigo	Referência e ano	Categoria	Objetivo
Valor prognóstico da classificação amilóide/ TAU /neurodegeneração (ATN) baseada em amostras diagnósticas de líquido cefalorraquidiano para doença de Alzheimer	Delmotte <i>et al.</i> , 2021	Estudo observacional	Investigar em nível clínico, o caráter prognóstico para declínio cognitivo da classificação ATN.
Discordância entre biomarcadores do líquido cefalorraquidiano e tomografia por emissão de pósitrons amilóide na doença de Alzheimer esclarece critérios de exclusão de ensaios clínicos	Major; Okhravi, 2021	Relato de caso	Apresentar pacientes que possuem valores positivos para biomarcadores em LCR e negativo para exame de imagem.
Fatores associados à participação da punção lombar na pesquisa da doença de Alzheimer	Blazel <i>et al.</i> , 2020	Estudo observacional	Investigar a disposição de pacientes em participarem de pesquisas que necessitam de punção lombar.
O p-tau217 do líquido cefalorraquidiano tem melhor desempenho do que o p-tau181 como biomarcador da doença de Alzheimer	Janelidze <i>et al.</i> , 2020	Estudo observacional	Analisar o desempenho da TAU 217 fosforilada como biomarcador.
Níveis de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano: tau fosforilada (T) e tau total (N) como marcadores para taxa de progressão na doença de Alzheimer	Wattmo; Blennow; Hansson, 2020	Estudo observacional	Analisar utilidade do sistema ATN, relacionando a resposta ao tratamento com a progressão da doença.
Disparidade racial em biomarcadores amilóide e tau do líquido cefalorraquidiano e pontos de corte associados para comprometimento cognitivo leve	Garrett <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional	Comparar biomarcadores em pacientes brancos e afro- americanos, de modo que aumente a precisão diagnóstica.
Biomarcadores do líquido cefalorraquidiano medidos por ensaios Elecsys em comparação com imagens de amilóide	Schindler <i>et al.</i> , 2018	Estudo comparativo	Examinar a relação entre os resultados de plataforma de imunoensaio automatizada e PET amilóide.
Biomarcadores cerebrospinais de Alzheimer do imunoensaio totalmente automatizado Lumipulse: concordância com PET beta-amilóide e imunoensaio manual em coreanos: biomarcadores de DA no LCR medidos por Lumipulse em coreanos	Moon <i>et al.</i> , 2021	Estudo observacional	Comparar os resultados entre imunoensaio totalmente automatizado e manuais, examinar a utilidade clínica desse processo.

Fonte: Autoria própria, 2023

A análise de LCR pode ser aprimorada com a utilização conjunta de outros métodos, visando a melhor detecção de biomarcadores e facilitando o diagnóstico precoce. Em estudo randomizado clínico desenvolvido por Yu *et al.* (2022), investigou-se a utilização de Redes Neurais Convolucionais (CNN) combinadas com Impressões Digitais de Espectroscopia Raman (SERS) para a detecção dos biomarcadores. Nessa metodologia usa-se a técnica SERS, no qual o mapeamento Raman escaneia todas as amostras na plataforma para coletar as informações ('impressões') do LCR e o conjunto de dados espectrais fornecidos são analisados e classificados pela CNN, permitindo a diferenciação entre amostras de indivíduos normais e indivíduos afetados por distúrbios neurológicos. O método aplicado foi considerado sensível e reprodutível, de modo que as amostras foram diferenciadas entre si, inclusive pacientes com a mesma doença, além de ter se mostrado mais preciso do que análises com biomarcadores únicos. Os resultados desse estudo são importantes, visto que pacientes com DA possuem características únicas que dificultam o diagnóstico, assim a capacidade da plataforma em distinguir essa variabilidade por meio das amostras é um avanço, podendo futuramente acelerar o processo de diagnóstico.

O imunoensaio (ELISA) é o método principal para a dosagem dos biomarcadores no LCR, porém devido a possibilidade de reações cruzadas, poucas proteínas podem ser utilizadas por vez. Devido essa limitação da técnica, novos métodos para quantificar as proteínas estão sendo desenvolvidos, como é o caso da plataforma SOMAscan, que possui a capacidade de medir simultaneamente 7.000 alvos proteicos em uma única amostra (Hoofnagle; Wener *apud* Timsina *et al.*, 2022). Em estudo desenvolvido por Timsina *et al.* (2022) comparou-se o desempenho entre a plataforma SOMAscan e plataformas baseadas em imunoenaios para as proteínas NfL, Neurogranina, sTREM2, VILIP-1 e SNAP-25, de modo que os resultados foram semelhantes entre os dois métodos. Visto isso, nota-se a necessidade de inclusão dos biomarcadores clássicos da DA (beta-amilóide 40 e 42, Tau fosforilada) na plataforma, junto a mais estudos relacionados especificamente a eles, visando a possibilidade de melhora na mensuração dessas proteínas, tornando o processo mais ágil.

Uma das limitações do uso dos biomarcadores no LCR é a variabilidade dos resultados nos ensaios manuais, de modo que os ensaios ELISA sofrem alta variação de lote para lote ou devido as diferenças nos procedimentos e técnicas de cada laboratório. Além disso faltam referências padronizadas para quantificar as análises, assim, não há estabelecimento de pontos de corte padrão para um diagnóstico universal, dificultando sua maior utilidade na prática clínica (Schindler *et al.*, 2018). Desse modo o desenvolvimento de plataformas de ensaio automatizadas é importante, pois aumenta a precisão e a confiabilidade dos exames. Uma delas foi desenvolvido pela Roche Diagnostics: o Elecsys® cobas e 601analyzer, que teve o desempenho testado por Schindler *et al.* (2018). Nessa pesquisa os autores utilizaram amostras de LCR de pacientes que também haviam realizados PET amilóide, assim puderam comparar os resultados dos dois métodos, afim de testar a confiabilidade da plataforma. Foram analisados beta-amilóide 42, TAU total e TAU fosforilada.

Como resultado foi encontrado uma alta concordância entre a análise automatizada e a PET amilóide, no qual para análise das razões entre TAU e beta-amilóide, 92% obtiveram resultados positivos iguais, 81% negativos iguais e 16% resultados discordantes (Schindler *et al.*, 2018). De forma semelhante os pesquisadores Moon *et al.* (2021) também realizaram estudos envolvendo plataformas automatizadas comparando as concentrações com PET amilóide, seus resultados indicaram concordância alta entre os métodos. Apesar de serem necessários mais estudos comparativos, esses achados são promissores.

Os autores (Schindler *et al.*, 2018) destacam a importância para uma maior padronização de fatores pré-clínicos, como coleta, transporte, processamento de amostras, além de tempo e temperatura, visto que em publicações anteriores (Dimas; Puccioni-Sohler, 2008) esses aspectos já foram relatados como interferentes nos resultados de LCR.

Outro ponto observado no estudo foi que houve discordância entre 28 indivíduos, de forma que eram negativos para PET, mas positivos para pelo menos uma razão no líquido. Isso explica-se pelo fato de que o LCR pode detectar a presença de beta-amilóide antes de outros exames, como a PET, que possui uma positividade melhor em estágios mais avançados de acúmulo de placas amilóides. Assim, o estudo também reforça a capacidade de a análise de LCR detectar a forma mais precoce da DA, quando ainda não há positividade para PET, sendo a razão beta-amilóide 42/ beta-amilóide 40 o possível marcador mais precoce e um indicativo de DA pré-clínica (Schindler *et al.*, 2018).

Estudos relatam que a presença da proteína TAU fosforilada no líquido está relacionada com a identificação da presença da patologia TAU, enquanto a presença da TAU no exame PET é reflexo do estágio da doença, indicando a sua progressão. Dessa forma, a concentração dessa proteína se altera primeiramente no líquido e nos exames por imagem somente com a evolução da do quadro do paciente. Assim, ao utilizar os dois exames em conjunto, mais informações sobre a disseminação da patologia podem ser analisadas, pois pacientes com positividade no LCR e negativos no PET estão em estágios mais iniciais. Conseqüentemente, essas informações podem auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos para intervenção no processo patológico da TAU (Groot *et al.*, 2023).

Ademais, outras isoformas tanto de TAU quanto de beta-amilóide estão sendo estudadas como possíveis marcadores da doença, podendo apresentar resultados satisfatórios e talvez melhores que os biomarcadores de foco primário. Seguindo essa visão, os autores Cullen *et al.* (2022), por meio de abordagem clínica, mensuraram a quantidade de beta-amilóide 38 (isoforma mais curta) no LCR e sua relação com o risco de desenvolvimento da DA. Como resultado evidências clínicas indicaram que maiores níveis de beta-amilóide 38 estão associados com menor risco de desenvolvimento de alterações da DA, podendo ser utilizada em pesquisas futuras voltadas para intervenções que diminuam a progressão da doença, posto que segundo artigos as isoformas mais curtas possuem fator protetor e atenuador contra

os efeitos neurotóxicos do beta-amilóide 42. Assim, deve-se avaliar se essa seria uma estratégia terapêutica eficaz (Moore *et al.*, 2018).

De mesmo modo, as pesquisas envolvendo a proteína TAU são voltadas principalmente para a TAU 181 fosforilada, apesar de haver outros sítios de fosforilação, como descrito em artigos anteriores por Tenreiro, Eckermann e Outeiro (2014), que podem aumentar a especificidade do diagnóstico e prognóstico da demência no Alzheimer, como por exemplo a Tau 217 fosforilada. De acordo com estudo (Mielke *et al.*, 2022) realizado para comparação do LCR com as duas isoformas de TAU fosforilada e sua relação com o declínio cognitivo, os autores afirmam que a TAU 217 fosforilada é um marcador melhor de diagnóstico da fisiopatologia da DA, pois nas análises transversais ela diferenciou mais acentuadamente os grupos de CCL e indivíduos cognitivamente não comprometidos. Além de ser um marcador de prognóstico melhor para CCL entre indivíduos beta-amilóide positivo cognitivamente não comprometidos.

Outro estudo envolvendo TAU 181 fosforilada e TAU 217 fosforilada foi realizado por Janelidze *et al.* (2020), no qual a TAU 217 fosforilada obteve um desempenho melhor para patologia de DA e diferenciação de outras taupatias. Posto isso, mais estudos incluindo maiores grupos de participantes são necessários para efeito de comparação, possibilitando que futuramente as duas isoformas sejam utilizadas juntas para um melhor diagnóstico ou a TAU 217 fosforilada seja definida como o biomarcador principal substituindo a TAU 181 fosforilada na prática clínica.

Em relação a evolução dos biomarcadores, Delmotte *et al.* (2021) realizaram em ambiente clínico uma pesquisa relacionada ao sistema ATN de diagnóstico, no qual eles acompanharam os pacientes por um período de 3 anos. De acordo com a análise dos biomarcadores da DA no LCR, três classes foram as principais encontradas: a triplo negativa (A-/T-/N-), positiva somente amilóide (A+/T-/N-) e a triplo-positiva (A+/T+/N+). A pesquisa confirmou que realmente esse modelo de classificação consegue prever o declínio cognitivo, posto que durante o tempo de acompanhamento dos pacientes o MEEM diminuiu com grande significância em todas as classes analisadas. Também pode-se observar como o sistema ATN pode auxiliar na diferenciação da DA e outras doenças neurodegenerativas, como por exemplo, poucos pacientes deram A-/T+/N+, um resultado que indica que o paciente não possui beta-amilóide positivo, porém seus níveis de TAU 181 e TAU total estão alterados. Esse resultado para a DA não é esperado, pois na evolução da doença a patologia amilóide (A+) precede as taupatias (T+) e somente depois há a neurodegeneração progressiva marcada pelo N+. Dessa forma, um paciente com essa classificação provavelmente apresentava uma taupatia pura, descartando o diagnóstico de DA (Jack *et al.*, 2018).

Outros perfis não relacionados com o Alzheimer foram pacientes somente com N+ (A-/T-/N+), marcando uma neurodegeneração forte e declínio cognitivo pronunciado. No estudo 10 pacientes tiveram esse resultado, sendo posteriormente diagnosticados com outras patologias, como a síndrome corticobasal (3 pacientes), dos quais dois faleceram, sendo que um teve confirmação do diagnóstico por autópsia. Assim, essa pesquisa foi de grande significância, visto que muitos estudos são restringidos a ambientes de pesquisa. Seus resultados foram promissores e positivos, entretanto

houveram limitações, como por exemplo, a necessidade de alguma alteração cognitiva para a seleção do paciente, podendo ter induzido ao melhor resultado esperado (Delmotte *et al.*, 2021).

Discordante do estudo de Delmotte *et al.* (2021), os autores Wattmo, Blennow e Hasson (2020) possuem a visão de que o sistema ATN possui uma utilidade clínica limitada, principalmente para períodos longos de DA em estágio leve ou moderado. Segundo eles, a grande variedade de padrões dos biomarcadores no LCR torna difícil sua interpretação.

Estudo realizado por Palmqvist, Mattsson e Hansson em 2016 afirmava que a análise de líquido detectava o acúmulo de beta-amilóide no cérebro de forma mais precoce do que a PET. Seguindo essa linha de pesquisa os autores Major e Okhravi (2021) relataram dois casos clínicos com a aplicação dos dois métodos de análise, no qual houve discordância entre seus resultados, o que impactou diretamente os pacientes, pois foram excluídos de ensaios clínicos. No estudo o primeiro paciente apresentou exame neurológico normal, alterações nos testes neuropsicológicos, sendo diagnosticado com Comprometimento Cognitivo Leve amnésico de domínio único (CCLa). No exame de LCR o paciente apresentou classificação A+/T+/N+, entretanto nas imagens PET amilóide não foram detectadas placas (A-/T+/N+), tornando o diagnóstico incerto.

Já o segundo paciente possuía exame neurológico normal e alterações nos testes neuropsicológicos, sendo realizado diagnóstico de CCLa. Posteriormente, também apresentou imagem amilóide negativa e LCR compatível com DA. Essa discordância entre os dois tipos de exame, ressaltam a importância da utilização dos biomarcadores líquóricos como complemento para o diagnóstico de DA, visto que ele pode detectar a presença de níveis menores de beta-amilóide, indicando um estágio mais recente da doença, enquanto o PET amilóide necessita em alguns casos de uma maior evolução da doença para detecção das placas amilóides, atrasando o diagnóstico do paciente e dificultando a tomada de intervenções precocemente (Major; Okhravi, 2021; Palmqvist; Mattsson; Hansson, 2016)

Garret *et al.* (2019), estudaram sobre a disparidade racial nos biomarcadores no LCR, de modo que obtiveram em seus resultados que participantes afro-americanos com CCL possuíam níveis menores de TAU e TAU 181 fosforilada quando comparados com pacientes brancos com CCL. Também foram encontrados níveis maiores de beta-amilóide 42, porém com pouca significância estatística. Apesar da disparidade ser observada em pacientes com CCL, essas alterações não refletem diferenças relacionadas ao estágio da doença. Essas informações reforçam a importância na definição de pontos de cortes para biomarcadores de acordo com a raça dos paciente, a não consideração desse fator pode afetar os diagnósticos e tratamentos.

Porém, análises recentes indicaram que a adesão de pacientes em estudos de pesquisas nesse ramo sofrem variação de acordo com a raça. De modo que os autores Blaze *et al.* (2020) relataram que pacientes brancos possuem maior propensão a participarem de pesquisas envolvendo punção lombar do que pacientes não brancos. Esse fato pode dificultar estudos relacionados a raça, atrasando avanços nesse setor. Os fatores associados com a participação dos pacientes na punção

lombar variam. Desse modo nota-se a necessidade de planejamento para adesão dos participantes e retenção deles durante toda a pesquisa.

Os autores Herden *et al.* (2023), compararam perfis clínicos e laboratoriais em pacientes com DA clássica e DA de rápida progressão (rpDA), no qual observou-se que pacientes com rpDA possuem uma apresentação de biomarcadores diferenciada, no qual a concentração beta-amilóide 1-42 e a razão beta-amilóide 42/40 estavam diminuídas de forma significativa. Bem como a razão TAU/beta-amilóide 1-42 e a relação TAU fosforilada/beta-amilóide 1-42 apresentaram-se maiores quando comparados com o grupo de pacientes com DA clássica. Visto que alguns estudos apontam a relação entre o início precoce da doença e o declínio cognitivo mais rápido, nota-se a importância da análise líquórica para identificação desse grupo de paciente, permitindo encaminhamento mais rápido para futuros tratamentos personalizados para essa condição específica da DA.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados obtidos nessa revisão demonstram que o uso do LCR no diagnóstico de DA é importante para garantir a detecção da doença em estágios iniciais, no qual há pouca alteração neurológica e declínio cognitivo. A análise é realizada principalmente por imunoenaios (ELISA) que identificam a concentração das proteínas TAU total, TAU fosforilada e beta-amilóide 40 e 42, permitindo também o cálculo de razões que ajudam na interpretação dos resultados.

Diversas pesquisas recentes envolvem a investigação de novas proteínas ou isoformas que seriam mais eficientes que as já estabelecidas como padrão, de forma a melhorar a eficácia desse método diagnóstico. Alguns autores relatam a necessidade de estudos focados em fatores que podem afetar os resultados dos biomarcadores, como a raça do paciente.

Apesar de confirmada sua utilidade, o uso de biomarcadores de LCR na prática clínica possui impasses como a falta de padronização de processos pré- analíticos (tubos de ensaio, temperatura, descongelamento, transporte) e dos resultados dos kits de imunoensaio, visto que há variação nos valores encontrados nos laboratórios. Uma forma de amenizar essa discrepância é a utilização de plataformas automatizadas que possibilitam um resultado mais confiável, conseqüentemente, muitos dos estudos atuais encontram-se voltados para essa demanda. As pesquisas envolvendo plataformas indicam um ótimo desempenho e diminuição da diferença entre lotes dos biomarcadores.

Conclui-se, assim, que a análise de biomarcadores no LCR para a doença de Alzheimer é essencial, útil e promissora. Sua maior utilização nos ambientes clínicos permitirá uma melhor avaliação do paciente, do estágio da patologia e complementar os outros métodos usados no diagnóstico, possibilitando a detecção precoce da DA, o encaminhamento assertivo do paciente para tratamentos e, conseqüentemente, uma qualidade de vida melhor para eles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço essa conquista primeiramente a Deus, que me guiou e deu forças para vencer todos os obstáculos. Aos meus pais, que sempre confiaram no meu potencial, me apoiaram e incentivaram, sem eles essa conquista seria apenas um sonho. Aos meus familiares e amigos, que me acompanharam nos momentos alegres e nos difíceis, dando imenso apoio. Aos meus professores que contribuíram para minha formação acadêmica. Sou muito grata pelas amizades que fiz durante esses anos, por poder compartilhar meus dias, minhas dificuldades, os aprendizados e as dúvidas. Agradeço a todos que fizeram parte dessa caminhada!

REFERÊNCIAS

Academia Brasileira de Neurologia; Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. **Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**, p. 1-24, 2011. Disponível em:< https://amb.org.br/files/ans/doenca_de_alzheimer-diagnostico.pdf>. Acesso em: 24 out. 2023.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **Estatísticas de demência**. 2020. Disponível em:< <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>>. Acesso em: 29 de mar. 2023.

BLAZEL, Madeleine M.; LAZAR, Karen K.; VAN HULLE, Carol A.; MA, Yue; COLE, Aleshia; SPALITTA, Alice; DAVENPORT-SIS, Nancy; BENDLIN, Barbara B.; WAHOSKE, Michelle; ILLINGWORTH, Chuck. Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, v. 77, n. 4, p. 1559-1567, 13 out. 2020. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925041/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

BRANDÃO, Marcus Lira; GRAEFF, Frederico Guilherme. **Neurobiologia dos Transtornos Mentais**. São Paulo: Atheneu, 2014. 288 p.

BRASIL, Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 2017. Disponível em:< <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>>. Acesso em 25 de mar. 2023.

BRASIL, Ministério Da Saúde. **Doença de Alzheimer**. 20---. Disponível em:< <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>>. Acesso em: 26 de mar. 2023.

CARNELOZ, Caio Oliveira. **Auxílio no diagnóstico da doença de Alzheimer a partir de imagens de ressonância magnética utilizando competição e**

cooperação entre partículas. 2020. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, 2020. Disponível em:< <https://repositorio.unesp.br/items/1e7f5c9f-f3fa-4665-a205-b0d9d96310d8>>. Acesso em: 15 de out. 2023.

CARVALHO, Paula Danielle Palheta; MAGALHÃES, Celina Maria Colino; PEDROSO, Janari da Silva. Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 334-339, dez. 2016. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/JfTFw7sN8ZrBQpj58LVffYN/?lang=pt>>. Acesso em: 29 de mar. 2023.

CULLEN, Nicholas; JANELIDZE, Shorena; PALMQVIST, Sebastian; STOMRUD, Erik; MATTSSON-CARLGREN, Niklas; HANSSON, Oscar. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of CSF A β 38 Levels With Risk of Alzheimer Disease-Related Decline. **Neurology**, v. 98, n. 9, p. 958- 967, 1 mar. 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937781/>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

DELMOTTE, Koen; SCHAEVERBEKE, Jolien; POESEN, Koen; VANDENBERGHE, Rik. Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, 20 abr. 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879243/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

DIMAS, Luciana Ferreira; PUCCIONI-SOHLER, Marzia. Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 2, p. 97-106, abr. 2008. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/GXw9q7VLbW9ssTL3bpYPq6H/#>>. Acesso em 07 nov. 2023.

DINIZ, Breno Satler de Oliveira; FORLENZA, Orestes Vicente. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. **Archives Of Clinical Psychiatry** (São Paulo), [S.L.], v. 34, n. 3, p. 144-145, 2007. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rpc/a/MTTxvrkxRDZvs75h33XLR7P/#>>. Acesso em: 14 nov. 2023.

FALCO, Anna de; CUKIERMAN, Daphne Schneider; HAUSER-DAVIS, Rachel A.; REY, Nicolás A. Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, 63-80, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 de mar. 2023.

FRIDMAN, Cintia; GREGÓRIO, Sheila P.; DIAS NETO, Emmanuel; OJOPI, Élide P. Benquique. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rpc/a/rPRVRPvHV6d7gJ3z4SNP7YL/>>. Acesso em: 28. Mar. 2023.

GARRETT, Stephanie L.; MCDANIEL, Darius; OBIDEEN, Malik; TRAMMELL, Antonie R.; SHAW, Leslie M.; GOLDSTEIN, Felicia C.; HAJJAR, Ihab. Racial Disparity in Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Biomarkers and Associated Cutoffs for Mild Cognitive Impairment. **JAMA Netw Open**, v. 2, n. 12, 2 dez, 2019. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31834392/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

GROOT, Colin; SMITH, Ruben; STOMRUD, Erik; BINETTE, Alexa Pichet; LEUZY, Antoine; WUESTEFELD, Anika; WISSE, Laura e M; PALMQVIST, Sebastian; MATTSSON-CARLGREN, Niklas; JANELIDZE, Shorena. Phospho-tau with subthreshold tau-PET predicts increased tau accumulation rates in amyloid-positive individuals. **Brain**, v. 146, n. 4, p. 1580-1591, 9 set. 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084009/>>. Acesso em 04 nov. 2023.

HERDEN, Janne Marieke; HERMANN, Peter; SCHMIDT, Isabel; DITTMAR, Kathrin; CANASLAN, Sezgi; WEGLAGE, Luise; NUHN, Sabine; VOLPERS, Corinna; SCHLUNG, Astrid; GOEBEL, Stefan. Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, 8 jun. 2023. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291640/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

HIGGINBOTHAM, Lenora; PING, Lingyan; DAMMER, Eric B.; DUONG, Duc M.; ZHOU, Maotian; GEARING, Marla; HURST, Cheyenne; GLASS, Jonathan D.; FACTOR, Stewart A.; JOHNSON, Erik C. B.. Integrated proteomics reveals brain-based cerebrospinal fluid biomarkers in asymptomatic and symptomatic Alzheimer's disease. **Science Advances**, [S.L.], v. 6, n. 43, 23 out. 2020. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577712/>>. Acesso em: 25 out. 2023.

JACK, Clifford R.; BENNETT, David A.; BLENNOW, Kaj; CARRILLO, Maria C.; DUNN, Billy; HAEBERLEIN, Samantha Budd; HOLTZMAN, David M.; JAGUST, William; JESSEN, Frank; KARLAWISH, Jason. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of alzheimer's disease. **Alzheimer's e Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535-562, abr. 2018. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958625/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

JANELIDZE, Shorena; STOMRUD, Erik; SMITH, Ruben; PALMQVIST, Sebastian; MATTSSON, Niklas; AIREY, David C.; PROCTOR, Nicholas K.; CHAI, Xiyun; SHCHERBININ, Sergey; SIMS, John R.. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better

than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 3 abr. 2020. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246036/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

MAJOR, Catherine K; OKHRAVI, Hamid R. Discordance Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid Positron Emission Tomography in Alzheimer's Sheds Light on Clinical Trial Exclusion Criteria. **Cureus**, 22 fev. 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777569/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

MIELKE, Michelle M.; AAKRE, Jeremiah A.; ALGECIRAS-SCHIMNICH, Alicia; PROCTOR, Nicholas K.; MACHULDA, Mary M.; EICHENLAUB, Udo; KNOPMAN, David S.; VEMURI, Prashanthi; GRAFF-RADFORD, Jonathan; JACK, Clifford R.. Comparison of CSF phosphorylated tau 181 and 217 for cognitive decline. **Alzheimer'S & Dementia**, v. 18, n. 4, p. 602-611, 26 jul. 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310832/>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

MONTEIRO, Mariana Raquel; KANDRATAVICIUS, Ludmyla; LEITE, João Pereira. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 17-23, 2011. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/jecn/a/dwcCKYhdkXmjtB5MKqVjqmf/#>>. Acesso em: 20 de jun. 2023.

MOON, Sohee; KIM, Sujin; MANKHONG, Sakulrat; CHOI, Seong Hye; VANDIJCK, Manu; KOSTANJEVECKI, Vesna; JEONG, Jee Hyang; YOON, Soo Jin; PARK, Kyung Won; KIM, Eun-Joo. Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta pet and manual immunoassay in koreans. **Alzheimer'S Research & Therapy**, v. 13, n. 1, 12 jan. 2021. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436035/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

MOORE, Brenda D.; MARTIN, Jason; MENA, Lorena de; SANCHEZ, Jonatan; CRUZ, Pedro E.; CEBALLOS-DIAZ, Carolina; LADD, Thomas B.; RAN, Young; LEVITES, Yona; KUKAR, Thomas L.; KURIAN, Justin J.; MCKENNA, Robert; KOO, Edward H.; BORCHELT, David, R.; JANUS, Christopher; RINCON-LIMAS, Diego; FERNANDEZ-FUNEZ, Pedro; GOLDE, Todd E. Short A β peptides attenuate A β 42 toxicity in vivo. **Journal of Experimental Medicine**, n. 215, v.1, p. 283-301, 2 jan. 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748850/>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

MOTTA, Valter T. **Bioquímica Clínica para o Laboratório: Princípios e Interpretações: Princípios e interpretações**, 5.ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009. 400 p.

NETO, João Batista Costa. **Líquido Cefalorraquiano: Manual Prático-Teórico com Atlas**. 3.ed. Campo Grande: Gráfica Alvorada, 2015. 207 p.

NITRINI, Ricardo; BACHESCHI, Luiz Alberto. **A Neurologia que Todo Médico Deve Saber**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. 494 p. Disponível em:<
<https://sibiuepa.files.wordpress.com/2017/09/a-neurologia-que-todo-mc3a9dico-deve-saber-nitrini-2c2aa-ed.pdf>>. Acesso em: 21 de jun. 2023.

NITRINI, Ricardo; CARAMELLI, Paulo; BOTTINO, Cássio Machado de Campos; DAMASCENO, Benito Pereira; BRUCKI, Sonia Maria Dozzi; ANGHINAH, Renato. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 63, n. 3, p. 720-727, set. 2005. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/anp/a/xwZHYJ7w75r67NGtYDFdGhL/?lang=pt>>. Acesso em: 29 de mar. 2023.

PALMQVIST, Sebastian; MATTSSON, Niklas; HANSSON, Oskar. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. **Brain**, v. 139, n. 4, p. 1226-1236, 2 mar. 2016. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806222/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

PAPALIAGKAS, Vasileios; KALINDERI, Kallirhoe; VARELTZIS, Patroklos; MORAITOU, Despoina; PAPAMITSOU, Theodora; CHATZIDIMITRIOU, Maria. CSF Biomarkers in the Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 24, n. 10, p. 8976, 19 maio 2023. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10218948/>>. Acesso em: 25 out. 2023.

PAULA, Vanessa J. R. de; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, n. 36, v. 5, p. 197- 202, 2009. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/rpc/a/8rY9xx4R3tPsNj7yxT9Y94N/>>. Acesso em: 26 de mar. 2023.

POIRIER, Judes; GAUTHIER, Serge. **Doença de Alzheimer**: o guia completo. São Paulo: MG Editores, 2011.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, 640-651, abr. 2015. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992261/>>. Acesso em: 28 de mar. 2023.

SAYEG, Norton. **Doença de Alzheimer**: Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Yendis Editora, 2009.

SCHAFFER, Cole; SARAD, Nakia; DECRUMPE, Ashton; GOSWAMI, Disha; HERRMANN, Sara; MORALES, Jose; PATEL, Parth; OSBORNE, Jim. Biomarkers in

the Diagnosis and Prognosis of Alzheimer's Disease. **Jornal de automação laboratorial**. V. 20, n. 5, p. 589-600, 2015. Disponível em:<
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424384/>>. Acesso em: 24 out. 2023.

SCHILLING, Lucas Porcello; BALTHAZAR, Marcio Luiz Figueredo; RADANOVIC, Márcia; FORLENZA, Orestes Vicente; SILAGI, Marcela Lima; SMID, Jerusa; BARBOSA, Breno José Alencar Pires; FROTA, Norberto Anízio Ferreira; SOUZA, Leonardo Cruz de; VALE, Francisco Assis Carvalho. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dement Neuropsychol**, v.16, n. 3, p. 25-39, set. 2022. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/dn/a/DYTTzwYjKYZV6KWKpBqyfXH/?format=html>>. Acesso em: 29 de mar. 2023.

SCHINDLER, Suzanne E.; GRAY, Julia D.; GORDON, Brian A.; XIONG, Chengjie; BATRLA-UTERMANN, Richard; QUAN, Marian; WAHL, Simone; BENZINGER, Tammie L.s.; HOLTZMAN, David M.; MORRIS, John C.. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging. **Alzheimer'S & Dementia**, v. 14, n. 11, p. 1460-1469, mar. 2018. Disponível em:<
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501462/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [S.L.], v. 30, n. 1, 2008. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPKVxLSsjbTnBCps4XM/>>. Acesso em: 25 de mar. 2023.

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 2, p. 03-07, out. 1999. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/rbp/a/DbpBDqKVTnsfyF3HHTDCKNN/>>. Acesso em: 25 de mar. 2023.

TENREIRO, Sandra; ECKERMANN, Katrin; OUTEIRO, Tiago F.. Protein phosphorylation in neurodegeneration: friend or foe?. **Frontiers In Molecular Neuroscience**, v. 7, 13 maio 2014. Frontiers Media SA. Disponível em:<
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24860424/>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

TIMSINA, Jigyasha; GOMEZ-FONSECA, Duber; WANG, Lihua; DO, Anh; WESTERN, Dan; ALVAREZ, Ignacio; AGUILAR, Miquel; PASTOR, Pau; HENSON, Rachel L.; HERRIES, Elizabeth. Comparative Analysis of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Measurement by Multiplex SOMAscan Platform and Immunoassay-Based Approach1. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, v. 89, n. 1, p. 193-207, 30 ago. 2022. Disponível em:<
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35871346/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

VENTURA, Ana L. M.; ABREU, Paula A.; FREITAS, Rodrigo C. C.; SATHLER, Plínio C.; LOUREIRO, Natália; CASTRO, Helena C. Sistema colinérgico: revisitando

receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.37, n.2, p. 66-72, 2010. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rpc/a/TZmvQnDBxM9nDw39QCJhpsf/?lang=pt>>. Acesso em: 28 de mar. 2023.

WATTMO, Carina; BLENNOW, Kaj; HANSSON, Oskar. Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (t) and total tau (n) as markers for rate of progression in alzheimer's disease. **Bmc Neurology**, v. 20, n. 1, 9 jan. 2020. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918679/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.

YU, Xinke; SRIVASTAVA, Siddharth; HUANG, Shan; HAYDEN, Eric; TELOW, David; XIE, Ya-Hong. The Feasibility of Early Alzheimer's Disease Diagnosis Using a Neural Network Hybrid Platform. **Biosensors**, v. 12, n. 9, p. 753, 13 set. 2022. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140138/>>. Acesso em: 03 nov. 2023.