



**CATOLICA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

---

LISBOA · PORTO

**A RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES PERIFÉRICOS E O PERFIL  
NEUROPSICOLÓGICO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA  
LITERATURA**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BIOMARKERS AND THE  
NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN DEMENTIA: A SYSTEMATIC REVIEW  
OF THE LITERATURE**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica  
Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em Gerontologia e Cuidado Geriátrico

Por Ana Paula Machado Galvão Muniz

Porto, novembro de  
2022



**CATOLICA**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LISBOA·PORTO

**A RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES PERIFÉRICOS E O PERFIL  
NEUROPSICOLÓGICO NA DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA  
LITERATURA**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIPHERAL BIOMARKERS AND THE  
NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN DEMENTIA: A SYSTEMATIC REVIEW  
OF THE LITERATURE**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em Gerontologia e Cuidado Geriátrico

Por Ana Paula Machado Galvão Muniz

Sob orientação de:

Prof. Doutora Carla Pais-Vieira

Porto, novembro de  
2022

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.*

Marthin Luther King

## RESUMO

A identificação de biomarcadores específicos para doenças neurodegenerativas do tipo demências, é um dos principais objetivos da investigação clínica atual, sobretudo porque estes são cruciais no diagnóstico precoce, diferencial e monitorização da doença. Este trabalho tem como objetivo geral avaliar e identificar a relação entre os biomarcadores de sangue (e.g., IL-1B, TNF- $\alpha$ , AB1-40, AB 1-42) e o perfil neuropsicológico (e.g., memória, atenção, linguagem, funções executivas) nas demências. A melhor compreensão desta relação, poderá contribuir para um diagnóstico precoce e monitorização de progressão da demência. No presente estudo, foi realizado uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados PubMed, LILACS, EmBASE, BMC, CINAHL, World Wide Science e Google Scholar. Para a recolha de dados, seguiu-se as diretrizes do PRISMA. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa e seleção dos artigos foram: “*blood-based biomarkers*” OR “*plasma biomarkers*” OR “*dementia*” OR “*alzheimer*” OR “*neuropsychological*” OR “*neuropsychological evaluation*” OR “*peripheral biomarkers*” OR “*TNF- $\alpha$* ” OR “*IL-1B*” OR “*A $\beta$  1-40*” OR “*A $\beta$  1-42*”. Os termos de pesquisa foram aplicados em diferentes combinações. Antes da leitura e avaliação qualitativa dos artigos, foi aplicado um método de seleção baseado nos critérios de inclusão/exclusão. Nos critérios de inclusão integraram trabalhos de investigação e casos clínicos em inglês. Por outro lado, foram excluídos artigos incompletos, dissertações, teses e artigos que não fossem compatíveis com o tema abordado. Neste sentido, encontraram-se 10 artigos elegíveis, essencialmente, experimentais que possuíam a recolha e análise de dados relativos a um ou mais biomarcadores periféricos e medidas neuropsicológicas. Nos artigos selecionados, 80% deles apresentaram algum tipo de associação ou relação entre as variáveis cognitivas e os biomarcadores analisados. As proteínas  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) foram associadas ao Declínio Cognitivo Geral (DCG) (30%), à memória (20%), à cognição e à função executiva (10%). A Luz de neurofilamento (NfL) foi associado ao DCG (10%), à memória e ao domínio da linguagem (10%). A P-tau foi associada à memória (20%), cognição global, atenção, capacidade; e ao domínio da linguagem e DCG (10%). O biomarcador PTX3 foi associado à mudança na cognição, ao declínio na velocidade psicomotora e à função executiva (10%). A IL-2 e IL-8 foram associadas à memória e linguagem (10%). A ET-1 foi associada ao declínio da linguagem e velocidade psicomotora (10%). Além disso, verificou-se que o método de avaliação “Composto Cognitivo Pré-clínico de Alzheimer (CCPA)” é melhor em relação ao MEEM para verificar associações com o DCG e as A $\beta$ 42/A $\beta$ 40. Por fim, conclui-se que os biomarcadores plasmáticos amiloides, tau patologia, NfL, PTX3, IL-2 e IL-8 associados à avaliação do DCG, memória e à linguagem podem ser

indicativos para identificação precoce para doenças demenciais. Esta pesquisa apresentou limitações principalmente na interpretação da relação entre biomarcadores neuropsicológicos e biomarcadores. Na análise dos diferentes estudos observou-se que o tamanho amostral, a idade, as raças podem interferir nos resultados, não permitindo generalizar para toda população os resultados que foram obtidos pelos autores em seus estudos. Por outro lado, e de acordo com o salientado por vários autores, a heterogeneidade da amostra e falta de dados como: passado cognitivo, estilo de vida e características premorbidas dos participantes constitui um dos principais problemas para a possibilidade de generalizar os resultados.

**Palavras-chave:** Biomarcadores periféricos, demência, perfil neuropsicológico, revisão sistemática da literatura

## ABSTRACT

The identification of specific biomarkers for neurodegenerative diseases such as dementia is one of the main objectives of current clinical research, mainly because these are crucial in the early, differential diagnosis and monitoring of the disease. This study aims to evaluate and identify the relationship between blood biomarkers (e.g., IL-1B, TNF- $\alpha$ , AB1-40, AB 1-42) and the neuropsychological profile (e.g., memory, attention, language, executive) in dementias. A better understanding of this relationship may contribute to an early diagnosis and monitoring of the progression of dementia. In the present study, a systematic literature review was performed using PubMed, LILACS, EmBASE, BMC, CINAHL, World Wide Science e Google Scholar databases. For data collection, the PRISMA guidelines were followed. The keywords used for the research and selection of articles were: “blood-based biomarkers” OR “plasma biomarkers” OR “dementia” OR “alzheimer” OR “neuropsychological” OR “neuropsychological evaluation” OR “peripheral biomarkers” OR “TNF-  $\alpha$ ” OR “IL-1B” OR “A $\beta$  1-40” OR “A $\beta$  1-42”. Search terms were applied in different combinations. Before reading and qualitatively evaluating the articles, a selection method based on inclusion/exclusion criteria was applied. The inclusion criteria included research works and clinical cases in English. On the other hand, incomplete articles, dissertations, theses and articles that were not compatible with the topic addressed were excluded. In this sense, 10 eligible articles were found, essentially experimental, which had the collection and analysis of data related to one or more peripheral biomarkers and neuropsychological measures. In the selected articles, 80% of them showed some type of association or relationship between the cognitive variables and the analyzed biomarkers.  $\beta$ - amyloid (A $\beta$ ) proteins were associated with General Cognitive Decline (GCD) (30%), memory (20%), cognition and executive function (10%). Neurofilament lumen (NfL) was associated with GCD (10%), memory and language mastery (10%). P-tau was associated with memory (20%), global cognition, attention, ability; and to the domain of language and DCG (10%). The PTX3 biomarker was associated with change in cognition, decline in psychomotor speed and executive function (10%). IL-2 and IL-8 were associated with memory and language (10%). ET-1 was associated with language decline and psychomotor speed (10%). Furthermore, the assessment method “Cognitive Preclinical Alzheimer's Compound (CCPA)” was found to be better over the MMSE to verify associations with DCG and A $\beta$ 42/A $\beta$ 40. Finally, it is concluded that plasma amyloid biomarkers, tau pathology, NfL, PTX3, IL-2 and IL-8 associated with the assessment of GCD, memory and language may be indicative for early identification of dementia diseases. This research presented limitations mainly in the interpretation of the relationship between neuropsychological biomarkers and biomarkers. In the analysis of the different studies, it was observed that the sample size, age, race can interfere in the results, not allowing to generalize to the entire population the results that were obtained by the authors in their studies. On the other hand, and as highlighted by several authors, the heterogeneity of the sample and lack of data such as: cognitive background, lifestyle and premorbid characteristics of the participants constitutes one of the main problems for the possibility of generalizing the results.

**Keywords:** Peripheral biomarkers, dementia, neuropsychological profile, systematic literature review.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus

Que de maneira especial me protege e me cuidada, iluminando meus caminhos e dando sustento diário para nunca desistir.

A Universidade Católica Portuguesa

Que fez com que eu me sentisse acolhida desde os primeiros dias do meu percurso acadêmico neste país. De modo especial, Professora Doutora Margarida Vieira, Professor João Amado, Professor Luís Sá, Professora Constança Festas e Professora Priscila Shotton, entre outros queridos, agradeço a atenção, disponibilidade, compreensão e todas as orientações a mim prestadas.

A Professora Doutora Carla Pais-Vieira

Por ter contribuído de forma ímpar com meu crescimento e parte fundamental na minha formação acadêmica, que com paciência me aconselhou e direcionou os passos para a conclusão desta investigação. Grata por cada orientação, e por ter caminhado comigo até aqui.

A minha família

Meu alicerce e porto seguro!

Meus pais meus primeiros mestres, gratidão eterna por cada ensinamento, pela confiança, o amor e apoio fundamentais para eu seguir...

## LISTA DE ABREVIATURAS

ApoE - Apolipoproteína E

APS - Componente amiloide p sérico

AVC - Acidente Vascular Cerebral

AVLT - Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva

A $\beta$  - Proteínas  $\beta$ -amiloide

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CDR - Classificação Clínica de Demência (*Clinical Dementia Rating*)

CINAHL - *Cumulative Index to Nursing and Allied Health*

DA - Doença de Alzheimer

dADASc - Escala de avaliação Subescala cognitiva

DCV - Doenças Cardiovasculares

ET-1 - Endotelina-1

IFN- $\gamma$  - Interferon-gama

IL- 1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$

IMC - Índice de Massa Corporal

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LTP - Potenciação de Longo Prazo (*long-term potentiation*)

MAPT - *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*

pNfL - Luz de neurofilamento no plasma

PQM-1 - Proteína quimioatraente de monócitos-1

MEEM - Mini Exame de Estado Mental

MoCA - Avaliação Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*)

NfL - Luz de neurofilamento

CCPA - Composto Cognitivo Pré-clínico de Alzheimer

PAI-1 - Ativador do plasminogênio-1

TEP - Tomografia por Emissão de Positrões

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

p-tau - Fosfo-tau

PTX3 - Pentraxina 3

RAGE - Receptor para produtos finais de glicação avançada (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts*)

RM - Imagens por Ressonância Magnética

SNC - Sistema Nervoso Central

TMT-A - Teste de trilha parte A

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados dos artigos selecionados na revisão sistemática, Porto, Portugal, 2021.....	22
Tabela 2 -	Caracterização da população utilizada nos estudos selecionados.....	23
Tabela 3 -	Características das análises .....	26
Tabela 4 -	Tipo de relação encontrada entre os aspetos cognitivos e os biomarcadores avaliados.....	30

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Biomarcadores Periféricos .....	11
1.2 Perfil Neuropsicológico .....	16
1.3 Biomarcadores periféricos e Perfil Neuropsicológico .....	18
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Geral .....	19
2.2 Objetivos Específicos .....	19
3 MÉTODOS.....	20
4 RESULTADOS .....	21
4.1 Triagem final.....	21
4.2 Caracterização da população .....	22
4.3 Tipo de biomarcadores utilizados nos estudos .....	25
4.3.1 Metodologias aplicadas na colheita e análise de sangue .....	27
4.4 Domínio cognitivo avaliados nos estudos .....	27
4.5 Relação entre os biomarcadores periféricos e os marcadores neuropsicológicos.....	28
5. DISCUSÃO .....	31
5.1 Relação entre biomarcadores periféricos e marcadores neuropsicológicos.....	31
5.2 Biomarcadores periféricos e marcadores neuropsicológicos que não apresentaramrelação.....	34
5.3 Limitações do presente estudo .....	36
6 CONCLUSÕES .....	38
REFERÊNCIAS .....	17

## 1. INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome que se caracteriza pelo declínio da memória associado ao déficit de, pelo menos, uma das funções cognitivas (e.g., linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo (Kim, Chang, Rose, & Kim, 2012). Há várias causas de demência, cujo diagnóstico específico depende do conhecimento das diferentes manifestações clínicas e de uma sequência de manifestações específicas, assim como, da realização de vários exames complementares (Caramelli & Barbosa, 2002).

O diagnóstico de demência é essencialmente, estabelecido mediante a presença de sintomas e sinais clínicos. No momento do diagnóstico, os danos cerebrais já se encontram com evolução avançada. Atualmente, é reconhecido pela comunidade científica, a relevância para a saúde pública do uso de biomarcadores periféricos para a detecção precoce de pessoas em risco de desenvolver demência (Weinstein & Seshadri, 2014). Assim, a identificação de potenciais biomarcadores que auxiliem no diagnóstico precoce das demências é crucial. Os biomarcadores poderão ser úteis também para avaliar a progressão da doença e proporcionar um diagnóstico diferenciado de outras síndromes demenciais (Torres, Ramirez, Montull, & Menéndez, 2012).

A correlação entre biomarcadores periféricos (e.g., recolhidos a partir de amostras de sangue) e o perfil neuropsicológico, poderá contribuir para identificar marcadores biológicos que se encontrem relacionados com alterações dos processos cognitivos. Nesse sentido, verifica-se que existem grandes desafios inerentes à combinação de novos métodos de diagnóstico das demências. Existem diversos tipos de biomarcadores, destacando-se os marcadores biológicos sanguíneos. Segundo alguns autores (Forlenza et al., 2010; Kim et al., 2012), estes biomarcadores possuem um papel importante para o estabelecimento do diagnóstico precoce das demências, através de um método de diagnóstico menos invasivo e com custos reduzidos para o sistema de saúde.

### 1.1 Biomarcadores Periféricos

Um biomarcador ou marcador biológico é qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido e avaliado, no corpo ou nos seus metabólitos, como um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (García-Gutiérrez et al., 2020).

A identificação de biomarcadores específicos para doenças neurodegenerativas, é um dos principais objetivos da investigação clínica atual, sobretudo porque estes são cruciais para o estabelecimento de diagnósticos diferenciais, permitindo uma seleção mais rigorosa dos participantes nos ensaios clínicos, no estudo e avaliação do efeito das diferentes terapias e, no acompanhamento da progressão da doença (Chi et al., 2017; Cullen et al., 2021; Cullen et al., 2020; Forlenza et al., 2010; Giudici, Souto Barreto, Guyonnet, Li, Bateman, & Vellas, 2020; Hsu et al., 2017; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016; Mielke et al., 2017; Shen et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Entende-se por biomarcadores periféricos sanguíneos, os biomarcadores disponíveis nas matrizes do soro, plasma, plaquetas e leucócitos, obtidos a partir do tecido periférico (Forat et al., 2016). Estes biomarcadores sanguíneos são considerados uma opção mais realista para a prática clínica, por serem obtidos e avaliados a partir de uma técnica de baixo custo, de fácil execução, permitindo o uso repetido quando necessário. Por outro lado, proporcionam menor desconforto ao paciente (Magalhães, 2017). Estes diferem dos biomarcadores centrais, os quais são extraídos das seguintes matrizes: Líquido Cefalorraquidiano (LCR), Imagens por Ressonância Magnética Estrutural (RM) e Tomografia por Emissão de Positrões (PET) (Torres et al., 2012).

O LCR é considerado o fluido ideal para o diagnóstico da demência, uma vez que se trata de um fluido com troca direta de moléculas com o tecido cerebral (Reiber & Peter, 2001). As Imagens por RM é uma técnica de imagem funcional com potencial para detetar anomalias cerebrais, as quais, auxiliam no diagnóstico diferencial das doenças neurodegenerativas. O PET produz imagens tridimensionais ou imagens funcionais, que detetam mudanças no fluxo sanguíneo usado para analisar a atividade metabólica dos neurónios (i.e., processos neurológicos químicos, tais como, os envolvidos nos neurotransmissores) e identificam áreas danificadas do cérebro; principalmente aquelas que usam menos oxigénio.

Relativamente às diferenças entre os biomarcadores periféricos e centrais destaca-se a capacidade dos biomarcadores centrais estabelecerem o diagnóstico demencial em diferentes tipologias, enquanto que os biomarcadores periféricos possuem algumas limitações na identificação da natureza das amostras, por estarem expostas a fatores físicos, bioquímicos e ambientais que podem degradar os componentes biológicos (Forat et al., 2016).

No domínio científico, existe um grande interesse na exploração de biomarcadores periféricos (e.g., no sangue), uma vez que os mesmos requerem procedimentos simples e de baixo risco para os pacientes. Estes biomarcadores periféricos não só permitirão uma diminuição dos custos relacionados com as análises, bem como, facilitarão o diagnóstico

precoce recorrendo a testes menos invasivos (Forlenza et al., 2010; García-Gutiérrez et al., 2020). Por outro lado, as amostras de sangue constituem, não só, uma medida de fácil acesso quando comparada com a do LCR, assim como o processo de recolha é menos invasivo (Kim et al., 2012).

Na literatura existem diferentes tipos de biomarcadores, baseados no sangue, para diagnosticar doenças neurodegenerativas, tais como: proteínas inflamatórias (Knott, Mohr, Mahoney, & Ilivitsky, 2000), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (Holmes et al., 2009; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016); interleucina 1 $\beta$  – IL- 1 $\beta$  (Galimberti, Schoonenboom, Scarpini, & Scheltens, 2003; Kleinschmidta et al., 2016); Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (Argilés, Busquets, Orpi, Serpe, & López-Soriano, 2011). IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10 (Libby, Ridker, & Maseri, 2002); peptídeos A $\beta$  1-40 e A $\beta$  1-42 (Chi et al., 2017; Cullen et al., 2021; Giudici et al., 2020; Hilal et al., 2018; Hsu et al., 2017; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016; Shen et al., 2020; Zhao et al., 2020); Fosfo-tau (p-tau) (Shen et al., 2020); pentraxina 3 (PTX3) (Castellano et al., 2010); endotelina-1 (ET-1) (Böhm & Pernow, 2007); receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) (Yan, Ramasamy, & Schmidt, 2009); adiponectina, a resistina e o inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1) (Kizer et al., 2011; Alessi & Juhan- Vague, 2006); apolipoproteína E (ApoE 4) (Farrer et al., 1997); Clusterina (Gupta et al., 2016); luz de neurofilamento (NfL) (Mattsson, Andreasson, Zetterberg, & Blennow, 2017; Mattsson, Cullen, Andreasson, Zetterberg, & Blennow, 2019) e a proteína quimioatraente de monócitos-1 (PQM-1) (Galimberti et al., 2003).

Um exemplo de biomarcadores periféricos, baseados em sangue, são as proteínas inflamatórias. Estas podem ser utilizadas para o diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA) dependendo da magnitude da morte neuronal e do declínio cognitivo ocorrido devido ao processo inflamatório (Knott, Mohr, Mahoney, & Ilivitsky, 2000). Sendo que concentrações aumentadas de fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) estão associadas ao aumento da mortalidade. Por exemplo, Holmes et al. (2009), Kim et al. (2011) e Kleinschmidta et al. (2016) sugerem que o aumento de TNF- $\alpha$  periférico pode ser um fator de risco para a DA, estando relacionado com a progressão da doença.

A produção sistémica de TNF- $\alpha$ , associada à inflamação aguda e crónica, parece estar associada com o declínio cognitivo em pacientes com DA leve e grave (Holmes et al., 2009). De facto, estudos (Chintamaneni & Bhaskar, 2012) sugerem que a DA apresenta manifestações sistémicas causadas por mudanças moleculares e biofísicas precoces na progressão da doença. Estudos recentes, apoiam a hipótese de que a disfunção precoce do cérebro, relacionadas com a DA, envolve vias de sinalização inflamatórias (Khan & Alkon,

2006). Em suma, o déficit cognitivo nestes pacientes parece aumentar em função das mudanças referentes a dois marcadores inflamatórios: 1) níveis plasmáticos reduzidos de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e 2) níveis aumentados de interleucina  $1\beta$  – IL-  $1\beta$  (Galimberti, Schoonenboom, Scarpini, & Scheltens, 2003; Kleinschmidta et al., 2016).

Especificamente, o TNF- $\alpha$  na DA é produzido pela microglia ativa, principalmente em resposta ao péptido A $\beta$ , e ao stress oxidativo. Tem, portanto, um efeito neuroprotetor contra a degeneração pelo A $\beta$  e o stress oxidativo no hipocampo. É consensual que os níveis de TNF- $\alpha$  e o seu recetor aumenta com a idade em indivíduos saudáveis. Contudo, nos pacientes com DA os seus níveis estão diminuídos, comparativamente com o grupo controlo (Lee et al., 2009; Galimberti et al., 2003; Mayeux et al., 2003).

O Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) é uma citocina solúvel dimerizada, sendo o único membro do tipo II da classe de interferões, responsáveis pela ativação de macrófago. O IFN- $\gamma$  é produzido pelo linfócito T citotóxicos ativos, macrófagos e células NK (do inglês *Natural Killer Cell*) ativadas, com atividade biológica sobreposta à do TNF- $\alpha$  (Argilés, Busquets, Orpi, Serpe, & López-Soriano, 2011).

Por sua vez, a IL- $1\beta$  é uma citocina de elevado poder imunomodulador que induz vários mediadores inflamatórios nos neurónios. A IL- $1\beta$  encontra-se em elevada concentração nos cérebros com DA. Em pacientes com DA e Declínio Cognitivo Leve (DCL) de todos os tipos, verifica-se um aumento significativo dos níveis de IL- $1\beta$  comparativamente com o grupo controlo, evidenciando maior probabilidade de progressão de DA (Forlenza et al., 2010). Assim, considera-se que um aumento do nível de soro IL- $1\beta$  é um marcador de fase da neurodegeneração cerebral permanente e contínuo entre o envelhecimento normal e DA.

Outros tipos de interleucinas também são considerados biomarcadores presentes no plasma sanguíneo, como IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10. Estas interleucinas, assim como a IL- $1\beta$  modulam a inflamação sistémica, que é um fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), aterosclerose (Libby, Ridker, & Maseri, 2002) e pode cruzar a barreira hematoencefálica para provocar respostas inflamatórias que causam neurodegeneração e, conseqüentemente, declínio cognitivo (Marsland et al., 2015). As IL-6, IL-2 e IL-10 têm sido associadas ao declínio cognitivo e às alterações na morfologia cerebral (Marsland et al., 2015).

Um estudo realizado com roedores demonstrou que o hipocampo expressa receptores de IL-2, sugerindo que IL-2 pode comprometer a memória e a aprendizagem. Além disso, foi verificado que a IL-2 pode alterar o desempenho cognitivo devido a interação com os terminais nervosos colinérgicos do septo-hipocampo no hipocampo (Petitto, Meola, & Huang, 2012).

Por outro lado, existem outros biomarcadores que podem ser medidos no plasma através de técnicas pouco invasivas e serem determinados em grandes amostras, dos quais podemos citar os peptídeos A $\beta$  1-40 e A $\beta$  1-42 (Chi et al., 2017; Cullen et al., 2021; Giudici et al., 2020; Hilal et al., 2018; Hsu et al., 2017; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016; Shen et al., 2020; Zhao et al., 2020). A DA é caracterizada pela presença das proteínas  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e Fosfo-tau (p-tau). Considera-se que os peptídios A $\beta$  potenciam a disseminação da patologia tau neocortical que, por sua vez, conduz à neurodegeneração e declínio cognitivo (Blennow, Leon, & Zetterberg, 2006).

A colheita/determinação da Proteína Tau fosforilada, o Fosfo-tau (p-tau) está atualmente sob avaliação para ser implementada na prática clínica (Shen et al., 2020). Verifica-se que os pacientes com DA têm elevados níveis de p-tau plasmático face aos controlos. A combinação da p-tau do plasma e do LCR pode melhorar a precisão do diagnóstico (Schindler et al., 2019).

A pentraxina 3 (PTX3) é um marcador de inflamação vascular, uma glicoproteína de fase aguda que exerce funções essenciais na imunidade inata, controlo da inflamação, deposição de matriz, na fertilidade feminina e já foi encontrado em lesões ateroscleróticas (Castellano et al., 2010). Yano et al. (2010) relataram que a PTX3 está associada a uma diminuição cognitiva, mas não a DA ou à deficiência cognitiva leve (Lee, Choi, & Suk, 2011).

A disfunção endotelial pode resultar em lesões vasculares, vasoconstrição, trombose e ruptura da placa, que podem contribuir para DCV (Hadi, Carr, & Al Suwaidi, 2005). Durante a disfunção endotelial, a endotelina-1 (ET-1), que é um potente vasoconstritor pró-inflamatório, pode estar muito aumentada (Böhm & Pernow, 2007). Estudos observaram que pacientes com DA possuem níveis mais elevados de ET-1, a nível cerebral, do que o grupo de controlo (Palmer, Barker, Kehoe, & Love, 2012). Foi sugerido que a disfunção endotelial pode levar à hipóxia e, conseqüentemente, diminuição irrigação sanguínea, contribuindo para placas amiloides e patologia neurofibrilar (Kelleher & Soiza, 2013).

Outras fontes de inflamação representam várias características da doença vascular e podem exercer efeitos na cognição, como o receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) que é um receptor para produtos de glicação não enzimática e de oxidação de proteínas e lipídios, que modula a doença vascular (Yan, Ramasamy, & Schmidt, 2009), sendo também responsável pela mediação do influxo de A $\beta$  em circulação no cérebro (Deane et al., 2003).

Existem a adiponectina, a resistina e o inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1) sendo marcadores inflamatórios que se encontram elevados em distúrbios metabólicos

como no caso da obesidade (Kizer et al., 2011; Alessi & Juhan-Vague, 2006). O PAI-1 é uma serina protease que converte o plasminogênio em plasmina e é altamente expresso na obesidade (Alessi & Juhan-Vague, 2006).

Já a apolipoproteína E (ApoE 4) é um biomarcador genético, que pode ser obtido através de amostras sanguíneas e na saliva. Este biomarcador encontra-se bem estabelecido, e está associado a um risco 3 e 15 vezes maior de desenvolver DA para heterozigotos e homozigotos portadores desse gene, respetivamente. As apolipoproteínas ajudam a formar partículas de lipoproteínas que ajudam no transporte de lipídios. A ApoE ajuda a transportar o colesterol para as células cerebrais (Farrer et al., 1997).

A Clusterina plasmática, também conhecida como apolipoproteína J, é uma proteína chaperona amplamente expressa no tecido cerebral. Este biomarcador plasmático também pode estar relacionado com diagnóstico de DA e atrofia cerebral regional (Gupta et al., 2016).

Outro biomarcador avaliado em testes de DA é a luz de neurofilamento (NfL). Estudos demonstram que a NfL plasmática está aumentada em pacientes com DA e está correlacionado com hipometabolismo cerebral, atrofia cerebral e declínio cognitivo (Mattsson, Andreasson, Zetterberg, & Blennow, 2017; Mattsson, Cullen, Andreasson, Zetterberg, & Blennow, 2019). NfL é uma proteína do citoesqueleto que é libertada de neurónios lesados em várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (Bridel et al., 2019; Skillback et al., 2014).

Por fim, cabe ainda referir a proteína quimioatraente de monócitos-1 (PQM-1), da qual existem evidências indicando que os níveis plasmáticos de PQM -1 podem servir como biomarcadores para monitorizar o processo inflamatório da DA (Galimberti et al., 2003). Acrescentando a estes, os linfócitos sanguíneos ganharam especial atenção na procura de biomarcadores periféricos. Estes podem ser isolados, facilmente, a partir de amostras de sangue e estudados diariamente, permitindo monitorizar o desenvolvimento de da doença. Isso é possível devido às propriedades receptoras e aos processos de transdução de linfócitos serem semelhantes aos observados no Sistema Nervoso Central (SNC) (Quan & Herkenham, 2002).

## **1.2 Perfil Neuropsicológico**

O perfil neuropsicológico na demência caracteriza-se pela presença de danos no funcionamento intelectual, integrando um declínio cognitivo acentuado e progressivo (e.g., memória, linguagem, atenção, funções executivas, o raciocínio, capacidade de reconhecimento facial, alterações dos estados de consciência, etc.). Estas alterações

proporcionam mudanças da personalidade e afetam o desempenho das atividades de vida diárias. As demências, têm uma elevada prevalência nas faixas etárias mais avançadas, pelo que são, sobretudo, um problema associado ao envelhecimento. Isto é, a função do cérebro vai-se deteriorando de uma forma gradual à medida que a idade avança (Kim et al., 2012).

A Avaliação Neuropsicológica (AN) do défice progressivo de memória e de, pelo menos, uma outra função cortical superior (e.g., linguagem, função executiva, praxia e função visual) auxilia no diagnóstico de demência (Gil & Bussue, 2009). Essa avaliação ajuda na diferenciação primária entre demência, comprometimento cognitivo leve, distúrbios psiquiátricos (e.g., depressão) e outras síndromes neuropsicológicas focais, tais como: amnésia, apraxia, agnosias, etc. (Hamdam, 2008).

A AN é composta por vários testes psicométricos, em geral, testes psicométricos e outros que induzem o examinado a perfazer tarefas que requerem uso de funções isoladas (Gil & Bussue, 2009) o que auxilia, também, no diagnóstico diferencial das queixas cognitivas e estimar as repercussões das mesmas, a nível da funcional.

Os testes neuropsicológicos baseiam-se na quantificação das alterações das funções cognitivas, mediante situações experimentais padronizadas, cujos comportamentos são avaliados por comparação estatística com outros sujeitos colocados em situação semelhante, permitindo, dessa forma, classificar os sujeitos tanto quantitativamente como tipologicamente (Hamdam, 2008; Gil & Bussue, 2009; García-Gutiérrez et al., 2020).

Segundo o médico alemão Alois Alzheimer, a Doença de Alzheimer é considerada uma demência que tem como primeiro sintoma o declínio da memória, principalmente para fatos recentes (memória episódica), levando o paciente a esquecer familiares e amigos, o que agrava a condição do idoso provocando outros comportamentos frequentes como confusão, agitação, medo, alterações de personalidade, distúrbios de conduta, agressividade e depressão (Alzheimer, Stelzmann, Schnitzlein, & Murtagh, 1995).

Segundo Moraes e Santos (2008), ocorre também a desorientação espacial, que leva a acidentes domésticos e de trânsito, além da perda de objetos e dinheiro, o que pode desencadear impaciência e desconfiança por parte de quem está ao seu redor. O agravamento dos sintomas se dá de forma progressiva, apesar de possíveis períodos de relativa estabilidade clínica.

A partir da evolução da condição clínica, há o aparecimento de alterações de linguagem, distúrbios de planeamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais. Portanto, a condição clínica da DA é caracterizada por alterações cognitivas e

comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até às fases mais avançadas da doença (Caramelli & Barbosa, 2002).

Nesse sentido, os instrumentos de triagem cognitiva e comportamental com recurso a testes neuropsicológicos específicos têm sido aplicados regularmente para quantificar o grau de declínio cognitivo em pacientes com demência, principalmente nos casos precoces, quando os distúrbios funcionais e comportamentais ainda estão ausentes.

### **1.3 Biomarcadores periféricos e Perfil Neuropsicológico**

Vários estudos (Holmes et al., 2009; Galimberti et al., 2003; Forlenza et al., 2010) sugerem que os défices cognitivos, na demência, aumentam em função das mudanças verificadas nos biomarcadores periféricos (e.g., marcadores inflamatórios).

A identificação de biomarcadores em associação com o perfil neuropsicológico, torna-se essencial para facilitar a deteção e intervenção precoce da degeneração cognitiva (García-Gutiérrez et al., 2020). Dessa forma pode-se aplicar terapias para atrasar o início e até mesmo prevenir a demência que requer elevado nível de cuidado e tratamento (Chi et al., 2017).

Nesse sentido, os biomarcadores associados às avaliações neuropsicológicas, podem ser utilizados para auxiliar, tanto o diagnóstico precoce das demências, como possibilita a monitorização da progressão da doença e desenvolvimento de intervenções precoces (García-Gutiérrez et al., 2020), melhorando dessa forma qualidade de vida do paciente.

Os estudos realizados para verificar a associação dos biomarcadores inflamatórios e o perfil neuropsicológico são contraditórios. Sharma et al. (2016) não encontraram evidências fortes de associações entre biomarcadores inflamatórios e as alterações no Mini Exame de Estado Mental (MEEM).

No entanto, há relatos que a inflamação pode estar relacionada com domínios específicos da cognição, que podem ser examinados superficialmente num exame global de cognição, como o MEEM (Chi et al., 2017). Por outro lado, Viswanathan, Rocca e Tzourio (2009) afirmam que componentes vasculares e neurodegenerativos contribuem para o desenvolvimento e/ou progressão da demência e os seus subtipos.

Assim sendo, torna-se necessário sistematizar os estudos científicos que avaliam objetivamente a relação entre os biomarcadores de sangue e o perfil neuropsicológico, de forma a permitir uma melhor compreensão da sua relação.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Este trabalho tem como objetivo geral avaliar e identificar a relação entre a viabilidade dos biomarcadores de sangue e o perfil neuropsicológico, de forma a permitir um diagnóstico precoce da demência.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Como objetivos específicos deste estudo, espera-se: 1) identificar biomarcadores que possibilitem a detecção precoce e também diferenciar a doença de Alzheimer de outros tipos de demência; 2) identificar biomarcadores eficientes na abordagem da progressão das doenças, além de possibilitarem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas; 3) verificar se biomarcadores sanguíneos poderão ser utilizados no diagnóstico diferencial entre a doença de Alzheimer e outros tipos de doenças neurodegenerativas, e por fim, 4) avaliar o perfil neuropsicológico na demência e verificar a sua relação com o uso de biomarcadores sanguíneos para um melhor prognóstico da doença.

### 3 MÉTODOS

Uma pesquisa da literatura foi realizada no PubMed, LILACS, EmBASE, CINAHL, World Wide Science e Google Scholar, privilegiando a procura de artigos mais recentes para estudos sobre a relação entre biomarcadores sanguíneos e o perfil neuropsicológico na demência.

As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: “*blood-based biomarkers*”, “*dementia*”, “*alzheimer*”, “*neuropsychological*”. Os termos de pesquisa foram aplicados em diferentes combinações.

Os critérios de inclusão envolveram trabalhos de investigação, casos clínicos e revisões bibliográficas, redigidos em português, ou inglês. Uma avaliação preliminar dos trabalhos foi realizada, para determinar se os artigos corresponderam ao objetivo do estudo, a fim de verificar a sua elegibilidade.

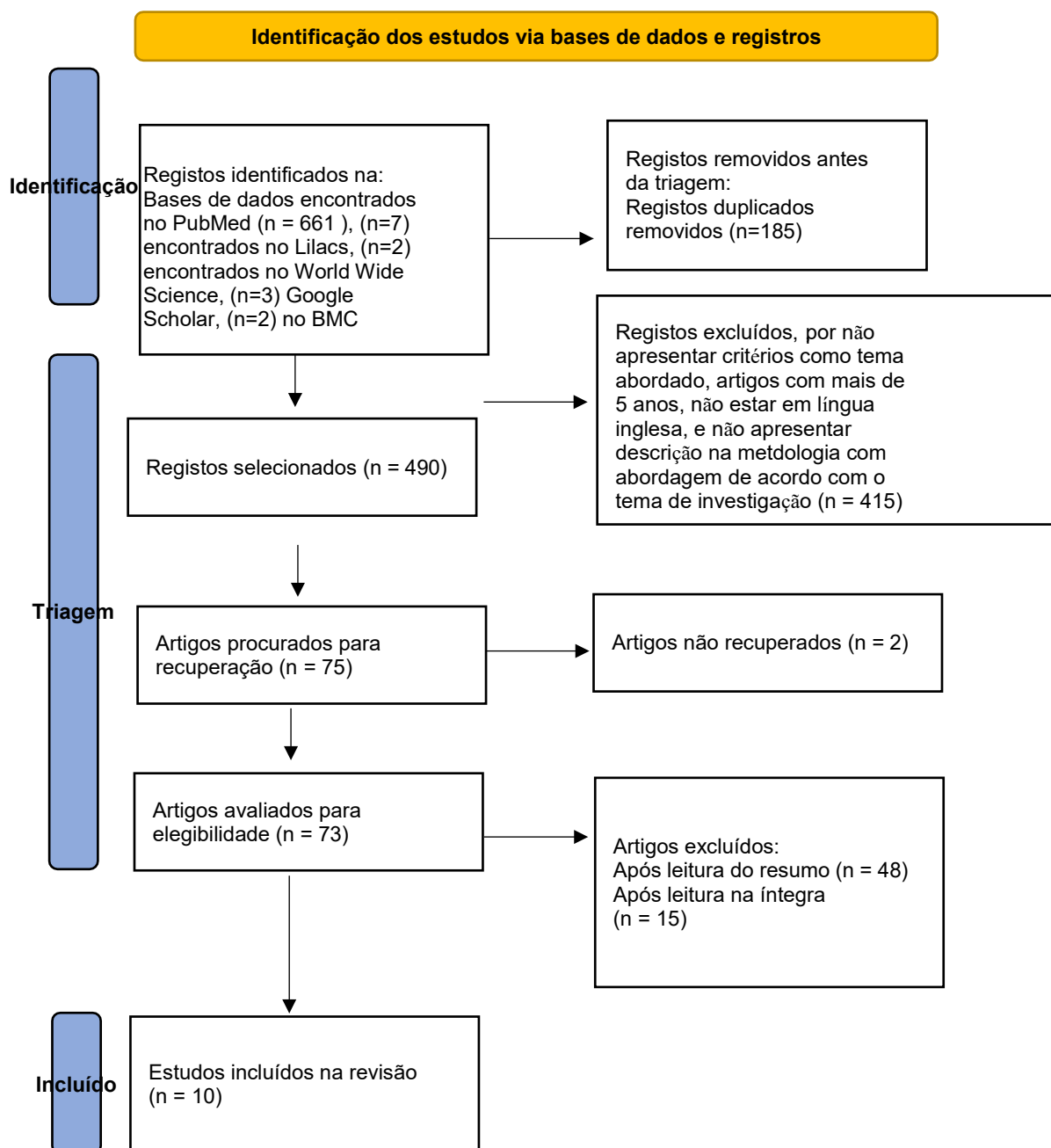
Os critérios de exclusão incluíram, artigos que não estavam disponíveis na íntegra, as dissertações e teses, artigos que se repetiram nas pesquisas à base de dados e artigos que não eram compatíveis com o tema abordado. Também foram excluídos artigos que não estavam nas línguas abordadas neste presente trabalho.

Todos os registos elegíveis foram lidos integralmente e dados disponíveis no texto foram extraídos considerando o autor, ano de publicação e tipo de biomarcadores utilizados, a fim de realizar o presente estudo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Triagem final

Após a análise de artigos duplicados, triagem e seleção dos documentos considerando a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão foram incluídos na presente revisão 10 artigos (Figura 1), publicados entre os anos de 2011 e 2021 (Tabela1). A maioria dos artigos (40%) foram publicados no ano de 2020.



**Figura 1** – Fluxograma Prisma de acordo com Page et al. (2021).

Tabela 1 - Dados dos artigos selecionados na revisão sistemática, Porto, Portugal, 2021.

N	Autores (ano)	Fonte pesquisa	Título	Revista
1	Chi et al. (2017)	Pubmed	Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults	Gerontology
2	Kim et al. (2011)	Embase	Identification of peripheral inflammatory markers between normal control and Alzheimer's disease	BMC Neurology
3	Cullen et al. (2021)	World Wide Science	Plasma biomarkers of Alzheimer's disease predict cognitive decline and could improve clinical trials in the cognitively unimpaired elderly	medRxiv
4	Cullen et al. (2020)	World Wide Science	Comparing progression biomarkers in clinical trials of early Alzheimer's disease	Annals of Clinical and Translational Neurology
5	Kleinschmidta et al. (2016)	Google Scholar	Characterizing Aging, Mild Cognitive Impairment, and Dementia with Blood-Based Biomarkers and Neuropsychology	Journal of Alzheimer's Disease
6	Hsu et al. (2017)	Google Scholar	Plasma biomarkers are associated with agitation and regional brain atrophy in Alzheimer's disease	Scientific Reports
7	Mielke et al. (2017)	Google Scholar	Association of Plasma Total Tau Level With Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging	JAMA Neurology
8	Shen et al. (2020)	Google Scholar	Plasma amyloid, tau, and neurodegeneration biomarker profiles predict Alzheimer's disease pathology and clinical progression in older adults without dementia	Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring
9	Giudici et al. (2020)	Pubmed	Assessment of Plasma Amyloid- $\beta$ 42/40 and Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Adults	JAMA Netw Open
10	Zhao et al. (2020)	BMC	Increased prediction value of biomarker combinations for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia	Translational Neurodegeneration

## 4.2 Caracterização da população

No que diz respeito à caracterização da população dos artigos, 90% deles utilizaram uma população idosa e, somente, o artigo de Kleinschmidta et al. (2016) incluiu indivíduos mais jovens na sua amostra, com idade acima de 18 anos (Tabela 2).

O número/tamanho amostral verificado nos artigos variou de 59 (Kim et al., 2011) a 1245 indivíduos (Cullen et al., 2020) e toda amostra do estudo foi composta por pessoas de ambosos sexos (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização da população utilizada nos estudos selecionados.

Artigo	Caracterização da amostra / população avaliada (n). Metodologia experimental.	Dados clínicos e demográficos da população	Idade dos participantes
1	Idosos sem demência e acompanhados por até 7 anos. (n = 1.159). Ensaio randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	- Hipertensão, diabetes, história de doença cardíaca, IMC, tabagismo, ingestão de álcool e ApoE ε4. - Raça/etnia, sexo, educação, localização.	acima de 75 anos
2	Idosos divididos em 3 grupos: com doença cognitiva leve, com Alzheimer e sem doença (n = 59). Estudo de coorte	- Doenças cardiovasculares, glóbulos brancos, IMC. - Etnia, sexo, idade e educação	acima de 75 anos
3	Idosos saudáveis ou em investigação, sem comprometimento cognitivo, avaliados por $4,8 \pm 1,7$ anos (n = 435). Ensaio clínico.	- APOE ε4. - Idade, sexo e educação.	72.58 (5.45)
4	Pacientes sem doença neurológica significativa além da DA. (n = 1245) <b>Grupo controle:</b> sem deficiência cognitiva (CDR=0) e Aβ-. <b>Grupo DA pré-clínica:</b> sem comprometimento cognitivo (CDR = 0) e Aβ+. <b>Grupo DA leve:</b> com deficiência cognitiva (CDR = 0,5 ou 1) e Aβ+. Ensaio clínico.	- Idade, sexo e educação.	55 a 90
5	Jovens adultos (18–30 anos), meia-idade (40–65 anos) e idosos (66–85 anos). (n total = 143) <b>3 grupos:</b> grupo controle, doença cognitiva leve e Alzheimer. Estudo transversal.	- Histórico de distúrbios neurológicos (AVC), excluindo AD, distúrbios psiquiátricos (depressão), gastrointestinal, renal, doenças hepáticas, endócrinas ou cardiovasculares, vícios, APOE ε4. - Idade, sexo e educação.	18 a 85
6	Idosos com doença de Alzheimer (n = 177), comprometimento cognitivo leve (n = 60) e controles (n = 108). Ensaio clínico.	- IMC, APOE ε4. - Idade, sexo e educação.	DA: 81,0±5,8 MCI: 73,9±8,3 Controlo: 74,6±7,7
7	Pacientes com comprometimento cognitivo leve (n = 123) e controles (n = 335). Estudo de coorte.	- Deficiências visuais ou auditivas, diabetes, hipertensão, fibrilação atrial, enfarte do miocárdio e uso de estatina, APOE ε4. - Idade, sexo, ocupação e educação	80,6 (5,6). 56 a 95 a
8	Idosos com doenças de Alzheimer (n = 183). Estudo transversal e longitudinal.	- APOE ε4, Imagem de ressonância magnética e genéticas. - Idade, sexo e educação	72,6 anos
9	Idosos com doença de Alzheimer (n = 483). Estudo de coorte multicêntrico randomizado controlado com placebo.	- Score da Escala de Depressão Geriátrica, APOE ε4 genótipo e grupos de intervenção MAPT, IMC. - Idade, sexo e educação	70 ou mais
10	Pacientes com doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve e controles (n = 255). Estudo clínico.	- Diabetes, AVC, distúrbios sistêmicos (malignidade e lúpus, infecção grave, vícios e transtornos psiquiátricos), função olfatória e APOE ε4, - Idade, sexo, educação	Controlo: 67.3 (4.7) MCI: 66.2 (4.3) DA: 67.7 (4.2)

ApoE ε4: apolipoproteína E Genótipo ε4; IMC: Índice de Massa Corporal; AVC: Acidente Vascular Cerebral; MAPT: Multidomain Alzheimer Preventive Trial; Aβ-: amiloide negativo; Aβ+: amiloide positivo.

#### 4.2.1 Dados de comorbidades da população

Em relação às comorbilidades apresentadas pelo grupo amostral dos artigos, os estudos de Chi et al. (2017) e Cullen et al. (2021) envolveram apenas indivíduos sem nenhum tipo de demência (Tabela 2).

Já os artigos de Kim et al. (2011), Kleinschmidta et al. (2016) e Hsu et al. (2017) envolveram 3 grupos amostrais compostos por: grupo 1 - indivíduos sem demência, grupo 2 - indivíduos com DA e grupo 3 – indivíduos com doença cognitiva leve. Cullen et al. (2020) e Mielke et al. (2017) utilizaram dois grupos: sem demência e com doença cognitiva leve. Shen et al. (2020) e Giudici et al. (2020) utilizaram nas suas amostras somente indivíduos com DA. Zhao et al. (2020) avaliaram pacientes com DA e com doença cognitiva leve. Portanto, 80% dos documentos avaliados utilizaram nas suas amostras indivíduos com doença cognitiva leve ou com DA (Tabela 2).

Embora os estudos de Chi et al. (2017) e Cullen et al. (2021) desenvolvessem o estudo com pessoas que não apresentavam inicialmente nenhum tipo de declínio cognitivo, é de ressaltar que em ambos os estudos foi realizado o acompanhamento de idosos com idade superior a 70 anos por um período mais longo, de forma a observar o aparecimento da demência com o passar dos anos. Chi et al. (2017) acompanharam o seu grupo amostral por um período de até 7 anos e Cullen et al. (2021) por um período de  $4,8 \pm 1,7$  anos (Tabela 2).

#### 4.2.2 Dados clínicos da população

Alguns estudos reuniram outros dados clínicos dos seus participantes que foram utilizados no processo de exclusão dos participantes do estudo, como a presença de hipertensão, diabetes (Chi et al., 2017; Mielke et al., 2017; Zhao et al., 2020), tabagismo, ingestão de álcool (Chi et al., 2017; Kleinschmidta et al., 2016), história de doença cardíaca (Chi et al., 2017; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016; Mielke et al., 2017), histórico de distúrbios neurológicos, psiquiátricos, ou gastrointestinal, renais, doenças hepáticas e endócrinas (Kleinschmidta et al., 2016), deficiências visuais ou auditivas, fibrilação atrial (Mielke et al., 2017; Zhao et al., 2020), história de acidente vascular cerebral agudo, distúrbios sistêmicos, tais como malignidade e lúpus que não foram curados, grave infecção, abuso de drogas ou estado de dependência e graves transtornos psiquiátricos que não foram curados, rinite crônica, infecções respiratórias, altas recentes e cirurgia de nariz (Zhao et al., 2020) (Tabela 2).

Além disso, os artigos também relatam outras características dos participantes como a avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), apontada por 40% dos artigos (Chi et al., 2017;

Hsu et al. 2017; Kim et al., 2011; Giudici et al., 2020) e do APOE $\epsilon$ 4 observada em 80% dos documentos (Chi et al., 2017; Cullen et al., 2021; Kleinschmidta et al., 2016; Hsu et al., 2017; Mielke et al., 2017; Shen et al., 2020; Giudici et al., 2020, Zhao et al., 2020).

#### 4.2.3 Dados demográficos da população

Dos dados demográficos, dos participantes, avaliados destacam-se: a raça, sexo, idade e educação, sendo apontados em todos os estudos encontrados (Tabela 2).

#### 4.2.4 Metodologia utilizada

A maioria dos estudos caracterizaram-se como ensaios clínicos, citado em 40% dos artigos (Cullen et al., 2021; Cullen et al., 2020; Hsu et al., 2017; Zhao et al., 2020). A utilização de um placebo como grupo controlo foi citado em 20% dos estudos (Chi et al., 2017; Giudici et al., 2020) (Tabela 2).

### 4.3 Tipo de biomarcadores utilizados nos estudos

Nos estudos selecionados foram apontados 21 tipos diferentes de biomarcadores avaliados, dos quais se destacaram: proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), citado em 70% dos artigos, seguido pela IL-10 (30%), luz de neurofilamento (NfL) (30%), fosfo-tau217 (P-tau217) (30%), IL-6 (20%), fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (20%) (Tabela 3).

Os restantes biomarcadores que foram citados apenas uma vez dentre os documentos avaliados estão: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, INF- $\gamma$ , pentraxina 3, autoanticorpos anti-A, status do alelo ApoE, endotelina-1, clusterina plasmática, adiponectina, resistina, inibidor de ativação de plasminogênio-1, receptor para produtos finais de glicação avançada, proteína quimioatraente de monócitos-1 (PQM -1).

Chi et al. (2017) foram os autores que avaliaram um maior número de biomarcadores inflamatórios (10) na pesquisa (Tabela 3).

Tabela 3 - Características das análises .

Artigo	Biomarcadore/Procedimentos de análises	Tipo de domínio cognitivo avaliado e método de avaliação
1	- PTX3, RAGE e ET-1: ELISA - IL-10, IL-2 e IL-6: Multiplex por Eletroquimioluminescência. - APS, Adiponectina, resistina e PAI-1: imunoensaio	- Declínio cognitivo geral (DGC): MEEM, a Classificação Clínica de Demência ou a subescala cognitiva, a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer. - Memória: California Verbal Learning Test - Linguagem: Wechsler Adult Intelligence modificado de 24 pontos; - Construção: Projeto de bloco revisado em escala para, - Velocidade psicomotora: Teste de nomenclatura para idioma, teste de trilha A (em segundos) - Função executiva: teste de cor / palavra Stroop (condição de interferência; número de cores nomeadas) para
2	- citocinas, amiloides plasmáticas, IL-8, IL-10, PQM -1 e TNF- $\alpha$ : ELISA	- Declínio geral Cognitivo: MEEM; Classificação Clínica de Demência.
3	- A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 plasmático: imunoensaio Elecsys. - 11 Plasma P-tau217: plataforma Meso-Scale Discovery - NfL: ensaio baseado em Simoa.	- Declínio geral Cognitivo: MEEM, CCPA
4	- pNfL: aparelho ultrasensível interno ligado a enzima ensaio imunoabsorvente na plataforma de matriz de molécula única	Classificação Clínica de Demência: Soma de Caixas (CDRSB), e o Alzheimer pré-clínico contagem composta (CCPA), - Declínio geral cognitivo: MEEM - Memória: Memória Lógica Retorno atrasado (dMemory), teste de trilha B (testes B), - Retardamento da Palavra: Escala de avaliação Subescala cognitiva (dADASc)
5	- Espécies amiloides- (A), autoanticorpos anti-A, status do alelo ApoE, IL-1, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ : ELISA	- DCG: MEEM - Memória: testada por meio da palavra aprendizagem de lista paradigma incluído na bateria de teste CERAD-Plus. - Memória lógica: subteste "História" da versão alemã revisada de a Escala de Memória Wechsler (WMS-R). - Memória figural: testado por meio de recall livre do complexo Rey Teste de figura (RCFT). - Atenção focada e funções executivas: Teste de trilha parte A (TMT-A) - habilidade visual-espacial: TMT-B. CERAD 1st recall, CERAD 3rd recall, CERAD delayed recall, WMS-R Story immediate recall WMS-R Story delayed recall, RCFT free recall, RCFT copy, semantic RWT, phonetic RWT, alternating RWT, TMT-A, TMT-B, TMT-B/A
6	$\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e clusterina plasmática, não relata a análise	DCG: MEEM Memória: Clinical Dementia Rating (CDR),
7	tau total: analisador Si moa HD-1 (Quanterix),	- Memória: Auditory Verbal Learning Test De layed Recall Trial; Wechsler Memory Scale – Revised Logical Memória II e Reprodução Visual II - linguagem: Bos ton Naming Test e Category Fluency - função executiva: Trail Making Test B e Wechsler Adult Intelligence Subteste de símbolo de dígito [WAIS-R] revisado em escala - Visuo espacial: subtestes WAIS-R Picture Completion e Block Design.
8	- amiloides plasmáticas (razão beta (A $\beta$ ) 1-42 / A $\beta$ 1-40): imunoprecipitação - p-tau181 e NfL foram ambos fornecidos pelo Laboratório de Neuroquímica Clínica da Universidade de Gotemburgo, Suécia	DCG: MEEM memória, funcionamento executivo e domínios de linguagem: ADAS-Cog Avaliação da Doença de Alzheimer, Escala-subescala cognitiva
9	- A $\beta$ 42 e A $\beta$ 40: imunoprecipitação	- DCG: MEEM Classificação clínica de demência, soma das caixas de CDR; e Alzheimer Disease Cooperative Study – Activities of Daily;
10	- A $\beta$ 1-42: ELISA	- DCG: MEEM - Memória: critérios da Mayo Clinic, Montreal Cognitive Avaliação (MoCA), - Aprendizagem Verbal Auditiva: Teste (AVLT), Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer subescala cognitiva (ADAS-cog)

APS: Componente amiloide p sérico

### 4.3.1 Metodologias aplicadas na colheita e análise de sangue

Apenas três artigos descrevem sobre a colheita de sangue sendo realizada após jejum noturno (Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016; Mielke et al., 2017). Isto porque alguns dados foram retirados de banco de dados. Em relação às análises realizadas, estas variaram de acordo com o biomarcador analisado (Tabela 3).

Assim, a análise através do ELISA foi um dos mais utilizados pelos autores para avaliar o PTX3, RAGE e ET-1 (Chi et al., 2017), IL-8, IL-10, PQM-1 e TNF-a (Kim et al., 2011), IL-1, IL-6, IL-10, INF- e TNF (Kleinschmidta et al., 2016), A $\beta$ 1-42 (Zhao et al., 2020). A outra metodologia mais utilizada na análise foi o imunoenensaio para analisar o PAI-1 (Chi et al., 2017), IL-8, IL-10, PQM-1 e TNF-a (Kim et al., 2011) e níveis plasmáticos de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 (Cullen et al., 2021; Giudici et al., 2020) (Tabela 3).

### 4.4 Domínio cognitivo avaliados nos estudos

Nos estudos da presente revisão, foram avaliados oito domínios cognitivos, dos quais os mais frequentes foram a memória (70%), a função executiva (50%) e a linguagem (30%). Todavia houve a avaliação de outros domínios em menor percentagem, como a atenção (20%), as habilidades visuais construtivas/visuo-espacial (20%), a construção (10%), a velocidade psicomotora (10%) e a orientação (10%) (Tabela 3).

Dois artigos não avaliaram nenhum domínio cognitivo específico, todavia utilizaram o Declínio Cognitivo Geral (DCG) (Cullen et al. 2021; Kim et al., 2011).

Chi et al. (2012) analisaram diferentes tipos de biomarcadores, incluindo: biomarcador de inflamação vascular (pentraxina 3 e amiloide P sérico), biomarcador de função endotelial (endotelina-1), biomarcador de função metabólica (adiponectina, resistina e inibidor de ativação de plasminogênio-1), biomarcador de stresse oxidativo (receptor para produtos finais de glicação avançada) e biomarcador de inflamação geral (interleucina-6, interleucina-2 e interleucina-10).

#### 4.4.1 Tipo de Avaliação Neuropsicológica utilizada

É importante estacar que todos os estudos avaliaram o DCG, em que 90% deles empregaram o Mine Exame de Estado Mental ou *Mini Mental*, sendo que somente Mielke et al. (2017) não utilizaram o *Mine Mental* (Tabela 3). Para as restantes avaliações cognitivas, vários testes foram utilizados (Tabela 3).

Além do MEEM, também se destacaram a utilização da Classificação Clínica da Demência (CCD) e o Composto Cognitivo Pré-clínico de Alzheimer (CCPA), ambos aplicados em 30% dos estudos (Tabela 3).

#### **4.5 Relação entre os biomarcadores periféricos e os marcadores neuropsicológicos**

##### **4.5.1 Tipo de análises apresentadas**

No que diz respeito ao tipo de análise que foi realizada para verificar a relação entre os biomarcadores periféricos e os marcadores neuropsicológicos, a correlação foi a mais aplicada nas análises, representando 60% dos estudos (Kleinschmidta et al. 2016; Hsu et al., 2017; Mielke et al., 2017; Shen et al., 2020; Giudici et al., 2020; Zhao et al., 2020), seguida pela análise de sensibilidade, utilizada em 20% dos artigos (Cullen et al., 2021; Cullen et al., 2020) e Equações de estimativas generalizadas (Chi et al., 2017). Kim et al. (2011) não especificaram o tipo de análise que foi realizada no seu estudo.

##### **4.5.2 Relação entre os biomarcadores periféricos e os marcadores neuropsicológicos**

Nos artigos avaliados, 80% deles apresentaram algum tipo de associação ou relação entre as variáveis cognitivas e os biomarcadores analisados. Somente as pesquisas de Cullen et al. (2020) e Hsu et al. (2017) não verificaram nenhum tipo de interação ou associação entre as variáveis cognitivas e os biomarcadores analisados.

As proteínas  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) foram associadas à memória (Kleinschmidta et al., 2016; Chi et al., 2017), à cognição e à função executiva (Chi et al., 2017), ao DCG (Cullen et al., 2021; Shen et al., 2020; Zhao et al., 2020). Giudici et al. (2020) verificaram que os níveis plásticos de  $A\beta_{42/40}$  mais baixos apresentaram um declínio acentuado no score cognitivo. Em contrapartida, Hsu et al. (2017) não verificaram nenhum tipo de associação dentre os níveis plasmáticos de  $A\beta_{1-40}$  e a relação  $A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$  e o DCG e a memória.

Nas avaliações da luz de neurofilamento (NfL) Cullen et al. (2021) verificaram na análise de sensibilidade o DCG associado ao aumento da NfL. No entanto, Cullen et al. (2020) não verificaram nenhuma associação entre os marcadores neurpsicológicos avaliados no estudo com o NfL.

Shen et al. (2020) observaram que pacientes com resultados de amiloides e cerebral, p-tau181 e nível de NfL plasmático positivo (A+ T+ N+) e com Comprometimento Cognitivo Leve, apresentaram diminuição da memória e domínio da linguagem.

Entre os estudos que avaliaram a P-tau, Mielke et al. (2017) verificaram associação desse biomarcador com a cognição global, memória, atenção e a capacidade visuoespacial. Shen et al. (2020) verificaram no grupo A + T + N + (A. amiloide cerebral, T. p-tau181, N. nível de NfL plasmático) deterioração cognitiva na memória e domínio da linguagem. Já Cullen et al. (2021) verificaram associação entre o P-tau217 plasmático e o DCG.

Chi et al. (2017) verificaram que o score-z de inflamação está associado com a memória e a velocidade psicomotora (Tabela 4). Os biomarcadores de inflamação vascular PTX3 e APS (Componente amiloide p sérico) foram associados à mudança na cognição. PTX3 foi associado com declínio na velocidade psicomotora e função executiva. O aumento da APS foi associado a uma mudança positiva na linguagem e na função executiva. A inflamação geral, medida pela IL-2, foi associada com memória e linguagem. ET-1, uma medida da disfunção endotelial, também foi associada ao declínio da linguagem e velocidade psicomotora. Nenhum dos biomarcadores foi associado a mudanças na pontuação do teste de construção.

Kim et al. (2011) observaram relação independente e negativa entre os níveis plasmáticos da IL-8 e estado funcional (MEEM) em pacientes com doença cognitiva leve e AD, de acordo com o estágio ou progressão da doença.

Kleinschmidta et al. (2016) verificaram que os níveis de IL-1, IL-6 e INF- $\gamma$ , IL-10 e TNF- $\alpha$  não apresentaram nenhuma correlação com a cognição.

Para os restantes biomarcadores não foram registradas nenhum tipo de associação com os marcadores neuropsicológicos avaliados nos estudos: fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016); autoanticorpos anti-A, IL-1 $\beta$ , status do alelo ApoE (Kleinschmidta et al., 2016); clusterina plasmática (Hsu et al., 2017); IL-10 (Chi et al., 2017; Kim et al., 2011; Kleinschmidta et al., 2016); RAGE, IL-6, adiponectina, resistina e PAI-1 (Chi et al., 2017) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (PQM-1) (Kim et al., 2011).

Tabela 4 - Tipo de relação encontrada entre os aspectos cognitivos e os biomarcadores avaliados.

<b>Autores (ano)</b>	<b>Tipo de relação encontrada entre os aspectos cognitivos e os biomarcadores avaliados</b>
Chi et al. (2017)	Associação. O score-z de inflamação está associado com a memória e a velocidade psicomotora. Pentraxina 3, soro amiloide P, endotelina-1 e interleucina-2 foram associados com mudança em pelo menos um domínio cognitivo.
Kim et al. (2011)	Relação independente e negativa entre os níveis plasmáticos da IL-8 e estado funcional (MEEM) em pacientes com doença cognitiva leve e AD, de acordo com estágio ou progressão da doença.
Cullen et al. (2021)	Relação do MEEM e CCPA com o NfL plasmático, A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 plasmático e o P-tau217 plasmático.
Cullen et al. (2020)	Não teve relação. No DA pré-clínico, não houve diferença significativa entre pNfL e medidas cognitivas, pois o CDRSB exigiu 1104 participantes e o modelo CCPA não convergiu devido a ter tal alta variabilidade, enquanto o pNfL exigia 651 participantes, composição temporal necessária 182 participantes. Em DA leve, também não houve diferença significativa entre pNfL e medidas cognitivas, já que o CDRSB agora exigia 314 participantes e o CCPA exigia 385 participantes, enquanto o pNfL exigia 429 participantes
Kleinschmidta et al. (2016)	Relação. A $\beta$ 1-42 para A $\beta$ 1-40 mostra uma correlação clara com os scores de memória.
Hsu et al. (2017)	DA: Os níveis plasmáticos de A $\beta$ 1-40 e clusterina não foram associados ao score MEEM ou ao teste de memória de 12 itens com evocação retardada. A relação A $\beta$ 1-42 / A $\beta$ 1-40 não foi associada com o score MEEM. MCI: A relação A $\beta$ 1-42 / A $\beta$ 1-40 não foi associada com o score MEEM.
Mielke et al. (2017)	Os níveis mais elevados de tau total no plasma, examinados como uma variável contínua, foram associados a declínios significativos (P <0,05) na cognição global, memória, atenção capacidade visuoespacial
Shen et al. (2020)	O declínio da cognição foi observado no grupo A + T + N +. Em comparação com A – T – N–, pacientes com CCL com A + T + N + tiveram piora cognitiva na memória e domínio da linguagem. (A) amiloide cerebral, (T) p-tau181 (N) nível de NfL plasmático.
Giudici et al. (2020)	Os participantes do grupo A $\beta$ + apresentaram um declínio mais pronunciado na pontuação cognitiva composta; O MEEM diminuiu apenas entre o grupo A $\beta$ +. Ambos os grupos (A $\beta$ + e A $\beta$ –) apresentaram significância dentro do grupo no declínio na pontuação cognitiva composta e pontuação ADCS-ADL ao longo do tempo, mas não houve diferença entre os grupos. A soma das caixas de CDR só piorou entre o grupo A $\beta$ +, sem diferença média significativa ajustada entre os grupos. A $\beta$ 42 / 40 plasmático foi positivamente associado à pontuação cognitiva composta durante o acompanhamento, indicando que os participantes com A $\beta$ 42 / 40 plasmática mais baixa tiveram mais declínio pronunciado no score cognitivo composto ao longo do tempo
Zhao et al. (2020)	Correlações negativas significativas foram encontradas entre as pontuações MEEM / MoCA e os níveis de A $\beta$ 1-42

CCL. Comprometimento Cognitivo leve

## 5. DISCUSÃO

Na presente revisão, foram verificadas relações entre os biomarcadores de sangue e o perfil neuropsicológico (ver: Chi et al., 2017, Cullen et al., 2021). Estes dados sugerem a possibilidade da utilização destes biomarcadores para diagnóstico precoce da demência. Nos estudos de Chi et al. (2017) e de Cullen et al. (2021), adotando abordagens longitudinais, os participantes, sem diagnóstico de demência, foram acompanhados por um longo período de tempo, evidenciando no decorrer dos anos, uma relação entre biomarcadores e o declínio cognitivo. Aqui, os biomarcadores plasmáticos e perfis neuropsicológicos que possibilitam a detecção precoce de demências foram: biomarcadores plasmáticos amiloides, tau patologia, NfL, PTX3, IL-2 e IL-8 associados a avaliação do DCG, memória e a linguagem na doença de Alzheimer

Ainda, na presente revisão, mediante a avaliação dos estudos selecionados, não foi possível diferenciar a doença de Alzheimer de outros tipos de demência em função da análise relacional entre biomarcadores e perfil neuropsicológico.

Ao nível da avaliação do perfil neuropsicológico, o MEEM foi a prática mais utilizada na avaliação do DCG. Embora, o MEEM seja uma metodologia amplamente aplicada para se verificar o estado cognitivo do paciente (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), é uma medida insensível e inadequada para detetar, com precisão, os primeiros sinais de declínio cognitivo (e.g., Kleinschmidta et al., 2016). Com a realização deste estudo verificou-se que o método de avaliação CCPA é melhor em relação ao MEEM para verificar associações com o DCG e as A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40, por exemplo. Os marcadores neuropsicológicos mais estudados nos artigos selecionados foram a memória, a função executiva e a linguagem.

### 5.1 Relação entre biomarcadores periféricos e marcadores neuropsicológicos

As proteínas  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) foram associadas à memória (Kleinschmidta et al., 2016; Chi et al., 2017), à cognição e à função executiva (Chi et al., 2017), ao DCG (Cullen et al., 2021; Shen et al., 2020; Zhao et al., 2020). Giudici et al. (2020) verificaram que população com A $\beta$ 42/40 plasmático mais baixo tiveram um declínio acentuado no score cognitivo ao longo do tempo.

Na pesquisa realizada por Chi et al. (2017) há evidências que associam a inflamação ao declínio cognitivo em pessoas sem demência, sugerindo que a velocidade psicomotora e a memória são os dois domínios cognitivos fortemente associados a maior inflamação combinada de várias fontes. Biomarcadores inflamatórios individuais, incluindo PTX3, ET-1 e IL-2, e níveis mais baixos de APS, também foram associados ao declínio da função

cognitiva, sugerindo que a inflamação vascular, inflamação sistêmica e disfunção endotelial podem estar associadas ao declínio cognitivo. Essa associação pode ser devida a fatores como: a interrupção na potenciação de longo prazo (LTP) pela inflamação e neurogênese reduzida no hipocampo, uma estrutura necessária para memória e aprendizagem (Kohman & Rhodes, 2013).

Chi et al. (2017) verificaram que o score-z de inflamação está associado com a memória e a velocidade psicomotora. Neste estudo, um único score-z de inflamação composto foi criado usando todos os 10 biomarcadores pela soma scores-z individuais na direção apropriada (todos foram positivos, exceto para a APS e IL-10, sendo negativos). O Score-Z, é o quanto uma medida se afasta da média em termos de Desvios Padrão. Quando o score Z é positivo isto indica que o dado está acima da média e quando o mesmo é negativo significa que o dado está abaixo da média.

Além disso, Chi et al. (2017) avaliaram idosos sem demência por um período de 7 anos, por isso, os resultados obtidos fornecem evidências que relacionam a inflamação ao declínio cognitivo em pessoas sem demência. Somado a isto, o estudo sugere que a velocidade psicomotora e memória são os dois domínios cognitivos mais fortemente associados ao score-Z de inflamação. Kohman e Rhodes (2013) relatam que a inflamação foi associada à interrupção na potenciação de longo prazo e a neurogênese reduzida no hipocampo, uma estrutura necessária para memória e aprendizagem, o que pode explicar a ação da inflamação na memória.

Os biomarcadores inflamatórios incluindo PTX3, ET-1 e IL-2 e níveis mais baixos do APS também foram associados ao declínio cognitivo da função, fornecendo evidências que a inflamação vascular, inflamação sistêmica e disfunção endotelial podem estar associadas ao declínio cognitivo (Chi et al., 2017). A associação positiva da APS com a linguagem e função executiva, sugere que este biomarcador pode ter um efeito protetor (Chi et al., 2017). Além disso, a APS está presente em todos os depósitos amiloides. A sua atuação tem sido estudada na prevenção da proteólise das fibrilas A $\beta$ , permitindo assim que as placas amiloides persistam (Tennent, Lovat, & Pepys, 1995).

Chi et al. (2017) também verificaram que a ET-1 periférica mais alta encontrava-se associada a menor velocidade psicomotora e processamento de linguagem, fornecendo assim evidências de que a disfunção endotelial pode assumir um papel importante no comprometimento cognitivo ou na sua progressão. Outros estudos corroboram com estes resultados, dos quais encontraram níveis mais elevados de ET-1 nos cérebros de população com DA em comparação com controles (Palmer et al., 2012). Kelleher e Soiza (2013) sugerem

que a disfunção endotelial pode levar à hipóxia e, conseqüentemente, ao suprimento sanguíneo inadequado, contribuindo para placas amiloides e patologia neurofibrilar.

A IL-2, enquanto marcador de inflamação sistêmica, foi associada ao declínio da memória e da linguagem (Chi et al., 2017). Um estudo prévio utilizando roedores, verificou-se que o hipocampo expressa receptores de IL-2 e modifica a potenciação a longo prazo e desempenho cognitivo pela interação com os terminais nervosos colinérgicos do septo-hipocampo no hipocampo, sugerindo que IL-2 pode interferir negativamente com a memória e a aprendizagem (Petitto, Meola, & Huang, 2012).

Cullen et al. (2020) apontaram no seu estudo que a cognição e o pNFL (luz de neurofilamentos no plasma) tinham propriedades que os tornavam mais adequados como medidas em ensaios clínicos de DA precoce, independentemente do estado cognitivo.

O estudo de Shen et al. (2020) forneceram evidências de que os perfis de biomarcadores plasmáticos de amiloides, tau patologia e neurodegeneração envolvendo o declínio da memória e da linguagem poderiam prever a patologia da DA. Demonstra ainda a capacidade preditiva desses perfis na progressão clínica, apoiando o uso potencial de biomarcadores plasmáticos em ensaios clínicos.

Foi verificada associação da p-tau com marcadores neuropsicológicos em dois estudos (Cullen et al., 2021; Shen et al., 2020). Todavia, os estudos utilizaram diferentes tipos; Shen et al. (2020) avaliaram a p-tau181 e Cullen et al. (2021) a p-tau217, sendo este último um biomarcador relativamente novo (Cullen et al., 2021). Scheltens et al. (2016) relatam que o acúmulo de emaranhados neurofibrilares intraneuronais contendo filamentos helicoidais emparelhados da proteína tau associada a microtúbulos é uma das características neuropatológicas da doença de Alzheimer (DA).

Durante os últimos anos, a p-tau181 do Líquido Cefalorraquidiano juntamente com tau total (t-tau) e amiloide- $\beta$  42 (A $\beta$ 42) foram extensivamente validados como biomarcadores de DA e são amplamente utilizados como critérios de diagnóstico em estudos para seleção de pacientes em ensaios clínicos (Molinuevo et al., 2018) e são capazes de prever o declínio cognitivo em estágios pré-clínicos e prodrômicos de doença (Vos et al., 2013). Um estudo recente avaliou a utilização da p-tau217 e da p-tau181 no diagnóstico da DA, observou-se que p-tau217 pode ser mais útil do que p-tau181 nestas investigações (Janelidze et al., 2020).

Outro biomarcador que foi relacionado ao DCG é a IL-8, uma quimiocina produzida pelo macrófago em resposta aos mediadores pró-inflamatórios, como amiloide, que pode ser importante para o recrutamento da microglia ativada em locais do cérebro danificados por DA

(Lee et al., 2009). Os níveis de IL-8 geralmente são significativamente aumentados no líquido cefalorraquidiano na DA em comparação com os controles (Zhang et al., 2008).

Shen et al. (2020) observaram que pacientes com resultados de amiloide cerebral, p-tau181 e nível de NfL plasmático positivo (A+ T+ N+) e caracterizados com Comprometimento Cognitivo Leve, apresentaram resultados inferiores ao nível da memória e do domínio da linguagem. Contudo, os autores relatam que o estudo foi marcado por limitações como a falta de dados de acompanhamento de marcadores de plasma e, também, o tamanho amostral relativamente pequeno, que reduziu o poder dos testes. Além disso, a população do estudo era predominantemente branca, o que limitava a generalização a outros grupos raciais / étnicos. Por outro lado, como o NfL plasmático está associado à idade, os indivíduos no limite inferior da idade, deste coorte, possivelmente foram subclassificados como N+ e aqueles no limite superior categorizado como N+.

## **5.2 Biomarcadores periféricos e marcadores neuropsicológicos que não apresentaram relação**

Somente as pesquisas de Cullen et al. (2020) e Hsu et al. (2017) não verificaram nenhum tipo de interação entre variáveis cognitivas e os biomarcadores analisados. Já outros autores como Kleinschmidta et al. (2016) verificaram que os níveis de IL-1, IL-6 e INF- $\gamma$ , IL-10 e TNF-  $\alpha$  não apresentaram nenhuma correlação com a cognição e Cullen et al. (2020) não verificaram nenhuma associação entre os marcadores neuropsicológicos avaliados e a luz de neurofilamento (NfL).

O estudo de Cullen et al. (2020) tinha como principal objetivo investigar o poder estatístico dos biomarcadores presentes no plasma, imagem e cognição como medidas de resultados de ensaios clínicos da doença de Alzheimer (DA); ou seja, estes autores queriam verificar se tinha relação entre os fatores de cognição e biomarcadores, e, além disso, averiguar se o número da amostra era suficiente para encontrar algum resultado no modelo estatístico aplicado (modelagem de efeitos mistos longitudinais). Assim, para todas as variáveis estudadas, Cullen et al. (2020) não encontram associação significativa, devido ao baixo número amostral, sendo necessário um número maior de participantes para as análises.

Já no estudo de Hsu et al. (2017) os autores afirmam que de acordo com o cálculo do poder estatístico, que o número amostral (n=170) era suficiente para validar os resultados da falta de associação entre as variáveis cognição e biomarcadores. Os autores afirmam que em avaliações dos níveis plasmáticos de A $\beta$  e cognição, os resultados são divergentes entre as

pesquisas. Por exemplo, na literatura há relatos da ocorrência do aumento de A $\beta$ 1-40 plasmático ou dos níveis de A $\beta$ 1-42 (Mayeux et al., 2003; Mehta et al., 2000) em pacientes com DA; enquanto outros estudos não mostraram nenhuma diferença ou até mesmo diminuições no nível de A $\beta$ 1-42 (Huang et al., 2013; Lui et al., 2010).

De acordo com Henriksen et al. (2014) esta divergência nos resultados pode ser devida ao uso de diferentes técnicas de ensaio. Kleinschmidt et al. (2016) verificaram associação significativa entre os níveis plasmáticos de A $\beta$  e a razão A $\beta$ 1-42 / A $\beta$ 1-40 com MEEM e scores de memória. No entanto, outros estudos não encontraram associação entre níveis plasmáticos de A $\beta$  e scores MMSE, sugerindo que a idade, e não o diagnóstico de DA é o principal preditor desses níveis (Fukumoto et al., 2003; Hsu et al., 2017).

Além disso, Cullen et al. (2021) relatam que para a avaliação de A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 plasmático é observado um efeito mais forte quando utilizado o CCPA, do que o MEEM na verificação do DCG. Isto justifica-se, pois, o CCPA foi criado especificamente para detetar as mudanças iniciais relacionadas com a DA em indivíduos sem demência (Donohue et al., 2014) e foi mostrado ter maior sensibilidade na identificação do declínio cognitivo relacionado com o A $\beta$  (Lim et al., 2016). No entanto, o MEEM é uma medida global de cognição originalmente criada para diferenciar pacientes com demência de pacientes com síndromes psiquiátricas (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). O método utilizado para mensurar a cognição pode influenciar na seleção da escala cognitiva e quais dos biomarcadores plasmáticos são os mais relevantes. Portanto, cabe frisar a importância do emprego do CCPA na metodologia em estudos envolvendo a avaliação de A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 plasmático.

Não foi verificada associação entre a adiponectina, resistina e o PAI-1 e os marcadores neuropsicológicos avaliados no estudo de Chi et al. (2017). A adiponectina e a resistina são marcadores inflamatórios elevados em distúrbios metabólicos como a obesidade (Gustafson, 2010; Kizer et al., 2011). O inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1) é uma serina protease que converte o plasminogénio em plasmina e encontra-se em maior quantidade em casos de obesidade (Alessi & Juhan-Vague, 2006); sendo assim, é muito importante avaliar o IMC em estudos que envolvam biomarcadores inflamatórios.

Kleinschmidta et al. (2016) verificaram que os níveis de IL-1, IL-6 e INF- $\gamma$ , IL-10 e TNF-  $\alpha$  não apresentaram nenhuma correlação com a cognição. Todavia, os autores reconhecem que o tamanho amostral do estudo era reduzido ( $n = 143$ ), tendo em conta que foram utilizados jovens adultos (18–30 anos), meia-idade (40–65 anos) e idosos (66–85 anos). Além disso, os participantes foram divididos em 3 grupos: grupo controlo, doença cognitiva leve e Alzheimer. Esta metodologia pode ter gerado falsos resultados, uma vez que existe uma

amplitude grande de idades, e alguns fatores analisados podem estar relacionados com a idade, de acordo com o afirmado pelos autores.

Em avaliações da luz de neurofilamento (NfL) os resultados foram divergentes, em que Cullen et al. (2021) verificaram associação do DCG e o aumento da NfL; já Cullen et al. (2020) não verificaram nenhuma associação entre os marcadores neuropsicológicos avaliados. De acordo com Cullen et al. (2020) não houve diferença estatisticamente significativa entre pNfL e os marcadores neuropsicológicos avaliados por causa do tamanho amostral ser inferior ao exigido pelo modelo estatístico que foi aplicado para conversão dos dados.

### **5.3 Limitações do presente estudo**

Embora, os biomarcadores plasmáticos amiloides, tau patologia, NfL, PTX3, IL-2 e IL-8 associados a avaliação do DCG, memória e a linguagem podem predizer a doença de Alzheimer, verificam-se divergências entre os resultados, sendo necessário novos estudos que apliquem metodologias confiáveis para obtenção de resultados mais concretos. Sendo assim, as evidências das associações entre biomarcadores e marcadores neuropsicológicos não são ainda eficientes e constituem limitações para constituir uma nova estratégia terapêutica ou de serem utilizadas no diagnóstico precoce da demência. Porém, cabe ressaltar que todos os resultados obtidos através de pesquisas são promissores para serem aplicados em futuras pesquisas. Mais ainda, o presente estudo apresenta limitações, principalmente, ao nível da interpretação da relação entre biomarcadores neuropsicológicos e biomarcadores. Na análise dos diferentes estudos observou-se que o tamanho amostral, a idade e a raça podem interferir nos resultados, não permitindo a generalização dos resultados. Por outro lado, e de acordo com o salientado por vários autores, a heterogeneidade da amostra constitui um dos principais problemas para a possibilidade de generalizar os resultados.

Adicionalmente, são várias as questões que emergem sobre a fiabilidade da associação/causa relacional entre os biomarcadores e o perfil neuropsicológico na demência. Por exemplo, qual a importância do ambiente; qual a influência da experiência do passado cognitivo, as condicionantes e comportamentos vividos; qual a influência da nutrição no stress oxidativo versus antioxidantes, bem como o impacto dos fatores psicossociais ou relações interpessoais, dentre outros.

Assim, para alguns estudos, os próprios autores identificam limitações no tamanho amostral, somado a isso, alguns estudos utilizam resultados de amostras que foram fornecidas por centros especializados na identificação da doença. Portanto, não houve controlo por parte

dos autores em relação à homogeneidade das amostras nem tão pouco em relação aos dados dos pacientes. Assim, conforme citado acima, novos estudos devem ser direcionados para este tema, todavia cabe ressaltar a importância da homogeneidade no caso de ensaios clínicos para dar fiabilidade aos resultados obtidos.

Os estudos apresentavam elevado grau de heterogeneidade da população, tanto ao nível da idade, quanto da existência ou ausência de patologia. Em alguns casos, os estudos não apresentavam a história clínica dos participantes, o que dificulta a fiabilidade da interpretação da relação entre biomarcadores e fatores neuropsicológicos. Somado a isso, ainda foram empregadas diferentes metodologias de análise, o que pode ter contribuído com as divergências.

Outro fator a ser citado é a falta de dados referentes ao estilo de vida e características pré-morbidas dos participantes das pesquisas. Os diferentes autores não tiveram acesso a estas informações durante a pesquisa, principalmente porque em alguns estudos, não foi possível o contacto direto com os participantes, e os pesquisadores apenas recorreram a informações coletadas por terceiros. Todavia, estes dados são relevantes, pois podem influenciar tanto os biomarcadores quanto os marcadores neuropsicológicos.

Sendo assim, a história clínica dos pacientes são fatores importantes a serem considerados, tendo em conta que diferentes fatores podem atuar em condições clínicas dos pacientes, o que pode ter contribuído para a controvérsia entre os resultados obtidos, sendo que algumas investigações também não identificam relações estatisticamente significativas.

## 6 CONCLUSÕES

Com base nos principais resultados encontrados, o diagnóstico precoce, para monitorização da doença de Alzheimer pode ser realizado mediante a combinação do método de avaliação dos biomarcadores plasmáticos amiloides, tau patologia, NfL, PTX3, IL-2 e IL-8 associados a avaliação do DCG, memória e a linguagem.

Todavia, devido às limitações encontradas nos estudos que foram analisados, estes resultados podem servir de ponto de partida para futuras pesquisas que podem realizar a combinação indicada para comprovar a eficácia das combinações de exames de biomarcadores plasmáticos e marcadores neuropsicológicos. Assim, pode-se identificar meios mais económicos para o diagnóstico precoce e monitorização de progressão da doença.

## REFERÊNCIAS

- Alessi, M. C., & Juhan-Vague, I. (2006). PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *26*, 2200–2207.
- Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimers 1907 paper, *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. *Clinica Anatomia*, *8*(6), 429-431.
- Argilés, J. M., Busquets, S., Orpi, M., Serpe, R., & López-Soriano, F. J. (2011). Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Sarcopenia–Age-Related Muscle Wasting and Weakness*, 9-35.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, *368*(9533), 387-403.
- Böhm, F., & Pernow, J. (2007). The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, *76*, 8–18.
- Bridel, C., Van Wieringen, W. N., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Teunissen, C. E., Alvarez-Cermeño, J. C., ... & NFL Group. (2019). Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*, *76*(9), 1035-1048.
- Caramelli, P., & Barbosa, M. T. (2002). Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *24*(supl.1), 7-10.
- Castellano, G., Di Vittorio, A., Dalfino, G., Loverre, A., Marrone, D., Simone, S., ... & Grandaliano, G. (2010). Pentraxin 3 and complement cascade activation in the failure of arteriovenous fistula. *Atherosclerosis*, *209*(1), 241-247.
- Chi, G. C., Fitzpatrick, A. L., Sharma, M., Jenny, N. S., Lopez, O. L., & DeKosky, S. T. (2017). Inflammatory biomarkers predict domain-specific cognitive decline in older adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, *72*(6), 796-803.

- Chintamaneni, M., & Bhaskar, M. (2012). Biomarkers in Alzheimer's disease: a review. *International Scholarly Research Notices*, 2012, 1-7.
- Citron, M. (2004). Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 677-685.
- Cullen, N. C., Leuzy, A., Janelidze, S., Palmqvist, S., Svenningsson, A., Stomrud, E., ... & Hansson, O. (2021). Plasma biomarkers of Alzheimer's disease predict cognitive decline and could improve clinical trials in the cognitively unimpaired elderly. *medRxiv*, 1-30.
- Cullen, N. C., Zetterberg, H., Insel, P. S., Olsson, B., Andreasson, U., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ... & Mattsson-Carlgen, N. (2020). Comparing progression biomarkers in clinical trials of early Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(9), 1661-1673.
- Deane, R., Du Yan, S., Subramanian, R. K., LaRue, B., Jovanovic, S., Hogg, E., ... & Zlokovic, B. (2003). RAGE mediates amyloid- $\beta$  peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nature Medicine*, 9(7), 907-913.
- Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., ... & Aisen, P. S. (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurology*, 71(8), 961-970.
- Eschweiler, G. W., Leyhe, T., & Kloppel, S. H. M. (2010) New developments in the diagnosis of dementia. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107, 677-683.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., ..., van Duijn, C. M. (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278, 1349-1356.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Forat, S., Huettel, B., Reinhardt, R., Fimmers, R., Haidl, G., Denschlag, D., & Olek, K. (2016). Methylation markers for the identification of body fluids and tissues from forensic trace evidence. *PloS one*, *11*(2), e0147973.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Talib, L. L., Radanovic, M., Yassuda, M. S., Ojopi, E. B., & Gattaz, W. F. (2010). Preditores clínicos e biológicos da evolução para doença de Alzheimer em pacientes com comprometimento cognitivo leve amnésico. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *32*(3), 216-222.
- Fukumoto, H., Tennis, M., Locascio, J. J., Hyman, B. T., Growdon, J. H., & Irizarry, M. C. (2003). Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid  $\beta$ -protein levels. *Archives of Neurology*, *60*(7), 958-964.
- Galimberti, D., Schoonenboom, N., Scarpini, E., & Scheltens, P. (2003). Dutch-Italian Alzheimer Research Group. Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Annals of Neurology*, *53*(4), 547-548.
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Sala, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (2020). Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 432.
- Gil, G., & Busse, A. L. (2009). Avaliação neuropsicológica e o diagnóstico de demência, comprometimento cognitivo leve e queixa de memória relacionada à idade. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, 44-50.
- Giudici, K. V., de Souto Barreto, P., Guyonnet, S., Li, Y., Bateman, R. J., & Vellas, B. (2020). Assessment of plasma amyloid- $\beta$ 42/40 and cognitive decline among community-dwelling older adults. *JAMA network open*, *3*(12), e2028634-e2028634.

- Gold, C. A., & Budson, A. E. (2008). Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(12), 1879-1891.
- Gupta, V. B., Doecke, J. D., Hone, E., Pedrini, S., Laws, S. M., Thambisetty, M., ... & AIBL Research Group. (2016). Plasma apolipoprotein J as a potential biomarker for Alzheimer's disease: Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 3(1), 18-26.
- Gustafson, D. R. (2010). Adiposity hormones and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 299, 30-34.
- Hadi, H. A., Carr, C. S., & Al Suwaidi, J. (2005). Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*, 1, 183-198.
- Hamdan, A. C. (2008). Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. *Psicologia Argumento*, 26(54), 183-192.
- Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A., ... & Group, B. B. B. I. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 115-131.
- Hilal, S., Wolters, F. J., Verbeek, M. M., Vanderstichele, H., Ikram, M. K., Stoops, E., ... & Vernooij, M. W. (2018). Plasma amyloid- $\beta$  levels, cerebral atrophy and risk of dementia: a population-based study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 1-8.
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S. U., ... & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768-774.
- Hsu, J. L., Lee, W. J., Liao, Y. C., Lirng, J. F., Wang, S. J., & Fuh, J. L. (2017). Plasma biomarkers are associated with agitation and regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 7(1), 1-8.

- Huang, C. W., Wang, S. J., Wu, S. J., Yang, C. C., Huang, M. W., Lin, C. H., & Cheng, I. H. (2013). Potential blood biomarker for disease severity in the Taiwanese population with Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 28(1), 75-83.
- Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC., ..., & Hansson O. (2020). Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 11(1):1683.
- Kelleher, R. J., & Soiza, R. L. (2013). Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder?. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 3(4), 197.
- Khan, T. K., & Alkon, D. L. (2006). An internally controlled peripheral biomarker for Alzheimer's disease: Erk1 and Erk2 responses to the inflammatory signal bradykinin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(35): 13203-13207.
- Kim, H., Chang, M., Rose, K., & Kim, S. (2012). Predictors of caregiver burden in caregivers of individuals with dementia. *Journal of Advanced Nursing*, 68(4), 846-855.
- Kim, S. M., Song, J., Kim, S., Han, C., Park, M. H., Koh, Y., ... & Kim, Y. Y. (2011). Identification of peripheral inflammatory markers between normal control and Alzheimer's disease. *BMC neurology*, 11(1), 1-6.
- Kizer, J. R., Arnold, A. M., Jenny, N. S., Cushman, M., Strotmeyer, E. S., Ives, D. G., ... & Newman, A. B. (2011). Longitudinal changes in adiponectin and inflammatory markers and relation to survival in the oldest old: the Cardiovascular Health Study All Stars study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(10), 1100-1107.
- Kleinschmidt, M., Schoenfeld, R., Göttlich, C., Bittner, D., Metzner, J. E., Leplow, B., & Demuth, H. U. (2016). Characterizing aging, mild cognitive impairment, and dementia with blood-based biomarkers and neuropsychology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(1), 111-126.

- Knott, V., Mohr, E., Mahoney, C., & Ilivitsky, V. (2000). Pharmacology-EEG test dose response predicts cholinesterase inhibitor treatment outcome in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 22(2), 115-22.
- Kohman, R. A., & Rhodes, J. S. (2013). Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain Behaviour Immunity*, 27, 22–32.
- Lee, H. W., Choi, J., Suk, K. (2011). Increases of pentraxin 3 plasma levels in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 2364–2370.
- Lee, K. S., Chung, J. H., Choi, T. K., Suh, S. Y., Oh, B. H., & Hong, C. H. (2009). Peripheral cytokines and chemokines in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(4), 281-287.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105, 1135–1143.
- Lim, Y. Y., Snyder, P. J., Pietrzak, R. H., Ukiqi, A., Villemagne, V. L., Ames, D., ... & AIBL Research Group. (2016). Sensitivity of composite scores to amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: introducing the Z-scores of attention, verbal fluency, and episodic memory for nondemented older adults composite score. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2(1), 19-26.
- Lui, J. K., Laws, S. M., Li, Q. X., Villemagne, V. L., Ames, D., Brown, B., ... & Martins, R. N. (2010). Plasma amyloid- $\beta$  as a biomarker in Alzheimer's disease: the AIBL study of aging. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(4), 1233-1242.
- Magalhães, C. A. (2017). Micropartículas, citocinas e leptina: possíveis biomarcadores do comprometimento cognitivo no envelhecimento?. Tese da Universidade Federal de Minas Gerais.

- Marsland, A. L., Gianaros, P. J., Kuan, D. C., Sheu, L. K., Krajina, K., & Manuck, S. B. (2015). Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 195–204.
- Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2017). Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, *74*, 557-566.
- Mattsson, N., Cullen, N. C., Andreasson, U., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2019). Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, *76*, 791-799.
- Mayeux, R., Honig, L. S., Tang, M. X., Manly, J., Stern, Y., Schupf, N., & Mehta, P. D. (2003). Plasma A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*, *61*(9), 1185-1190.
- Mehta, P. D., Pirttilä, T., Mehta, S. P., Sersen, E. A., Aisen, P. S., & Wisniewski, H. M. (2000). Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid  $\beta$  proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *57*(1), 100-105.
- Mielke, M. M., Hagen, C. E., Wennberg, A. M., Airey, D. C., Savica, R., Knopman, D. S., ... & Dage, J. L. (2017). Association of plasma total tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the mayo clinic study on aging. *JAMA neurology*, *74*(9), 1073-1080.
- Molinuevo, J. L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M. M., Bittner, T., Cummings, J., ... & Blennow, K. (2018). Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathologica*, *136*(6), 821-853.
- Moraes, E. N., Santos, R. R. (2008). Demências Irreversíveis. IN: Moraes EN. *Princípios Básicos de Geriatria e Gerontologia*. Belo Horizonte: Coopmed.

- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., ... & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *15*(7), 673-684.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, *372*(71), 1-2.
- Palmer, J. C., Barker, R., Kehoe, P. G., & Love, S. (2012). Endothelin-1 is elevated in Alzheimer's disease and upregulated by amyloid- $\beta$ . *Journal of Alzheimer's Disease*, *29*(4), 853-861.
- Petitto, J. M., Meola, D., & Huang, Z. (2012). Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models. In *Psychoneuroimmunology* (pp. 301-311). Humana Press, Totowa, NJ.
- Quan, N., & Herkenham, M. (2002). Connecting cytokines and brain A review of current issues. *Histology and histopathology*. Murcia: F. Hernández.
- Reiber, H., & Peter, J. B. (2001). Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *Journal of the neurological sciences*, *184*(2), 101-122.
- Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., ... & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, *93*(17), e1647-e1659.
- Sharma, M., Fitzpatrick, A. L., Arnold, A. M., Chi, G., Lopez, O. L., Jenny, N. S., & DeKosky, S. T. (2016). Inflammatory biomarkers and cognitive decline: the Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *64*(6), 1171-1177.
- Shen, X. N., Li, J. Q., Wang, H. F., Li, H. Q., Huang, Y. Y., Yang, Y. X., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Plasma amyloid, tau, and neurodegeneration biomarker profiles predict Alzheimer's disease pathology and clinical progression in older

adults without dementia. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 12(1), e12104.

Skillbäck, T., Farahmand, B., Bartlett, J. W., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., ... & Zetterberg, H. (2014). CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology*, 83(21), 1945-1953.

Tennent, G. A., Lovat, L. B., & Pepys, M. B. (1995). Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 4299–4303.

Torres, A., Ramirez, P., Montull, B., & Menéndez, R. (2012). Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 33, No. 03, pp. 266-271). Thieme Medical Publishers.

Viswanathan, A., Rocca, W. A., Tzourio, C. (2009). Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*, 72, 368–374.

Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., ... & Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(10), 957-965.

Weinstein, G., & Seshadri, S. (2014). Circulating biomarkers that predict incident dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(1), 1-10.

Yan, S. F., Ramasamy, R., & Schmidt, A. M. (2009). The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 11, e9.16.

Yano, Y., Matsuda, S., Hatakeyama, K., Sato, Y., Imamura, T., Shimada, K., ... & Asada, Y. (2010). Plasma Pentraxin 3, but not high-sensitivity C-reactive protein, is a useful inflammatory biomarker for predicting cognitive impairment in elderly hypertensive

patients. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 65(5), 547-552.

Zhang, J., Sokal, I., Peskind, E. R., Quinn, J. F., Jankovic, J., Kenney, C., ... & Montine, T. J. (2008). CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *American Journal of Clinical Pathology*, 129(4), 526-529.

Zhao, A., Li, Y., Yan, Y., Qiu, Y., Li, B., Xu, W., ... & Deng, Y. (2020). Increased prediction value of biomarker combinations for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Translational neurodegeneration*, 9(1), 1-10.