



USO DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

THE USE OF BIOMARKERS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Bruno Henrique Santi da Rocha¹, Paulo Roberto Worfel²

Resumo

Os casos de demência mental é algo que está se tornando cada vez mais comum no nos dias de hoje a prevalência desses casos ocorre principalmente em pessoas idosas, em pessoas de maior idade se deve pela perda de neurônios ou massa cinzenta no cérebro, para que isso ocorra existem inúmeros fatores que contribuem para que os casos de demência ocorram nos idosos dentre esses casos o mais comum entre a população é a de doença de Alzheimer. O Alzheimer ocorre quando há morte da massa cinzenta do nosso cérebro, ou seja, a degradação dos nossos neurônios. atualmente o diagnóstico da doença de Alzheimer é dado principalmente através da constatação clínica, ou seja, observando os principais sintomas da doença em um indivíduo geralmente quando se encontra em casos onde os sintomas como, falta de memória, dificuldade em lembrar nomes de pessoas, entre outros, é constatado a doença já está em estado avançado. a maioria das pesquisas voltada Alzheimer não tem como foco achar uma cura para a doença e sim acharam uma forma de constatação de diagnóstico da doença efetivamente e de rápida constatação, pois o diagnóstico são por análises lentas e de complicada acompanhamento, sendo que, uma das possibilidades seria a constatação da doença através de biomarcadores. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as pesquisas existentes sobre biomarcadores no diagnóstico da doença de Alzheimer e principalmente fazer a constatação se os biomarcadores são um marcador de relevância para o diagnóstico do Alzheimer ou não.

Palavras-chave: Demência. Alzheimer. Comprometimento cognitivo. Diagnóstico. Consenso.

Abstract

Cases of mental dementia is something that is becoming more and more common these days, the prevalence of these cases occurs mainly in elderly people, this prevalence in older people is due to the loss of neurons or gray matter in the brain, to For this to occur, there are numerous factors that contribute to cases of dementia occurring in the elderly. Among these cases, the most common among the population is Alzheimer's disease. Alzheimer's occurs when there is death of the gray matter of our brain, that is, the degradation of our neurons. Currently, the diagnosis of Alzheimer's disease is given mainly through clinical observation, that is, observing the main symptoms of the disease in an individual, usually when it is found in cases where symptoms such as lack of memory, difficulty remembering people's names, among others, it is found that the disease is already in an advanced state. Most of the research focused on Alzheimer's is not focused on finding a cure for the disease, but rather they found a way of confirming the diagnosis of the disease effectively and quickly, since the diagnosis is made by slow analyzes and complicated follow-up, and one of the possibilities would be the confirmation of the disease through biomarkers. This work aims to review the literature on existing research on biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease and mainly to verify whether biomarkers are a relevant marker for the diagnosis of Alzheimer's or not.

Keywords: Dementia. Alzheimer's. Cognitive impairment. Diagnosis. Consensus.

1 Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: bruhr2@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: p.worfel@hotmail.com



1 Introdução

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela deposição de placas de proteína beta-amiloide no cérebro, bem como a formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau. Essas anormalidades patológicas levam à morte de células cerebrais e à perda progressiva da função cognitiva, incluindo a memória, o pensamento e o comportamento. A patogênese exata da doença de Alzheimer ainda não é totalmente compreendida, mas estudos recentes sugerem a interação complexa entre os fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (HUANG e MUCKE, 2012)

A doença de Alzheimer é um problema crescente de saúde pública no Brasil, com um número cada vez maior de pessoas afetadas. De acordo com uma revisão sistemática publicada em 2020, a prevalência da doença de Alzheimer no Brasil varia de 4,1% a 17,6%, dependendo da região e da faixa etária considerada. Além disso, a revisão identificou que o envelhecimento da população brasileira, juntamente com a falta de diagnóstico precoce e tratamento adequado, representa um grande desafio para o país no combate à doença de Alzheimer. Em termos de políticas públicas, o Brasil tem um Plano Nacional de Demências em vigor desde 2019, que visa promover a conscientização sobre a doença de Alzheimer e outras demências, bem como melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento. No entanto, há desafios significativos na implementação desse plano, incluindo a falta de recursos financeiros e humanos em muitas áreas do país (PEREIRA, DINIZ E FORLENZA, 2020).

O objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão abrangente da literatura existente sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico da doença de Alzheimer, com o intuito de avaliar se esses são, de fato, relevantes e confiáveis para a identificação precoce da doença. Serão examinados estudos que utilizaram diferentes biomarcadores, incluindo proteínas, genes e outras moléculas, para determinar sua eficácia na detecção da doença em seus estágios iniciais. A revisão da literatura permite uma avaliação crítica e abrangente sobre o assunto, identificando suas limitações e benefícios potenciais.

2 Metodologia

O trabalho originou-se de revisões de leitura científica, tanto nacional como internacional e através de pesquisas bibliográficas e artigos, dando ênfase nas publicações dos últimos 10 anos, base de dados: SCIELO, PUBMED, ONLINE LIBRARY, GOOGLE ACADÊMICO. As pesquisas foram realizadas no período de agosto de 2022 a julho de 2023, utilizando as seguintes palavras-chave: demência, Alzheimer, comprometimento cognitivo, diagnóstico, consenso; essas palavras foram utilizadas em diferentes combinações.



3 Discussão

Os biomarcadores têm sido amplamente estudados como ferramentas potenciais para o diagnóstico precoce e o acompanhamento da progressão da doença de Alzheimer. Esses biomarcadores incluem medições de proteína beta-amiloide e proteína tau no líquido cefalorraquidiano e em imagens cerebrais por tomografia por emissão de positrões (PET) ou ressonância magnética (MRI). Embora a utilidade clínica desses biomarcadores ainda não esteja claramente estabelecida, alguns estudos sugerem que eles podem ser úteis para identificar indivíduos em risco de desenvolver a doença de Alzheimer e para monitorar a eficácia de intervenções terapêuticas. No entanto, há questões em aberto sobre a validade e a generalização desses biomarcadores, bem como sobre a interpretação dos resultados. Além disso, alguns pesquisadores argumentam que a dependência excessiva de biomarcadores pode obscurecer a heterogeneidade da doença de Alzheimer e levar a tratamentos excessivamente homogêneos (GILLMAN e SCHNEIDER, 2016).

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente a memória e outras funções cognitivas. Em estágios avançados, Embora sua causa exata ainda não seja totalmente compreendida, estudos recentes sugerem que a doença de Alzheimer pode ter uma origem multifatorial, ou seja, é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Esse entre outros

Vários fatores foram identificados como potenciais contribuintes para o desenvolvimento da doença, incluindo fatores genéticos, idade, sexo, lesão cerebral traumática, doenças crônicas, estilo de vida e inflamação crônica no cérebro. Estudos recentes têm enfatizado a importância de considerar a interação desses diferentes fatores na origem da doença de Alzheimer (KUMAR E SINGH, 2020). Além disso, pesquisas têm explorado a influência de fatores ambientais, como exposição a poluentes químicos e estresse, no desenvolvimento da doença (LÓPEZ-HERNÁNDEZ, 2019). É importante lembrar que a doença de Alzheimer é uma doença complexa e sua causa exata ainda não é totalmente compreendida. O conhecimento desses fatores de risco pode ajudar na prevenção e no diagnóstico precoce da doença, permitindo intervenções que possam retardar ou até mesmo prevenir o seu desenvolvimento (BROOKMEYER *et al.*, 2018).

A doença de Alzheimer é caracterizada pela deposição anormal de proteínas beta-amiloide (A β) e tau no cérebro, levando à formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares (ENF) que prejudicam a função neuronal. A proteína A β é produzida a partir do processamento proteolítico da proteína precursora de amiloide (APP) pelas enzimas secretase beta e gama. Quando há uma superprodução de A β , esta pode se acumular e formar agregados insolúveis que se acumulam em placas extracelulares, também conhecidas como placas senis. A proteína tau é um componente estrutural importante dos neurônios, responsável pela estabilização dos microtúbulos. No entanto, em pacientes com doença de Alzheimer, a tau é hiperfosforilada e sofre alterações conformacionais que levam à sua agregação em ENFs. Esses emaranhados interferem na função neuronal, comprometendo o transporte axonal e levando à morte celular (GENDRON e PETRUCCELLI, 2019).



O diagnóstico da doença de Alzheimer é baseado em critérios clínicos e neuropsicológicos, uma vez que não há um teste específico que possa confirmar a doença de forma definitiva. Os critérios mais utilizados para o diagnóstico são os critérios do *National Institute on Aging* e da *Alzheimer's Association* (NIA-AA) de 2011, que levam em consideração a presença de comprometimento cognitivo e funcional, além de excluir outras possíveis causas de demência. Esses critérios foram atualizados em 2018, com a inclusão de biomarcadores como um fator de suporte ao diagnóstico, mas que não são necessários para a confirmação da doença. Contudo

Diagnóstico da doença de Alzheimer envolve uma combinação de avaliação clínica, testes neuropsicológicos, exames de imagem cerebral e avaliação de biomarcadores. A avaliação clínica envolve a coleta de informações sobre o histórico médico do paciente, sua história familiar e a presença de sintomas cognitivos e comportamentais. Testes neuropsicológicos avaliam o desempenho cognitivo do paciente, incluindo memória, linguagem, atenção, funções executivas e habilidades visuoespaciais. Exames de imagem cerebral, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (RM), podem mostrar padrões característicos de atrofia cerebral e acúmulo de proteínas beta-amiloide e tau, conforme demonstrado na figura 1.

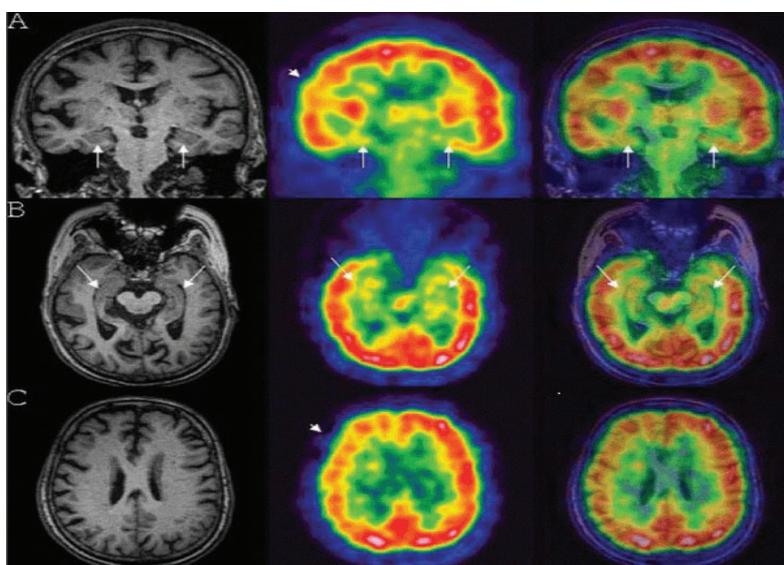


Figura 01. A importância da fusão com a RM é a identificação de alterações metabólicas em pequenas estruturas de difícil localização anatômica, (demonstrado pelas flechas), pelo PET, como, por exemplo, o hipocampo que está intimamente relacionado com um déficit cognitivo futuro e doença de Alzheimer, assim como o giro angular e o precuneus.

Fonte: CAVALCANTE E FILHO *et al.*, 2010.

Um biomarcador é definido como uma característica biológica que pode ser medida e avaliada objetivamente como um indicador de um processo biológico normal ou patológico, ou como resposta a uma intervenção terapêutica. Os biomarcadores são usados em uma variedade de campos, incluindo medicina, pesquisa clínica e desenvolvimento de medicamentos, para identificar e diagnosticar doenças, avaliar a eficácia de tratamentos e monitorar a progressão da doença.



Eles podem incluir medidas de níveis de proteínas, enzimas, ácidos nucleicos, hormônios e outras moléculas no sangue, urina ou outros fluidos corporais, bem como exames de imagem e testes funcionais. Alguns biomarcadores também podem ser usados para prever o risco de desenvolver uma doença ou para monitorar a resposta a uma intervenção preventiva. (VERWEY *et al.*, 2009).

A presença de proteínas como tau e beta-amiloide em concentrações anormais no líquido cefalorraquidiano (LCR) é uma das características marcantes da doença. Detecção de tau e beta-amiloide no LCR por meio de punção lombar tem sido utilizada como ferramenta diagnóstica em estudos clínicos e na prática clínica. Além disso, os autores destacam que essa técnica é menos invasiva do que outros métodos de diagnóstico, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética nuclear (RMN).

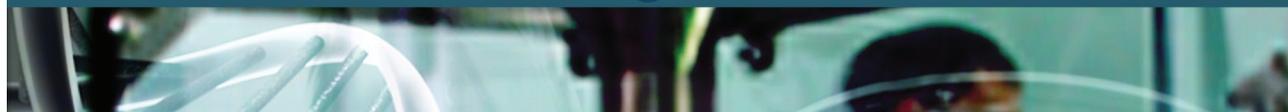
Foi demonstrada a relação entre a concentração de tau e beta-amiloide no LCR e o grau de atrofia cerebral em pacientes com doença de Alzheimer. Segundo os autores, a quantificação dessas proteínas no LCR pode ajudar a prever a progressão da doença e identificar pacientes em estágios iniciais da patologia. A principal ferramentas de diagnóstico utilizadas na detecção da doença de Alzheimer são as imagens cerebrais, em particular, a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Outro recurso muito utilizado em conjunto com os demais exames é a ressonância magnética que consiste em uma técnica de imagem que permite visualizar a estrutura e a função cerebral em detalhes, possibilitando a detecção de alterações estruturais e de volume em áreas específicas do cérebro que estão associadas à doença de Alzheimer. Além disso, a ressonância magnética funcional (fMRI) pode ser utilizada para estudar as alterações na atividade cerebral que ocorrem durante a realização de tarefas cognitivas, fornecendo informações adicionais sobre a função cerebral em indivíduos com a doença de Alzheimer (LIU *et al.*, 2012).

Já a tomografia por emissão de pósitrons é uma técnica de imagem que permite a visualização da atividade metabólica no cérebro através da detecção de radiação emitida por um radiofármaco injetado no paciente. A tomografia por emissão de pósitrons é capaz de detectar alterações metabólicas precoces no cérebro de indivíduos com risco aumentado para a doença de Alzheimer, permitindo a identificação de indivíduos em estágios iniciais da doença antes mesmo da manifestação de sintomas clínicos (MOSCONI *et al.*, 2013).

A ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons são técnicas importantes no diagnóstico da doença de Alzheimer, permitindo a detecção precoce da doença e o acompanhamento da progressão da mesma em pacientes. É importante ressaltar que essas técnicas devem ser utilizadas em conjunto com avaliação clínica e neuropsicológica para um diagnóstico preciso e confiável da doença de Alzheimer. (POVALA, 2022).

As proteínas tau e beta-amiloide são importantes biomarcadores no diagnóstico da doença de Alzheimer. A proteína tau é uma proteína associada aos microtúbulos, que ajudam a manter a estrutura e o transporte de nutrientes nas células nervosas. Em condições normais, a proteína tau é regulada e desempenha uma função importante no cérebro. No entanto, em pacientes com doença



de Alzheimer, a proteína tau pode se tornar anormalmente modificada e formar emaranhados neurofibrilares, que são uma das principais características da doença. Já a beta-amiloide é uma proteína produzida pelo processamento da proteína precursora amiloide (APP).

A beta-amiloide é normalmente eliminada do cérebro através do sistema de limpeza cerebral, no entanto, em pacientes com doença de Alzheimer, a proteína pode se acumular e formar placas amiloides, outra característica da doença (HAMPEL *et al.*, 2018). A origem das proteínas tau e beta-amiloide está relacionada ao processamento normal das proteínas presentes no cérebro. No entanto, em pacientes com doença de Alzheimer, ocorrem modificações anormais nessas proteínas, que levam à formação de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides. Essas modificações podem estar relacionadas a fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. (HARDY e HIGGINS, 2013) A disfunção das proteínas tau e beta-amiloide no cérebro está relacionada aos sintomas da doença de Alzheimer, como perda de memória, declínio cognitivo e perda de função cerebral. A acumulação dessas proteínas pode levar à morte de células cerebrais e causar danos irreversíveis ao cérebro. Por isso, a identificação precoce desses biomarcadores pode ser uma ferramenta importante no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. (HAMPEL, *et al.*, 2018). Esses estudos evidenciam a relevância da detecção de biomarcadores no sangue para o diagnóstico da doença de Alzheimer. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar a validade e a precisão desses testes e para determinar sua utilidade clínica na prática médica.

Fatores genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença. Vários estudos foram conduzidos para identificar genes que estão associados a um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer.

Mutações em genes específicos, como APP, PSEN1 e PSEN2, estão diretamente ligadas ao desenvolvimento da doença de Alzheimer hereditária, uma forma rara da doença. Esses genes são responsáveis pela produção e processamento do peptídeo beta-amiloide, que é conhecido por formar placas no cérebro de pessoas com Alzheimer (BERTRAM e TANZI, 2012). No entanto, é importante destacar que esses genes não são considerados biomarcadores para o diagnóstico da doença, mas sim fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da forma hereditária da doença. Por outro lado, genes como APOE, TREM2 e CD33 têm sido associados a um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer esporádica, que é a forma mais comum da doença. Esses genes não são considerados biomarcadores definitivos para o diagnóstico da doença, mas sim fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da doença esporádica, que é influenciada por múltiplos fatores genéticos e ambientais. Esses genes desempenham papéis importantes no sistema imunológico e na inflamação, e mutações nesses genes podem levar a uma acumulação excessiva de beta-amiloide no cérebro, o que contribui para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (KARCH e GOATE, 2015). Portanto, embora não sejam biomarcadores definitivos, a análise genética pode ser útil para identificar indivíduos em risco para o desenvolvimento da doença.

Para identificar pessoas que têm um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer devido a fatores genéticos, os testes genéticos podem ser realizados, a análise genética pode



ajudar a identificar pessoas com risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer e permitir a implementação de intervenções preventivas e terapêuticas mais precoces.

Certos genes estão associados a um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer e que os testes genéticos podem ser úteis para identificar pessoas com risco aumentado. É importante destacar que a genética é apenas um dos muitos fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, e mais pesquisas são necessárias para entender completamente a complexidade dessa doença.

Conclusão

A utilização de biomarcadores no diagnóstico da doença de Alzheimer permite detectar a doença em seus estágios iniciais, o que possibilita o início precoce do tratamento e melhores resultados. De fato, Os avanços em pesquisa têm permitido a identificação de vários genes e proteínas relacionados à doença, como a proteína beta-amiloide e tau, que podem ser detectados em exames de imagem, líquido cefalorraquidiano e sangue. A detecção precoce desses biomarcadores permite o início precoce do tratamento, o monitoramento da progressão da doença e a avaliação da eficácia do tratamento. No entanto, há desafios a serem superados, como a falta de padronização de métodos de medição e a necessidade de aprimoramento da sensibilidade e especificidade dos biomarcadores. Ainda assim, a pesquisa em biomarcadores continua a avançar, fornecendo novas oportunidades para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. É importante que os esforços continuem a ser direcionados para o desenvolvimento de biomarcadores mais precisos e confiáveis para melhorar a detecção e o tratamento da doença de Alzheimer.

Referências

- BERTRAM, L.; TANZI, R. E. The genetics of Alzheimer's disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 107, p. 79-100, 2012.
- BROOKMEYER, R.; JOHNSON; E.ZIMMERMAN, K.; SCHOUPPE, L. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, v. 14, n. 2, p. 121-129, 2018.
- CAVALCANTI FILHO JLG; FONSECA LMB DA, DOMINGUES RC; DOMINGUES RC; MACHADO NETO LS DE, GASPARETTO EL. *PET-RM neurológico com FDG-18F: ensaio iconográfico*. *Radiologia Brasileira*, v. 43, n. 3, p. 195-201, 2010.
- GENDRON, T. F.; PETRUCCELLI, L. The role of tau in neurodegeneration. *Molecular neurodegeneration*, v. 14, n. 1, p. 22, 2019.
- GILLMAN, A.; SCHNEIDER, L. S. Biomarkers for Alzheimer's disease: much ado about nothing or a new dawn? *Int Psychogeriatr*, v. 29, n. 2, p. 203-204, 2017.
- HAMPEL, Harald *et al.*, Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 64, n. s1, p. S47-S105, 2018.
- HARDY, JOHN A.; HIGGINS, GERALD A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, v. 256, n. 5054, p. 184-185, 1992.



HENEKA MT, CARSON MJ, EL KHOURY J, LANDRETH GE, BROSSERON F, FEINSTEIN DL, JACOBS AH, WYSS-CORAY T, VITORICA J, RANSOHOFF RM, HERRUP K, FRAUTSCHY SA, FINSEN B, BROWN GC, VERKHRATSKY A, YAMANAKA K, KOISTINAHO J, LATZ E, HALLE A, PETZOLD GC, TOWN T, MORGAN D, SHINOHARA ML, PERRY VH, HOLMES C, BAZAN NG, BROOKS DJ, HUNOT S, JOSEPH B, DEIGENDESCH N, GARASCHUK O, BODDEKE E, DINARELLO CA, BREITNER JC; COLE GM, GOLENBOCK DT, KUMMER MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 16, n. 5, p. 267-281, 2020.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, v. 148, n. 6, p. 1204-1222, 2012.

JACK Jr, C. R., KNOPMAN, D. S., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., WEINER, M. W., AISEN, P. S., ... & TROJANOWSKI, J. Q. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 2, p. 207-216, 2013.

Janelidze, S., Stomrud, E., Palmqvist, S., Zetterberg, H., van Westen, D., Jeromin, A., ... & Hansson, O. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2019.

KUMAR, A.; SINGH, A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, v. 72, n. 5, p. 1315-1335, 2020.

Liu, Y., Zhu, X., Feinberg, D., Guenther, M., Gregori, J., Weiner, M. W., & Schuff, N. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magnetic resonance in medicine*, v. 68, n. 3, p. 912-922, 2012.

LÓPEZ-HERNÁNDEZ, B. Environmental risk factors in Alzheimer's disease. *Neurología*, v. 34, n. 7, p. 447-455, 2019.

MATTSSON, N., CULLEN, N. C., ANDREASSON, U., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., & ASSOCIATION, A. S. Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA neurology*, v. 73, n. 10, p. 1190-1199, 2016.

Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, Airey DC, Savica R, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR Jr, Petersen RC, Dage JL. 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 Neurol*, v. 74, n. 9, p. 1073-1080, 2017.

Mosconi, L., Berti, V., Glodzik, L., Pupi, A., De Santi, S., & de Leon, M. J. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 34, n. 4, p. 1-11, 2013.

NAKAMURA, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Dore, V., ... & Yanagisawa, K. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, v. 554, n. 7691, p. 249-254, 2018.

POVALA, Guilherme. Aplicação de estratégias neurocomputacionais para a identificação de alterações funcionais na Doença de Alzheimer. 2022.

PEREIRA, L. S.; DINIZ, B. S.; FORLENZA, O. V. Doença de Alzheimer no Brasil: epidemiologia e desafios. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 42, n. 2, p. 167-179, 2020.

PREISCHE, Oskar; SCHULTZ, Sebastian A.; APEL, Annette; *et al.* Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, v. 25, n. 2, p. 277-283, fev. 2019.

Strydom, A., Heslegrave, A., Startin, C., Mok, K. Y., Hardy, J., Groet, J., & Nizetic, D. Neuroinflammation and tau interact with amyloid in predicting sleep problems in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 89, n. 3, p. 222-226, 2018.