

Doença de Alzheimer: uma atualização sobre a conduta diagnóstica

Alzheimer's disease: an update on the diagnostic approach

Enfermedad de Alzheimer: una actualización sobre el enfoque de diagnóstico

João Paulo Frota Damasio^{1*}, Ana Beatriz Barreto Marques², Ana Clara de Oliveira Johnson³, Carlos Eduardo da Silva Isidoro⁴, Fernanda Vitória Cardoso Santos⁵, Gabriel da Costa Medeiros de Souza⁶, Gabryelly Thallya Queiroz Oliveira⁷, Heloysa Saraiva Ribeiro Mauricio de Sousa⁸, Manoel Aduauto Mendes Neto⁹, Tatiana Vasques Grangeiro Ferreira de Alcântara¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar e sintetizar as últimas produções científicas relativas ao diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA), visando trazer aos leitores uma atualização sobre a conduta diagnóstica. **Revisão bibliográfica:** Selecionados como descritores a partir da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os termos “Doença de Alzheimer”, “Demência” e “Diagnóstico” foram pesquisados em português, inglês e em espanhol, nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, SciELO e Google Scholar. Desta pesquisa, foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2021 que trouxessem inovações sobre o método diagnóstico da DA que, atualmente, possui como único diagnóstico de certeza a análise histológica postmortem, fazendo-se imprescindível o desenvolvimento de novos métodos que, de preferência, não sejam invasivos e possam ser empregados em estágios ainda iniciais da doença. **Considerações finais:** Os avanços obtidos nos últimos anos em relação ao diagnóstico da DA são promissores, com inovações apresentadas por meio de testes de biomarcadores e por meio da análise de exames de neuroimagem com o emprego da inteligência computacional. Há ainda espaço para posteriores pesquisas e a viabilização de outros métodos diagnósticos, como o de exames de controle postural e o de testes de marcha.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Demência, Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To analyze and synthesize the latest scientific production related to the diagnosis of Alzheimer's Disease (AD), aiming to bring readers an update on the diagnostic conduct. **Bibliographic review:** Once the descriptors were selected from the Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) platform, the terms “Alzheimer's Disease”, “Dementia” and “Diagnosis” were searched in portuguese, english and spanish, in the following databases: PubMed, LILACS, SciELO and Google Scholar. From this research, were selected articles published between 2015 and 2021 that brought innovations about the diagnostic method of AD, which currently has as the only certainty diagnosis the postmortem histological analysis, making the development of new methods that, preferably, are not invasive and can be used in early stages of the disease essential. **Final considerations:** The advances made in recent years in relation to AD's diagnosis are promising, with innovations presented through tests of biomarkers and through the analysis of neuroimaging exams with the use of computational intelligence. There is still room for further research and feasibility of other diagnostic methods, such as postural control tests and gait tests.

Key words: Alzheimer's disease, Dementia, Diagnosis.

¹ Universidade do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília – DF.

*E-mail: jpfrotadamasio@gmail.com

² Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina – MG.

³ Universidade Nacional de Rosário (UNR), Rosário – AR.

⁴ Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo – SP.

⁵ Faculdade de Tecnologia e Ciências (UniFTC), Salvador – BA.

⁶ Faculdade Santa Marcelina (FASM), São Paulo – SP.

⁷ Unifimes (UF), Mineiros – GO.

⁸ Faculdade Santa Maria (FSM), Cajazeiras – PB.

⁹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Sobral – CE.

RESUMEN

Objetivo: Analizar y sintetizar los últimos estudios científicos relacionados con el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA), con el objetivo de acercar a los lectores una actualización sobre la conducta diagnóstica. **Revisión bibliográfica:** Seleccionados como descriptores de la plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), se buscaron los términos “Alzheimer's Disease”, “Dementia” y “Diagnosis” en portugués, inglés y español, en las siguientes bases de datos: PubMed, LILACS, SciELO y Google Scholar. De esta investigación se seleccionaron artículos publicados entre 2015 y 2021 que aportaron innovaciones sobre el método diagnóstico de la EA, que actualmente tiene el análisis histológico post mortem como única certeza diagnóstica, por lo que es fundamental desarrollar nuevos métodos que, preferentemente, no son invasivos y se pueden utilizar en las primeras etapas de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Los avances de los últimos años en relación al diagnóstico de EA son prometedores, con innovaciones presentadas a través de pruebas de biomarcadores y mediante el análisis de exámenes de neuroimagen con el uso de inteligencia computacional. Todavía hay espacio para más investigaciones y la viabilización de otros métodos de diagnóstico, como las pruebas de control postural y las pruebas de la marcha.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Demencia, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência neurodegenerativa do sistema nervoso central que incide, principalmente, idosos na faixa-etária entre 65-70 anos de idade. Por ser uma doença que causa deterioração cognitiva gradativa e sem cura, alguns estudos evidenciaram aumento no índice de mortalidade em mais de 60% entre os anos de 2000 e 2008 (NITZSCHE BO, et al., 2015).

O Alzheimer apresenta vários sintomas dependendo do estágio que o paciente se encontra, indo desde a perda de memórias e mudança na personalidade até comprometimento verbal severo, podendo levar a óbito por algumas complicações, como sepse. Além disso, essa doença se inicia anos antes do aparecimento dos sintomas, apresentando estágio mais avançado quando já há a presença dos mesmos (WELLER J e BUDSON A, 2018; SOUZA E e SILVA JN, 2019;).

Com o aumento da longevidade ao longo dos últimos anos, a parcela idosa da população apresentou significativo aumento, passando a representar 12% da população nacional. Aliado a isto, houve um consequente aumento no número de demências senis, entre elas a Doença de Alzheimer. Sendo esta a demência mais comum nessa população, tornou-se uma necessidade o desenvolvimento de novas técnicas de diagnósticos, visando cada vez mais, métodos menos invasivos e de baixo custo, capazes de identificar a doença antes mesmo das suas manifestações (SOUZA E e SILVA JN, 2019).

Nesse sentido, com a crescente prevalência da DA, perante os consideráveis avanços em pesquisas e a maior elucidação de sua patogênese, houve avanços nos métodos de diagnóstico, destacando-se entre eles a positividade dos biomarcadores das proteínas beta amilóide e de líquido cefalorraquidiano (LCR), total tau (t-tau) e threonine18- phosphorylated tau (p-tau) responsáveis por refletir o processo patogênico da DA em conjunto com a neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), aumentando-se, assim, a confiabilidade do diagnóstico clínico dessa doença (FERNANDES JSG e ANDRADE MS, 2017; NITZSCHE BO, et al., 2015; MÉNDEZ CP, et al., 2019; WELLER J e BUDSON A, 2018)

Além disso, os avanços atingidos pela genética estão proporcionando um estudo cada vez mais apurado sobre a relação da fisiopatologia da doença com os genes responsáveis pela expressão da mesma com o objetivo de diagnosticar a DA o mais precocemente possível e também reverter os danos cerebrais causados pela Doença de Alzheimer (DUBOIS B, et al., 2016; MILITÃO e BARROS, 2017). Testes cognitivos como o miniexame de estado mental (Sigla em inglês - MMSE), avaliação cognitiva de Montreal (sigla em inglês - MoCA), avaliação funcional de adultos e idosos (sigla em inglês - IAFAI) e ADAS-Cog são frequentemente utilizados como auxílio para o diagnóstico da doença.

No entanto, o uso destes testes sozinhos não é suficiente para definir o diagnóstico de DA, devido às limitações e divergências impostas por esses testes. Outrossim, ainda nos dias atuais, a única forma de

diagnóstico definitivo é post mortem, onde é analisado o tecido cerebral (LIMA MMM, et al., 2018; WELLER J e BUDSON A, 2018)

Apesar de nos dias atuais a DA ainda não possuir cura, o diagnóstico na fase inicial da patologia é de extrema importância, pois dessa forma consegue-se obter o controle da progressão da doença, com o objetivo de oferecer melhor suporte ao paciente e a família, proporcionando uma maior qualidade de vida e autonomia (SOUZA E e SILVA JN, 2019).

Nesse contexto, esse estudo tem como objetivo analisar os achados relevantes da literatura atual, dos últimos cinco anos, sobre métodos de diagnóstico de Alzheimer, trazendo uma atualização dos mesmos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Por ser uma doença neurodegenerativa progressiva, a DA apresenta destruição sináptica e morte neuronal, além disso, o processo de doença se inicia muitos anos antes do aparecimento dos sintomas e de intervenções médicas. Assim, torna-se necessário que haja meios eficazes de métodos de diagnóstico precoce (WELLER J e BUDSON A, 2018). Na fase inicial da doença o diagnóstico é primordial para retardar a progressão da doença e para assegurar uma boa qualidade de vida para o paciente, assim como para a sua família (SOUZA E e SILVA JN, 2019).

A DA, geralmente é causada pela presença de placas formadas por agregados de peptídeo amiloides, resíduos ácidos derivados da proteína precursora de amiloide (APPs) e aglomerados intracelulares de proteína Tau que formam emaranhados neurofibrilares. Em conjunto, estas placas danificam o sistema nervoso e liberam biomarcadores, tais substâncias podem ser encontradas em diversos exames, como o exame de sangue (SANTOS GA, et al., 2020). A proteína Tau, por meio da agregação da tubulina, tem função de estabilizar, aumentos na quantidade do tau (t-tau e p-tau) podem ser relacionados com o desenvolvimento da DA, entretanto podem também sinalizar outros tipos de doenças degenerativas, a exemplo da doença dos príons e do traumatismo encefálico (HANE F, et al., 2017).

Em alguns testes realizados foi constatado que o número Total-Tau (t-Tau) é cerca de 35,5% menor em relação aos de pacientes sem a DA, sendo um importante biomarcador de altíssimo potencial para o diagnóstico da DA (SANTOS GA, et al., 2020). O Beta-amiloide diminuído no líquido cérebro-espinhal expressa aumento da sua deposição no cérebro. Esta elevação da deposição pode ser detectada pelo PET, o qual analisa o metabolismo da glicose mensurando a disfunção neuronal e os depósitos de proteínas no cérebro, como a beta-amyloid (MÉNDEZ CP, et al., 2019).

O limite da quantidade ideal para o diagnóstico precoce da DA é dependente do radiotraçador específico do PET que foi utilizado e do local de referência aplicado que padroniza medidas entre assuntos e o pipeline que foi usado para analisar a imagem. Cada método tem sua própria margem de erro, e grande parte dos estudos revelaram concordância entre leituras visuais e classificação quantitativa que dependem do radiotraçador e da população (DUBOIS B, et al., 2016).

O uso dos biomarcadores apresenta a vantagem de identificar os diferentes estágios da DA e permitem chegar ao diagnóstico com maior precisão. Seu uso na parte clínica ainda está em processo, devido a sua dificuldade de acesso, o alto custo e a falta de padronização entre os laboratórios (MÉNDEZ CP, et al., 2019).

A punção lombar realizada para obter os biomarcadores apresenta a desvantagem do incômodo desse procedimento e da longa espera para o resultado laboratorial ficar pronto (WELLER J e BUDSON A, 2018). A investigação do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), para o percentual da A β 42 (peptídeo amilóide β com 42 aminoácidos) e da proteína TAU, não deve ser usado como exame de rotina, no entanto, pode ser feito se houver demência de começo pré-senil (abaixo dos 65 anos de idade) ou se houver suspeita de alguma patologia infecciosa ou inflamatória do SNC, assim como a hidrocefalia comunicante (SOUZA E e SILVA JN, 2019).

A Beta-amyloid 42, a total tau (t-tau) e a threonine18-phosphorylated tau (p-tau) são biomarcadores encontrados no líquido cérebro-espinhal utilizados para o diagnóstico da DA (MÉNDEZ CP, et al., 2019).

Considera-se que a presença de pelo menos um biomarcador que indica amidoilose cerebral no líquido cefalorraquidiano ou no PET em indivíduos considerados normais no aspecto cognitivo pode ser suficiente para o diagnóstico da DA, mesmo sem apresentar alguma manifestação clínica (DUBOIS B, et al., 2016).

A presença de apenas um marcador de amiloidose cerebral é de grande valia para chegar ao diagnóstico da DA, mesmo que o paciente não apresente manifestações clínicas da doença. Porém, é válido ressaltar que por mais que seja obrigatória a presença de um marcador, ela não prevê, com segurança, o desenvolvimento para uma fase sintomática da patologia (DUBOIS B, et al., 2016).

Os testes cognitivos como Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Adults and Older Adults Functional Assessment Inventory (IAFAI) e ADAS-Cog são frequentemente usados como referência para o diagnóstico da doença do Alzheimer (DA), entretanto eles apresentam algumas limitações e divergências de resultados. Com o avanço das pesquisas, foi comprovada a maior eficácia no diagnóstico da DA o uso de biomarcadores presentes no líquido cérebro-espinhal e o auxílio da neuroimagem em comparação a esses testes (DE MELO LIMA, et al., 2018).

Os testes cognitivos, como Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e Mini-Mental Status Examination (MMSE), são critérios de avaliação clínica da capacidade cognitiva do paciente. Há limitações nesses testes porque a aplicação de dois testes cognitivos diferentes pode gerar dois resultados diferentes. Além disso, o nível de escolaridade afeta de forma direta a relação entre o resultado do teste e o diagnóstico de demência, uma vez que ele apresenta alta possibilidade de melhora do desempenho em tarefas cognitivas, principalmente no caso de nível educacional mais baixo, por exemplo, de zero a seis anos de escolaridade, avaliado no ADAS-Cog. Porém, a idade foi considerada um melhor indicador na pontuação do teste cognitivo ADAS-Cog do que o nível educacional dentro do grupo de pessoas com dez ou mais anos de escolaridade (DE MELO LIMA, et al., 2018).

Em outros testes como o MMSE ou o MoCA o nível educacional teve maior força de predição do que o aspecto idade (DE MELO LIMA, et al., 2018). Também há a necessidade de adaptação dos testes para o analfabetismo devido ao fato dele afetar a linguagem, o costume e as habilidades visuais e espaciais, os quais são componentes do ADAS-Cog, por exemplo. Ademais, os indivíduos considerados analfabetos apresentam menor quantidade de estratégias para processar e para capturar material verbal. Por fim, outra limitação dos testes é a não validação, por meio de uma escala formal, de possíveis sintomas depressivos (NOGUEIRA J, et al., 2018).

O auxílio da neuroimagem, por meio da ressonância magnética, também tem sido útil no diagnóstico da DA. Eles permitem analisar a extensão e as lesões cerebrais em áreas globais e em áreas focais, como no hipocampo (SILVA GSL, 2020). No entanto, o uso desse recurso sozinho é insuficiente para identificar a DA na fase pré-clínica, porém eles apresentam eficiência na triagem dos indivíduos em situação de risco (DUBOIS B et al., 2016). Alterações mais comuns são as atrofia simétricas e as bilaterais, localizadas, preferencialmente, no córtex cerebral e na região do hipocampo (SILVA GSL, 2020).

A visualização das modificações na estrutura do cérebro, a exemplo de afinamento do córtex, o aumento do tamanho dos sulcos e a atrofia do hipocampo, permitem a identificação da DA de forma mais precoce do que os biomarcadores da degeneração neuronal, pois estes aparecem, geralmente, de forma tardia (DUBOIS B, et al., 2016; MÉNDEZ CP, et al., 2019). As principais vantagens da ressonância magnética são, a ausência de radiação, a diferenciação tecidual e a identificação estrutural que auxilia na localização da patologia, além de ser um método não invasivo (SILVA GSL, 2020). As imagens obtidas pelo exame são capazes de mostrar os diferentes estágios da doença (MÉNDEZ CP, et al., 2019).

Silva IRR, et al. (2018) traz que é possível que um especialista analisando exames de imagem não consiga distinguir entre um paciente saudável e um com a DA. Assim, o uso de técnicas de Inteligência Computacional pode auxiliar nesse processo de diagnóstico. Seguindo a técnica de Rede Neural Convolucional que fora aplicada a determinada base de dados que continha exames de ressonância magnética, demonstrada no estudo de Silva IRR, et al. (2018), para classificar e diagnosticar a DA foi obtido uma especificidade de 0,8593, uma sensibilidade de 0,8314 e atingido o parâmetro de mais de 84% de acurácia máxima.

A tomografia computadorizada pode auxiliar nas primeiras etapas da DA, principalmente para o diagnóstico diferencial de outras causas secundárias de demência, como tumores ou hematomas (SOUZA SK, et al., 2020). Com o progresso nos estudos da neuroimagem, a tomografia de emissão de pósitrons (PET) pode proporcionar dados sobre a atividade fisiológica do organismo através de um radioligando, que se distribui pelo corpo e informa as áreas de maior atividade bioquímica (RUEDA AP e ENRÍQUEZ LF, 2018). Desta forma, pode prever o aparecimento da patologia na sua fase assintomática através da identificação de depósitos de peptídeos beta amiloides. Na etapa neurodegenerativa é possível observar a presença de biomarcadores, elevação da proteína Tau no líquor e sinais de hipometabolismo relacionados ao desenvolvimento da doença (NITZSCHE BO, et al., 2015).

Com o avanço da ciência, o desenvolvimento das imagens de uma forma menos invasiva demonstrou aumento significativo no diagnóstico da DA. O paciente é submetido a uma injeção que contém um agente radiomarcador que capta a presença de peptídeos β -amilóide ($A\beta$) no cérebro. O uso desse método demonstrou mais de 90% de sensibilidade e especificidade. O uso de florbetapir, um radiofármaco que possui a capacidade de ligar-se a agregados de amilóide no cérebro, foi aprovado em abril de 2012, pela Food and Drug Administration dos EUA e tem sido útil no diagnóstico da DA. No entanto, as imagens de PET amilóide tem custo alto, tornando, assim, limitado para a maioria dos pacientes. Geralmente, os pacientes submetidos a este método de diagnóstico, fazem parte de alguma participação em estudos clínicos de pesquisa (WELLER J e BUDSON A, 2018).

A genética tem sido uma excelente aliada no diagnóstico da DA e há tentativas de sua utilização para reverter lesões cerebrais, mas ainda os resultados não são concretos (MILITÃO AO e BARROS AMS, 2017). A DA pode ser expressada por herança dominante e por outras formas de herança não dominante (DUBOIS B et al. 2016). A primeira forma é associada à mutação dos genes que codificam a proteína precursora de amilóide (APP) e as presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2), os quais estão relacionados com a forma precoce da DA (MILITÃO AO e BARROS AMS, 2017). Esse cenário é caracterizado como DA familiar (fAD), o qual é responsável por menos de 1% dos casos e é frequentemente associado com o início da DA em idade precoce (abaixo dos 65 anos de idade) (DUBOIS B, et al., 2016).

Enquanto a segunda forma é comumente chamada de “esporádica” (sDA), uma vez que nem sempre exibe agregação familiar óbvia, é responsável por mais de 99% dos casos. Esses indivíduos desenvolvem o início tardio da DA, acima 65 anos de idade, que está relacionado a polimorfismos do gene da apoproteína E (ApoE) (MILITÃO AO e BARROS AMS, 2017). Apesar das diversas causas da sDA, deve-se diferenciar as alterações fisiológicas relacionadas à idade das mudanças patológicas cerebrais resultantes da progressão da doença (DUBOIS B, et al., 2016).

Menos consolidados, estudos genéticos que abordam a utilização de células-tronco para estimular células pluripotentes que já existem no tecido nervoso, por meio do uso de fatores de crescimento, objetivam reverter os danos teciduais resultantes da DA. A vantagem do uso complementar da genética na DA é a especificidade, uma vez que pode contribuir tanto no diagnóstico precoce da doença quanto em seu tratamento. Por outro lado, a desvantagem é a inacessibilidade à grande parte da população devido aos altos custos de um teste genético (MILITÃO AO e BARROS AMS, 2017).

Além da genética, os resultados de pesquisas envolvendo biomarcadores presentes na saliva e no plasma sanguíneo são promissores, mas não estão consolidados. Estudos recentes demonstraram através de experimentos com portadores da DA, que é possível detectar alterações patológicas em pacientes com a doença, por alterações na saliva, sendo observada alteração na presença do peptídeo amiloide salivar- β 42 (Ab) (TVARIJONAVICIUTE A, et al., 2020). Tornando-se mais presente em doentes do que em pacientes sem a doença. Entretanto, a proteína Ab é relacionada aos processos fisiológicos do envelhecimento, sendo também encontrada com aumento em pessoas sem a DA, principalmente após os 60 anos de idade. Apesar de ter relação direta com doenças neurodegenerativas, o uso dela como meio diagnóstico não tem grande significância clínica (SANTOS GA, et al., 2020).

Foi também observado, que a saliva e o plasma sanguíneo também apresentam alterações significativas em pacientes com a DA, principalmente através do complemento C4, uma proteína sintetizada sobretudo no

parênquima hepático e sua avaliação é útil na investigação de algumas doenças autoimunes, como indicadores de atividade da doença. Apesar de ser também encontrado na saliva, o meio de coleta mais indicado para o C4 é através do plasma sanguíneo, já que pode ser avaliado com maior precisão, é importante ressaltar que a quantidade encontrada não tem relação com a severidade da doença. Todavia, a importância diagnóstica não é tão eficaz quanto os biomarcadores salivares t-Tau e Tau-f e tem menor utilidade para diagnóstico rotineiro (TVARIJONAVICIUTE A, et al., 2020).

Além disso, estudos sobre biomarcadores localizados no plasma não apresentaram a especificidade e a sensibilidade na detecção de mudanças na DA. Logo, por ser um método menos invasivo do que uma punção lombar, torna-se relevante a continuação de mais análises relacionadas a esses biomarcadores (MÉNDEZ CP, et al., 2019).

A sugestão de Sant'anna P, et al. (2019), é que antes mesmo da manifestação de queixas cognitivas consideradas importantes, o controle postural sofre prejuízo e é passível de ser investigado como biomarcador em contexto de diagnóstico diferencial. O estudo contribuiu com a afirmação de que por meio da Wii Balance Board, uma plataforma que possui um custo mais baixo e facilidade em ser aplicada, as medidas necessárias para análise posturográfica podem ser obtidas. Adjunto a essa afirmação, observa-se que a chamada Velocidade Total, com o indivíduo de olhos fechados, apresentou maior sensibilidade na diferenciação entre o grupo de indivíduos que possuíam a DA e o grupo que foi escolhido como controle.

De acordo com Casemiro FG, et al. (2017), quando há a coexistência do declínio cognitivo com a manutenção de atividades relacionadas com a vida diária, temos um estado que antecede a demência que é caracterizado como Comprometimento Cognitivo Leve. Pensando na diferenciação de idosos acometidos pela DA dos que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve, valendo-se de testes de marcha que estejam associados a uma tarefa, a revisão de Bragatto VSR, et al. (2017), concluiu que esses testes existem. Ademais, foi enfatizado que novos estudos devem ser feitos visando a obtenção, por exemplo, mas não exclusivamente, de notas de corte.

Por fim, é evidente que os métodos de diagnósticos são inúmeros e ainda estão em evolução. No entanto, é de suma importância que exista meios eficazes e comprovados para o diagnóstico precoce da DA, visto que se trata de uma doença neurodegenerativa progressiva e atualmente sem cura (WELLER J e BUDSON A, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA possui importante relevância para a sociedade humana, de modo que a Ciência, ao longo dos anos, tem trabalhado evoluindo métodos de diagnóstico, visando à antecedência diagnóstica, o aumento da eficácia e a diminuição dos erros e dos custos. A presente revisão conclui que os novos métodos diagnósticos trazem benefícios à prática médica e compõem um espectro de técnicas variadas, dentre as quais podem ser citadas as que se valem da busca por biomarcadores (t-tau, p-tau) colhidos a partir do líquido cérebro-espinhal, as técnicas de neuroimagem e a inteligência computacional. Ressaltando-se que existem potenciais métodos que ainda necessitam de mais estudos científicos.

REFERÊNCIAS

1. ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*, 2019; 263–293
2. BRAGATTO VSR, et al. Dupla tarefa durante a marcha entre idosos com comprometimento cognitivo leve e Alzheimer: revisão sistemática. *Fisioter. mov.*, 2017; 30(4): 849-57.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Alzheimer. 2013.
4. CASEMIRO FG, et al. Effects of health education in the elderly with mild cognitive impairment. *Rev Bras Enferm [Internet]*, 2018; 71(suppl 2): 801-10.
5. CEREJA PM, et al. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo?. *RBAC*, 2019; 51(4): 277-85
6. LIMA MMM, CADER SA. Caracterização e correlação do estado mental e da capacidade funcional de idosos asilados com mal de Alzheimer no Brasil e no Paraguai. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 2018; 22(2).

7. DUBOIS B, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.*, 2016; 12(3): 292–323
8. FERNANDES JSG, ANDRADE MS. Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 2017; 18(1): 131-140.
9. HANE FT, et al. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.*, 2017; 57(3): 645-665.
10. MÉNDEZ CP, et al. Biomarkers for Alzheimer's Disease: where we stand and where we are headed. *Medicina (Buenos Aires)*, 2019; 79 (número especial 80): 546-551.
11. MILITÃO AO, BARROS AMS. Doença de Alzheimer: Genética e Novos Avanços. *Temas em Saúde*, 2017; 17(1): 2447-2131.
12. NITZSCHE BO, et al. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. *Rev Med Minas Gerais*. 2015; 25(2): 237-243.
13. NOGUEIRA J, et al. Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Normative Data for the Portuguese Population. *Acta Med Port.*, 2018; 31(2): 94-100.
14. RUEDA AP, ENRÍQUEZ LF. Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud*, 2018; 17(2): 59-90.
15. SANT'ANNA P, et al. Posturographic analysis of older adults without dementia and patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Dement Neuropsychol*, 2019; 13(2): 192-202.
16. SANTOS GA, et al. Biomarcadores salivares na doença de Alzheimer. *International Journal of Morphology*, 2020; 38(1): 230-234.
17. SILVA GSL. Sistemas inteligentes para diagnóstico não invasivo da Doença de Alzheimer usando imagens MRI. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
18. SILVA IRR, et al. Utilização de Redes Convolucionais Para Classificação e Diagnóstico da Doença de Alzheimer. II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica - SABIO, 2018; (2): 73-76.
19. SOUZA E, SILVA J. Alzheimer: diagnóstico e tratamento. 2019. Monografia. curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.
20. SOUZA SK, et al. Espectroscopia por ressonância magnética no diagnóstico da doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, 2020; 9: 11.
21. TVARIJONAVICIUTE A, et al. Salivary biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Oral Invest.*, 2020; 24: 3437–3444.
22. WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.*, 2018; 1161.