

Biomarcadores Sanguíneos em Doença de Alzheimer: Ponto de Situação e Considerações Práticas

Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease: State of the Art and Practical Considerations

Rui Araújo^{1,2}, Bárbara Martins^{1,3}, Ana Sardoeira^{1,4}, Ana Gouveia^{1,5}

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Rui Araújo [rui.manuel.araujo@cuf.pt]

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3610-3437>

Unidade da Memória, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal

Estrada da Circunvalação 14341, 4100-180 Porto

DOI: <https://doi.org/10.29315/gm.1136>

RESUMO

A doença de Alzheimer é entendida hoje como uma entidade clínico-biológica cuja caracterização deverá levar em conta a utilização de biomarcadores. Até recentemente, o uso de biomarcadores obrigava a realização de punção lombar ou à realização de PET. O surgimento de biomarcadores sanguíneos torna mais acessível a caracterização biológica da doença e é tido como um dos principais avanços na doença de Alzheimer. A sua utilização, contudo, deve ser criteriosa porque a sua interpretação pode ser difícil, sobretudo para a população geral, e o seu valor varia substancialmente mediante a população em que é usado. Nesta revisão narrativa, apresentamos o estado da arte dos biomarcadores de sangue na doença de Alzheimer, especificamente dados de investigação recente e aplicabilidade clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores; Doença de Alzheimer/diagnóstico; Doença de Alzheimer/sangue

ABSTRACT

Alzheimer's disease is currently understood as a clinical-biological entity whose characterization should take into account the use of biomarkers. Until recently, the use of biomarkers required a lumbar puncture or PET scan. The emergence of blood-based biomarkers has made the biological characterization of the disease more accessible and is considered one of the main advances in Alzheimer's disease. Their use, however, must be careful, as their interpretation can be difficult—especially for the general population—and their value varies substantially depending on the population in which they are used. In this narrative review, we present the state of the art of blood biomarkers in Alzheimer's disease, specifically the investigational data and their clinical applicability.

KEYWORDS: Alzheimer Disease/blood; Alzheimer Disease/diagnosis; Biomarkers

1. Unidade da Memória, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal. 2. RISE-Health, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal. 3. Serviço de Neurologia, ULS São João, Porto, Portugal. 4. Serviço de Neurologia, ULS Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal. 5. Serviço de Neurologia, ULS Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

Recebido/Received: 2025-11-07. Aceite/Accepted: 2026-02-19. Publicado online/Published online: 2026/05/06. Publicado/Published: 2026-09-14.

© Gazeta Médica 2026. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Gazeta Médica 2026. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial

INTRODUÇÃO

Os biomarcadores sanguíneos são uma das principais novidades na área da doença de Alzheimer (DA), e é possível que a sua utilização na abordagem das pessoas com queixas cognitivas aumente progressivamente. A sua utilização deve ser criteriosa e aplicada apenas em contextos clínicos específicos por profissionais capazes de interpretar os resultados. Neste artigo de revisão narrativa, apresentamos uma breve síntese do estado da arte dos biomarcadores de sangue na DA, com enfoque no doseamento de p-tau217 no sangue, e tecemos algumas considerações de natureza prática que consideramos relevantes.

INOVAÇÃO NA ÁREA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a doença neurodegenerativa mais comum, afetando mais de 55 milhões de pessoas no mundo.¹ Em Portugal, estima-se que existam aproximadamente 200 000 pessoas com demência, a maioria (~70%) por DA.² Em 2025, a European Medicines Agency (EMA) aprovou dois anticorpos monoclonais para estádios ligeiros da doença (défice cognitivo ligeiro – situação clínica em que existem dificuldades de memória mas estas não são graves o suficiente para afetar a autonomia; ou demência ligeira – situação em que existe alguma perda de autonomia para tarefas mais complexas) com confirmação biológica da doença (biomarcadores positivos para patologia amiloide).^{3,4} O aparecimento de novos tratamentos tem motivado várias alterações no circuito das pessoas com queixas cognitivas, nomeadamente a nível do diagnóstico. A vertente biológica da doença tem ganhado redobrada importância, com o surgimento de novos biomarcadores sanguíneos, cuja utilização levanta várias questões que é oportuno considerar.⁵

A DOENÇA DE ALZHEIMER COMO ENTIDADE CLÍNICO-BIOLÓGICA

A DA manifesta-se habitualmente por defeito de memória episódica, e a assinatura patológica desta é a presença de placas extracelulares compostas por proteína amiloide (sobretudo proteína A β -42), e componentes intracelulares compostos por fragmentos de proteína tau anormalmente fosforilada (p-tau).⁶ É hoje considerada uma entidade clínico-biológica, isto é, uma síndrome clínica a que se associam alterações moleculares, ou biomarcadores.⁷ Estes podem ser detetados em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) colhidas por punção lombar, ou através da tomografia de

emissão de positrões (PET). Ambos os exames têm necessidades específicas: a punção lombar é um procedimento (semi-)invasivo, requerendo cuidados adicionais em doentes hipocoagulados, disponibilidade de vaga em hospital de dia e execução por médico. A PET, por outro lado, é um exame tecnicamente complexo, dispendioso e pouco acessível. A elegibilidade para novos tratamentos obriga à identificação de patologia amiloide.^{3,4,8}

NOVOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER

Em 2024 foram propostos novos critérios de diagnóstico para DA, que consideram sobretudo a vertente biológica da doença. Os critérios da Alzheimer Association (AA) admitem a existência de um pródromo clínico extenso (podendo chegar aos 25 anos), em que a única manifestação da doença é bioquímica e funcional, ou seja, em que existem alterações cerebrais que já são indicativas da DA, cuja deteção é possível através da utilização de biomarcadores, mesmo em indivíduos assintomáticos.⁹ Por sua vez, o International Working Group (IWG) propôs outros critérios de diagnóstico, sobreponíveis na sua generalidade, excetuando as considerações relativamente a indivíduos assintomáticos com alterações bioquímicas compatíveis com DA. De acordo com a AA, a deteção de biomarcadores em indivíduos assintomáticos é suficiente para o diagnóstico de DA, ao passo que a IWG considera que esta população se encontra “em risco” de vir a desenvolver sintomas de DA, não cumprindo critérios de doença.¹⁰ Não obstante considerações éticas e semânticas, é atualmente aceite que as alterações no cérebro das pessoas com a doença ocorrem muito tempo antes do desenvolvimento das alterações clínicas. As manifestações clínicas, quando ocorrem, seguem um percurso que se inicia com queixas subjetivas cognitivas (i.e. alterações de natureza subjetiva que o próprio ou terceiros poderão sentir, sem que exista repercussão em termos de exame clínico ou provas cognitivas), défice cognitivo ligeiro (em que apesar de manter a funcionalidade e autonomia, o doente já tem defeito objetivo em provas cognitivas formais), e mais tarde a fase de demência, em que já existe compromisso da autonomia.¹¹

BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Um biomarcador pode ser definido como um parâmetro que é indicativo de um processo biológico, patogénico, ou de uma resposta a uma exposição ou

intervenção.¹² Na doença de Alzheimer, foram identificadas proteínas no LCR (e por PET cerebral) que se correlacionavam com a presença de placas amiloides (compostas por proteína beta-amiloide) e tranças neurofibrilares (compostas por proteína tau anormalmente fosforilada).⁵ As placas amiloides e as tranças neurofibrilares configuram a assinatura patológica da doença que é identificada *post-mortem* no cérebro de pessoas afetadas. Através de biomarcadores é possível inferir a sua presença ou ausência no cérebro *in vivo*, através da colheita e análise de LCR, PET cerebral, e mais recentemente, através de análises sanguíneas. Os biomarcadores estão hoje categorizados de acordo com a classificação *Amyloid-Tau-Neurodegeneration* (ATN).¹³ Os biomarcadores que se correlacionam com a presença de placas amiloides (A) são: A β 42 no LCR, rácio A β 42/A β 40 no LCR, PET-amiloide positiva, i.e., com identificação de deposição de proteína amiloide. Por sua vez, os biomarcadores que se correlacionam com a presença de tranças neurofibrilares são: p-tau181 e p-tau217 no LCR, e PET-tau positiva. Os biomarcadores relacionados com a neurodegenerescência são proteína tau-total no LCR, atrofia cerebral em ressonância magnética, hipometabolismo em PET-FDG.⁹ Mais recentemente, outros biomarcadores têm sido sugeridos, como os neurofilamentos de cadeia leve (NfL) (neste caso, para o eixo N).⁹ Através da conjugação do resultado de biomarcadores com o quadro clínico do doente, é possível classificá-lo dentro do espectro da doença de Alzheimer e de outras síndromes neurodegenerativas.^{9,13}

APLICAÇÃO DE BIOMARCADORES NA CLÍNICA, E O SURGIMENTO DE BIOMARCADORES DE SANGUE

Ainda que a utilização de biomarcadores seja recomendada na generalidade das doenças neurodegenerativas,¹⁴ a sua utilização por rotina é limitada por alguns fatores,¹⁵ entre os quais a necessidade de punção lombar com risco de suspensão de anticoagulação, claustrofobia e inacessibilidade da PET. Acresce algum niilismo diagnóstico e terapêutico por parte dos neurologistas pela ausência de estratégias modificadoras de doença.¹⁶ Mais recentemente, foi estudada a utilização de biomarcadores sanguíneos na DA em cuidados de saúde primários e terciários.¹⁷ As proteínas p-tau181 e p-tau217 foram apontadas como biomarcadores com grande sensibilidade e especificidade, correlacionando-se de forma muito robusta com os resultados obtidos no LCR ou PET,¹⁸ e é sobre a uti-

lização de isoformas de p-tau no contexto de DA que incidiremos o foco principal deste artigo. Os valores de p-tau181, p-tau217 e rácio p-tau217/A β 42 aumentam consoante a probabilidade de patologia relacionada com DA (i.e., um valor superior traduz maior probabilidade de patologia amiloide cerebral; pelo contrário, o doseamento de A β 42, tanto no sangue como no LCR, diminui consoante há deposição nas placas amiloides no sistema nervoso central). No que diz respeito aos biomarcadores sanguíneos, uma meta-análise recente conclui pela superioridade da p-tau217, com área sob a curva superior a 0.9 (dependendo das plataformas e metodologias utilizadas) para deteção de DA definida por LCR e/ou PET positivo.¹⁹ Releva-se aqui um aspeto particular do doseamento de isoformas de p-tau no sangue: apesar de serem biologicamente marcadores de proteína tau, comportam-se como marcadores indiretos de patologia amiloide, sendo para essa finalidade que têm vindo a ser utilizados (identificação de indivíduos positivos e exclusão de pessoas negativas para patologia amiloide). A agência reguladora Food and Drug Administration (FDA) autorizou recentemente a comercialização do rácio p-tau217/A β -42 no sangue (realizado na plataforma Lumipulse da Fujirebio®) para a deteção de placas amiloides em pessoas com mais de 55 anos e com quadro clínico sugestivo de DA.²⁰ Adicionalmente, a FDA e a Comissão Europeia autorizaram a utilização de p-tau181 (na plataforma Elecsys da Roche®) para utilização em contexto de cuidados de saúde primários para exclusão de DA, abrindo a possibilidade de utilização deste biomarcador como teste de triagem em contexto generalista.^{21,22} O resultado é expresso habitualmente em picogramas por mililitro (pg/mL), e com dois pontos de corte, podendo ser negativo, positivo ou intermédio (se situado entre os dois limites). Não existem ainda valores de corte aceites internacionalmente, dependendo da tecnologia e metodologia utilizadas. Os dados atualmente disponíveis levantam a possibilidade de que os biomarcadores sanguíneos também possam ser úteis em avaliação longitudinal,²³ podendo servir como marcadores de progressão da doença ou eficácia terapêutica, mas, atualmente, é precoce estabelecer conclusões relativamente a isso.⁸ É possível que a utilização destes biomarcadores possa obviar a necessidade de biomarcadores centrais de forma generalizada, ficando essas situações reservadas para situações clínicas especiais ou duvidosas (por exemplo, quando os resultados se situam na zona intermédia).²⁴ É plausível que a utilização de biomarcadores sanguíneos se massifique no contexto da abordagem de queixas cognitivas em diferentes contextos para além da consulta especializada

de Neurologia, com importantes repercussões clínicas e sociais. Seguidamente, analisamos a interpretação de um resultado de um doseamento isolado de p-tau plasmático em diferentes contextos clínicos.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DE UM BIOMARCADOR PLASMÁTICO (P-TAU)

A utilidade do biomarcador plasmático depende muito do contexto em que o teste é solicitado. Este é mais útil quando o doente apresenta clínica compatível com DA avaliada por um especialista em cognição e memória, perdendo valor preditivo positivo e negativo em contextos não especializados e populações heterogêneas.²⁴ Por exemplo, numa pessoa de 60 anos com queixas subjetivas cognitivas, a probabilidade pré-teste de patologia amiloide é apenas 20%, podendo existir cerca de 31% de testes falsos positivos.²⁵ Importa saber interpretar o resultado e comunicá-lo adequadamente. Genericamente, se um resultado é positivo, significa que com elevada probabilidade existe patologia amiloide (e possivelmente tranças neurofibrilares) no cérebro da pessoa testada.²⁶ Isso não se associa diretamente à sua situação cognitiva, podendo estar assintomático ou apresentar um estágio de demência.^{9,10} Um resultado positivo confere à pessoa um risco aumentado de declínio cognitivo, mas importa salientar que isso não acontece necessariamente.^{27,28} Igualmente, também não significa que as queixas cognitivas daquela pessoa se devam exclusivamente ou principalmente à DA. Na Tabela 1 detalhamos como deve ser interpretado um resultado positivo, negativo ou intermédio, e sugestões de comunicação para os doentes.

QUANDO E COMO UTILIZAR OS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS?

Tendo em conta que a utilidade do teste varia consoante o contexto clínico e a probabilidade pré-teste, convém rever as situações clínicas nas quais a utilização de biomarcadores sanguíneos pode ser útil ou contraproducente (Tabela 2). Sublinha-se que à data da redação deste texto não existe recomendação formal para utilização destes biomarcadores em contexto clínico, pelo que a sua utilização deve ser o mais restrita possível a centros especializados ou de investigação, e a clínicos com experiência em DA e doenças cognitivas. Apesar das possíveis vantagens clínicas, existe um risco importante de sobrediagnóstico de DA em pessoas com outras causas de deterioração cognitiva (p.e um quadro depressivo ou perturbação funcional não tratada com um resultado positivo para biomarcador sanguíneo),²⁹ ou quadros degenerativos não-DA, falsamente tranquilizados por um resultado negativo. A publicação de recomendações formais de peritos de sociedades científicas será necessária para melhor orientar a utilização destes biomarcadores nos diferentes contextos clínicos.

IMPLICAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

A acessibilidade aos biomarcadores sanguíneos, e a difícil separação entre situação patológica e situação clínica pelo público em geral (e não só) irão plausivelmente acarretar desafios no plano ético e social, nomeadamente possibilidade de revisão de prémios de seguros de vida ou acidentes pessoais, acesso a crédito, acesso antecipado a reforma³³ e capacidade de decisão. As pessoas sem clínica de DA e sem demência com um resultado positivo de um biomarcador san-

TABELA 1. Interpretação de um resultado do biomarcador plasmático (p-tau)

	O que isso significa	O que isso não significa	Como comunicar
Resultado positivo	- Existe patologia de doença de Alzheimer (amiloidopatia).* - Existe um risco aumentado de vir a desenvolver sintomas de doença de Alzheimer.	- Que a pessoa tem obrigatoriamente doença de Alzheimer.** - Que a pessoa vai necessariamente desenvolver demência. - Que as queixas cognitivas sejam necessariamente atribuídas a doença de Alzheimer.***	- Com elevada probabilidade encontram-se presentes as proteínas que estão associadas à doença de Alzheimer. - É possível que as alterações cognitivas que sente sejam atribuídas a uma forma inicial da doença de Alzheimer.****
Resultado negativo	Não existe patologia de doença de Alzheimer.*	- Que não irá desenvolver demência ou doença de Alzheimer. - Que está cognitivamente íntegro.	As suas queixas não parecem estar associadas a doença de Alzheimer.*
Resultado intermédio	Os valores obtidos não são altos ou baixos o suficiente para permitir concluir pela presença ou ausência de patologia amiloide.*		O teste não foi conclusivo, pelo que devemos considerar outras opções.*****

*com probabilidade superior a 90% no caso da p-tau217¹⁹. **pelos critérios clínico-biológicos do IWG 2025¹⁰. ***depende do contexto clínico, e da definição utilizada. ****depende do contexto clínico, e não se aplica a pessoas cognitivamente assintomáticas ou com outra causa óbvia para as queixas cognitivas (por exemplo depressão grave). *****propor biomarcadores centrais (LCR e/ou PET-amiloide) ou não prosseguir com investigação

TABELA 2. Utilização de biomarcadores sanguíneos em diferentes cenários clínicos

Cenários clínicos que podem beneficiar da utilização de biomarcadores sanguíneos	
Contexto clínico	Comentário
Queixas cognitivas compatíveis com doença de Alzheimer.	Pessoa com quadro clínico amnésico hipocampal, afasia primária progressiva logopênica, atrofia cortical posterior, e mais raramente, síndrome disexecutivo e síndrome corticobasal.*
Défice cognitivo ligeiro ou demência em estadios ligeiros de plausível etiologia neurodegenerativa.	Poderá fazer parte de uma bateria de testes analíticos iniciais, no sentido de considerar mais ou menos provável o contributo de doença de Alzheimer para o quadro clínico, não excluindo eventual necessidade de confirmação através de biomarcadores centrais.
Indicação para biomarcador central, mas hipocoagulação com elevado risco / impossibilidade de suspensão, claustrofobia ou inacessibilidade a estes exames.	Poderá substituir exames mais invasivos ou laboriosos em determinados contextos.
Consideração para exame mais invasivo ou com necessidade de sedação (ressonância magnética, punção lombar); consideração para iniciação ou retirada de antedemenciais.	Se o diagnóstico biológico de doença de Alzheimer interferir na decisão diagnóstica ou terapêutica (mais ou menos exames, com diferentes graus de invasividade).
Cenários clínicos que não beneficiam com biomarcadores sanguíneos como primeira abordagem.	
Contexto clínico	Comentário
Pessoas assintomáticas.	Atualmente sem indicação.**
Pessoas com história familiar de doença de Alzheimer.	Atualmente sem indicação.**
Pessoas preocupadas com o seu <i>status</i> amilóide/tau.	Atualmente sem indicação.**
Pessoas com outras causas óbvias de queixas e/ou deterioração cognitiva (por exemplo síndrome depressiva; <i>burnout</i> ; perturbação cognitiva funcional).	Risco de sobrediagnóstico de doença de Alzheimer, ou falsa tranquilização e ausência de medidas corretivas específicas.
Doença renal***, doença do neurónio motor. ³⁰	Alteração dos valores da p-tau.
Lesões cerebrais conhecidas, instrumentação cirúrgica, radioterapia, doença cerebrovascular recente. ³⁰	Situações clínicas não formalmente estudadas, incerteza sobre como o doseamento da p-tau possa variar.
Pedidos de avaliação por motivos não clínicos (peritagem, avaliação de capacidade para efeitos legais).	Doseamento do biomarcador sem correção direta com a clínica ou capacidade cognitiva.
Demências rapidamente progressivas.	Necessidade de estudo alargado, incluindo LCR, onde se podem também pedir biomarcadores, mas estudo plasmático seria insuficiente.
Situações clínicas insuficientemente conhecidas, cuidador pouco confiável ou conhecedor, primeiras consultas / avaliações, instabilidade emocional marcada, presumível dificuldade em lidar com o resultado.	Estabilidade diagnóstica pode variar; situação clínica muito dependente da informação colateral; se instabilidade emocional / ansiedade pode ter provas cognitivas de cabeceira muito prejudicadas e subestimar a performance cognitiva.

Em todos os cenários, se doente com > 55 anos e <85 anos (baseado em Mielke²⁴ e Palmqvist³⁰). *de acordo com critérios clínicos do IWG,10. **pode mudar se surgimento de tratamento modificador de doença com evidência na população de doentes assintomáticos com biomarcadores positivos. ***evidência atual sugere que existe elevação de biomarcadores plasmáticos (NfL, p-tau181 e p-tau217) com taxas de filtração glomerular inferiores a 30 mL/min/1,73 m².^{31,32}

guíneo estarão em situação especialmente vulnerável. É fundamental educar a comunidade médica para a maneira mais correta de transmitir o resultado aos doentes, ao legislador e aos decisores políticos, e sensibilizar os clínicos para a utilização criteriosa e uma interpretação cuidada dos biomarcadores.

IMPLICAÇÕES PARA A ESTRUTURA DE CUIDADOS DE SAÚDE E FUTURO

A disponibilidade de um biomarcador sanguíneo tão fiável e informativo a par do surgimento de novos tra-

tamentos para a DA irá previsivelmente acarretar mudanças a nível da organização dos cuidados de saúde. Será necessário um esforço acrescido no diagnóstico de estádios iniciais da DA. A Neurologia terá que abandonar algum niilismo diagnóstico e terapêutico que ainda existe na área das demências e realizar um esforço para a caracterização bioquímica das diferentes síndromes neurodegenerativas. É incerto ainda onde os biomarcadores sanguíneos irão entrar na jornada do doente.^{24,34} Mediante a evolução do conhecimento científico, poderão ser utilizados noutros contextos, nomeadamente nos cuidados de saúde primários.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

RA - Conceptualização e redação original.

BM, AS e AG - Revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

RA - Conceptualisation and original drafting.

BM, AS and AG - Review and editing.

All authors approved the final version to be published

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

APOIO FINANCEIRO: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não solicitado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer-reviewed.

REFERÊNCIAS

- Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404:572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
- Costa J. Custo e carga da doença de Alzheimer nos idosos em Portugal. *Sinapse*. 2012; 21: 201-11.
- European Commission. Community Register of Medicinal Products for Human Use. European Commission. [Accessed 20 June 2025] Available at: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1891.htm>
- European Medicines Agency. Kisunla (donanemab) – European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency. [Accessed 20 June 2025] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>.
- Frisoni GB, Hansson O, Nichols E, Garibotto V, Schindler SE, van der Flier WM, et al. New landscape of the diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*. 2025;406:1389-407. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01294-2.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételet G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397:1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2014;13:757.
- Fox NC, Belder C, Ballard C, Kales HC, Mummery C, Caramelli P, et al. Treatment for Alzheimer's disease. *Lancet*. 2025;406:1408-23. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01329-7.
- Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-5169. doi: 10.1002/alz.13859.
- Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81:1304-11. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3770.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement*. 2016;12:292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243:213-21.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14:535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. 2024;23:302-12. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00447-7.
- Fortea J, García-Arcelay E, Terrance Á, Gálvez B, Díez-Carerras V, Rebollo P, et al. Attitudes of Neurologists Toward the Use of Biomarkers in the Diagnosis of Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2023;93:275-82. doi: 10.3233/JAD-221160.
- Sedney C, Kurowski-Burt A, Smith M, Dekeseredy P, Grey C, Boo S. Therapeutic nihilism of neurological diseases: A comparative qualitative study. *J Clin Neurosci*. 2019;69:124-131.
- Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlsson N, Schindler SE, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. *JAMA*. 2024;332:1245-57. doi: 10.1001/jama.2024.13855.
- Teunissen CE, Verberk IM, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21:66-77. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00361-6.
- Therriault J, Brum WS, Trudel L, Macedo AC, Bitencourt FV, Martins-Pfeifer CC, et al. Blood phosphorylated tau for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2025 Sep;24(9):740-752. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00227-3.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Clears First Blood Test Used in Diagnosing Alzheimer's Disease. FDA Newsroom: Press Announcements; 2025. [Accessed 21 October 2025] Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>. Accessed 22 June 2025.
- Roche Diagnostics. FDA-Cleared pTau181 Alzheimer's Blood Test. Roche Diagnostics: News Listing;2025. [Accessed 21 October 2025] Available at: <https://diagnostics.roche.com/us/en/news-listing/2025/fda-cleared-ptau181-alzheimers-blood-test.html>.
- Roche. Roche receives CE Mark for minimally invasive blood test to help rule out Alzheimer's disease. Roche: Media Releases. [accessed Accessed 21 October 2025] Available at: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-07-23b>.

23. Yakoub Y, Ashton NJ, Strikwerda-Brown C, Montoliu-Gaya L, Karikari TK, Kac PR, et al. Longitudinal blood biomarker trajectories in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19:5620-31. doi: 10.1002/alz.13318.
24. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, Jeromin A, Lin PJ, Rosen A, et al. Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20:8216-24. doi: 10.1002/alz.14184.
25. VandeVrede L, Schindler SE. Clinical use of biomarkers in the era of Alzheimer's disease treatments. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e14201.
26. Montoliu-Gaya L, Salvadó G, Therriault J, Nilsson J, Janelidze S, Weiner S, et al. Plasma tau biomarkers for biological staging of Alzheimer's disease. *Nat Aging*. 2025;5:2297-308. doi: 10.1038/s43587-025-00951-w.
27. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. *Nat Med*. 2022;28:2381-7. doi: 10.1038/s41591-022-02049-x.
28. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:981-8.
29. Cabreira VA, Isaacs JD. Biomarker-Driven Diagnosis in Neurocognitive Disorders: A Clinician's Perspective on the Risks of Reductionism. *Neurol Clin Pract*. 2025;15:e200481.
30. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, et al. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e70535. doi: 10.1002/alz.70535.
31. Gasparini F, Valletta M, Vetrano DL, Beridze G, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, et al. Kidney Function, Alzheimer Disease Blood Biomarkers, and Dementia Risk in Community-Dwelling Older Adults. *Neurology*. 2026;106:e214446. doi: 10.1212/WNL.0000000000214446.
32. Stocker H, Beyer L, Trares K, Perna L, Rujescu D, Holleczek B, et al. Association of kidney function with development of Alzheimer disease and other dementias and dementia-related blood biomarkers. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2252387. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.52387.
33. Ranscombe P. Wrestling with the consequences of blood tests for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2025;24:908. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00362-X
34. Wídera E, Covinsky K. The Limited Role of Alzheimer Disease Blood-Based Biomarkers in Primary Care. *JAMA Intern Med*. 2025;185:755-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.0976.