REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS INTEGRADAS (MULTIMODAIS) ENVOLVENDO BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PROTOCOLO DE REVISÃO DE ESCOPO

INTEGRATED (MULTIMODAL) DIAGNOSTIC STRATEGIES COMBINING EPIGENETIC BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: A SCOPING REVIEW PROTOCOL

ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS INTEGRADAS (MULTIMODALES) QUE COMBINAN BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PROTOCOLO DE UNA REVISIÓN DE ALCANCE

Daniel Cezar Teixeira Alves
Graduando, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: danielctalves@gmail.com

Luiz Ricardo Marafigo Zander
Doutorando, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: zanderodonto@gmail.com

Fabiana Bucholdz Teixeira Alves
Doutora, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil
E-mail: fbtalves@uepg.br

Marcelo Gomes de Gomes
Doutor, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: marcelo.g.gomes@ufsc.br

Resumo

A caracterização biológica e precoce da doença de Alzheimer é fundamental para intervenções em estágios iniciais, embora a identificação de alterações neuropatológicas na fase pré-clínica seja desafiada pela alta heterogeneidade dos biomarcadores e pela complexidade dos mecanismos regulatórios. Nesse cenário, estratégias multimodais que integram biomarcadores epigenéticos a outras modalidades diagnósticas têm sido investigadas para ampliar a acurácia diagnóstica e preditiva, tornando necessária a sistematização de suas abordagens, matrizes biológicas e métodos de integração. O objetivo deste protocolo é orientar o mapeamento das estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos a outras modalidades para a detecção precoce

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

da doença de Alzheimer. Trata-se de um protocolo de revisão de escopo conduzido conforme o referencial contemporâneo do Joanna Briggs Institute (JBI) e estruturado para relato posterior segundo o PRISMA-ScR. A questão de pesquisa pautou-se no acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto). Serão incluídos estudos primários com adultos cognitivamente preservados (com ou sem risco aumentado ou evidências pré-clínicas), indivíduos com comprometimento cognitivo leve e pessoas com doença de Alzheimer, prioritariamente em estágio inicial, que combinem metilação do DNA ou RNAs não codificantes regulatórios a pelo menos uma modalidade diagnóstica adicional de natureza distinta. A estratégia de busca abrange as bases PubMed, Embase, Scopus e Web of Science, com busca complementar nas listas de referências. Serão consideradas publicações em português, inglês ou espanhol, veiculadas entre 24 de agosto de 2021 e 24 de agosto de 2026. A seleção dos estudos será realizada por dois revisores de forma independente, enquanto a extração dos dados será conduzida de forma colaborativa pelos mesmos revisores, com apoio de inteligência artificial generativa e softwares de gerenciamento. Divergências serão resolvidas por consenso ou terceiro revisor. Os dados serão analisados por estatística descritiva simples e síntese narrativa. Espera-se mapear as aplicações investigadas e suas lacunas de evidência, sem pretender estabelecer superioridade entre estratégias ou recomendações de uso clínico.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Biomarcadores epigenéticos; Diagnóstico precoce; Integração multimodal; Revisão de escopo.

Abstract

Early biological characterization of Alzheimer's disease is essential for timely intervention, although identifying preclinical neuropathological changes remains challenging due to biomarker heterogeneity and complex regulatory mechanisms. In this scenario, multimodal strategies integrating epigenetic biomarkers with other diagnostic modalities have been investigated to enhance diagnostic and predictive accuracy, requiring the systematization of their approaches, biological matrices, and integration methods. This protocol aims to guide the mapping of multimodal diagnostic strategies integrating epigenetic biomarkers with other modalities for early detection of Alzheimer's disease. This is a scoping review protocol conducted according to the contemporary Joanna Briggs Institute (JBI) methodology and structured for subsequent reporting following PRISMA-ScR guidance. The research question was developed using the Population, Concept, and Context (PCC) framework. Primary studies involving cognitively unimpaired adults (with or without increased risk or preclinical evidence), individuals with mild cognitive impairment, and individuals with Alzheimer's disease, primarily in its early stages, will be included if they combine DNA methylation or regulatory noncoding RNAs with at least one additional diagnostic modality of a different nature. The search strategy encompasses PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science, complemented by screening reference lists. Eligible publications in Portuguese, English, or Spanish dated between August 24, 2021, and August 24, 2026, will be considered. Study selection will be performed independently by

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

two reviewers, while data extraction will be conducted collaboratively by the same reviewers, with support from generative artificial intelligence and reference management software. Disagreements will be resolved by consensus or a third reviewer. Data will be analyzed using simple descriptive statistics and narrative synthesis. The protocol is expected to map investigated applications and evidence gaps without seeking to establish superiority among strategies or recommendations for clinical use.

Keywords: Alzheimer's disease; Epigenetic biomarkers; Early diagnosis; Multimodal integration; Scoping review.

Resumen

La caracterización biológica y temprana de la enfermedad de Alzheimer es fundamental para intervenciones oportunas, aunque la identificación de alteraciones neuropatológicas en fase preclínica enfrenta desafíos debido a la heterogeneidad de los biomarcadores y la complejidad de los mecanismos reguladores. En este escenario, se han investigado estrategias multimodales que integran biomarcadores epigenéticos con otras modalidades diagnósticas para ampliar la precisión diagnóstica y predictiva, haciendo necesaria la sistematización de sus enfoques, matrices biológicas y métodos de integración. El objetivo de este protocolo es orientar el mapeo de estrategias diagnósticas multimodales que integran biomarcadores epigenéticos con otras modalidades para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer. Se trata de un protocolo de revisión de alcance realizado según el marco contemporáneo del Joanna Briggs Institute (JBI) y estructurado para su reporte posterior según el PRISMA-ScR. La pregunta de investigación se basó en el acrónimo PCC (Población, Concepto y Contexto). Se incluirán estudios primarios con adultos cognitivamente preservados (con o sin riesgo elevado o evidencia preclínica), personas con deterioro cognitivo leve y personas con enfermedad de Alzheimer, prioritariamente en etapas iniciales, que combinen metilación del ADN o ARN no codificantes reguladores con al menos una modalidad diagnóstica adicional de distinta naturaleza. La estrategia de búsqueda abarca las bases PubMed, Embase, Scopus y Web of Science, complementada con la revisión de listas de referencias. Se considerarán publicaciones en portugués, inglés o español, difundidas entre el 24 de agosto de 2021 y el 24 de agosto de 2026. La selección de los estudios será realizada de forma independiente por dos revisores, mientras que la extracción de los datos se llevará a cabo de forma colaborativa por los mismos revisores, con apoyo de inteligencia artificial generativa y programas de gestión de referencias. Las discrepancias se resolverán por consenso o un tercer revisor. Los datos se analizarán mediante estadística descriptiva simple y síntesis narrativa. Se espera mapear las aplicaciones investigadas y sus lagunas de evidencia, sin pretender establecer superioridad entre estrategias ni recomendaciones de uso clínico.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Biomarcadores epigenéticos; Diagnóstico precoz; Integración multimodal; Revisión de alcance.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e biologicamente complexa. Alterações fisiopatológicas relacionadas à deposição de peptídeo beta-amiloide, à hiperfosforilação da proteína tau e à neurodegeneração sequencial podem preceder em décadas as manifestações cognitivas patentes, o que sustenta a investigação de biomarcadores ao longo de todo o *continuum* da doença, desde a fase pré-clínica assintomática até o comprometimento cognitivo leve e a demência estabelecida (Jack et al., 2024; Jia et al., 2024). Nesses termos, a caracterização biológica e o estadiamento clínico constituem dimensões complementares, mas não equivalentes, exigindo identificação precisa na avaliação de novas ferramentas diagnósticas.

Entre as abordagens moleculares emergentes, destacam-se os biomarcadores epigenéticos, compreendendo padrões de metilação do DNA e RNAs não codificantes regulatórios, tais como microRNAs (miRNAs), RNAs longos não codificantes (lncRNAs) e RNAs circulares (circRNAs). Esses marcadores refletem mecanismos dinâmicos de regulação da expressão gênica, processos de senescência celular e a interface funcional entre a suscetibilidade genética e exposições ambientais ao longo da vida. A investigação desses componentes em sangue total, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano e vesículas extracelulares obtidas de matrizes humanas amplia as possibilidades de caracterização molecular em indivíduos vivos. Essas fontes diferem quanto à invasividade da coleta e à representatividade biológica, não devendo alterações periféricas ser automaticamente interpretadas como equivalentes às alterações cerebrais. Contudo, a heterogeneidade das populações, matrizes biológicas e protocolos analíticos dificulta a comparação dos achados e sua transposição para a prática clínica (Behl et al., 2024; Villa e Stoccoro, 2022).

Nesta revisão, o termo “biomarcadores epigenéticos” será empregado em sentido operacional abrangente, incluindo metilação do DNA e RNAs não codificantes regulatórios. Esses componentes serão diferenciados na extração e

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

na síntese, pois a expressão de RNAs regulatórios não equivale, necessariamente, à mensuração direta de uma modificação epigenética.

A natureza multifatorial e heterogênea da DA tem impulsionado a construção de estratégias multimodais que combinam a informação epigenética a outras fontes diagnósticas, tais como biomarcadores proteicos do perfil AT(N), variações genéticas, perfis transcriptômicos ou metabolômicos, marcadores de neuroimagem e escores cognitivo-comportamentais. Essas combinações são operacionalizadas por meio de painéis compostos, escores de risco, modelos de regressão multivariada e algoritmos computacionais de inteligência artificial ou aprendizado de máquina. No entanto, a mensuração simultânea de diferentes modalidades em um mesmo estudo não assegura, por si só, que os marcadores tenham sido efetivamente integrados em um modelo preditivo ou diagnóstico funcional (Bao et al., 2024; Behl et al., 2024).

Torna-se imperativo, portanto, mapear sistematicamente como essas estratégias têm sido desenvolvidas, identificando quais componentes foram articulados, em qual etapa analítica ocorreu a integração (se na triagem exploratória ou na composição do produto), quais populações foram examinadas e quais desfechos clínicos foram avaliados. Importa, do mesmo modo, distinguir a acurácia do ensaio analítico do desempenho clínico do modelo, bem como diferenciar a avaliação de biomarcadores isolados da validação integral de uma ferramenta combinada. Essa sistematização é essencial para delimitar o real alcance das aplicações investigadas, evitando que associações estatísticas preliminares sejam precipitadamente interpretadas como utilidade clínica.

As revisões de escopo configuram a abordagem metodológica ideal para mapear a extensão, a amplitude e a natureza da evidência disponível, esclarecer conceitos operacionais e identificar lacunas no conhecimento (Peters et al., 2020; Pollock et al., 2021). Nesse contexto, este protocolo tem como objetivo orientar o mapeamento e a caracterização das estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos para a detecção precoce da doença de Alzheimer, identificando populações, matrizes biológicas, modalidades complementares, métodos de integração, finalidades clínicas, métricas de

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

desempenho, procedimentos de validação e limitações relatadas.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de escopo. Esta modalidade de revisão objetiva mapear na literatura estudos acerca de um assunto de interesse, bem como viabilizar a identificação de conceitos básicos, sintetizar evidências e possíveis lacunas existentes no campo de estudo. Nesta revisão, não está prevista a avaliação crítica formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Serão extraídas e descritas as limitações relatadas pelos autores (Arksey and O'Malley, 2005; Tricco et al., 2018; Peters et al., 2020; Pollock et al., 2021; Aromataris et al., 2024; Tricco et al., 2026).

2.2 Protocolo

O desenvolvimento deste protocolo fundamenta-se nas orientações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) para revisões de escopo (Peters et al., 2020; Aromataris et al., 2024), mantendo Arksey e O'Malley (2005) e Levac et al. (2010) como referenciais históricos. O relato da revisão seguirá o PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018). Os procedimentos estão organizados nas etapas descritas a seguir:

1. Desenvolvimento do protocolo: elaboração preliminar e registro na plataforma *Open Science Framework* (OSF), sob o identificador DOI: 10.17605/OSF.IO/EUTG3, disponível em: https://osf.io/eutg3/. As alterações posteriores ao registro inicial serão documentadas na OSF, com indicação da data, da justificativa, das seções modificadas e da etapa da revisão em que ocorreram. Será preservada a distinção entre os procedimentos originalmente previstos e os ajustes posteriores.
2. Formulação da pergunta de pesquisa e objetivo: estruturada com base no

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

acrônimo PCC (seção 2.2.1);

3. Mapeamento da estratégia de busca e fontes de dados: seleção das bases de dados e elaboração das equações de busca (seção 2.2.2);
4. Seleção dos estudos: triagem de títulos, resumos e leitura na íntegra conduzida por revisores independentes (seção 2.2.3);
5. Definição dos critérios de elegibilidade: estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos (seção 2.2.3);
6. Extração e codificação dos dados: mapeamento das variáveis metodológicas por meio de formulário padronizado (seção 2.2.4);
7. Análise e interpretação dos dados: síntese descritiva e categorização das abordagens identificadas (seção 2.2.5);
8. Apresentação e relato dos resultados: estruturação dos achados acompanhada do fluxograma PRISMA-ScR (seção 2.2.5).

A etapa opcional de consulta a partes interessadas (stakeholders) não será realizada, uma vez que o objetivo desta revisão se concentra na síntese metodológica da literatura científica publicada. O relato final do estudo seguirá estritamente as diretrizes do checklist PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018).

2.2.1 Formulação da pergunta de pesquisa e objetivo

Após a deliberação do tema do estudo, "Estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos para a detecção precoce da Doença de Alzheimer", a questão de pesquisa foi definida em consenso entre os autores para orientar a condução da revisão. A formulação da pergunta baseou-se no acrônimo População, Conceito e Contexto (PCC), conforme recomendado pelas diretrizes do Joanna Briggs Institute para revisões de escopo (Peters et al., 2020; Aromataris et al., 2024), sendo apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Estruturação da questão de pesquisa segundo o acrônimo PCC

Pergunta da revisão primária	População (P)	Conceito (C)	Contexto (C)

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

Quais estratégias diagnósticas multimodais baseadas na integração de biomarcadores epigenéticos têm sido investigadas para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer?	Indivíduos adultos cognitivamente preservados, com ou sem risco aumentado ou evidências biológicas pré-clínicas da doença de Alzheimer; indivíduos com comprometimento cognitivo leve, incluindo aqueles com risco de progressão para a doença; e indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer, prioritariamente em estágio inicial.	Estratégias diagnósticas integradas (multimodais) envolvendo biomarcadores epigenéticos.	Contextos clínicos, laboratoriais e de pesquisa translacional voltados à detecção precoce da doença de Alzheimer, independentemente do país, do nível de atenção à saúde ou do ambiente de realização do estudo. Serão consideradas investigações realizadas com amostras humanas, incluindo sangue, plasma, soro, líquido cerebrospinal, vesículas extracelulares e outras matrizes biológicas pertinentes.

Fonte: autores, 2026.

O conceito desta revisão compreende estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos a outras modalidades de informação para investigar a detecção precoce da doença de Alzheimer. Sua definição operacional foi estabelecida pelos autores, em consonância com a pergunta e os objetivos da revisão, e está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 – Conceito

Conceito	Definição Operacional
Estratégias diagnósticas integradas (multimodais) envolvendo biomarcadores epigenéticos.	Abordagens que combinam pelo menos um biomarcador epigenético, como metilação do DNA, microRNAs, RNAs longos não codificantes ou RNAs circulares, com pelo menos uma modalidade adicional de informação diagnóstica, como biomarcadores proteicos, genéticos, transcriptômicos ou metabolômicos, exames de neuroimagem, avaliações clínico-cognitivas ou dados demográficos, para detecção, classificação diagnóstica ou predição da progressão da doença de Alzheimer em seus estágios iniciais. A integração poderá ocorrer no desenvolvimento ou na avaliação da estratégia. Quando ocorrer no desenvolvimento, deverá contribuir efetivamente para a construção ou seleção dos componentes, mesmo que o produto final utilize uma única modalidade.

Fonte: autores, 2026.

2.2.2 Identificação dos estudos relevantes, utilizando a estratégia de busca e fonte de dados

A estratégia de busca foi desenvolvida a partir de uma busca exploratória preliminar destinada a mapear descritores controlados e palavras-chave

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

relevantes e aprofundar o alinhamento com a literatura temática. A estrutura de busca foi construída combinando descritores controlados dos vocabulários estruturados *Medical Subject Headings* (MeSH), *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) e *Emtree*, associados a termos em linguagem livre e operadores booleanos “AND” e “OR”, alinhados aos componentes do acrônimo PCC.

Serão consultadas as seguintes bases de dados multidisciplinares e específicas das ciências da saúde: *Embase*, PubMed/MEDLINE, *Scopus* e *Web of Science*. As estratégias de busca serão adaptadas às características de cada base e interface, com o objetivo de ampliar a recuperação de estudos potencialmente elegíveis. A tradução das estratégias entre as bases contou com o auxílio do Polyglot Search Translator (Clark et al., 2020). As expressões resultantes deverão ser conferidas quanto aos descritores, campos de busca e operadores aceitos em cada interface. Serão elegíveis artigos publicados entre 24 de agosto de 2021 e 24 de agosto de 2026. Quando os filtros das bases abrangerem anos completos, a correspondência com esse intervalo será verificada individualmente nos metadados dos registros durante a seleção. Na PubMed, o filtro relativo “y_5[Filter]” corresponde à configuração da busca realizada em 24 de agosto de 2026 e não substitui a aplicação do intervalo fixo de elegibilidade. Em eventual repetição da busca, será utilizado um intervalo explícito de datas, mantendo-se a conferência dos metadados durante a seleção.

O recorte temporal foi definido para mapear a produção recente sobre estratégias diagnósticas multimodais envolvendo biomarcadores epigenéticos. Essa delimitação poderá excluir estudos anteriores relevantes e será considerada na interpretação da abrangência do mapeamento.

Não será exigida a presença de termos como “multimodal”, “integrated” ou “multiomics” nas estratégias de busca, para evitar uma restrição terminológica adicional. O atendimento ao conceito de integração será verificado durante a seleção dos estudos, conforme os critérios de elegibilidade.

A relação detalhada dos descritores, termos livres e a sintaxe completa das estratégias de busca para cada base de dados e plataforma encontram-se apresentadas no Quadro 3, sendo igualmente disponibilizadas no registro do

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

protocolo na plataforma *Open Science Framework* (OSF).

Quadro 3 – Estratégia de busca avançada de acordo com a base de dados ou plataforma de busca

Base de dados/plataforma de busca	Estratégia de busca
Embase busca realizada em 24/08/2026	('alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer*':ti,ab,kw) AND ('genetic epigenesis'/exp OR 'epigenomics'/exp OR 'dna methylation'/exp OR 'microrna'/exp OR 'long untranslated rna'/exp OR 'circular ribonucleic acid'/exp OR 'epigenetic*':ti,ab,kw OR 'epigenomic*':ti,ab,kw OR 'microrna*':ti,ab,kw OR 'mirna*':ti,ab,kw OR 'methylat*':ti,ab,kw OR 'lncrna*':ti,ab,kw OR 'circrna*':ti,ab,kw) AND ('biological marker'/exp OR 'biomarker*':ti,ab,kw) AND ('early diagnosis'/exp OR 'early diagnos*':ti,ab,kw OR 'early detect*':ti,ab,kw OR 'preclinical':ti,ab,kw OR 'prodromal':ti,ab,kw OR 'mild cognitive impairment':ti,ab,kw OR 'mci':ti,ab,kw) AND [2021-2026]/py
PubMed/MEDLINE busca realizada em 24/08/2026	(("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "alzheimer*"[Title/Abstract]) AND ("epigenesis, genetic"[MeSH Terms] OR "Epigenomics"[MeSH Terms] OR "DNA Methylation"[MeSH Terms] OR "MicroRNAs"[MeSH Terms] OR "rna, long noncoding"[MeSH Terms] OR "rna, circular"[MeSH Terms] OR "epigenetic*"[Title/Abstract] OR "epigenomic*"[Title/Abstract] OR "microrna*"[Title/Abstract] OR "mirna*"[Title/Abstract] OR "methylat*"[Title/Abstract] OR "lncrna*"[Title/Abstract] OR "circrna*"[Title/Abstract]) AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarker*"[Title/Abstract]) AND ("Early Diagnosis"[MeSH Terms] OR "early diagnos*"[Title/Abstract] OR "early detect*"[Title/Abstract] OR "preclinical"[Title/Abstract] OR "prodromal"[Title/Abstract] OR "mild cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "MCI"[Title/Abstract])) AND (y_5[Filter])
Scopus busca realizada em 24/08/2026	((INDEXTERMS ("Alzheimer Disease") OR TITLE-ABS (alzheimer*)) AND (INDEXTERMS ("epigenesis, genetic") OR INDEXTERMS (Epigenomics) OR INDEXTERMS ("DNA Methylation") OR INDEXTERMS (MicroRNAs) OR INDEXTERMS ("rna, long noncoding") OR INDEXTERMS ("rna, circular") OR TITLE-ABS (epigenetic*) OR TITLE-ABS (epigenomic*) OR TITLE-ABS (microrna*) OR TITLE-ABS (mirna*) OR TITLE-ABS (methylat*) OR TITLE-ABS (lncrna*) OR TITLE-ABS (circrna*)) AND (INDEXTERMS (Biomarkers) OR TITLE-ABS (biomarker*)) AND (INDEXTERMS ("Early Diagnosis") OR TITLE-ABS ("early diagnos*") OR TITLE-ABS ("early detect*") OR TITLE-ABS (preclinical) OR TITLE-ABS (prodromal) OR TITLE-ABS ("mild cognitive impairment") OR TITLE-ABS (MCI))) AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2027
Web of Science busca realizada em 24/08/2026	TS= (("Alzheimer Disease" OR alzheimer*) AND ("epigenesis, genetic" OR Epigenomics OR "DNA Methylation" OR MicroRNAs OR "rna, long noncoding" OR "rna, circular" OR epigenetic* OR epigenomic* OR

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

	microrna* OR mirna* OR methylat* OR lncrna* OR circrna*) AND (Biomarkers OR biomarker*) AND ("Early Diagnosis" OR "early diagnos*" OR "early detect*" OR preclinical OR prodromal OR "mild cognitive impairment" OR MCI)) AND PY=(2021- 2026)

Fonte: autores, 2026.

2.2.3 Seleção dos estudos

Os registros recuperados nas fontes de informação previstas no protocolo serão reunidos no *EndNote Web,* para organização das referências e identificação de duplicatas, mediante procedimentos automatizados e conferência manual. Após essa etapa, os registros serão transferidos para o *Rayyan*, no qual as decisões dos revisores permanecerão ocultas entre si durante a avaliação independente.

A seleção compreenderá duas etapas: avaliação dos títulos e resumos e análise dos textos completos dos estudos potencialmente elegíveis. Dois revisores realizarão essas avaliações de forma independente, considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da população, do conceito e do contexto (PCC). Registros com informações insuficientes nos títulos e resumos serão encaminhados à leitura integral.

Antes do início da triagem, será realizado um teste piloto para alinhar a interpretação dos critérios de elegibilidade entre os dois revisores. Para essa etapa, serão selecionados aleatoriamente dez registros de uma das bases consultadas, cujos títulos e resumos serão avaliados de forma independente. A concordância será calculada pela proporção de decisões coincidentes entre os revisores, antes da discussão das divergências. As discordâncias serão discutidas para esclarecer os critérios e suas definições operacionais. A triagem dos demais registros será iniciada após alcançar concordância mínima de 80%, equivalente a decisões coincidentes em pelo menos oito dos dez registros. O procedimento de calibração fundamenta-se nas orientações metodológicas do JBI, com tamanho da amostra e limiar de concordância definidos pela equipe.

Caso a concordância seja inferior a 80%, os revisores discutirão as divergências, esclarecerão as definições operacionais e realizarão uma nova rodada

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

de calibração antes de prosseguir com a triagem. Além da amostra aleatória, a calibração contemplará a discussão de exemplos de elegibilidade ambígua, especialmente estudos com integração apenas durante o desenvolvimento, variáveis utilizadas exclusivamente para ajuste estatístico e populações com estágios clínicos mistos. Esses exemplos terão finalidade de discussão e não integrarão o cálculo da concordância da amostra aleatória. Esse procedimento avaliará o alinhamento entre os revisores, não constituindo uma avaliação do desempenho da inteligência artificial.

A inteligência artificial generativa será utilizada como recurso auxiliar à organização das informações e à elaboração de sugestões de classificação, sem substituir a avaliação dos revisores. Suas respostas serão verificadas em confronto com o conteúdo dos registros e os critérios de elegibilidade, permanecendo a decisão final sob responsabilidade humana. Serão documentados a ferramenta e o modelo utilizados, as datas de utilização, as instruções fornecidas e as etapas em que houve esse apoio. Essa utilização observará os princípios de responsabilidade humana e transparência apresentados no posicionamento conjunto sobre inteligência artificial em sínteses de evidências (Flemyng et al., 2025).

Nenhum registro será excluído exclusivamente por sugestão da inteligência artificial. Todas as classificações propostas pela ferramenta serão conferidas por revisores humanos com base nos critérios de elegibilidade. Informações sem suporte no título, resumo ou texto completo serão corrigidas ou descartadas após consulta à fonte. Os erros identificados serão registrados, indicando o estudo, a sugestão da ferramenta, a correção efetuada e sua justificativa.

O processamento de textos completos em ferramentas de inteligência artificial observará as condições de acesso e as licenças dos documentos, bem como as políticas de privacidade e tratamento de dados da plataforma utilizada. Não serão inseridas informações pessoais identificáveis dos participantes nem redistribuídos textos protegidos por direitos autorais.

As discordâncias serão resolvidas por consenso entre os revisores ou, quando necessário, pela avaliação de um terceiro revisor. Na etapa de leitura integral, os motivos de exclusão serão registrados e apresentados no relatório final. O processo

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

de identificação e seleção será descrito por meio de fluxograma, em atendimento às recomendações de relato do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (JBI, 2021).

Quadro 4 – Estrutura do Prompt 1: Suporte à triagem de títulos e resumos

Componente	Conteúdo do Prompt
Finalidade	Auxilie na triagem de títulos e resumos de uma revisão de escopo sobre estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos para a detecção precoce da doença de Alzheimer. Sua resposta constitui uma sugestão para conferência pelos revisores.
População	Considere estudos com adultos cognitivamente preservados, com ou sem risco aumentado ou evidências biológicas pré-clínicas de doença de Alzheimer; indivíduos com comprometimento cognitivo leve; e indivíduos com doença de Alzheimer, prioritariamente em estágio inicial.
Conceito	Verifique se o estudo investiga uma estratégia que integra pelo menos um componente epigenético (como metilação do DNA, microRNAs, RNAs longos não codificantes ou RNAs circulares) a outra modalidade de informação diagnóstica. Observe a definição operacional e os critérios de elegibilidade fornecidos com o protocolo. Análises exclusivamente associativas, resultados apresentados separadamente, ajuste de confundidores ou uso de outra modalidade apenas para definir grupos não demonstram, isoladamente, uma estratégia combinada.
Classificação	Classifique o registro como encaminhar à leitura integral**,** excluir na triagem ou Incerto**.** A primeira classificação indica elegibilidade potencial, não inclusão definitiva na revisão.
Tratamento da incerteza	Não interprete a ausência de uma informação no resumo como comprovação de que o procedimento não foi realizado. Quando não for possível determinar a elegibilidade, classifique como incerto**,** indique a informação que falta e encaminhe o registro à avaliação humana.
Justificativa	Para cada sugestão de exclusão, informe o critério não atendido e o trecho do título ou resumo que sustenta essa avaliação. Não utilize informações externas nem complete lacunas por suposição.
Formato de resposta	Apresente uma tabela com: ID/Autor e ano; Classificação sugerida; justificativa vinculada ao PCC ou a outro critério de elegibilidade; Trecho de suporte; Informação insuficiente, quando aplicável**.**

Fonte: autores, 2026.

Critérios de inclusão

Serão incluídos estudos primários que investiguem estratégias diagnósticas integradas ou multimodais envolvendo pelo menos um biomarcador epigenético e uma modalidade adicional de informação diagnóstica de natureza distinta, com finalidade relacionada à detecção precoce, à classificação diagnóstica ou à predição da progressão da doença de Alzheimer. Para esta revisão, o componente

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

epigenético compreenderá padrões de metilação do DNA e RNAs não codificantes regulatórios, incluindo microRNAs, RNAs longos não codificantes e RNAs circulares. As modalidades adicionais poderão abranger biomarcadores proteicos, genéticos, transcriptômicos ou metabolômicos, neuroimagem, avaliações clínico-cognitivas e dados demográficos.

A integração deverá ocorrer no desenvolvimento ou na avaliação de uma estratégia diagnóstica ou preditiva, mediante combinação dos componentes em painéis, escores, modelos estatísticos, métodos de integração multiômica ou algoritmos computacionais. Serão elegíveis estudos que investiguem estratégias combinadas, acompanhadas ou não de análises associativas. A integração durante o desenvolvimento deverá contribuir efetivamente para a construção ou seleção dos componentes da estratégia, ainda que seu produto final utilize uma única modalidade. Não será exigida demonstração de superioridade em relação a abordagens unimodais.

Dados demográficos e genéticos, como idade, sexo e APOE, serão considerados modalidades adicionais quando integrarem a equação, o escore ou o algoritmo utilizado para produzir a classificação diagnóstica ou a predição individual. Seu uso exclusivamente para descrição da amostra, pareamento, estratificação ou ajuste de confundimento não caracterizará integração à estratégia diagnóstica.

A população compreenderá adultos cognitivamente preservados, com ou sem risco aumentado ou evidências biológicas pré-clínicas da doença de Alzheimer; indivíduos com comprometimento cognitivo leve, incluindo aqueles com risco de progressão; e indivíduos com diagnóstico de doença de Alzheimer, prioritariamente em estágio inicial. Estudos com outras doenças neurodegenerativas serão elegíveis quando apresentarem resultados específicos e separáveis para a doença de Alzheimer.

Serão consideradas investigações voltadas à identificação de alterações pré-clínicas, à diferenciação entre indivíduos cognitivamente preservados, com comprometimento cognitivo leve e com doença de Alzheimer, à discriminação diagnóstica em relação a outras condições e à predição da progressão para a

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

doença, desde que vinculadas ao contexto de detecção precoce definido nesta revisão. Estudos com diferentes estágios clínicos da doença de Alzheimer ou sem estadiamento explícito poderão ser incluídos quando atenderem ao conceito de integração e ao contexto diagnóstico ou preditivo definidos nesta revisão. Não será exigida a apresentação de resultados estratificados como condição de inclusão. Entretanto, resultados agrupados serão identificados como provenientes de amostras mistas ou de estágio não esclarecido, sem serem interpretados, por si só, como evidência de detecção precoce.

Serão elegíveis estudos realizados em contextos clínicos, laboratoriais ou de pesquisa translacional, independentemente da localização geográfica, utilizando dados ou amostras humanas. As matrizes biológicas poderão incluir sangue total, plasma, soro, líquido cerebrospinal e saliva, assim como componentes delas obtidos, como DNA livre circulante e vesículas extracelulares.

Quanto ao delineamento, serão considerados estudos observacionais, estudos de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos com resultados diagnósticos pertinentes, estudos metodológicos e investigações de desenvolvimento, treinamento, teste ou validação de modelos diagnósticos ou preditivos. Serão elegíveis artigos publicados entre 24 de agosto de 2021 e 24 de agosto de 2026, com texto completo disponível, em inglês, português e espanhol.

Critérios de exclusão

Serão excluídos estudos que:

- Avaliem biomarcadores epigenéticos sem integração com uma modalidade adicional de natureza distinta em qualquer etapa do desenvolvimento ou da avaliação da estratégia diagnóstica ou preditiva.
- Apresentem exclusivamente associações entre modalidades ou resultados analisados separadamente, sem participação dessas informações no desenvolvimento ou na avaliação de uma estratégia diagnóstica ou preditiva combinada.
- Utilizem idade, sexo, APOE ou outras variáveis apenas para ajuste de confundimento, sem demonstrar sua participação na estratégia combinada.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

- Utilizem neuroimagem, biomarcadores do líquido cerebrospinal ou outras modalidades exclusivamente para definir os grupos ou estabelecer o diagnóstico de referência, sem integração à estratégia investigada.
- Não incluam um componente epigenético contemplado nesta revisão.
- Sejam realizados exclusivamente com animais, culturas celulares ou outros modelos in vitro, sem dados humanos.
- Utilizem exclusivamente tecidos humanos post mortem, sem avaliação de aplicação diagnóstica em indivíduos vivos.
- Investiguem outras doenças sem resultados específicos e separáveis para a doença de Alzheimer.
- Apresentem finalidade exclusivamente mecanística, fisiopatológica ou terapêutica, sem resultados pertinentes à finalidade diagnóstica ou preditiva estabelecida.
- Investiguem exclusivamente o prognóstico ou o monitoramento da doença de Alzheimer estabelecida, sem relação com o contexto de detecção precoce definido no protocolo.
- Estejam fora do período de publicação estabelecido ou tenham sido publicados em idiomas diferentes de português, inglês e espanhol.
- Correspondam a revisões, editoriais, cartas, comentários, opiniões, protocolos, resumos de eventos, dissertações, teses ou preprints. A exclusão de preprints, teses, dissertações e resumos de eventos delimitará o mapeamento a artigos científicos completos publicados em periódicos, favorecendo a extração detalhada dos métodos e resultados. Essa opção poderá reduzir a abrangência da revisão, conforme reconhecido na seção de limitações.

As referências das revisões identificadas poderão ser examinadas para localizar estudos primários potencialmente elegíveis. Os documentos cujo texto completo não puder ser recuperado, após as tentativas previstas, serão registrados como relatórios não recuperados, sem atribuição de uma decisão de elegibilidade baseada em leitura integral.

2.2.4 Extração e codificação dos dados

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

A extração dos dados será realizada por meio de um formulário eletrônico elaborado no Microsoft Excel®, com base nas orientações do JBI para revisões de escopo (Peters et al., 2020) e adaptado à pergunta, aos objetivos e aos elementos do PCC desta revisão. O instrumento será submetido a teste piloto com uma amostra de estudos incluídos, para verificar a clareza dos campos e a consistência das informações coletadas.

A extração dos dados será realizada por dois revisores de forma colaborativa, com auxílio de inteligência artificial generativa na localização e organização das informações, permanecendo a consolidação dos dados sob responsabilidade dos revisores. A ferramenta utilizará exclusivamente os materiais fornecidos e será orientada a indicar a localização dos dados no artigo e a sinalizar informações ausentes, ambíguas ou divergentes, sem preencher lacunas por inferência.

A conferência abrangerá os textos completos, as tabelas, as figuras e os materiais suplementares disponibilizados. Serão documentados a ferramenta e o modelo utilizados, as datas de utilização e os prompts empregados, permanecendo a responsabilidade pela exatidão dos dados com os revisores.

Serão extraídas informações bibliográficas e características gerais dos estudos, incluindo autores, ano de publicação, título, país e contexto de realização, objetivo, delineamento, fontes de dados e tamanho da amostra, total e por grupo. A caracterização dos participantes contemplará idade, sexo, condição cognitiva, fatores de risco, estágio clínico ou biológico da doença, critérios diagnósticos e grupos de comparação, conforme relatado nos artigos.

Quanto aos biomarcadores epigenéticos, serão registrados a classe (metilação do DNA, microRNAs, RNAs longos não codificantes ou RNAs circulares), os marcadores ou assinaturas investigadas, a matriz biológica de origem e, quando pertinente, a utilização de DNA livre circulante ou vesículas extracelulares. Também serão coletados os métodos de coleta, processamento, detecção e quantificação, as plataformas laboratoriais e a direção ou o padrão das alterações identificadas. As matrizes periféricas serão diferenciadas do líquido cerebrospinal e de tecidos do sistema nervoso central. Também serão extraídas as

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

limitações de correspondência entre medidas periféricas e alterações cerebrais relatadas pelos autores.

Serão identificadas as modalidades adicionais integradas, como biomarcadores proteicos, genéticos, transcriptômicos ou metabolômicos, neuroimagem, avaliações clínico-cognitivas e dados demográficos. A descrição da integração contemplará os componentes efetivamente combinados, os métodos analíticos empregados e a etapa em que ocorreu a integração, distinguindo sua participação no desenvolvimento da estratégia de sua presença no modelo final.

A finalidade clínica será registrada de acordo com os objetivos e os desfechos investigados, abrangendo identificação de alterações pré-clínicas, classificação diagnóstica, diferenciação entre condições cognitivas, diagnóstico diferencial e predição da progressão para a doença de Alzheimer. Serão documentados o padrão de referência e os critérios clínicos ou biológicos adotados.

Serão registrados os padrões de referência utilizados para definir os desfechos, distinguindo diagnóstico clínico, evidências biológicas da doença e conversão clínica durante o acompanhamento. Também será identificada, quando relatada, a utilização de um mesmo componente como preditor do modelo e como parte do padrão de referência.

Quando disponíveis, serão extraídas medidas de desempenho diagnóstico ou preditivo, incluindo sensibilidade, especificidade, acurácia, área sob a curva ROC, valores preditivos, pontos de corte e medidas de calibração, acompanhadas dos respectivos intervalos de confiança. As medidas de associação serão registradas separadamente, com identificação das análises e dos desfechos correspondentes. Serão descritos os procedimentos de seleção de variáveis, treinamento, teste e validação interna ou externa, bem como as comparações entre estratégias combinadas e modalidades isoladas. A contribuição adicional da integração será registrada quando efetivamente avaliada.

Quando disponíveis, serão extraídas as comparações entre modelos com e sem o componente epigenético, registrando as modalidades incluídas, a população, a amostra de avaliação, os desfechos e as métricas utilizadas. Serão preservados resultados de melhora, ausência de melhora ou redução do

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

desempenho. A presença de diferentes modalidades no modelo não será considerada, por si só, demonstração de contribuição incremental.

Serão diferenciados o desempenho aparente, obtido nos dados utilizados para desenvolver o modelo; a validação interna, realizada por divisão da amostra ou procedimentos de reamostragem, como validação cruzada; e a validação externa, realizada em uma amostra independente daquela utilizada no desenvolvimento. Também será distinguida a validação da estratégia integrada completa da replicação de biomarcadores, componentes ou escores isolados.

Serão registrados os procedimentos de seleção de variáveis, treinamento e teste dos modelos, incluindo, quando informado, se a seleção de variáveis ocorreu antes da divisão das amostras ou fora das etapas de validação cruzada. Descrições insuficientes serão sinalizadas, sem presumir que procedimentos não relatados tenham sido realizados.

Serão coletadas as conclusões, limitações e implicações para a aplicação clínica relatadas pelos autores, incluindo informações sobre viabilidade, invasividade da coleta, requisitos laboratoriais e computacionais, custos, reprodutibilidade e necessidade de validação adicional. Aplicações efetivamente avaliadas serão diferenciadas de possibilidades futuras discutidas nos estudos.

Os dados serão organizados segundo a classe de biomarcador epigenético, a modalidade adicional, a matriz biológica, o estágio da doença, a finalidade clínica e o método de integração. As categorias e o formulário poderão ser aperfeiçoados durante a extração, com registro das alterações e aplicação aos estudos anteriormente extraídos, sem modificação dos critérios de elegibilidade.

As divergências serão resolvidas por consenso entre os revisores ou, quando necessário, mediante consulta a um terceiro revisor. Informações ausentes serão registradas como “não relatadas”, enquanto descrições ambíguas ou inconsistentes serão sinalizadas no campo correspondente. Quando necessário, será considerada a tentativa de contato com os autores para esclarecimentos.

2.2.5 Análise e interpretação dos resultados

Os dados serão analisados de forma descritiva e apresentados em tabelas,

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

quadros e síntese narrativa, em correspondência com a pergunta e os objetivos da revisão. As características dos estudos serão resumidas por frequências absolutas e relativas, quando pertinente, com indicação dos denominadores utilizados.

A síntese será organizada segundo os componentes epigenéticos investigados, as modalidades adicionais, as matrizes biológicas e os métodos de integração. As estratégias também serão agrupadas conforme a situação clínica investigada e sua finalidade diagnóstica ou preditiva. Serão diferenciadas as estratégias que requerem múltiplas modalidades para sua aplicação daquelas em que a integração ocorre durante o desenvolvimento, mas o produto final utiliza apenas uma modalidade. Em uma classificação complementar, será indicado se houve avaliação da contribuição adicional do componente epigenético. Essas características serão apresentadas separadamente, pois uma mesma estratégia poderá atender a ambas as classificações.

Serão descritos os resultados das estratégias combinadas, a contribuição adicional da integração quando avaliada e os procedimentos de validação empregados. As medidas de desempenho serão apresentadas com identificação das populações, dos desfechos e das condições de avaliação, considerando as diferenças metodológicas entre os estudos e evitando comparações diretas entre resultados obtidos em contextos distintos.

A interpretação buscará caracterizar o alcance das evidências em relação à detecção precoce da doença de Alzheimer, diferenciando resultados referentes a estágios pré-clínicos, comprometimento cognitivo leve e doença estabelecida. Serão também sintetizadas as limitações e lacunas relatadas, com a finalidade de identificar aspectos ainda pouco investigados. Não se pretende estabelecer relações causais nem determinar a superioridade de uma estratégia, mas mapear como essas abordagens têm sido desenvolvidas e avaliadas.

A interpretação considerará a população, o estágio clínico ou biológico investigado e a finalidade de cada estratégia. Resultados de classificação entre pessoas com doença de Alzheimer estabelecida e controles não serão interpretados, por si só, como demonstração de detecção precoce. A identificação de alterações pré-clínicas será distinguida da predição longitudinal de progressão.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

2.2.6 Aspectos éticos

Por utilizar exclusivamente textos científicos e dados publicados, sem recrutamento de participantes ou acesso a informações pessoais identificáveis, esta revisão não requer apreciação pelo sistema CEP/CONEP, conforme o artigo 1º, parágrafo único, inciso VI, da Resolução CNS nº 510/2016. Serão respeitados os direitos autorais, a identificação das fontes e a fidelidade às informações dos estudos incluídos.

O uso de inteligência artificial será declarado de forma transparente, permanecendo os autores responsáveis pela conferência das informações e pelo conteúdo final. As fontes de financiamento e os potenciais conflitos de interesse serão informados na publicação. Os resultados serão divulgados em periódico científico e poderão ser apresentados em eventos acadêmicos.

2.2.7 Limitações previstas

A revisão poderá ser limitada pela heterogeneidade das populações, dos biomarcadores epigenéticos, das modalidades integradas e dos procedimentos de avaliação, dificultando a comparação entre as estratégias identificadas. O recorte temporal e a exclusão de preprints, dissertações e teses poderão restringir a abrangência do mapeamento. A impossibilidade de recuperação de textos completos poderá resultar na perda de estudos potencialmente relevantes.

A estratégia de busca exige a presença de termos relacionados a biomarcadores e diagnóstico precoce, o que poderá restringir a recuperação de estudos que não explicitem esses conceitos nos campos pesquisados. Não foi realizado teste formal de recuperação de estudos conhecidos nem comparação. com estratégias sem esses blocos, limitando a avaliação da abrangência da busca.

A completude da extração dependerá das informações disponibilizadas nos artigos e materiais suplementares. Descrições insuficientes dos métodos de integração, das características amostrais e dos procedimentos de validação poderão limitar a caracterização das estratégias. O apoio de inteligência artificial poderá introduzir erros de interpretação ou omissões, cujo risco será reduzido pela

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

conferência dos dados nos documentos originais por revisores humanos.

Os resultados deverão ser interpretados como um mapeamento das abordagens investigadas e de suas características. A identificação de estratégias com desempenho diagnóstico ou preditivo favorável não constituirá, por si só, demonstração de utilidade clínica ou fundamento para recomendar sua incorporação à prática assistencial.

A restrição a estudos primários publicados formalmente em português, inglês ou espanhol poderá excluir evidências relevantes disponíveis em outros idiomas ou na literatura cinzenta. Assim, o mapeamento representará a produção abrangida pelos critérios de elegibilidade, e não a totalidade da literatura sobre o tema.

3. Considerações Finais

Este protocolo estabelece os procedimentos para mapear estratégias diagnósticas multimodais que integram biomarcadores epigenéticos na investigação da detecção precoce da doença de Alzheimer. A revisão permitirá organizar as combinações estudadas, os métodos de integração e as finalidades clínicas, relacionando-os às populações e aos estágios da doença examinados.

Espera-se que esta revisão permita mapear as estratégias investigadas, suas formas de integração, finalidades clínicas e procedimentos de validação, além de identificar limitações e lacunas do conhecimento. O mapeamento não terá como finalidade estabelecer a superioridade de uma estratégia nem recomendar sua incorporação à prática clínica.

Referências

Arksey, H., and L. O'Malley. "Scoping Studies: Towards a Methodological Framework." International Journal of Social Research Methodology, vol. 8, no. 1, 2005, pp. 19–32. https://doi.org/10.1080/1364557032000119616.

Aromataris, E., et al., editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2024. https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01.

Bao, J., et al. "Employing Informatics Strategies in Alzheimer's Disease Research: A Review from Genetics, Multiomics, and Biomarkers to Clinical Outcomes." Annual Review of Biomedical Data Science, vol. 7, no. 1, 2024, pp. 391–418.

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-102423-121021.

Behl, T., et al. “Epigenetic Biomarkers in Alzheimer’s Disease: Diagnostic and Prognostic Relevance.” Ageing Research Reviews, vol. 102, 2024, article 102556. https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102556.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. “Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016.” Conselho Nacional de Saúde, 7 Apr. 2016. https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view.

Clark, Justin, et al. “Improving the Translation of Search Strategies Using the Polyglot Search Translator: A Randomized Controlled Trial.” Journal of the Medical Library Association, vol. 108, no. 2, 2020, pp. 195–207. https://doi.org/10.5195/jmla.2020.834.

Alves, Daniel C. T., and Marcelo G. de Gomes. Estratégias diagnósticas integradas (multimodais) envolvendo biomarcadores epigenéticos para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer: protocolo de revisão de escopo. OSF, 25 Aug. 2026, https://doi.org/10.17605/OSF.IO/EUTG3.

Flemyng, Ella, et al. “Position Statement on Artificial Intelligence (AI) Use in Evidence Synthesis across Cochrane, the Campbell Collaboration, JBI and the Collaboration for Environmental Evidence 2025.” Cochrane Database of Systematic Reviews, 11 Nov. 2025, article ED000178. https://doi.org/10.1002/14651858.ED000178.

Jack, C. R., Jr., et al. “Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer’s Disease: Alzheimer’s Association Workgroup.” Alzheimer’s & Dementia, vol. 20, no. 8, 2024, pp. 5143–5169. https://doi.org/10.1002/alz.13859.

Jia, J., et al. “Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer’s Disease.” The New England Journal of Medicine, vol. 390, no. 8, 2024, pp. 712–722. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310168.

Joanna Briggs Institute. “Appendix 11.2: PRISMA-ScR Extension Fillable Checklist.” JBI Global Wiki, https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4688844/Appendix+11.2+PRISMA+ScR+Extension+Fillable+Checklist. Accessed 17 June 2026.

Levac, D., et al. “Scoping Studies: Advancing the Methodology.” Implementation Science, vol. 5, 2010, article 69. https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69.

Peters, M. D. J., et al. “Updated Methodological Guidance for the Conduct of Scoping Reviews.” JBI Evidence Synthesis, vol. 18, no. 10, 2020, pp. 2119–2126. https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167.

Pollock, D., et al. “Undertaking a Scoping Review: A Practical Guide for Nursing and Midwifery Students, Clinicians, Researchers, and Academics.” Journal of Advanced Nursing, vol. 77, no. 4, 2021, pp. 2102–2113. https://doi.org/10.1111/jan.14743.

Tricco, A. C., et al. “PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR):

CC BY

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/10/2026 - **Accepted:** 01/11/2026
Vol: 13.23
DOI: 10.66104/hdwza540
Pages: 1-24

Checklist and Explanation." Annals of Internal Medicine, vol. 169, no. 7, 2018, pp. 467–473. https://doi.org/10.7326/M18-0850.

Tricco, Andrea C., et al. "Updating the PRISMA Reporting Guideline for Scoping Reviews: A Scoping Review." Journal of Clinical Epidemiology, vol. 196, 2026, article 112314. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2026.112314.

Villa, C., and A. Stoccoro. "Epigenetic Peripheral Biomarkers for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease." Genes, vol. 13, no. 8, 2022, article 1308. https://doi.org/10.3390/genes13081308.

CC BY