



**THAYNÁ OLIVEIRA FLAUSINO**

**BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:  
REVISÃO DE LITERATURA**

**CUIABÁ/MT**

**2023**

**THAYNÁ OLIVEIRA FLAUSINO**

**BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador(a): Prof<sup>o</sup>. Laura Marina S. Maia de Athayde

**CUIABÁ/MT**

**2023**

**THAYNÁ OLIVEIRA FLAUSINO**

**BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

---

Prof. Me: Profª. Laura Marina S. Maia de Athayde  
Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Professor(a)Thais leal  
Avaliador(a)  
Departamento de Biomedicina- FASIPE

---

Prof. Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes  
Avaliador(a)  
Departamento de Biomedicina - FASIPE

---

Profª. Laura Marina S. Maia de Athayde  
Coordenadora do Curso de Biomedicina  
FASIPE - Faculdade CPA

**CUIABÁ/MT**

**2023**

## AGRADECIMENTOS

*Salmo 9:1*

*Agradeço a ti, Senhor, de todo o meu coração, pois reconheço a Tua grandeza e a Tua justiça em meio as Tuas maravilhas. Sou grato (a) por acalmar o meu coração num momento de aflição.*

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante todos esses 4 anos de estudo e por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho.

Agradeço a minha mãe Elizabete Otaviano, e o meu pai Claudemir Flausino meus tios: Ademir Vieira e Aparecida Cristiane, Valdemir Viera e Lucimar Pinzan, aos meus primos Alvaro Flauzino e Annie Albuquerque, Pollyani Tondatto e Ricci Tondatto, Larissa Pinzan e Atyla Cristina e Douglas Lindote por estarem sempre ao meu lado. Agradeço imensamente pelo carinho, dedicação e educação que me tornaram no que hoje sou como ser humano. Agradeço também meu namorado Willian Moreira, por ter me auxiliado durante o trabalho e por ser meu companheiro de vida. As minhas colegas de faculdade que sempre me ajudaram e me estenderam a mão quando necessário: Emanuely Eloisa, Maryanna neves, Talita Raianny.

Meu mais sincero agradecimento também a todos os professores que se disponibilizaram sempre a me ajudar, me ensinar e me instruir, em especial a minha orientadora professora Me. Laura Marina S. Maia de Athayde pela orientação, disponibilidade e paciência.

**Minha Eterna Gratidão!**

## **Epígrafe**

“O sucesso é a soma de pequenos esforços repetidos dia após dia.” (Robert Collier)

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	REVISÃO DE LITERATURA .....	9
2.1	Aspectos históricos da doença de Alzheimer .....	9
2.2	Desenvolvimento da doença .....	10
2.3	Manifestações clínicas .....	12
2.4	Perspectivas de tratamentos .....	12
2.5	Biomarcadores .....	13
2.6	Dificuldades do uso de biomarcadores .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3	METODOLOGIA.....	17
4	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS.....	18
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	22
6	REFERÊNCIAS .....	3

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Imagem de células do neurônio saudáveis, e o outro com o emaranhado neurofibrilares de Alzheimer. Fonte.....9
- Figura 2 - Alterações patológicas evidentes no encéfalo de indivíduos com doença de Alzheimer. Quando comparado com encéfalo normais de mesma idade, o encéfalo de um paciente com Alzheimer apresenta encolhimento marcante e aumento dos ventrículos 11

## **Lista de Quadros**

Quadro 1 - Principais artigos associados a Biomarcadores de Alzheimer conforme o ano, título, autor e análise e interpretação de dados. ....	18
--	----

## IV

OLIVEIRA FLAUSINO, Thayná. Biomarcadores no diagnóstico da doença de alzheimer: revisão de literatura. 2023. Monografia de Conclusão de Curso – FASIPE CUIABÁ.

### RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa ocasionada pelo acúmulo de fragmentos de proteína  $\beta$ -amiloide fora dos neurônios que originam placas senis e a hiperfosforilação da proteína TAU nos neurônios, o que acarreta a formação de emaranhados neurofibrilares. A presente trabalho tem como objetivo relatar os biomarcadores utilizados para auxiliar no diagnóstico precoce da doença. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, através de arquivos sobre DA com metodologia aplicada para a construção desta pesquisa nas bases de dados da Scielo, Google Acadêmico, Lilacs, Pubmed e Biblioteca virtual em saúde. Observando-se que tem fatores de risco da DA que está presente em uma fração pequena de pessoas com menos de 60 anos de idade, através de pesquisas de artigos podendo observar-se que os idosos são os principais candidatos a se desenvolver a DA. Tendo como o fator genético mais significativo para a DA, é uma causa comum de morbidade e mortalidade em idosos. Nos últimos anos, grandes avanços, tem ocorrido no entendimento dessa doença, os pesquisadores têm documentado com maior atenção em relação a DA. e a utilização de Biomarcadores tanto para diagnósticos clínicos, quanto para pesquisas em relações de dúvidas que ainda se encontra sobre a DA.

**Palavra-chave:** diagnóstico, doença de Alzheimer, biomarcadores.

OLIVEIRA FLAUSINO, Thayná. Biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease: a literature review. 2023. Course Completion Monograph – FASIPE CUIABÁ.

### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease caused by the accumulation of  $\beta$ -amyloid protein fragments outside neurons that originate senile plaques and the hyperphosphorylation of TAU protein in neurons, which leads to the formation of neurofibrillary tangles. The present work aims to report the biomarkers used to aid in the early diagnosis of the disease. This is a bibliographical research, through archives on AD with methodology applied for the construction of this research in the databases of Scielo, Google Scholar, Lilacs, Pubmed and Virtual Health Library. Observing that there are risk factors for AD that are present in a small fraction of people under 60 years of age, through research of articles it can be observed that the elderly are the main candidates to develop AD. Having as the most significant genetic factor for AD, it is a common cause of morbidity and mortality in the elderly. In recent years, great advances have occurred in the understanding of this disease, researchers have documented with greater attention in relation to AD. and the use of Biomarkers both for clinical diagnoses and for research into relations of doubts that still exist about AD.

**Keywords:** diagnosis, Alzheimer's disease, biomarkers

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado a um grande aumento na incidência de uma série de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e esclerose lateral amiotrófica (ALS). Essas condições estão associadas à inflamação crônica, que gera espécies reativas de oxigênio, responsáveis em última instância um processo conhecido como estresse oxidativo (NUNES 2015).

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa ocasionada pelo acúmulo de fragmentos de proteína  $\beta$ -amiloide fora dos neurônios que originam placas senis e a hiperfosforilação da proteína TAU nos neurônios, o que acarreta a formação de emaranhados neurofibrilares. Os estudos têm indicado que a formação das placas  $\beta$ -amiloides leva a morte celular, prejudicando a sinapses entre neurônios e, os emaranhados de TAU bloqueiam o transporte de nutrientes para os neurônios (KNOPMAN et al., 2021).

O processo degenerativo na DA tem início em áreas límbicas da região temporal medial (formação hipocampal, região rinal) e se correlaciona com as manifestações clínicas iniciais (comprometimento de memória) e pode-se considerar que o exame dessa região deve mostrar alterações em fase mais precoce que as obtidas em áreas associativas (ENGELHARDT et al., 2001).

Além do diagnóstico precoce, o emprego dos biomarcadores, como as proteínas beta-amiloide (A-42), Tau-Total (Tau-T) e Tau fosforilada (P-Tau), traz novas informações a respeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas doenças, permite monitorar o curso clínico e contribui de modo significativo para o desenvolvimento de novas drogas e avaliação de sua eficácia e segurança (STARLING, 2012).

As alterações mais precoces na DA ocorrem em estruturas do sistema límbico, como hipocampo, córtex entorrinal e transentorrinal, núcleo basal de Meynert, amígdala e no córtex têmporo-polar. Posteriormente há acometimento dos córtex associativos parietal e frontal, e, nos estágios avançados da doença, há comprometimento de áreas sensitivo-motoras primárias. Ao longo do desenvolvimento da doença, também ocorre perda precoce de neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert, que é responsável pela perda de inervação colinérgica cortical. Esse é um dos mecanismos fisiopatológicos da doença, e o principal alvo terapêutico até o momento. Outros mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DA são inflamação e estresse oxidativo (KONKIEWITZ et al., 2009).

O Alzheimer é a principal causa de demência em idosos e sua prevalência aumenta com o avançar da idade. Em idosos entre 65 e 74 anos de idade a incidência de demência é cerca de

3%, enquanto aqueles que possuem 75 e 84 anos de idade é de 19% de incidência, e esse número aumenta para 47% em idosos acima de 84 anos de idade (UWISHEMA et al., 2022).

Embora o Alzheimer seja uma doença muito estudada, ainda não há cura para a doença, contudo os estudos envolvendo a presença de biomarcadores são promissores para aprimorar o conhecimento a respeito da patogênese da doença e ser alvos de diagnóstico e possíveis tratamentos. Segundo Graff-Radford et al. (2021) os estudos de biomarcadores têm se tornado importante para a identificação dos subtipos da doença de Alzheimer além de fornecer informações sobre a patogênese da doença, incluindo vulnerabilidade regional e oportunidades para o diagnóstico precoce.

A população tem aumentado sua expectativa de vida e dessa forma estima-se que em um futuro próximo o número de idosos aumentem ainda mais, reforçando a necessidade de formas de diagnóstico precoce da demência. Os biomarcadores têm como função ser alvos para o diagnóstico precoce da DA, e pesquisas a esse respeito têm o intuito de auxiliar no entendimento relacionada a doença, principalmente no que se refere ao diagnóstico precoce, para que desse modo se inicie o tratamento e conseqüentemente retarde as complicações da doença, além de auxiliar no diagnóstico até mesmo de pessoas que ainda não possuem sintomas.

Portanto, o objetivo do estudo é descrever e relatar os biomarcadores identificados para o diagnóstico da doença de Alzheimer.

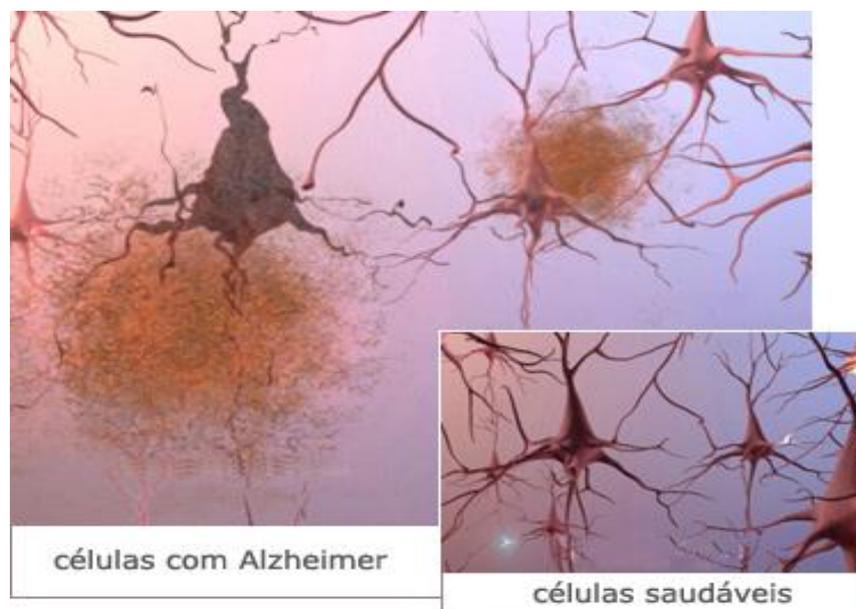
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos históricos da doença de Alzheimer

A DA foi relatada pela primeira vez no ano de 1906, por um psiquiatra chamado, Alois Alzheimer, ele foi capaz de diagnosticar pela primeira vez uma paciente do sexo feminino, com aproximadamente 55 anos de idade não identificada, mas que estava em um estado de saúde aparentemente saudável, e ele observou que a paciente começou a desenvolver um quadro de perda de memória, confusão mental, e algumas dificuldades na fala, além de distúrbio ao tentar dormir. E os sintomas com o passar dos dias começaram a se agravar, até que a mesma acabou vindo a óbito cinco anos depois da observação dos primeiros sintomas (CLEMENTE e PINTO, 2007).

Após essa observação, o psiquiatra Alois, começou a investigar sobre o caso, pois a doença era ainda desconhecida, e com isso ele observou que na análise anatomopatológica do tecido cerebral da paciente, havia a presença de placas e emaranhados neurofibrilares (Figura 1), caracterizando o principal processo responsável pelo caráter degenerativo da doença (CLEMENTE e PINTO, 2007).

**Figura 1-** Imagem de neurônios com placas e emaranhados neurofibrilares característicos da DA e ao lado imagem de células saudáveis



**Fonte:** FREDENBURG & JANNIS, 2023.

## 2.2 Desenvolvimento da doença

Os fatores de risco para a DA podem ser divididos em ambientais e genéticos. Os fatores ambientais estão mais relacionados às formas esporádicas (DA de início tardio ou DA senil), sendo o principal fator de risco o próprio envelhecimento. Outros fatores incluem baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, traumatismo craniano, depressão, tabagismo, perda auditiva e isolamento social, destacando-se que podem ser prevenidos e modificados. Do ponto de vista genético, destacam-se mutações responsáveis pelas formas autossômicas dominantes da DA. Em oposição à etiologia multifatorial da DA esporádica de início tardio, as formas autossômicas dominantes, que são relativamente raras, têm início precoce, antes dos 65 anos (DA pré-senil), e forte associação com mutações nos genes da proteína precursora do amiloide (APP), pré-senilina 1 ou pré-senilina 2, identificadas em 70% dos casos (SCHILLING, et al 2022).

A DA, faz parte das doenças que desenvolvem o quadro de amnesia, que pode acabar impulsionando o diagnóstico errado, pois as doenças que desenvolvem o quadro de amnésia estão interrelacionadas, fazendo com que o paciente venha perdendo memórias recentes e perdendo também alguns costumes básicos, tendo dificuldades de realizar atividades cotidianas e, com o tempo, dificuldade de movimentações e perda de memória recente (BILLMANN et al., 2020).

A doença se inicia como amnesia, agindo no cotidiano do paciente fazendo com que ele venha esquecendo coisas simples, algumas palavras e obtendo dificuldades em reconhecimento, esquecer que já disse algo, e repetir as mesmas coisas. Geralmente esses são os sintomas iniciais da doença (CLEMENTE e PINTO, 2007).

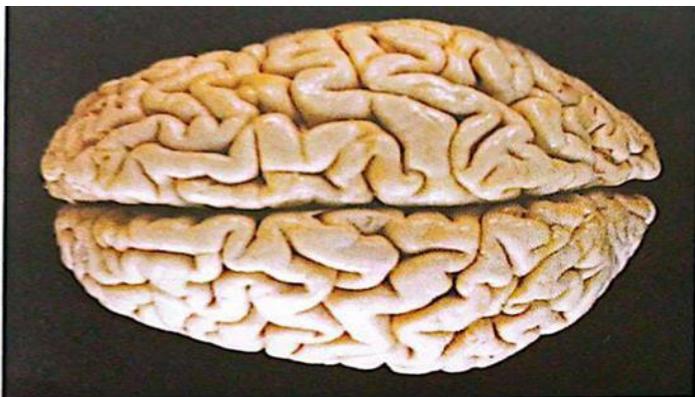
A patogênese da doença de Alzheimer ocorre no hipocampo do cérebro, e se espalha em grande escala, fazendo com que a memória vá sendo apagada, virando um emaranhado de informações. Com a progressão da doença, inicia a problematização no restante do cérebro afetando a fala e o andar. E isso ocorre entre 8 há 10 anos, e por não ter cura, há apenas medicamentos que venha auxiliar no retardamento da doença (CAVALCANTE e ENGELHARD, 2012).

Na doença de Alzheimer, o encéfalo está alterado por atrofia, placas amiloides e amaranhados neurofibrilares. A DA é caracterizada por três anormalidades notáveis do encéfalo, todas elas descritas por Alzheimer. Primeiro, o encéfalo está atrofiado, com giros mais estreitos, sulcos alargados, peso encefálico reduzindo o ventrículo aumentados (Figura 2) essas alterações que são observadas em formas menos grave em pessoas idosas que mantiveram a

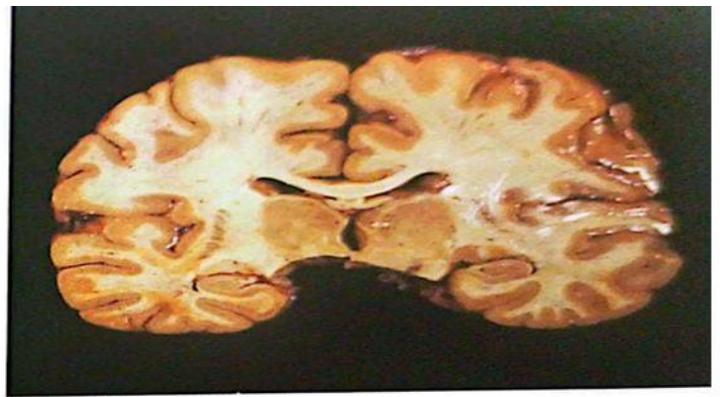
cognição intacta e que morreram de outras causas, são graves na DA avançando. (Kandel E.R. et al)

Além da carga e as formas oligoméricas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), Tau e TDP-43 desempenham papéis importantes na doença de Alzheimer e, portanto, são considerados biomarcadores promissores (CEREJA, P. M. et al)

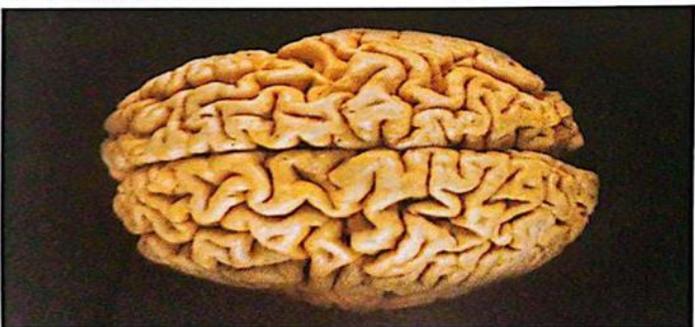
**Figura 2** - Alterações patológicas evidentes no encéfalo de indivíduos com doença de Alzheimer. Quando comparado com encéfalo normais de mesma idade, o encéfalo de um paciente com Alzheimer apresenta encolhimento marcante e aumento dos ventrículos.



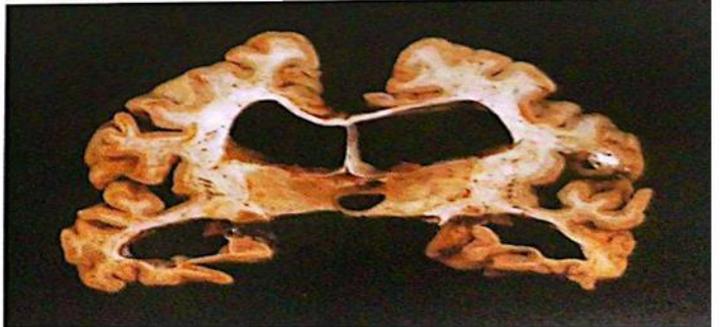
**A- Encefalo Normal**



**B- Encefalo Normal**



**C- Encefalo com alteração da DA**



**D- Encefalo com alterações da DA**

**Fonte:** ANDERSON E MCKEE, 2020.

### **2.3 Manifestações clínicas**

Estágio inicial, é caracterizado pelo comprometimento da memória; no estágio médio, há confusão mental; estágio avançado, é aquele o paciente possui a demência propriamente dita; e o estágio terminal da doença. Em cada estágio, observa-se uma perda significativa da autonomia, o que prejudica o idoso portador em suas atividades diárias e de convívio social, já na fase leve, esses pacientes podem ter perda da memória recente, desorientação em tempo e espaço e apresentam perda de interesse por suas atividades diárias antes realizadas (SANTOS; BORGES, 2015).

Já na fase moderada, as dificuldades tornam-se mais relevantes: há o esquecimento de nomes de pessoas, dificuldade em realizar atividades mais complexas, como fazer compras, cozinhar e cuidar da casa, sinais de irritabilidade e alucinações, além de dificuldade na fala, o que lhes conferem incapacidade para morarem sozinhos e requerem ajuda de outro indivíduo que possua capacidade para lhes auxiliar em tais atividades. Na fase grave, o comprometimento da memória encontra-se bastante evoluído. Há dificuldade na deglutição, na orientação em espaço dentro de sua própria moradia, incontinência urinária e/ou fecal e prejuízo na marcha, podendo ser necessário o uso de cadeira de rodas, ou que o paciente permaneça acamado (SANTOS; BORGES, 2015).

### **2.4 Perspectivas de tratamentos**

Os objetivos clínicos do tratamento da DA são: Aliviar os sintomas cognitivos; aliviar os sintomas comportamentais e psicológicos da demência; diminuir a progressão da doença (PEREIRA, 2013).

O tratamento pode ser farmacológico ou não farmacológico o tratamento não farmacológico também pode ser útil na abordagem de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, ansiedade, psicose, agitação, irritabilidade, agressão e distúrbios do sono. Este tratamento inclui: medidas de higiene de sono, atividades estruturadas como atividades diárias e exercício diário, fototerapia, atividades físicas e sociais, aromoterapia (com lavanda e erva-cidreira), terapia com animais, musicoterapia e terapia com presença simulada (com vídeos cassete de áudio ou vídeo com familiares) (BREIJYEH; KARAMAN,2020).

Uma forma terapêutica para a DA moderada grave é a Memantina este é um antagonista não competitivo do recetor de N-metilo-d-aspartato, que pode prevenir a neurotoxicidade excitatória na demência e tem efeitos benéficos na função cognitiva, nas atividades da vida diária e nos comportamentos de pessoas com DA moderada a grave depois dos seis meses. Pode ainda reduzir os sintomas comportamentais e

psicológicos. Os eventos adversos mais frequentes em ensaios com a Memantina foram: tonturas, cefaleias e confusão. Um grupo reduzido de pacientes pode desenvolver agitação. Os inibidores da colinesterase e a Memantina podem ter um efeito nos sintomas comportamentais, no entanto quando os sintomas comportamentais e psicológicos de demência na DA são mais severos, estes fármacos podem não ser tão efetivos e outros fármacos podem ser necessários (BIRKS, 2006).

## **2.5 Biomarcadores da DA.**

De acordo com Programa Internacional de Segurança Química, liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a definição de biomarcador é qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou seus produtos e influenciar ou prevenir incidência de resultado ou doença, ampliando essa definição, pode-se levar em consideração estruturas que ampliem os efeitos dos tratamentos, façam intervenções e até mesmo a exposição ambiental não intencional, como produtos químicos ou nutrientes (STRIMBU e TAVEL, 2010).

Atualmente, a DA é diagnosticado por meio de avaliações clínicas e confirmada por patologia cerebral pós-morte, o que dificulta o início do tratamento. Diversos marcadores vem sendo estudados, entre eles há os marcadores bioquímicos e de neuroimagem que podem facilitar o diagnóstico e serem usados para monitorar a eficácia das terapias e há aqueles estudados no LCR e plasma que podem eventualmente se tornar parte do kit de ferramentas do clínico para diagnóstico e tratamento precisos da DA (CHINTAMANENI e BHASKAR, 2012).

Uma meta-análise recente mostrou que os níveis NFI (número de identificação fiscal) tanto no (Líquido cefalorraquidiano) LCR quanto no plasma possuem alta sensibilidade diagnóstica para DA e outras demências neurodegenerativas. Outras abordagens usando genômica, transcriptômica, metabolômica, lipidômica e proteômica têm sido usadas para gerar diferentes biomarcadores em DA. Um estudo, mostrou que microRNAs alterados resultantes da falha da função sináptica são biomarcadores plasmáticos potenciais para DA. Outro estudo mostrou diminuição dos níveis das APP-secretases ADAM10 em plaquetas, níveis de PSEN1 diminuídos em plaquetas e leucócitos e níveis de BACE1 ( $\beta$ -secretase) diminuídos em leucócitos (SCHILLING et al. 2022).

Os biomarcadores utilizados para o diagnóstico precoce da DA, com frequência podem obter uma ótima eficácia de ação clínica, em um futuro próximo para poder ir definindo o

diagnóstico do paciente. (LCR) se verifica os peptídeos beta-amilóide -A $\beta$ 42 e também a proteína Tau -total e fosforilada (DINIZ & FLORENZA, 2007).

Os exames de imagens como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), são necessários e primordiais para observar as lesões causadas pela DA. Na fase inicial da DA, a RM de alta resolução é capaz de identificar atrofia hipocampal principalmente no córtex alteração neuropatológica mais precoce da doença. Na diferenciação entre idosos normais e idosos com diagnóstico clínico de Alzheimer utilizando medidas de atrofia temporal em tomografia e ressonância, obteve variação de 77% e 92% para sensibilidade e de 49 a 95% para especificidade (APRAHAMIAN et al., 2008).

Os biomarcadores sanguíneos têm como a finalidade estabelecer o diagnóstico precoce com baixo custo, utilizando métodos pouco invasivos e utilizando como base proteínas, microRNA, anticorpos, enzimas antioxidantes, marcadores de dano oxidativo ao DNA ou RNA, citocinas e marcadores de altas taxas de apoptose (CEREJA, et al., 2019). A expressão anormal da APP, níveis alterados de enzimas antioxidantes, dano oxidativo ao DNA, RNA, e proteínas secreção desregulada de citocinas e altas taxas de apoptose são características compartilhadas entre o cérebro e os linfócitos do sangue em pacientes com DA e dão ideia da complexidade da doença (SAYKIN et al., 2010 apud MORALLES 2016).

Em relação aos biomarcadores salivares, estudos têm demonstrado que eles podem ser viáveis para o prognóstico da DA. No estudo de Santos et al. (2020) foi observado aumento da expressão de Tau total (t-Tau) em pacientes com Alzheimer em relação indivíduos sem Alzheimer, enquanto a concentração salivar de b-amilóide (A $\beta$ 42) é maior em pacientes com Alzheimer, embora não seja estatisticamente diferente de indivíduos sem a doença.

De acordo com Chintamaneni e Bhaskar, (2012), o uso dos biomarcadores parece ser promissor no diagnóstico precoce da doença e, juntamente com avaliação clínica, testes neuropsicológicos e de neuroimagem, há a possibilidade de alcançar uma precisão diagnóstica muito maior para DA e distúrbios relacionados no futuro.

A lista de exames laboratoriais recomendados deve incluir avaliação hematológica, renal, hepática, perfil lipídico e metabólico (sódio, potássio, cálcio séricos), glicemia de jejum, vitamina B12, TSH, T4 livre, VDRL e, especialmente casos atípicos ou em situações de suspeita clínica, sorologia anti-HIV (SCHILLING, et al 2022).

A avaliação cerebral por exames de neuroimagem estrutural como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio é um passo fundamental para o diagnóstico adequado da DA, tanto para descartar lesões secundárias, como para identificar padrões de atrofia cerebral que sejam próprios da doença. A RM é o método de escolha por

fornecer melhor resolução anatômica e diferentes técnicas de aquisição que são mais úteis que a TC para diagnósticos diferenciais com outras demências, como as de causa vascular ou priônica, por exemplo A DA, por ser neurodegenerativa, cursa invariavelmente com atrofia cerebral (SCHILLING, et al 2022).

A TC, por ser um exame útil, mais disponível e de menor custo, pode ser um recurso mesmo em nível de atenção primária à saúde. A TC pode ter valor semelhante ao da RM para descartar lesões estruturais como hematoma subdural, tumor, hidrocefalia, por exemplo. Ainda, a TC também pode ser útil na avaliação de atrofia hipocampal, sobretudo com a reconstrução no plano coronal (PAYAN, et, al, 1992).

## **2.6 Dificuldades do uso de biomarcadores**

Os biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro próximo, determinados no líquido cefalorraquidiano (LCR), são os títulos do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ 42) e da proteína Tau (total e fosforilada). Nos pacientes com DA, observam-se diminuição dos níveis de A $\beta$ 42 e aumento dos títulos de Tau total e fosfo-Tau, em relação aos idosos cognitivamente normais. A combinação dessa análise laboratorial com o diagnóstico clínico demonstrou boa sensibilidade e especificidade para identificar, entre os indivíduos com aqueles que evoluirão para DA (HANSSON ET AL., 2006).

Em outras palavras, os pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos para CCL na avaliação inicial e que apresentavam uma combinação desfavorável desses biomarcadores no LCR (isto é, níveis baixos de A $\beta$ 42 e níveis elevados de Tau total e fosfo-Tau) apresentaram risco 17 vezes maior de desenvolver DA do que aqueles que não tinham alterações nos níveis dessas proteínas no liquor. Além disso, a combinação desses três diferentes marcadores mostrou-se mais sensível para prever a evolução para DA que cada um isoladamente. Achados semelhantes foram constatados por outros autores (HERUKKA ET AL., 2007).

Bouwman et al. (2006) demonstraram que a combinação do uso desses marcadores líquóricos de DA com a avaliação estrutural do SNC, especialmente volumetria de hipocampo, é ainda melhor que cada avaliação isoladamente, na busca de fatores preditivos da conversão do CCL para DA. Por outro lado, esses marcadores líquóricos têm menor poder de discriminar entre os diferentes quadros demenciais (BLENNOW E HAMPEL, 2003). Além disso, sua aplicabilidade na rotina clínica de avaliação de quadros cognitivos depara-se com a necessidade de punção lombar para a coleta do LCR. Há também questões metodológicas inerentes aos procedimentos laboratoriais para a dosagem dessas proteínas. Dentro de uma mesma categoria diagnóstica (por exemplo, DA), há variabilidade de resultados (isto é, dos títulos dos

marcadores), de acordo com os diferentes protocolos utilizados para a realização do exame. Isso dificulta a generalização dos achados e o estabelecimento dos pontos de corte (Lewczuck et al., 2006).

A introdução de novas tecnologias para dosar essas proteínas pode ajudar a diminuir tais dificuldades. Entre elas, a tecnologia xMAP-Luminex (OLSSON et al., 2005), que permite a determinação simultânea de vários biomarcadores em uma mesma amostra, com excelente sensibilidade de detecção, e que está disponível no Laboratório de Neurociências – LIM 27 do Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo desde abril de 2007 (DINIZ e FORLENZA, 2007)

O sistema de classificação baseado em biomarcadores proposto em 2018 é uma evidência de um conceito mais amplo do processo patológico na DA. Entretanto, os ensaios clínicos ainda enfrentam muitos desafios. Embora haja um entendimento crescente de que a avaliação clínica, isoladamente, é uma ferramenta limitada para avaliar um resultado de intervenção, as medidas de melhoria cognitiva ainda são os principais desfechos em todos os ensaios clínicos (SCHILLING, et al,2022).

### **3 METODOLOGIA**

A pesquisa bibliográfica realizada é de natureza qualitativa descritiva com análise de 23 literaturas e artigos científicos. Os estudos selecionados para esta revisão foram selecionados por meio de pesquisas utilizando as bases de dados PUBMED, Scielo, Google Scholar e sites de medicina especializada na área. A pesquisa bibliográfica iniciou no período de agosto de 2022 e ocorreu até a junho de 2023 e compreenderam as seguintes palavras-chaves: Doenças, Alzheimer, utilizadas as estratégias de buscas AND e OR. Serão incluídos na pesquisa apenas artigos publicados em inglês e português, entre os anos de 2000 até 2023. Como critério de exclusão foram descartados artigos não disponíveis na íntegra ou que não estão relacionados =-'' em estudo que será verificado por meio da análise do título e resumo.

#### 4 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS

Ao final da atividade presente, se obteve algumas informações de dados e resultados de pesquisa para a doença DA, e formas de prevenir da doença, resultados de biomarcadores para doença específica dando diagnósticos precoce ou até mesmo tardio.

**Quadro 1** - Principais artigos associados a Biomarcadores de Alzheimer conforme o ano, título, autor e análise e interpretação de dados.

ANO	TÍTULO	AUTORES	ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS
2018	AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E IMPLICAÇÕES NO COTIDIANO DO IDOSO COM DOENÇA DE ALZHEIMER	Rodrigo Figueiredo de Aragão Paulo Antônio Farias de Lucena	os estudos abordados mostraram a necessidade do entendimento do caráter progressivo da DA e suas diferentes implicações no cotidiano do idoso. C
2008	Biomarcadores periféricos do estresse oxidativo no envelhecimento e na doença de Alzheimer	Marcourakis1, Rosana Camarini, Elisa Mitiko Kawamoto	inflamação crônica que gera espécies reativas de oxigênio, responsáveis por um processo denominado de estresse oxidativo. Está bem estabelecido que este processo está envolvido na neurodegeneração, e existem várias evidências de que ele não é restrito ao sistema nervoso central.
2001	DOENÇA DE ALZHEIMER E ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO HIPOCAMPO	Eliasz Engelhardt1, Denise M. Moreira, Jerson	Os presentes resultados podem ser usados como ferramenta útil para detectar alterações patológicas no hipocampo de pacientes com DA, permitindo diagnóstico de maior precisão e mais precoce da doença.
2021	Acurácia da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo no diagnóstico da DA definida por biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e classificação pelo sistema AT(N): estudo	PELES, SALVADOR, SOUZA CARAMELL	Os escores totais da BCSB e a ET apresentaram boa acurácia na diferenciação entre pacientes com diagnóstico biológico de DA e controles cognitivamente saudáveis, mas baixa acurácia para diferenciar DA de não-DA.

	caso-controle		
<b>2007</b>	O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer	BRENO SATLER DE OLIVEIRA DINIZI, ORESTES VICENTE FORLENZA	Vários biomarcadores em uma mesma amostra, com excelente sensibilidade de detecção, e que está disponível no Laboratório de Neurociências
<b>2022</b>	Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia	Lucas Porcello Schilling	Dentro deste cenário clínico, são apresentados os critérios diagnósticos para DA típica e atípica, além de instrumentos de avaliação clínica, cognitiva e funcional; bem como propedêutica complementar com exames laboratoriais e de neuroimagem. A utilização de biomarcadores é também apresentada, tanto para o diagnóstico clínico em situações específicas quanto para pesquisa.
<b>2020</b>	Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer:	Moacir Palheta Cereja	Conclui-se que apesar dos resultados obtidos terem sido positivos, ainda são necessários mais estudos a fim de aumentar a sensibilidade e especificidade na diferenciação da DA de outros tipos de demência.
<b>2020</b>	BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: AVALIAÇÃO DE PLAQUETAS, HEMOGLOBINA E VITAMINA B12.	. Gustavo Alves Andrade dos Santos1, Paulo Celso Pardi	Demonstramos a viabilidade do uso de biomarcadores sanguíneos como marcadores preditivos para o diagnóstico de DA
<b>2001</b>	Cognitivo no diagnóstico da doença de Alzheimer definida por biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e classificação pelo sistema AT(N): estudo caso-controle	Patrícia Regina Henrique PELES, Larissa de Souza SALVADOR, Leonardo Cruz de SOUZA1,2, Paulo CARAMELLI	Investigar correlações entre desempenho nos testes e concentrações dos biomarcadores no LCR.

2019	Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo	Moacir Palheta CEREJA.	Biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico da doença de Alzheimer, utilizando como base proteínas, microRNA ou autoanticorpos, pode proporcionar um excelente custo benefício. Neste artigo foram feitas considerações clínico-laboratoriais sobre a viabilidade dos biomarcadores relacionados ao sangue e métodos diagnósticos nas seções seguintes do presente artigo.
------	--	---------------------------	--

CEREJA (2019) e SANTOS (2020) relatam sobre os biomarcadores sanguíneos que poderão ser utilizados no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer, uma vez que os resultados obtidos têm sido de grande relevância quando se trata de diferenciação entre a DA de outros tipos de doenças neurodegenerativas, e através da alta sensibilidade para resultados. Trabalhando com a vitamina B12 que em resultados de exames encontrasse em baixos níveis de B12, sendo compatível com artigos antigos que associa baixas concentrações de B12 com declínio cognitivo.

DINIZ (2007) e CLEMENTE (2017) descreve sobre o uso de biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro próximo, determinados no líquido cefalorraquidiano (LCR), entre eles são os títulos do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ 42) e da proteína Tau (total e fosforilada). Estes são encontrados em pacientes com DA, e podendo-se observar a diminuição dos níveis de A $\beta$ 42 e aumento dos títulos de Tau total e fosfo-Tau, em relação aos idosos.

SCHILLING (2022) relata sobre os cenários clínicos, que são apresentados aos critérios de diagnósticos para DA típica e atípica, além de instrumentos de avaliação clínica, cognitiva e funcional, bem como propedêutica complementar com exames laboratoriais e de neuroimagem. A utilização de biomarcadores é também apresentada, tanto para o diagnóstico clínico em situações específicas quanto para pesquisa.

BREIJYEH (2020) descreve sobre a doença de Alzheimer (DA) explica que é um distúrbio que causa degeneração das células do cérebro e é a principal causa de demência, que se caracteriza por um declínio no pensamento e na independência nas atividades pessoais diárias.

GARCIA-RIBAS (2014) acrescentar que os novos critérios diagnósticos para a doença de Alzheimer (AD) incluem imagens cerebrais e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano

(LCR), com o objetivo de aumentar a certeza se um paciente tem ou não um processo neuropatológico de DA em andamento. Três biomarcadores do LCR, A $\beta$ 42, tau total e tau fosforilada, refletem as principais características patológicas da DA.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A DA ainda é uma doença que não se tem respostas clara para tratamentos para a doença, assim como não se tem uma prevenção e uma descoberta real da causa. Sendo dessa forma, um grande avanço a ser tratado em anos com profissionais, que possa descobrir o fator principal do desenvolvimento da mesma, através do auxílio dos biomarcadores. Quais tem tido resultados de retardamento da evolução através dos biomarcadores.

E tendo o auxílio dos biomarcadores bioquímicos e de imagens ainda pode auxiliar o avanço das descobertas para tratamentos e a descoberta da causa da doença, pois ainda não se tem um resultado concreto em relação da causa.

No presente trabalho apresentado mostra uma análise de estudos referentes aos biomarcadores e a sua importância na DA, os riscos e os diagnóstico precoce da doença, mesmo ainda não se tendo grandes evoluções em tratamentos e a descoberta da causa oficial do caso. Mas também relatando as conquistas adquiridas com o uso dos biomarcadores.

## 6 REFERÊNCIAS

BRASIL, C. M. Biomarcadores orais na doença de Alzheimer. 2021.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. *Moléculas*, v. 25, n. 24, pág. 5789, 2020.

BIRKS, Jacqueline S. Inibidores da colinesterase para a doença de Alzheimer. Banco de dados Cochrane de revisões sistemáticas, n. 1, 2006.

CAHILL, S. WHO's global action plan on the public health response to dementia: some challenges and opportunities. *Aging & Mental Health*, v. 24, n. 2, p. 197-199, 2020 p.

CEREJA, M. et al.; Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? 2019; 51(4): 277-85. Disponível em Acesso em 08 nov. 2020

CLEMENTE, C.; PINTO, R.; Revision e atualização dos biomarcadores no líquido para doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 21, n. 1, p. 33-50, 2017.

DINIZ, B. S. O.; FORLENZA, O. V.; O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Revista Psiquiatria clínica*, São Paulo, v.34, n.3, p.144-145, 2007.

DUBOIS, Bruno et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 6, p. 484-496, 2021.

ENGELHARDT, Elias et al. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 59, p. 865-870, 2001.

GARCIA-RIBAS, G.; MORENO J. L. L.; GARCIA-CALDENTEY, J. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Revista de neurologia*, v. 58, n. 7, p. 308-317, 2014.

GRAFF-RADFORD, Jonathan et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 3, p. 222-234, 2021.

KNOPMAN, D. S. et al. Alzheimer disease. Nature reviews Disease primers, v. 7, n. 1, p. 1-21,

KONKIEWITZ, E. C. et al. Tópicos de neurociência clínica-editora. Cadernos acadêmicos UFGD, 2009.

NUNES, Sarah Michelle Gonçalves. O uso de imunossupressores como possíveis tratamentos para doenças neurodegenerativas. 2015.

PARK, S. A; HAN, S. M.; KIM, C. E. New fluid biomarkers tracking non-amyloid- $\beta$  and non-tau pathology in Alzheimer's disease. Experimental & molecular medicine, v. 52, n. 4, p. 556-568, 2020.

PAYAN, Iris L. et al. Altered aspartate in Alzheimer neurofibrillary tangles. **Neurochemical research**, v. 17, p. 187-191, 1992.

PELES, P. R. H et al. Accuracy of the Brief Cognitive Screening Battery for diagnosing Alzheimer's disease defined by cerebrospinal fluid biomarkers and AT (N) classification: a case-control study. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 80, p. 23-29, 2021.

SANT'ANA, N. J. et al. Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 16, n. 2, p. 127-131, 2018

SANTOS, Michelle Didone; BORGES, Sheila de Melo. Percepção da funcionalidade nas fases leve e moderada da doença de Alzheimer: visão do paciente e seu cuidador. Rev. bras. geriatr. gerontol. [online]. 2015, vol.18, n.2, pp.339-349. ISSN 1981-2256. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14154>.

SCHILLING, Lucas Porcello et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dementia & Neuropsychologia, v. 16, p. 25-39, 2022.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B.; A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista psiquiátrica. Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 30, n. 1, supl. 2008

STARLING, D. S. V. Investigação de biomarcadores diagnósticos para a doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano, na saliva e na mucosa oral. 2012.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS, v. 5, n. 6, p. 463, 2010.