



CURSO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ANA CAROLINA ZARPELON TEIXEIRA

**ESTUDO SOBRE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Apucarana
2021

ANA CAROLINA ZARPELON TEIXEIRA

**ESTUDO SOBRE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Profº. Me. Vinícius Lopes da Silva.

Apucarana
2021

ANA CAROLINA ZARPELON TEIXEIRA

ESTUDO SOBRE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharel em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharelado de Biomedicina, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o Me. Vinícius Lopes da Silva
Faculdade de Apucarana

Prof.^a Me. Vera Lucia Delmocino Vilela
Faculdade de Apucarana

Prof^o Dr. Eduardo Augusto Ruas
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de _____ de 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me ajudado e me capacitado por enfrentar todos os desafios presentes nesse novo ciclo e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo deste trabalho.

Agradeço a minha família por sempre acreditar em mim, me incentivando, dando todo o apoio necessário

Aos meus colegas de classe, por todos os momentos incríveis que compartilhamos durante esses quatro anos de faculdade e pelos inúmeros desafios que enfrentamos. São lembranças que jamais esquecerei.

Aos meus amigos de vida, que sempre estiveram comigo acreditando que no final tudo ia dar certo.

Meus sinceros agradecimentos ao corpo docente, coordenação que fizeram parte da minha trajetória nesta faculdade.

A minha cachorra Cacau, que foi minha companheira inseparável durante todo o processo de confecção deste TCC, não me abandonou em nenhum momento.

A todos os Santos para os quais eu pedi ajuda, eles foram fundamentais nesse processo.

Agradeço imensamente à minha Psicóloga Raissa Nogueira, pois sem ela eu teria surtado, e sem exageros. Além da minha família, foi a pessoa que me acompanhou desde o início me dando suporte emocional, e me fazendo perceber que sim, eu sou capaz.

Em memória, à minha Avó Lourdes, pois sempre quis estar presente em minha colação de grau. E agora eu posso dizer “Vó, eu formei! ”.

Em memória, ao meu Avô Joaquim que faleceu da Doença de Alzheimer.

E agradeço a pessoa não menos importante, eu mesma, Ana Carolina Zarpelon Teixeira, futura Biomédica, que apesar das tribulações não ter desistido nunca, por ter chegado até aqui e por querer ir muito mais além. E acreditem, ela vai!

“Queremos ter certezas e não dúvidas, resultados e não experiências, mas nem mesmo percebemos que as certezas só podem surgir através das dúvidas e os resultados somente através das experiências.”

Carl Jung

TEIXEIRA, Ana Carolina Zarpelon. **Estudo sobre Biomarcadores da Doença de Alzheimer**. 38 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia). Graduação em Biomedicina. Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-Pr. 2021.

RESUMO

Demência é um termo utilizado para descrever os sintomas de um grupo alargado de doenças que causam um declínio progressivo no funcionamento cerebral e nas funções cognitivas. A Doença de Alzheimer (DA) é considerada uma demência crônico-degenerativa, dessa forma existem estudos sobre biomarcadores que são capazes de identificar a doença precocemente. Sendo assim, o objetivo deste trabalho, foi revisar os tipos de biomarcadores relacionados à Doença de Alzheimer através de pesquisa bibliográfica em bases de dados científicas como Scielo, Google Acadêmico e PubMed. Com base no que foi analisado nesta revisão bibliográfica, os biomarcadores são importantes para o diagnóstico precoce do Alzheimer e devido à complexidade da doença, eles auxiliam na avaliação do desenvolvimento fisiopatológico e possibilitam encontrar proteínas presentes ou ausentes, como a β amiloide e a Tau em indivíduos assintomáticos e pacientes com a demência instalada.

Palavras chaves: Biomarcadores de Alzheimer, Neuropatologia, Diagnóstico precoce.

TEIXEIRA, Ana Carolina Zarpelon. **Study on Alzheimer's Disease Biomarkers.** 38 p. Completion of Course Work (Monograph). Biomedicine Graduation. FAP – College of Apucarana. Apucarana-Pr. 2021.

ABSTRACT

Dementia is a term used to describe the symptoms of a wide range of diseases that cause a progressive decline in brain function and cognitive functions. Alzheimer's Disease (AD) is considered a chronic-degenerative dementia, so there are studies on biomarkers that are able to identify the disease early. Therefore, the objective of this work was to review the types of biomarkers related to Alzheimer's Disease through bibliographical research in scientific databases such as Scielo, Academic Google and PubMed. Based on what was analyzed in this bibliographical review, biomarkers are important for the early diagnosis of Alzheimer's and due to the complexity of the disease, they help to assess the pathophysiological development and make it possible to find proteins present or absent, like β amyloid and tau in asymptomatic individuals and patients with established dementia.

Keywords: Alzheimer's Biomarkers, Neuropathology, Early diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Corte Transversal do Cérebro

Figura 2 – Ressonância Magnética em paciente com Doença de Alzheimer

Figura 3 – Exame da Atividade Metabólica do Cérebro

LISTA DE ABREVIATURAS

DA	Doença de Alzheimer
DAIT	Doença de Alzheimer de Início Tardio
DAIP	Doença de Alzheimer de Início Precoce
NIA-AA	Instituto Nacional da Associação de Envelhecimento e Alzheimer
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
PET	Tomografia por emissão de Pósitrons
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
A β	Beta- amiloide
APP	Proteína Precursora Amiloide
PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
APOE ϵ 4	Apolipoproteína E4
TC	Tomografia Computadorizada
RM	Ressonância Magnética
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
T- Tau	Proteína Tau
P- Tau	Proteína Tau Fosforilada
NAB	Beta Amiloide Neocortical
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
SNC	Sistema Nervoso Central
YKL-40	Quitinase 3- <i>like</i>
TREM2	Receptor desencadeado expresso nas células Mielóides 2
GFAP	Proteína Acídica Fibrilar Glial
S100B	Proteína B S100 ligante de Cálcio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 Histórico da Doença de Alzheimer.....	13
2.2 Peptídeo beta-amiloide.....	15
2.3 Proteína Tau.....	15
2.4 Biomarcadores.....	16
2.4.1 Marcadores Genéticos.....	17
2.4.2 Marcadores de Imagem.....	18
2.4.3 Marcadores do Líquido Cefalorraquidiano.....	21
2.4.4 Marcadores Sanguíneos.....	22
2.4.5 Marcadores Gliais.....	23
REFERÊNCIAS GERAIS.....	24
4 ARTIGO CIENTÍFICO.....	29
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Demência caracteriza-se por extensa categoria de doenças cerebrais que culminam em uma redução gradual das funções cognitivas. O diagnóstico baseia-se na história clínica, percepção de déficits cognitivos, juntamente com exames de sangue e de imagem para excluir as possibilidades de outras patologias ou auxiliar no diagnóstico. Sendo assim, o diagnóstico da demência é dado quando o paciente manifesta sintomas cognitivos ou comportamentais que interferem nas atividades diárias, contudo, deve ser excluído a possibilidade de delírio ou transtorno psiquiátrico (ZETTERBERG; ROHRER; SCHOT, 2018; MCKHENN *et al.*, 2011).

A Doença de Alzheimer é caracterizada como uma doença crônico-degenerativa, a qual compreende determinados indícios bioquímicos como a hiperfosforilação da proteína tau, existência de aglomerados de proteína insolúvel, excitotoxicidade glutamatérgica, comprometimento e morte dos neurônios (FALCO *et al.*, 2016). A morte neuronal ocorre nas regiões do cérebro responsáveis pelas funções cognitivas como córtex cerebral, entorrinal, hipocampo, estriado ventral (SERENIKI; VITAL, 2008).

Nessa patologia, existe uma classificação de maior ou menor grau, isso significa que, há portadores no estágio inicial da doença e ainda não apresentam comprometimento significativo de memória, físico, motor e intelectual. Por outro lado, existem os quadros que os portadores se encontram em um estado mais tardio da doença, apresentando um quadro demencial, no qual na maior parte do tempo não respondem por si e não tem controle, resultando na perda da capacidade de resolver questões simples e da coordenação motora. Além disso, suas memórias ficam osciladas, necessitando de cuidados especiais que exigem maior tempo de cuidado dos responsáveis (CAETANO *et al.*, 2017).

A genética da Doença de Alzheimer (DA) de forma esporádica, é também conhecida como Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT), já a Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) é de recorrência familiar, na qual ocorrem mutações em alguns genes precursores de proteínas. A maioria dos casos de Alzheimer é de forma esporádica, supostamente sem recorrência familiar, porém, há uma pequena porcentagem dos casos dessa doença tendo início precoce, com aparecimentos dos sintomas antes dos 65 anos de idade. (SILVA *et al.*, 2017)

A DA é acometida por elementos genéticos e também ambientais e necessita de biomarcadores, além de métodos confiáveis e exatos que possam fornecer um diagnóstico precoce para a prevenção da doença (GLEERUP *et al.*, 2019)

Segundo Souza (2020), a Doença de Alzheimer é vista como uma doença contínua e que pode ser identificada através de biomarcadores e descobertas neuropatológicas. O *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) reuniu biomarcadores da DA em três categorias que são: depósitos β -amilóides (A), agregados de tau fosforilada (T), e neurodegeneração (N) formando a classificação ATN. Esses perfis são identificados através da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e pelos estudos de imagens usando termografia por emissão de pósitrons (PET). Em comparação à DA, um biomarcador ideal contém uma sensibilidade e especificidade acima dos 80%. Conforme a *European Medicines Agency* (EMA) é definido com um biomarcador, uma molécula biológica encontrada no sangue, tecidos e outros fluídos corporais que pode ser empregada para auxiliar processos e doenças em humanos e animais (SOUZA, 2020).

Dessa forma, o objetivo geral desse trabalho foi elaborar uma pesquisa bibliográfica a respeito dos tipos de biomarcadores da Doença de Alzheimer, tendo em vista os objetivos específicos de descrever sobre o Alzheimer, examinar o conhecimento sobre essa patologia e expor o estudo sobre os biomarcadores.

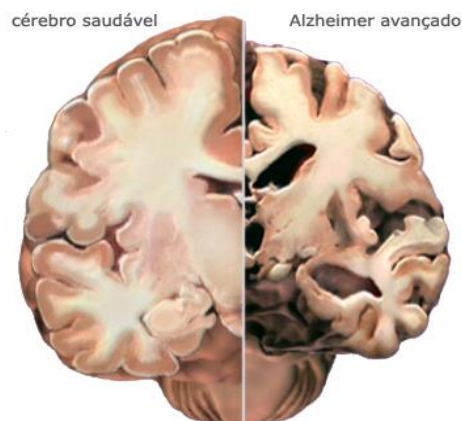
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Histórico da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer recebe esse nome devido ao médico psiquiatra Alois Alzheimer, que em 1901 relatou o primeiro caso da DA quando analisou que uma de suas pacientes, Auguste Deter uma mulher na faixa dos cinquenta anos aparentemente saudável, apresentava um distúrbio cognitivo progressivo como perda de memória, confusão mental, distúrbios de linguagem entre outros sintomas próprios da DA, e após um período de quatro anos veio a falecer. Alzheimer mencionou no relatório do exame anatomopatológico do tecido cerebral a existência de placas e emaranhados neurofibrilares, sendo caracterizada a Doença de Alzheimer (MILITÃO; BARROS, 2017; ABRILE *et al.*, 2019).

Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, definida por uma decadência lenta e progressiva das funções cognitivas que geram a demência e, segundo estudos em aproximadamente um período de oito anos, leva o indivíduo à óbito (MILITÃO; BARROS, 2017). Histopatologicamente, o Mal de Alzheimer é caracterizado por uma concreta perda sináptica e pela morte neural que se observa nas regiões cerebrais que são responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e o estriado ventral (Figura 1) (SELKOE, 2001).

Figura 1 – Corte transversal do cérebro para fazer a comparação da perda de células na Doença de Alzheimer



Fonte: ALZHEIMER'S ASSOCIATION (2008). Adaptado

Na figura1, verifica-se a perda sináptica e a morte neuronal gradativa e irreversível, e com o avanço da doença o cérebro reduz o seu tamanho afetando suas funções (PARDI *et al.*, 2017).

A principal causa da D.A. de início precoce é uma mutação autossomal dominante que ocasionalmente ocorrerá em um de três genes, são eles: o gene precursor da proteína da -amilóide no cromossomo 21 (21q21.3), o gene da presenilina-1 no cromossomo 14 (14q24.2) e o gene da presenilina-2 no cromossomo 1 (1q42.13). Entretanto, as causas do Alzheimer de início tardio focam-se na perda sináptica e morte neural, que são responsáveis pelas perdas das funções cognitivas tendo como principal causa os depósitos fibrilares amiloides nas paredes dos vasos sanguíneos e a junção de placas senis e acúmulo de filamentos impróprios de proteína Tau formando novos neurofibrilares responsáveis pela perda neural (MARTINS *et al.*, 2019, p.196).

Nessa doença, a idade é o principal fator de risco, a prevalência passa de 0,7% aos 60 a 64 anos de idade para aproximadamente 40% na faixa etária de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005). Mesmo que realizados vários estudos, os mecanismos patológicos do Alzheimer, em grande parte ainda permanecem desconhecidos (SANTOS; BORGES, 2015).

Outro dado relevante, é que a DA é causa mais comum de demência no mundo, porém, sua etiologia ainda não está bem definida. Há previsões de que essa patologia se torne cada vez mais prevalente (SOUZA, 2020). Contudo, existem estudos desenvolvidos de forma a se obter diagnósticos capazes de identificar a doença precocemente, o líquido cefalorraquidiano, por exemplo, tem um papel importante na Doença de Alzheimer, auxiliando no diagnóstico precoce e a sua evolução (SOUSA, 2020).

É de grande relevância clínica o uso de biomarcadores na Doença de Alzheimer, posto que os sintomas cognitivos são difusos e a evolução clínica é inconstante e lenta em portadores dessa doença (BLENNOW, 2017). A promessa desses marcadores biológicos para a DA, surge com um propósito de permitir uma maior eficácia dos fármacos e de reconhecer de forma precoce os distúrbios relacionados à demência (MOLINUEVO *et al.*, 2018).

Na atualidade, a grande parte dos biomarcadores que são utilizados estão relacionados à perfis neuropatológicos, envolvendo os níveis de proteína Tau e

amiloide no líquido cefalorraquidiano (LCR). Porém, esse diagnóstico envolve procedimentos médicos invasivos e complexos (YAO *et al.*, 2019).

2.2 Peptídeo beta-amiloide

Esse peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) é um produto celular natural da proteína precursora amiloide (APP) (CHEN *et al.*, 2017). A APP localiza-se nas membranas neuronais, especificamente próximo das fendas sinápticas, e estima-se estar relacionada em processos de regulação e reparação neuronal (SECRIERU, 2017). O peptídeo $A\beta$ é formado pelo amiloide através de clivagens sequenciais de β - e γ -secretase. A última clivagem feita pela γ -secretase libera diversas espécies do peptídeo β -amiloide com tamanhos diferentes, entre 37 e 43 aminoácidos, englobando os peptídeos $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ e $A\beta_{43}$, sendo os dois últimos os mais patogênicos. O peptídeo $A\beta_{42}$ é o que tem uma maior neurotoxicidade, é mais hidrofóbico, o que potencializa a capacidade de aglomeração (STEINER, 2018).

Os peptídeos β -amiloides favorecem a produção de oxiradicais, e por atuar na peroxidação lipídica da membrana celular, pode ser rigorosamente tóxico para os neurônios e células da glia fazendo com que haja desregulação da homeostase do cálcio (GUZEN; DE PAIVA CAVALCANTI, 2012). Os aglomerados de peptídeos de β -amiloides dão início às placas senis, características da Doença de Alzheimer (BARAGE; SONAWANE, 2015). A localização da deposição dessas placas não é de forma acidental, visto que elas tendem a se depositar em maior número próximo às terminações nervosas colinérgicas (GULYAEVA *et al.*, 2017).

O descobrimento do processo de síntese da $A\beta$ auxiliou na compreensão da patologia, pois permitiu avaliar os aspectos precoces do Alzheimer familiar com o aparecimento de mutações significativas em genes que codificam para proteínas como a APP e as presenilina, dando destaque a importância da β -amiloide na Doença de Alzheimer (SECRIERU, 2017).

2.3 Proteína TAU

Essa proteína é extremamente solúvel e necessária para o funcionamento adequado do neurônio, intervindo na montagem e preservação dos microtúbulos. Quando há mudanças na sua conformação ou até mesmo na quantidade, pode

prejudicar sua função estabilizante e processos que possa estar inclusa (AL MAMUN *et al.*, 2020).

Semelhante ao acúmulo da β -amiloide, as regiões do cérebro atingidas pelo Mal de Alzheimer apresentam as tranças neurofibrilares que são inclusões intracelulares em formato de fibras emaranhadas que estão presentes na região perinuclear do citoplasma. As tranças neurofibrilares é a segunda característica neuropatológica da Doença de Alzheimer que tem como consequência o acúmulo intraneuronal de proteínas tau hiperfosforiladas. Nas condições de neurotoxicidade acontece uma elevação dos níveis de fosforilação da Tau no citosol neuronal causando a sua polimerização em filamentos helicoidais emparelhados dando início às tranças neurofibrilares, tendo como consequência a origem do processo de neurodegeneração, pois os neurônios perdem sua morfologia e funções devido às alterações estruturais e funcionais do citoesqueleto celular dos microtúbulos, cuja a proteína Tau tem como função dar estabilidade (BAREGE; SONAWANE, 2015; MORRIS, 2011).

2.4 Biomarcadores

Entende-se como um biomarcador, o produto de biotransformação ou toda substância, com qualquer alteração bioquímica precoce, cuja finalidade nos fluidos biológicos, tecidos ou ar emitido, expresse a intensidade da exposição ou seu potencial de risco à saúde. Os biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais ou patológicos, exposições ambientais ou resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica (VALENTE *et al.*, 2017).

A utilização de biomarcadores vem evidenciando o desenvolvimento fisiopatológico da Doença de Alzheimer podendo ser reconhecido em sujeitos assintomáticos e em pacientes com a demência instalada (JACK *et al.*, 2011).

As principais características de um biomarcador ideal são alta especificidade para o efeito de interesse; demonstrar o efeito desde o início; ser passível de determinação; ser examinado por técnica não invasiva; ter alta sensibilidade no fluido biológico escolhido. Um biomarcador pode ajudar na prevenção e na detecção de doenças precocemente ou em diagnósticos de intoxicação (VASCONCELOS *et al.*, 2007).

Quanto mais sensível o biomarcador, mais cedo pode ser detectada alguma alteração metabólica e conseqüentemente será possível interferir na evolução dos efeitos, podendo evitar o surgimento de um quadro clínico desfavorável. Contudo, é difícil somente um biomarcador ter todas essas características (VALENTE *et al.*, 2017, p.2).

Um biomarcador precisa ser específico de maneira que possa evitar que pacientes sem quadros sintomatológicos sejam diagnosticados e tratados, além disso deve ser sensível de modo que possa permitir que o resultado dê positivo sempre que apresente um quadro alterado (GAINI, 2006).

Existem os marcadores genéticos, bioquímicos e imunológicos que auxiliam nos diagnósticos das doenças e também no surgimento dos processos patológicos. Os marcadores genéticos, estão associados com várias doenças, entretanto, marcadores bioquímicos e imunológicos estão mais relacionados com o câncer de próstata, câncer de intestino, câncer de mama e de fígado. Também têm sido utilizados como métodos auxiliares nos diagnósticos de doenças autoimunes e doenças inflamatórias crônicas (SCHRIEFER; CARVALHO, 2008).

É necessário integrar a especificidade de qualquer biomarcador em relação ao diagnóstico, pois os indícios sugerem que o acúmulo de placas de proteínas β -amilóide e a formação de proteínas Tau nos emaranhados neurofibrilares estão relacionados a lesão neuronal, ainda que esse aumento da formação seja característico do Alzheimer, as modificações nessas proteínas também são detectadas em outros distúrbios neurológicos (DOECKE *et al.*, 2018; JACK *et al.*, 2011).

2.4.1 Marcadores genéticos

Segundo Thunchetto *et al.* (2017), “um marcador genético é qualquer caráter visível ou um fenótipo que de alguma forma seja analisável”. Os primeiros marcadores genéticos utilizados foram os morfológicos, sendo até hoje a base do melhoramento genético convencional. A ampliação e a aplicação de marcadores moleculares para a descoberta e exploração de polimorfismos (resultado de uma mutação) do DNA são um dos avanços mais significativos no campo da genética molecular (THUNCHETTO *et al.*, 2017).

A explicação para isso, é que a aplicação desses marcadores localizados no DNA que estão distribuídos aleatoriamente ao longo do genoma, fornece um número de informações ilimitado. Por essa razão, em inúmeras áreas que envolve genética, biologia molecular e biotecnologia como mapeamento genético, diagnósticos de doenças genéticas, teste de paternidade, investigação de relação entre genótipo e fenótipo, esses marcadores moleculares são fortemente valorizados (THUNCHETTO *et al.*, 2017).

As mutações dominantes, raras determinam o início precoce da Doença de Alzheimer. Essa patologia foi associada a tipos principais de genes, como a proteína precursora do amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e APOE ϵ 4 (CARANELLI *et al.*, 2011). Pelo menos 5% das mutações dos casos de Alzheimer familiar, existem mutações do gene APP que estão localizados no cromossomo 21 que se situam dentro ou próximas das áreas que codificam o peptídeo β . Já as mutações que estão localizados no cromossomo 14 e 1, como o gene PSEN1, são responsáveis pela maioria dos casos de DA familiar, enquanto as mutações na PSEN2 são mais raras (WATTAMWAR; MATHURANATH, 2010).

Mutações que ocorrem nesses cromossomos (14 e 1) prejudicavam a clivagem da proteína APP, nos quais os fragmentos dessa proteína são neurotóxicos e a quantidade constata uma formação de fibras amiloides que formam as placas senis (SOUZA, 2021).

2.4.2 Marcadores de Imagem

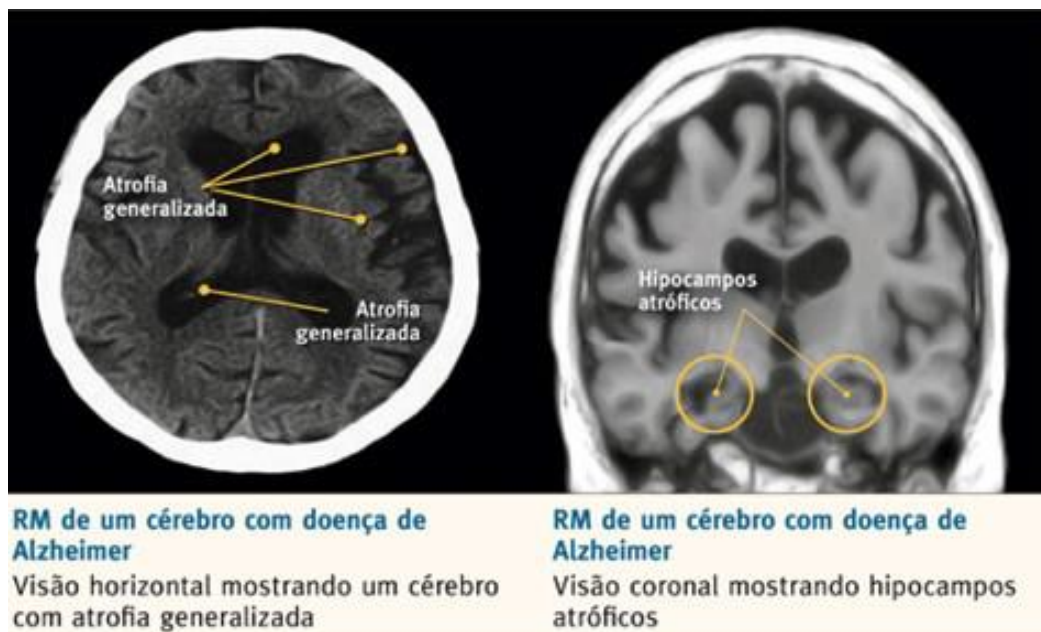
Os métodos de imagem, além de exprimir a estrutura ou funcionamento do cérebro, são indispensáveis para o diagnóstico correto da Doença de Alzheimer (SOUZA, 2020). Com a tomografia computadorizada (TC), pode-se descartar a hipótese de causas secundárias e reversíveis de demências como, por exemplo, hematomas subdurais, hidrocefalia de pressão normal ou tumores. No entanto, a ressonância magnética (RM), é o principal método de escolha pela sua elevada capacidade de detalhamento anatômico e de constatação de alterações, salvo quando existir contraindicações para sua realização (CARANELLI *et al.*, 2011).

2.4.2.1 Imagem de Ressonância Magnética (IMR)

É um dos principais métodos de marcadores de imagem utilizados que pode auxiliar no diagnóstico da DA, devido a sua alta confiabilidade e precisão do diagnóstico, sendo a sua identificação na região temporal apresentando uma atrofia cerebral e dilatação ventriculares. O avanço da doença pode ser analisado com a alteração na substância branca do giro cingulado e no córtex temporoparietal, contudo, as principais alterações para a identificação dessa patologia são a espessura supramarginal e do córtex entorrinal, além do volume hipocampal (SOUZA, 2021).

A atrofia na região do hipocampo (Figura 2) manifesta-se na fase inicial da enfermidade, uma vez que a perda de memória é o sintoma mais importante, e permitem ser observadas disfunções neuropatológicas antecipadamente utilizando técnicas avançadas da ressonância magnética como espectroscopia por RM e RM funcional (NITRINI *et al.*, 2005).

Figura 2 – Ressonância magnética em paciente com Doença de Alzheimer



Fonte: POIRIER; GAUTHIER (2016).

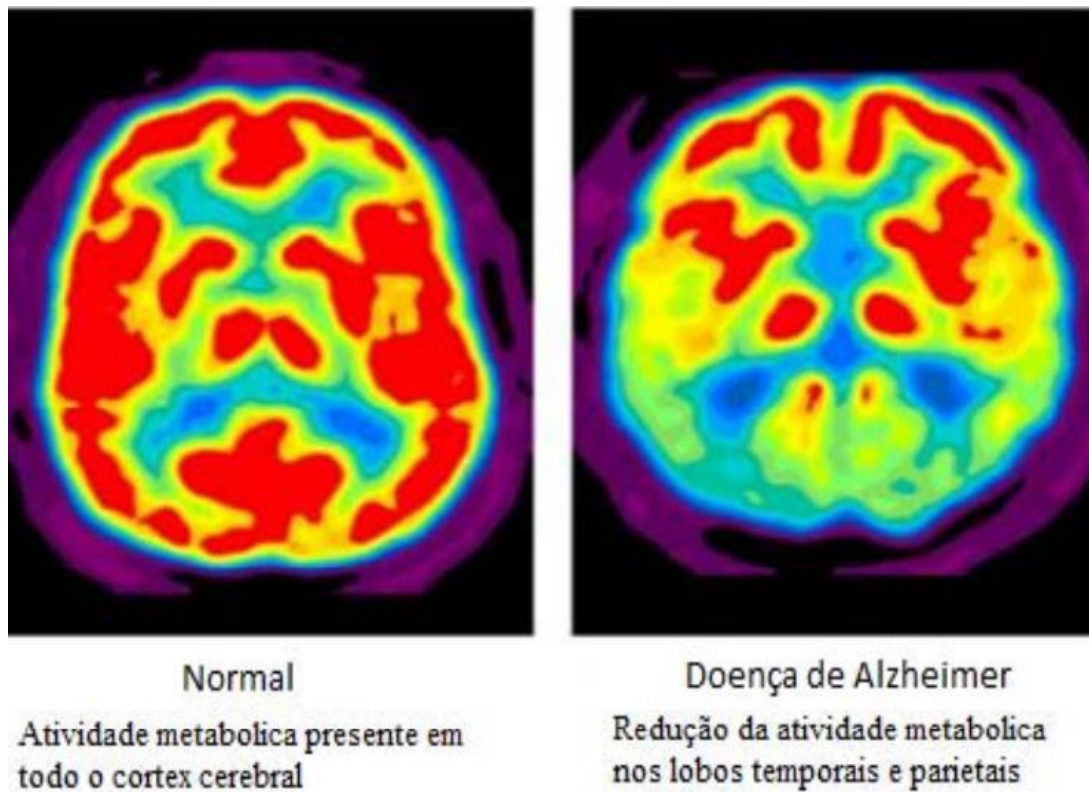
2.4.2.2 Tomografia por Emissão de Pósitrons e de Fóton Único (PET/CT)

Extremamente necessário para a avaliação cognitiva, esse exame possibilita analisar como as distintas regiões do cérebro operam quando os indivíduos desenvolvem as inúmeras atividades mentais como lembrar, pensar, falar, ver, ouvir. Além disso, este exame refere-se as funções do cérebro como as partes ativas e não ativas, realizado através de aplicação de uma substância radioativa (radiofármacos), um exemplo é o ^{18}F -FDG sendo ele um relevante biomarcador que atua como uma sonda sinalizada por isótopo emissor de prótons para o PET (SAYEG, 2012; FREITAS, 2015).

Com a utilização desse marcador, é possível evidenciar a taxa do metabolismo de glicose em uma determinada área do corpo. Dessa forma, torna-se possível obter noções de funcionamento do hipometabolismo de glicose em determinada área do cérebro, que acontece referente à redução da capacidade cognitiva do paciente, facilitando assim a detecção precoce da DA em relação às demais técnicas de neuroimagem como a tomografia computadorizada (CT) e a ressonância magnética (RM) (AZMI; MH *et al.*, 2017).

O exame é feito juntamente com a tomografia computadorizada, o que favorece para o exame uma qualidade e especificidade maior. O PET apresentará as modificações funcionais, metabólicas (Figura 3) e bioquímicas e a CT proverá as informações anatômicas como exemplo tamanho, localização e forma das lesões em estipulado órgão. É um método não invasivo, seguro e eficaz, onde a análise metabólica e a verificação da anatomia são realizadas simultaneamente sucedendo a fusão das duas imagens. Dessa forma, resulta em um laudo mais preciso e eficaz sem a necessidade de deslocamento do paciente ou até mesmo a realização de outro exame (RABILOTTA, 2006).

Figura 3 – Exame da atividade metabólica de um paciente normal e um paciente portador da DA



Fonte: FILHO (2010)

2.4.3 Marcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR)

Esse exame possui um enorme potencial para diagnosticar a Doença de Alzheimer, possuindo como biomarcadores da LCR as proteínas T-Tau e P-Tau e o peptídeo A β 42, ao qual é verificada a sua quantidade no líquido para o diagnóstico da patologia, tais proteínas são “assinaturas patológicas” de neurodegeneração (BILLMAN *et al.*, 2020). Na DA, a proteína A β 42 apresenta-se em quantidade menor no líquido cefalorraquidiano, enquanto a T-Tau e P-Tau estão em níveis elevados resultando na morte neuronal e liberando estas proteínas intracelulares para o meio extracelular (SOUZA, 2020). Dessa forma, fica definida a relação da A β /Tau para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, e por apresentar maior sensibilidade a essa patologia, o biomarcador P-Tau é o mais específico (ANCHIETA *et al.*, 2021),

Em pessoas portadoras do Alzheimer, a concentração média de A β 42 no LCR é consideravelmente reduzida, acredita-se que essa alteração seja resultado da

deposição do peptídeo, impedindo a sua circulação no cérebro (PERRIN *et al.*, 2009).

2.4.4 Marcadores sanguíneos

Biomarcadores sanguíneos são marcadores que estão sendo explorados, a fim de apresentar quantidades diferentes de proteínas, peptídeos ou seja qual for as moléculas que permitam descobrir o diagnóstico do Alzheimer de forma clara e eficiente (SOUZA, 2021). Segundo Cereja *et al.* (2019), os métodos utilizados atualmente não auxiliam no diagnóstico precoce e diferencial no que se refere a outras doenças neurológicas, pois apresentam alto custo financeiro ou baixa especificidade.

À vista disso, apresentar pesquisas detalhadas para a aprovação de um provável biomarcador sanguíneo tendo como base as proteínas microRNA ou autoanticorpos, é capaz de oferecer um custo-benefício acessível (CEREJA *et al.*, 2019). O propósito da pesquisa feita por Burnham *et al.* (2016), foi tentar analisar se teria a capacidade de avaliar o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer dentro de 54 meses através de proteínas presentes no sangue, como a β -amiloide neocortical (NAB) que exibem índice alto ou baixo. Nessa pesquisa, pode observar um resultado inesperado, as proteínas (assinaturas) presentes no sangue não só auxiliam nas pressuposições do alto ou baixo índice de β -amiloide neocortical, como também pode indicar o declínio cognitivo e o desenvolvimento da DA. Com isso pode ser descoberto o risco de avançar para um quadro de Alzheimer seja no estágio prodrômico, ou no pré-clínico.

De acordo com os estudos de Karikari *et al.* (2020), o plasma fosforilado-Tau 181 é um biomarcador vantajoso baseado no sangue, próprio para DA e correlaciona com a proteína A β cerebral e a proteína tau, podendo prever algum declínio cognitivo futuramente. Nesse estudo, foi confirmado que o P-Tau 181 plasmático aumenta no estágio pré-clínico da Doença, sendo que no comprometimento cognitivo leve (CCL) e na demência da Doença de Alzheimer, essa proteína aumenta mais ainda (SOUZA, 2021).

Ao que tudo indica, esse estudo propõe ser mais viável economicamente, pouco invasivo, de fácil acesso e com enorme eficácia, se em algum momento seja

aceito e comprovado será um grande passo contra a progressão da doença e para a comunidade científica (BURNHAM *et al.*, 2014).

2.4.5 Marcadores Gliais

No Alzheimer, um dos fatores que impulsionam o processo patológico é a neuroinflamação, posto que as placas A β e os emaranhados promove uma resposta imunológica no cérebro identificada pela ativação as células da glia. Os principais tipos células gliais relacionadas a DA são os astrócitos e a micróglia. Os astrócitos são células da glia em maior quantidade, sua função é bastante importante na homeostase, transmissão de sinais, no processo de formação de sinapses, plasticidade sináptica e suporte metabólico para os neurônios (MOLINUEVO *et al.*, 2018).

A micróglia caracteriza as células da linhagem mielóide do sistema nervoso central (SNC), além de agir na resposta imunológica como na homeostase cerebral, juntamente aos astrócitos podem desencadear propriedades inflamatórias (NORDENGEN *et al.*, 2019). Essas células microgliais são fortemente ativadas, e se agrupam durante uma reação quimiotática no interior das placas senis no neocórtex de pacientes com Alzheimer, podendo ser observado na fase inicial da doença (ROGERS, LUE, 2001; SELKOE, 2001) Em pacientes com Doença de Alzheimer, ambas as células estão co-localizadas com as placas senis e emaranhados neurofibrilares, tendo em vista quatro biomarcadores gliais a quitinase 3-*like* (YKL-40), receptor desencadeado expresso nas células mielóides 2 (TREM2), proteína acídica fibrilar glial (GFAP) e proteína B S100 ligante de cálcio (S100B) (COLANGELO *et al.*, 2014; BITTENCOURT; MÜLLER, 2021).

REFERÊNCIAS GERAIS

ABRILE, Gabriele Gomes; SANTOS, Mariana Teixeira dos; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. **Análise dos Biomarcadores para diagnóstico e tratamento precoce da Doença de Alzheimer**. 2019. Universidade de Toledo.

AL MAMUN, Abdullah et al. Tau tóxica: origens estruturais da agregação de tau na doença de Alzheimer. **Neural Regeneration Research**, v. 15, n. 8, pág. 1417, 2020.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Viagem ao Cérebro**. [S. l.], 13 set. 2008. Disponível em: Disponível em: < https://www.alz.org/brain_portuguese/09.asp > Acesso em: 15 out. 2021.

ANCHIETA, Cintia et al. **A utilização de Biomarcadores para detecção precoce da Doença de Alzheimer**. In: Congresso Internacional em Saúde. 2021. Faculdade Sociesc de Balneário Camboriú.

AZMI, MH et al. Imagens do cérebro 18F-FDG PET como recursos para a classificação de Alzheimer. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 137, p. 135-143, 2017.

BARAGE, Sagar H.; SONAWANE, Kailas D. Hipótese da cascata amilóide: Patogênese e estratégias terapêuticas na doença de Alzheimer. **Neuropeptides**, v. 52, p. 1-18, 2015.

BILLMANN, Ariane; PEZZINI, Marina Ferri; POETA, Julia. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da doença de alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, 2020. Disponível em: < <https://pssaucdb.emnuvens.com.br/pssa/article/view/927> > Acesso em: 15 de out. 2021.

BITTENCOURT, Matheus Fernandes; MÜLLER, Nathalia Vieira. Biomarcadores gliais da Doença de Alzheimer. **Clinical & Biomedical Research**, v. 41, n. 2, 2021.

BLENNOW, Kaj. Uma revisão dos biomarcadores de fluidos para a doença de Alzheimer: passando do LCR para o sangue. **Neurologia e terapia**, v. 6, n. 1, pág. 15 a 24 de 2017.

BURNHAM, SC et al. Um preditor baseado no sangue para a carga de A β neocortical na doença de Alzheimer: resultados do estudo AIBL. **Psiquiatria molecular**, v. 19, n. 4, pág. 519-526, 2014

BURNHAM, Samantha C. et al. Prevendo a doença de Alzheimer a partir de um perfil de biomarcador baseado no sangue: um acompanhamento de 54 meses. **Neurology**, v. 87, n. 11, pág. 1093-1101, 2016.

CAETANO, Liandra Aparecida Orlando; DA SILVA, Felipe Santos; SILVEIRA, Cláudia Alexandra Bolela. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Vínculo-Revista do NESME**, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.

CARANELLI, Paulo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 11-20, 2011.

- CAVALCANTI FILHO, José Leite Gondim et al. Brain 18F-FDG PET-MRI coregistration: iconographic essay. **Radiologia Brasileira**, v. 43, p. 195-201, 2010.
- CEREJA, Moacir Palheta et al. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? **RBAC**, v. 51, n. 4, p. 277-85, 2019.
- CHEN, Guo-fang et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 38, n. 9, p. 1205-1235, 2017.
- COLANGELO, Anna Maria; ALBERGHINA, Lilia; PAPA, Michele. Astroglíose como alvo terapêutico para doenças neurodegenerativas. **Cartas de neurociência**, v. 565, p. 59-64, 2014.
- DOECKE, James D. et al. Concordância entre biomarcadores do líquido cefalorraquidiano com patologia da doença de Alzheimer entre três plataformas de ensaio independentes. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 61, n. 1, pág. 169-183, 2018.
- FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.
- FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.
- FREITAS, Rafaela Vitória de. **Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer utilizando biomarcadores e tomografia**. PET-CT. 2015. Centro Universitário de Brasília.
- GAÏNI, Shahin et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. **Critical care**, v. 10, n. 2, p. 1-10, 2006.
- GLEERUP, Helena Sophia; HASSELBALCH, Steen Gregers; SIMONSEN, Anja Hviid. Biomarcadores para doença de Alzheimer na saliva: uma revisão sistemática. **Marcadores de doenças**, v. 2019, 2019.
- GULYAEVA, NV et al. Mecanismos moleculares e celulares da doença de Alzheimer esporádica: Estudos em modelos de roedores in vivo. **Bioquímica (Moscou)**, v. 82, n. 10, 2017. p. 1088-1102.
- GUZEN, Fausto Pierdoná; DE PAIVA CAVALCANTI, José Rodolfo Lopes. Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de Alzheimer. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, 2012. p. 58-61.
- JACK JR, Clifford R. et al. Introdução às recomendações dos grupos de trabalho da National Institute on Aging - Alzheimer's Association sobre as diretrizes de diagnóstico para a doença de Alzheimer. v. 7, n. 3. **Alzheimer e demência**, 2011. p. 257-262.

KARIKARI, Thomas K. et al. Desempenho de diagnóstico e previsão da progressão clínica do plasma fosfo-tau181 na Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer. v. 26, n. 2. **Molecular Psychiatry**, 2021. p. 429-442.

MARTINS, Danielly Silva; SILVA, Claudia Peres; OLIVEIRA, Geraldo Benedito Batista. **Mecanismo de Ação dos Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer**. Anais do 1º Simposio de TCC, das faculdades FINOM e Tecsoma. 2019; 192-204

MCKHANN, Guy M. et al. O diagnóstico de demência devido à doença de Alzheimer: recomendações dos grupos de trabalho do National Institute on Aging - Alzheimer's Association sobre as diretrizes de diagnóstico para a doença de Alzheimer. v. 7, n. 3. **Alzheimer e demência**, 2011. p. 263-269.

MILITÃO, Andréia de Oliveira de; BARROS, Angela Maria Sales. Doença de Alzheimer: genética e novos avanços. **Temas em Saúde** v. 17, n. 1, pág. 262-280, 2017.

MOLINUEVO, José Luis et al. Estado atual dos biomarcadores de fluido de Alzheimer. v. 136, n. 6. **Acta neuropathologica**, 2018. p. 821-853.

MORRIS, Meaghan et al. As muitas faces do tau. **Neuron**, v. 70, n. 3, pág. 410-426, 2011.

NITRINI, Ricardo. et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. v. 63. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2005. p. 713-719.

NORDENGEN, Kaja. et al. Ativação e inflamação glial ao longo do continuum da doença de Alzheimer. v. 16, n. 1. **Journal of neuroinflammation**, 2019. p. 1-13.

PARDI, P. C. et al. Biomarcadores y Marcadores de Imagen de la Enfermedad de Alzheimer. v. 35, n. 3. **International Journal of Morphology**, 2017. p. 864-869.

PERRIN, R., F. et al. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. v. 461. **Nature**, 2009. p.916–922. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature08538>> Acesso em: 12 de set. 2021.

POIRIER, Judes; GAUTHIER, Serge. **Doença de Alzheimer: o guia completo**. MG: Editores, 2016.

ROBILOTTA, Cecil Chow. Tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. v. 20, n. 2-3. Revista panamericana de salud publica. **Revista Pan-americana de Saúde Pública**, 2006. p. 134-142.

ROGERS, Joseph; LUE, Lih-Fen. Quimiotaxia microglial, ativação e fagocitose do peptídeo β amilóide como fenômenos ligados na doença de Alzheimer. v. 39, n. 5-6. **Neurochemistry international**, 2001. p. 333-340.

SANTOS, Michelle Didone dos; BORGES, Sheila de Melo. Percepção da funcionalidade nas fases leve e moderada da doença de Alzheimer: visão do paciente e seu cuidador. v. 18, n. 2. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologiap**, 2015. p. 339-349.

SAYEG, Norton. **Alzheimer–Diagnóstico e tratamento**. São Caetano do Sul: Yendis, 2012.

SCHRIEFER, Albert; CARVALHO, Edgar M. Biomarcadores em medicina. v. 78, n. 1. **Gazeta Médica da Bahia**, 2008.

SECRIERU, Alina. **Síntese e avaliação in vitro da atividade de derivados de quinolina na hiperfosforilação de proteínas tau na doença de Alzheimer**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade do Algarve.

SELKOE, doença de Dennis J. Alzheimer: genes, proteínas e terapia. Revisões fisiológicas. v. 81, n. 2. **April 2001**. p. 741-766.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. RS: Artigo de Revisão, **RevPsiquiater**, 2008. p. 1-17.

SILVA, Milena R. Freire da et al. **Aspectos genéticos da doença de Alzheimer**. 2017. Faculdade Sete de Setembro.

SOUSA, Bruno Manuel Ferreira de. Relatório de Estágio e Monografia intitulada **Biomarcadores do fluido cerebrospinal no diagnóstico da doença de Alzheimer**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SOUZA, Danielle Espindola. **Biomarcadores genéticos identificados e mapeados que podem auxiliar no diagnóstico da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa**. 2021. Universidade do Sul de Santa Catarina.

STEINER, Harald. et al. Making the final cut: pathogenic amyloid- β peptide generation by γ -secretase. v. 2, n. 11. **Cell Stress**, 2018. p. 292.

TURCHETTO, Caroline. et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações. Cap. 1. Ribeirão Preto, **Sociedade Brasileira de Genética**, 2017. p. 12-20.

VALENTE, Daniel. et al. Utilização de biomarcadores de genotoxicidade e expressão gênica na avaliação de trabalhadores de postos de combustíveis expostos a vapores de gasolina. v. 42. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, 2017.

VASCONCELOS, Sandra Mary Lima. et al. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. v. 30, n. 5. **Química nova**, 2007. p. 1323-1338.

WATTAMWAR, Pandurang R.; MATHURANATH, PS. Uma visão geral dos biomarcadores na doença de Alzheimer. v. 13, n. Suplemento 2. **Annals of Indian Academy of Neurology**, 2010., p. S116.

YAO, Fang. et al. Identificação de biomarcadores sanguíneos para a doença de Alzheimer por meio de predição computacional e validação experimental. v. 9. **Fronteiras em neurologia**, 2019. p. 1158.

ZETTERBERG, Henrik; ROHRER, Jonathan D.; SCHOTT, Jonathan M. Líquido cefalorraquidiano nas demências. v. 146. **Manual de neurologia clínica**, 2018. p. 85-97.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

ESTUDO SOBRE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

TEIXEIRA, A. C. Z¹

SILVA, V. L.²

RESUMO

Demência é um termo utilizado para descrever os sintomas de um grupo alargado de doenças que causam um declínio progressivo no funcionamento cerebral e nas funções cognitivas. A Doença de Alzheimer (DA) é considerada uma demência crônico-degenerativa, dessa forma existem estudos sobre biomarcadores que são capazes de identificar a doença precocemente. Sendo assim, o objetivo deste trabalho, foi revisar os tipos de biomarcadores relacionados à Doença de Alzheimer através de pesquisa bibliográfica em bases de dados científicas como Scielo, Google Acadêmico e PubMed. Com base no que foi analisado nesta revisão bibliográfica, os biomarcadores são importantes para o diagnóstico precoce do Alzheimer e devido à complexidade da doença, eles auxiliam na avaliação do desenvolvimento fisiopatológico e possibilitam encontrar proteínas presentes ou ausentes, como a β amiloide e a Tau em indivíduos assintomáticos e pacientes com a demência instalada.

Palavras chaves: Biomarcadores de Alzheimer, Neuropatologia, Diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Dementia is a term used to describe the symptoms of a wide range of diseases that cause a progressive decline in brain function and cognitive functions. Alzheimer's Disease (AD) is considered a chronic-degenerative dementia, so there are studies on biomarkers that are able to identify the disease early. Therefore, the objective of this work was to review the types of biomarkers related to Alzheimer's Disease through bibliographical research in scientific databases such as Scielo, Academic Google and PubMed. Based on what was analyzed in this bibliographical review, biomarkers are important for the early diagnosis of Alzheimer's and due to the complexity of the disease, they help to assess the pathophysiological development and make it possible to find proteins present or absent, like β amyloid and tau in asymptomatic individuals and patients with established dementia.

Keywords: Alzheimer's Biomarkers, Neuropathology, Early diagnosis.

¹ Ana Carolina Zarpelon Teixeira. Discente do 8º Semestre do Curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, Apucarana – Pr. 2021. Contato: anacarolinazarpelon@gmail.com

² Vinícius Lopes da Silva Orientador da pesquisa. Docente do Curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP, Apucarana – Pr. 2021. Contato: viniciuslopesbio@gmail.com

INTRODUÇÃO

Descreve-se como demência, uma extensa categoria de doenças cerebrais que culminam em uma redução gradual das funções cognitivas. O diagnóstico baseia-se na história clínica, percepção de déficits cognitivos, juntamente com exames de sangue e de imagem para excluir as possibilidades de outras patologias ou auxiliar no diagnóstico. Sendo assim, o diagnóstico da demência é dado quando o paciente manifesta sintomas cognitivos ou comportamentais que interferem nas atividades diárias, contudo, deve ser excluído a possibilidade de delírio ou transtorno psiquiátrico (ZETTERBERG; ROHRER; SCHOT, 2018; MCKHENN *et al.*, 2011).

A Doença de Alzheimer é caracterizada como uma doença crônico-degenerativa, na qual compreende determinados indícios bioquímicos como a hiperfosforilação da proteína Tau, existência de aglomerados de proteína insolúvel, excitotoxicidade glutamatérgica, comprometimento e morte dos neurônios (FALCO *et al.*, 2016). A morte neuronal ocorre nas regiões do cérebro responsáveis pelas funções cognitivas como córtex cerebral, entorrinal, hipocampo, estriado ventral (SERENIKI; VITAL, 2008).

Nessa patologia, existe uma classificação de maior ou menor grau, isso significa que, há portadores no estágio inicial da doença e ainda não apresentam comprometimento significativo da memória, físicas, motoras e intelectuais. Por outro lado, existem os quadros que os portadores se encontram em um estado mais tardio da doença, apresentando um quadro demencial, no qual na maior parte do tempo não respondem por ele e não tem controle, resultando na perda da capacidade de resolver questões simples e da coordenação motora. Além disso, suas memórias ficam osciladas, necessitando de cuidados especiais que exigem maior tempo de cuidado dos responsáveis (CAETANO *et al.*, 2017).

A genética da Doença de Alzheimer DA de forma esporádica, é também conhecida como Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT), já a Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) é de recorrência familiar, na qual ocorrem mutações em alguns genes precursores de proteínas. A maioria dos casos de Alzheimer é de forma esporádica, supostamente sem recorrência familiar, porém, há uma pequena porcentagem dos casos dessa doença tendo início precoce, com aparecimentos dos sintomas antes dos 65 anos de idade (SILVA *et al.*, 2017).

A DA é acometida por elementos genéticos e também ambientais e necessita de biomarcadores, além de métodos confiáveis e exatos que possam fornecer um diagnóstico precoce para a prevenção da doença. Ainda não há uma cura, é possível apenas diminuir os componentes sintomatológicos (GLEERUP *et al.*, 2019).

Segundo Souza (2020), a Doença de Alzheimer é vista como uma doença contínua e que pode ser identificada através de biomarcadores e descobertas neuropatológicas. O *National Intitute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) reuniu biomarcadores da DA em três categorias que são: depósitos β -amilóides (A), agregados de Tau fosforilada (T), e neurodegeneração (N) formando a classificação ATN. Esses perfis são identificados através da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e pelos estudos de imagens e usando termografia por emissão de pósitrons (PET). Em comparação à DA um biomarcador ideal contém uma sensibilidade e especificidade acima dos 80%. Conforme a *European Medicines Agency* (EMA) é definido com um biomarcador, uma molécula biológica encontrada no sangue, tecidos e outros fluídos corporais que pode ser empregada para auxiliar processos e doenças em humanos e animais (SOUZA, 2020).

Dessa forma, o objetivo geral desse trabalho é elaborar uma pesquisa bibliográfica a respeito dos tipos de biomarcadores da Doença de Alzheimer, tendo em vista os objetivos específicos descrever sobre o Alzheimer, examinar o conhecimento sobre essa patologia e expor o estudo sobre os biomarcadores.

METODOLOGIA

As condutas técnicas que foram utilizadas para a realização desta pesquisa foram de revisão bibliográfica embasada em artigos científicos provenientes das bases de dados como SciELO, Google Acadêmico, PubMed e demais materiais encontrados sobre o tema.

Trata-se de uma pesquisa de cunho exploratório, de acordo com Gil (1999), uma pesquisa exploratória é desenvolvida a fim de possibilitar uma ampla visão em relação a determinado fato, aprofundando os conceitos sobre determinada temática e assim contribuindo para o esclarecimento de questões vagamente abordadas sobre o assunto.

O método utilizado foi o qualitativo que consiste em um conjunto de técnicas distintas interpretativas que tem em vista descrever e a decodificar os componentes de um sistema complexo de significados (VAN MAANEN, 1979 ap.520).

Nesta análise, foram utilizados descritores como Marcadores Alzheimer's, Doença de Alzheimer, Marcadores Genéticos Alzheimer, Neuropatologia da Doença de Alzheimer. Foram avaliados e selecionados artigos no período de 2001 a 2021, encontrando 68 artigos referências, deste total foram excluídos os trabalhos que não abordavam biomarcadores específicos da Doença de Alzheimer. Um total de 55 referências foram consideradas neste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme as bases levantadas nessa revisão, Jack *et al.* (2011) relatam que os biomarcadores auxiliam no diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA) indicando as possíveis causas patológicas podendo ser expressado em pacientes sem sintomas aparentes da doença, como também em pacientes com a demência instalada.

Segundo Gaini (2006), esses biomarcadores devem apresentar uma sensibilidade para que assim possam positivar quando houver a presença de um quadro instalado, e com isso, ser específico para poder evitar um resultado falso positivo. Contudo, é essencial compreender a especificidade dos biomarcadores, uma vez que a aglomeração de placas da proteína β -amiloide e o desenvolvimento de proteínas Tau são formações características da DA e que podem estar envolvidos no processo de lesão neuronal, considerando que essas proteínas também são detectadas em outros transtornos neurológicos (DOECKE *et al.*, 2018).

Juntamente ao estudo de Petry (2020), a proteína beta-amiloide ($A\beta$) é resultado da clivagem da precursora amiloide (APP) que depende da atividade sequencial de enzimas secretases, que conforme Steiner (2018), essas clivagens são feitas a partir das β - e γ - secretase, sendo que a última clivagem libera variedades distintas da β -amiloide contendo entre 37 a 43 aminoácidos, cujos peptídeos mais predominantes são $A\beta$ 40, $A\beta$ 42 e $A\beta$ 43 sendo o $A\beta$ 42 possuindo uma neurotoxicidade mais elevada.

Gulyaeva *et al.* (2017) relatam que os sítios de deposições dessas placas senis não são ao acaso, uma vez que a maior quantidade delas se localiza próximas às terminações nervosas colinérgicas. Análogo ao aglomerado das placas senis, na DA há regiões do cérebro que são afetadas pelas tranças neurofibrilares formadas pela Proteína Tau que tem como consequência o início do processo de neurodegeneração da Doença de Alzheimer (BAREGE; SONAWANE, 2015; MORRIS, 2011).

De acordo com Correia *et al.* (2015), o Mal de Alzheimer é considerado como um transtorno comportamental e mental sendo o mais frequente das demências. A DA é uma disfunção neurodegenerativa caracterizada pela perda das funções cognitivas, comprometimento progressivo das atividades diárias, entre outras alterações. Segundo Selkoe (2001), de forma histopatológica o Alzheimer é representado por morte neuronal e perda sináptica nas regiões do córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral. Apesar da DA ser a desordem mental universal, sua causa ainda não está bem determinada, entretanto, através de estudos desenvolvidos pode se obter diagnósticos precoce através do líquido cefalorraquidiano (SOUSA, 2020).

Billman *et al.* (2020) constatam que os marcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) obtém como biomarcadores as proteínas T-Tau, P-Tau e peptídeo A β 42. Em conformidade com Sousa (2020) as proteínas T-Tau e P-Tau estão em maiores quantidades em oposição ao peptídeo A β 42 que permanece em pequena quantidade no LCR ocasionando a morte dos neurônios e dispensando essas proteínas para o meio extracelular.

Outro biomarcador que também está relacionado a precursora amiloide, são os marcadores genéticos que segundo Thunchetto *et al.* (2017), até hoje estão sendo os princípios do melhoramento genético convencional, sendo ele todo caráter material ou um fenótipo que possa ser analisável. Caranelli *et al.* (2011) aponta que o Mal de Alzheimer está relacionado aos principais genes: precursora amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e a apolipoproteína E4 (APOE ϵ 4). Cerca de 5% dos casos de Alzheimer familiar acontecem mutações gênicas da APP no cromossomo 21, contudo, os genes da PSEN1 são caracterizados pela maior parte dos casos da Doença de Alzheimer de forma familiar e são responsáveis pelas mutações dos cromossomos 14 e 1, em contrapartida as

mutações com o gene da PSEN2 são mais raras (WATTAMWAR; MATHURANATH, 2010).

No Mal de Alzheimer, as placas de beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares estimulam um processo patológico causando uma neuroinflamação o que proporciona uma resposta imunológica que é reconhecida pelas células da glia, as células correlacionadas na DA são os astrócitos e a micróglia, conforme Molinuevo *et al.* (2018). Em concordância com Nordengen *et al.* (2019), as células da linhagem mielóide, com companhia com os astrócitos podem desencadear propriedades inflamatórias, além de agirem na resposta imunológica como na homeostase cerebral. Ainda sobre os Marcadores Gliais, de acordo com Colangelo *et al.* (2014) e Bittencourt e Muller (2021), em pacientes com essa demência, ambas as células estão co-localizadas com as placas senis e os emaranhados neurofibrilares, considerando que existem quatro biomarcadores gliais, a quitinase 3-*like* (YKL-40), receptor desencadeado expresso nas células mielóides 2 (TREM2), proteína acídica fibrilar glial (GFAP) e proteína B S100 ligante de cálcio (S100B).

Souza (2020) diz que um dos métodos indispensáveis para o diagnóstico exato do Alzheimer são os Marcadores de imagem, pois emitem a estrutura ou funcionamento do cérebro. Souza (2021) destaca que a Ressonância Magnética (RM) é o marcador mais utilizado na DA devido ao seu diagnóstico ser de alta confiabilidade e precisão identificando áreas do cérebro como a região temporal que apresenta uma atrofia cerebral e uma dilatação ventricular, destaca também as principais alterações para a identificação da patologia que são as espessuras supramarginal e do córtex entorrinal, além do volume hipocampal.

A Tomografia por emissão de pósitrons e de fóton único (PET/CT) é realizada juntamente à tomográfica computadorizada o que favorece para o exame uma qualidade e especificidade maior. Esse exame é de extrema importância para a avaliação cognitiva que avalia as distintas regiões do cérebro e as inúmeras atividades mentais como lembrar, pensar, falar, ver, ouvir (SAYEG, 2012). Para Rabilotta (2006), o exame PET analisa as alterações funcionais, metabólicas e bioquímicas e fornecerá informações anatômicas como tamanho, localização e as formas das lesões em determinado órgão. É um método não invasivo, seguro e eficaz, devido a fusão do PET com a CT resulta em um laudo mais preciso e eficaz não necessitando a realização de outro exame.

Conforme os estudos de Cereja *et al.* (2019), no momento atual, os métodos que estão sendo utilizados não contribuem para o diagnóstico precoce no e diferencial quando se diz respeito a outras doenças neurológicas, visto que possuem um elevado custo financeiro ou especificidade baixa. Entretanto, de acordo com Souza (2021), existem os biomarcadores sanguíneos que ainda estão sendo estudados com o intuito de expor quantidade distintas de proteínas, peptídeos ou quaisquer moléculas que permitam encontrar o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer de forma clara e eficiente.

A proposta da pesquisa de Burnham *et al.* (2016) foi na tentativa de analisar se teria a possibilidade e estimar o risco da evolução do Alzheimer dentro de 54 meses por intermédio da proteína β -amiloide neocortical (NAB) presente no sangue. Obteve-se um resultado surpreendente, essas proteínas podem apontar o declínio cognitivo e o desenvolvimento da DA, além de contribuir nas pressuposições de alto e baixo índice de β -amiloide neocortical. Em um outro estudo de Karikari *et al* (2020), baseado no sangue, o plasma fosforilado-tau 181 é um vantajoso biomarcador no Mal de Alzheimer, dado que esse biomarcador correlaciona com a proteína A β cerebral e a proteína tau o que pode futuramente prognosticar certo declínio cognitivo. Burnham *et al* (2014), acreditam que esse estudo sugere ser mais viável economicamente, pouco invasivo e de forma acessível, sendo um grande passo contra a progressão da doença.

CONCLUSÕES

Este trabalho possibilitou entender a complexidade da Doença de Alzheimer ressaltando o uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce da demência. Constata-se que os mesmos são de máxima importância, pois é possível detectar os níveis de proteínas presentes ou ausentes, principalmente, em pacientes assintomáticos avaliando assim a sua progressão.

A presença da proteína tau e beta-amiloide é o indicativo da instalação da DA, juntamente com outros fatores que influenciam o aparecimento da doença, podendo ser de forma esporádica ou de recorrência familiar.

REFERÊNCIAS

- BARAGE, Sagar H.; SONAWANE, Kailas D. Hipótese da cascata amilóide: Patogênese e estratégias terapêuticas na doença de Alzheimer. v. 52. **Neuropeptides**, 2015. p. 1-18.
- BILLMANN, Ariane; PEZZINI, Marina Ferri; POETA, Julia. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, 2020.
- BITTENCOURT, Matheus Fernandes; MÜLLER, Nathalia Vieira. Biomarcadores gliais da Doença de Alzheimer. v. 41, n. 2. **Clinical & Biomedical Research**, 2021.
- BURNHAM, SC et al. Um preditor baseado no sangue para a carga de A β neocortical na doença de Alzheimer: resultados do estudo AIBL. **Psiquiatria molecular**, v. 19, n. 4, pág. 519-526, 2014
- BURNHAM, Samantha C. et al. Prevendo a doença de Alzheimer a partir de um perfil de biomarcador baseado no sangue: um acompanhamento de 54 meses. v. 87, n. 11. **Neurology**, 2016. p. 1093-1101.
- CAETANO, Liandra Aparecida Orlando; DA SILVA, Felipe Santos; SILVEIRA, Cláudia Alexandra Bolela. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Vínculo-Revista do NESME**, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017
- CARANELLI, Paulo et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 11-20, 2011.
- CEREJA, Moacir Palheta. et al. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? v. 51, n. 4. **RBAC**, 2019. p. 277-85.
- COLANGELO, Anna Maria; ALBERGHINA, Lilia; PAPA, Michele. Astroglíose como alvo terapêutico para doenças neurodegenerativas. v. 565. **Cartas de neurociência**, 2014. V, p. 59-64.
- CORREIA, Andreia. et al. Nutrição e doença de Alzheimer. Portugal: **Programa Nacional para a Programação da Alimentação Saudável**, 2015.
- DOECKE, James D. et al. Concordância entre biomarcadores do líquido cefalorraquidiano com patologia da doença de Alzheimer entre três plataformas de ensaio independentes. v. 61, n. 1. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2018., p. 169-183.
- FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.
- GAÏNI, Shahin. et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. v. 10, n. 2. **Critical care**, 2006. p. 1-10.
- GIL, Antonio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. ed. 6. São Paulo: Editora Atlas SA, 2008.

GLEERUP, Helena Sophia; HASSELBALCH, Steen Gregers; SIMONSEN, Anja Hviid. Biomarcadores para doença de Alzheimer na saliva: uma revisão sistemática. **Marcadores de doenças**, v. 2019, 2019.

GULYAEVA, NV. et al. Mecanismos moleculares e celulares da doença de Alzheimer esporádica: Estudos em modelos de roedores in vivo. v. 82. n. 10. **Moscú: Bioquímica**, 2017. p. 1088-1102.

JACK JR, Clifford R. et al. Introdução às recomendações dos grupos de trabalho da National Institute on Aging - Alzheimer's Association sobre as diretrizes de diagnóstico para a doença de Alzheimer. v. 7, n. 3. **Alzheimer e demência**, 2011. p. 257-262.

KARIKARI, Thomas K. et al. Desempenho de diagnóstico e previsão da progressão clínica do plasma fosfo-tau181 na Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer. v. 26, n. 2. **Molecular Psychiatry**, 2021. p. 429-442.

MCKHANN, Guy M. et al. O diagnóstico de demência devido à doença de Alzheimer: recomendações dos grupos de trabalho do National Institute on Aging - Alzheimer's Association sobre as diretrizes de diagnóstico para a doença de Alzheimer. v. 7, n. 3. **Alzheimer e demência**, 2011. p. 263-269.

MOLINUEVO, José Luis. et al. Estado atual dos biomarcadores de fluido de Alzheimer. v. 136, n. 6. **Acta neuropathologica**, 2018. p. 821-853.

MORRIS, Meaghan. et al. As muitas faces do tau. v. 70, n. 3. **Neuron**, 2011. p. 410-426.

NORDENGEN, Kaja. et al. Ativação e inflamação glial ao longo do continuum da doença de Alzheimer. v. 16, n. 1. **Journal of neuroinflammation**, 2019. p. 1-13.

PETRY, Fernanda dos Santos. **Mecanismos envolvidos na neuroproteção da genisteína em modelos in vitro e in vivo de toxicidade induzida pelo peptídeo beta-amiloide**. 2020. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

ROBILOTTA, Cecil Chow. Tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. v. 20, n. 2-3. Revista panamericana de salud publica = **Revista Pan-americana de Saúde Pública**, 2006. p. 134-142.

SAYEG, Norton. **Alzheimer—Diagnóstico e tratamento**. São Caetano do Sul: Yendis, 2012.

SELKOE, doença de Dennis J. Alzheimer: genes, proteínas e terapia. Revisões fisiológicas. v. 81, n. 2. **April 2001**. p. 741-766.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. RS: Artigo de Revisão, **RevPsiquiatr**, 2008. p. 1-17.

SILVA, Milena R. Freire da et al. Aspectos genéticos da doença de Alzheimer. 2017. Faculdade Sete de Setembro.

SOUSA, Bruno Manuel Ferreira de. **Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores do fluido cerebrospinal no diagnóstico da doença de Alzheimer**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SOUZA, Danielle Espindola. **Biomarcadores genéticos identificados e mapeados que podem auxiliar no diagnóstico da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa**. Local: editora, 2021. Universidade do Sul de Santa Catarina.

STEINER, Harald et al. Making the final cut: pathogenic amyloid- β peptide generation by γ -secretase. v. 2, n. 11. **Cell Stress**, 2018. p. 292.

TURCHETTO, Caroline. et al. Marcadores genéticos baseados em DNA. Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações. Cap. 1. Ribeirão Preto, **Sociedade Brasileira de Genética**, 2017. p. 12-20.

VAN MAANEN, John. Recuperando métodos qualitativos para pesquisa organizacional: um prefácio. v. 24, n. 4. **Ciência administrativa trimestral**, 1979. p. 520-526.

WATTAMWAR, Pandurang R.; MATHURANATH, PS. Uma visão geral dos biomarcadores na doença de Alzheimer. v. 13, n. Suplemento 2. **Annals of Indian Academy of Neurology**, 2010. p. S116.

ZETTERBERG, Henrik; ROHRER, Jonathan D.; SCHOTT, Jonathan M. Líquido cefalorraquidiano nas demências. v. 146. **Manual de neurologia clínica**, 2018. p. 85-97.