

REVISÃO INTEGRATIVA

**USO DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS
NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**USE OF BLOOD BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS
OF THE ALZHEIMER'S DISEASE**

**Luana Roberta Martins Da Costa Souza¹; Nathália Oliveira Rocha²; Thalita Ferreira
Leal Rocha³; Vitória Aparecida Cardoso Pereira⁴; Paula Maciel Bizzotto⁵**

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH, 2023. Belo Horizonte, MG. luanarobertacosta@hotmail.com
2. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH, 2023. Belo Horizonte, MG. onathaliarochoa2001@gmail.com
3. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH, 2023. Belo Horizonte, MG. thalitaferreiralealrocha@gmail.com
4. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH, 2023. Belo Horizonte, MG. vitoriacardoso604@gmail.com
5. Mestre em Zoologia de vertebrados pela PUC-MG. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte - UNIBH. Belo Horizonte - MG. paula.m.bizzotto@prof.unibh.br

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) tem sido uma das principais causas de demência na população idosa do Brasil, sendo assim, os usos dos biomarcadores sanguíneos têm surgido como uma opção para o diagnóstico precoce da doença, possibilitando começar o tratamento da doença em níveis iniciais. O atual artigo tem como propósito geral realizar uma revisão integrativa sobre a utilização de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. E como objetivos específicos tem-se: i. descrever sobre os principais biomarcadores da doença de Alzheimer; ii. relatar sobre as principais técnicas de diagnóstico da doença de Alzheimer e iii. indicar as principais referências sobre o uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da Doença de Alzheimer. Esse estudo é uma revisão integrativa, que utilizou as bases de dados, PubMed, Periódicos Capes, Jama Network e Neurology. Das 80 publicações identificadas, 29 artigos foram incluídos. Constatou-se que os artigos são majoritariamente desenvolvidos com idosos ou portadores de outras demências. Os principais biomarcadores sanguíneos para DA foram a proteína amiloide beta, proteínas neurofibrilares e proteína tau também detectadas por outras formas de rastreamento como através de exame de imagem (PET) e do líquido cefalorraquidiano. A partir desse estudo, foi possível concluir que a identificação das proteínas no sangue, se mostrou eficaz e promissora no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Biomarcadores; Proteínas.

ABSTRACT: Alzheimer's Disease (AD) has been one of the main causes of dementia in the elderly population in Brazil, therefore, the use of blood biomarkers has emerged as an option for early diagnosis of the disease, making it possible to begin treatment of the disease in initial levels. The current article has the general purpose of carrying out an integrative review on the use of blood biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's Disease. And as specific

objectives there are: i. describe the main biomarkers of Alzheimer's disease; ii. report on the main diagnostic techniques for Alzheimer's disease and iii. indicate the main references on the use of blood biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease. This study is an integrative review, which used the databases PubMed, Periódicos Capes, Jama Network and Neurology. Of the 80 publications identified, 29 articles were included. It was found that the articles were mostly developed with elderly people or people with other dementias. The main blood biomarkers for AD were amyloid beta protein, neurofibrillary proteins and tau protein, also detected by other forms of screening such as imaging (PET) and cerebrospinal fluid. From this study, it was possible to conclude that the identification of proteins in the blood proved to be effective and promising in the early diagnosis of Alzheimer's Disease.

KEYWORDS: Alzheimer's Disease; Biomarkers; Proteins.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019), atualmente, as diferentes formas de demência são a 7ª maior causa de morte no mundo. No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência, com projeção do número de novos casos podendo chegar a 74,7 milhões em 2030, devido ao envelhecimento da população, cenário este que revela a crise global de saúde que deverá ser enfrentada (Alzheimer's Disease International, 2023).

A doença de Alzheimer (DA) é um tipo de doença neurodegenerativa, multifatorial, progressiva, relacionada à perda de funções corticais e ainda sem cura, que afeta, majoritariamente, pessoas acima de 65 anos de idade, e que provoca prejuízo cognitivo, mudanças comportamentais e negligência no autocuidado. Clinicamente, existem dois fenótipos da doença, a forma amnésica e a não amnésica. Na forma amnésica, a doença começa com memória reduzida para eventos ou conversas recentes e problemas de orientação temporal. Já na forma não amnésica, a doença se inicia com alterações comportamentais, depressão, dificuldades de linguagem, dificuldades de orientação ou problemas visuais (KNAPSKOG *et al.*, 2021).

O alto número de pessoas afetadas, elevados custos com saúde e assistência e o elevado impacto que a DA têm na qualidade de vida são argumentos importantes para tornar seu diagnóstico e tratamento oportunidades atraentes para a indústria farmacêutica, muito embora as medidas de prevenção de riscos evitam ou retardam

em até 40% os casos de demência (RISCADO; BAPTISTA; SOUSA, 2021). O estágio avançado da doença no momento da intervenção farmacológica é um fator que dificulta seu tratamento (KLYUCHEREV *et al.*, 2022). Nesse contexto, o uso de biomarcadores para DA, visando um diagnóstico precoce, pré-sintomático, torna-se relevante.

A detecção mais usual dos biomarcadores da DA utiliza o exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET), para a visualização de depósitos amilóides no córtex, e a coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR), para análise de proteínas específicas da DA, porém são de difícil acesso, de alto custo, além de apresentarem limitações no acesso a radiofármacos e na realização de punções lombares (BRICKMAN *et al.*, 2021). Além disso, a coleta do LCR é um procedimento invasivo e acarreta riscos para o paciente, pois exige a experiência de profissionais médicos bem treinados. No entanto, tal procedimento fornece informações valiosas sobre as alterações bioquímicas que ocorrem no cérebro, durante os estágios pré-clínicos da DA (KASTELAN *et al.*, 2023).

Para tanto, visando o desenvolvimento de técnicas que detectam tais biomarcadores de forma mais precoce (estágios iniciais pré-clínicos) e menos invasiva, no intuito de viabilizar a intervenção precoce e retardar, ou até mesmo, prevenir o início dos sintomas clínicos, biomarcadores sanguíneos poderiam ser utilizados para identificar indivíduos com risco de DA, uma vez que têm o potencial de fornecer informações sobre as mudanças biológicas subjacentes à doença em estágios iniciais. Após realizar a coleta da amostra de

sangue, este é centrifugado, para que, no plasma, possam ser reconhecidas e analisadas as proteínas específicas da DA (KASTELAN *et al.*, 2023).

Assim, o trabalho de conclusão de curso a seguir tem como objetivo geral realizar uma revisão integrativa de literatura sobre o uso de biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. E como objetivos específicos tem-se: i. descrever sobre os principais biomarcadores da doença de Alzheimer; ii. relatar sobre as principais técnicas de diagnóstico da doença de Alzheimer; iii. indicar as principais referências sobre o uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da Doença de Alzheimer.

2. METODOLOGIA

Para desenvolver essa revisão integrativa da literatura, acerca da utilização dos biomarcadores sanguíneos, no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em artigos obtidos na íntegra e de livre acesso, nos principais bancos de dados disponibilizados, a saber: PubMed, Periódicos CAPES, Jama Network e Neurology. Foram utilizados artigos científicos completos, publicados nas línguas português e inglês, pesquisados através dos seguintes descritores: “doença de alzheimer”; “biomarcadores sanguíneos”; “blood biomarkers in alzheimer's disease”; “biomarkers alzheimer's” e “main problems of alzheimer's diagnostic methods”.

A busca aos artigos foi realizada de 15 de setembro a 28 de outubro de 2023 e os artigos utilizados abrangeram publicações dos períodos de 2000 a 2023, Os critérios de inclusão utilizados para esta revisão foram: artigos publicados nos últimos vinte e três anos, indexados em revistas de renome, de livre acesso, completos, e, todos, originais, com o foco em biomarcadores sanguíneos para DA. Já como critérios de exclusão tem-se os artigos de revisão e materiais duplicados, bem como artigos que não tinham relação

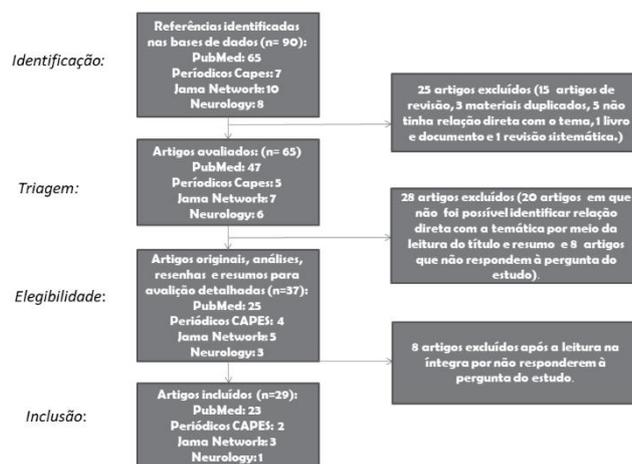
direta com o tema biomarcadores sanguíneos, livros e documentos.

3. RESULTADOS

Durante a pesquisa bibliográfica foi possível observar que embora exista um interesse crescente no diagnóstico da DA, através de biomarcadores sanguíneos, este é um tema recente, sendo o diagnóstico frequentemente baseado na combinação de várias técnicas, incluindo avaliação clínica, exames neuropsicológicos, imagens cerebrais e, em alguns casos, análise de biomarcadores no líquido. O campo está em constante evolução, e a pesquisa continua a identificar biomarcadores sanguíneos específicos e confiáveis para auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da doença de Alzheimer.

Como resultado da seleção dos artigos científicos realizada seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 29 artigos (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Artigos selecionados, por base de dados



PubMed: U.S National Library of Medicine; Periódicos CAPES; Jama Network; Neurology; n: número da amostra.

Fonte: Dados do estudo.

4. DISCUSSÃO

4.1 Doença de Alzheimer e seus biomarcadores

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, lentamente progressiva caracterizada pela presença de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, como resultado do acúmulo do peptídeo amilóide-beta ($A\beta$), na área mais afetada do cérebro, o lobo temporal medial e as estruturas neocorticais. Nota-se a presença de placas amilóides e uma perda maciça de neurônios quando examinado o cérebro de pacientes que sofrem de DA, tendo perda de memória e mudança de personalidade (TAPIOLA *et al.*, 2009).

A DA tem etiologia em grande parte desconhecida e seus métodos de tratamento ainda têm sido decepcionantes. Alguns estudos estão sendo feitos para analisar possíveis hábitos que podem aumentar ou reduzir as chances de desenvolver tal demência durante o envelhecimento. As evidências dessas pesquisas apontam que a obesidade, hipertensão na meia-idade, diabetes e o tabagismo podem gerar baixas concentrações de vitamina D e de ácido fólico, estão associadas a um risco aumentado, enquanto a atividade física, uma dieta saudável, consumo moderado de álcool e de café estão associados a diminuição do risco. Além disso, um estudo mostrou que o baixo nível de escolaridade está também relacionado a um risco ampliado, por volta de 19% dos casos são potencialmente atribuídos à baixa escolaridade (LARSSON *et al.*, 2017).

Nas fases iniciais da doença é comum se detectar problemas de memória episódica e dificuldades na aquisição de novas habilidades. Esses problemas progridem gradualmente, afetando outras funções cognitivas, como julgamento, cálculo, raciocínio abstrato e habilidades visuo-espaciais. Nas fases intermediárias, podem ocorrer dificuldades de expressão fluente, como dificuldade em nomear objetos ou escolher a palavra certa para expressar uma ideia, além da apraxia. Já nas fases terminais, observam-se alterações significativas no ciclo sono-vigília, comportamentos alterados, como irritabilidade e

agressividade, sintomas psicóticos e incapacidade de caminhar, falar e realizar cuidados pessoais (BOTTERO; POTASHKIN 2019).

4.1.1 Proteína Amilóide

Desde o primeiro relato de casos de Doença de Alzheimer (DA), se têm identificado características neuropatológicas que incluem depósitos protéicos conhecidos como "amilóide." Esses depósitos são proteínas do tipo amilóides fibrilares, as quais são encontradas tanto dentro dos neurônios, na forma de emaranhados neurofibrilares, como fora deles, na forma de placas amilóides. Uma das proteínas-chave nesse contexto é a β -amilóide, também chamada de $A\beta$, que é produzida a partir da clivagem de uma proteína precursora maior chamada APP. No entanto, durante muito tempo, os cientistas tiveram dificuldade em identificar a composição precisa dessas proteínas, devido à sua insolubilidade e à falta de métodos de purificação eficazes. Foi somente em 1985, que uma sequência completa de uma proteína de 40 aminoácidos purificada das placas cerebrais da DA foi publicada, identificando-a como β -amilóide. Essa descoberta foi fundamental para a clonagem do gene da proteína precursora amilóide (APP). Vale destacar que os níveis de $A\beta_{42}$ e a proporção $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, visto que, a $A\beta_{40}$ é liberada como uma forma de controle da $A\beta_{42}$, por isso a importância de avaliar a relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, quanto mais evoluida a doença mais próxima de 1,0 ela deve ficar. No líquido cefalorraquidiano (LCR) são considerados biomarcadores da DA, sendo detectados precocemente no curso da doença. Essas informações são essenciais para o entendimento e a pesquisa sobre a DA (MEHTA *et al.*, 2000; KUMAR-SINGH *et al.*, 2006).

4.1.2 Proteína TAU

A proteína Tau, que está relacionada aos microtúbulos, desempenha um papel crucial na construção dos

mesmos e na regulação da organização funcional do neurônio, além de influenciar o desenvolvimento da morfologia, crescimento e polaridade axonal. A forma patológica do Tau é capaz de se aglomerar em amiloide beta-cruzado, sendo uma das características distintas da Doença do Alzheimer (DAN *et al.*, 2018).

A hiperfosforilação da proteína Tau compromete sua função normal de estabilização dos microtúbulos neurais, levando à desestabilização dos microtúbulos, perturbando o fluxo axoplasmático e resultando na perda de conectividade neuronal. Além dos emaranhados neurofibrilares, a Tau hiperfosforilada também é encontrada em outros locais, como os fios de neuropil e os neuritos ao redor das placas amiloides (BRICKMAN *et al.*, 2021).

Segundo BOTTERO; POTASHKIN (2019), a Tau hiperfosforilada no líquido cefalorraquidiano (LCR), representada por T-tau e P-tau, demonstrou ser um indicador valioso na previsão da progressão dos sintomas cognitivos em um período clinicamente relevante, muitas vezes superior a um ano. Vale destacar que níveis elevados de T-tau no LCR estão associados à intensidade da neurodegeneração, fornecendo informações valiosas sobre o curso da doença. É importante ressaltar que, embora esses biomarcadores tenham um papel significativo na DA, eles não são específicos e não indicativos apenas desta condição, sendo observados em outras doenças neurodegenerativas, como a degeneração frontotemporal (DFT) e a paralisia supranuclear progressiva (PSP). Portanto, a combinação de múltiplos biomarcadores, incluindo A β 42, T-tau e P-tau, é fundamental para uma avaliação abrangente e precisa da DA (BOTTERO; POTASHKIN, 2019).

4.1.3 Cadeia leve de neurofilamentos

A proteína chamada cadeia leve do neurofilamento (Nf-L) se destaca como um biomarcador confiável em condições relacionadas a doenças neurodegenerativas

(NDD) e lesões cerebrais traumáticas (TCE). Ela é principalmente encontrada nos axônios de maior calibre que possuem mielina e faz parte de um complexo denominado neurofilamento (Nf), onde se associa a outras subunidades de filamentos intermediários, tais como a cadeia pesada de neurofilamento (Nf-H), cadeia média (Nf-M) e alfa-internexina, dependendo se está no sistema nervoso central (SNC) ou no sistema nervoso periférico (PNS) (MATTSSON *et al.*, 2017). Esses neurofilamentos têm uma estrutura geral composta por três domínios: cabeça, haste e cauda, com parte do domínio da haste sendo relativamente constante entre diferentes tipos de filamentos intermediários. Sua função essencial é promover a polimerização do Nf e manter a integridade dos axônios, influenciando o seu diâmetro, crescimento e transmissão de impulsos elétricos (BOTTERO; POTASHKIN, 2019).

Em condições normais, pequenas quantidades de Nf-L são liberadas durante diferentes estágios do desenvolvimento, maturação e envelhecimento cerebral. Entretanto, danos axonais ou degeneração neuronal provocam uma liberação significativamente maior de Nf-L no líquido intersticial cerebral, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e até mesmo na corrente sanguínea. Essa característica torna o Nf-L um marcador inespecífico para dano axonal e neurodegeneração, sendo estudado em diversas condições patológicas, como doenças neurodegenerativas, demências, acidentes vasculares cerebrais e lesões cerebrais traumáticas (TCE). (BOTTERO; POTASHKIN, 2019; MATTSSON *et al.*, 2017).

Para quantificar o Nf-L em biofluidos, são utilizadas técnicas baseadas em imunoenaios. O primeiro ensaio imunoenzimático (ELISA) para medir o Nf-L foi desenvolvido em 1996. Desde então, foram criados ensaios ELISA mais sensíveis, como o imunoensaio quimioluminescente (CLIA), ensaio eletroquimioluminescente (ECL) e arranjo de molécula

única (SIMOA). Essas técnicas possibilitam medir concentrações extremamente baixas em matrizes complexas, como o sangue (RISSIN *et al.*, 2010; SANTOS *et al.*, 2022)

Apesar do bom desempenho dos imunoenaios que quantificam o Nf-L, eles ainda não foram amplamente incorporados na prática clínica. Desafios, como a padronização e a definição de limites clínicos confiáveis, precisam ser superados para tornar sua aplicação mais difundida (FIANDACA *et al.*, 2014).

4.2 Técnicas de rastreamento dos biomarcadores

A Doença de Alzheimer tem um início enganoso, geralmente menosprezado pelo paciente, com manifestações de perda lenta e progressiva de memória, alterações no pensamento abstrato e das emoções e julgamento. Tais alterações são condizentes com a presença de agregados (placas), no córtex, da proteína beta-amilóide ($A\beta$) e de emaranhados neurofibrilares, das proteínas-tau (tau total = t-tau e tau fosforilada = p-tau), bem como à diminuição das células neuronais. Existe um grande número de exames que podem ser realizados para um possível diagnóstico/rastreamento da DA, porém o diagnóstico final definitivo até então só pode ser concedido post-mortem.

4.2.1 PET-CT

O PET (tomografia por emissão de pósitrons) é um exame de imagem que utiliza radiofármacos (PIB-C11), os quais permitem avaliar o metabolismo da área estudada, como, por exemplo, as proteínas amilóides. A presença da proteína beta amilóide no cérebro, relacionada à demência, anteriormente constatada por meio de exames post-mortem, agora pode ser comprovada em pacientes vivos, através de traçadores de PET amilóides, e a precisão do diagnóstico pode ser aprimorada ao confirmar a presença da placa beta

amilóide nos pacientes. Desta maneira, torna-se importante identificar as regiões anatomicamente e funcionalmente relevantes da superfície do córtex cerebral humano através do PET, para diagnosticar a possibilidade de desenvolvimento de demência.

Contudo, isoladamente, uma PET amilóide positiva não faz um diagnóstico definitivo da DA, sendo preciso a combinação dos resultados com outras avaliações clínicas (RYU; JU; CHAN, 2022).

4.2.2 ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO

A utilização dos biomarcadores presentes no líquido cefalorraquidiano tem sido cada vez mais frequente como suporte ao diagnóstico da DA. Trata-se de um fluido corporal do sistema nervoso central (SNC) através do qual é possível avaliar alterações no cérebro, uma vez que dosa-se e quantifica-se neste fluido, os principais biomarcadores proteicos característicos da DA. Tem-se mostrado importante na identificação de pacientes com risco elevado de desenvolver DA (ARGILÉS *et al.*, 2012; PATERSON *et al.*, 2018). No entanto, é importante ressaltar que os estudos atuais têm acompanhado os pacientes por um curto período de tempo, geralmente apenas entre 1 e 2 anos, o que torna estudos de maior tempo necessários (HANSSON *et al.*, 2006).

4.2.3 ANÁLISE DO SANGUE

Estão sendo realizados estudos com o intuito de trabalhar com metodologias menos invasivas, através de biofluidos que têm mostrado o surgimento de biomarcadores promissores para o diagnóstico da DA. Dentre estes, tem-se o uso do exame de sangue, na tentativa de detectar os biomarcadores sanguíneos, através da identificação de alterações bioquímicas. No entanto, a maioria dos estudos analisam os biomarcadores de forma mais isolada e ainda não foi identificado, de forma concreta, um biomarcador

específico da DA, dificultando um pouco o diagnóstico, apesar de que estudos mostram uma melhor eficácia dos biomarcadores sanguíneos quando se analisa de forma simultânea uma sequência de alterações bioquímicas (SANTOS *et al.*, 2022).

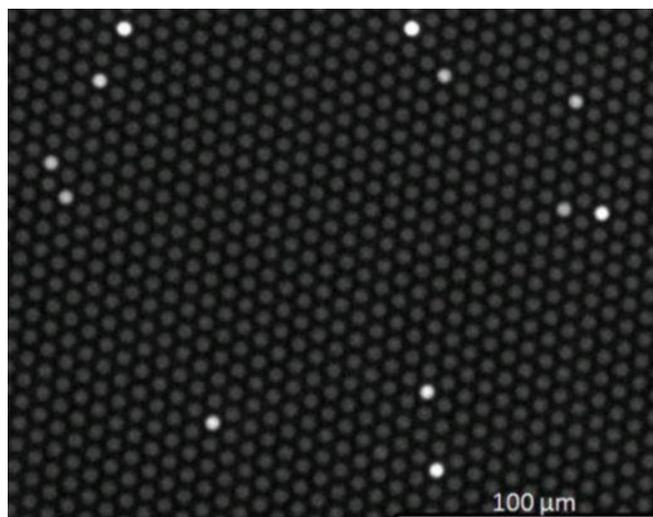
4.2.3.1 QUANTIFICAÇÃO DOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS

Os biomarcadores sanguíneos são proteínas que podem ser analisadas em amostras de sangue, porém em quantidades muito baixas para serem analisadas através de formas convencionais. Para realizar a quantificação de A β , t-tau, p-tau e NfL, utiliza-se a técnica da matriz de molécula única (SIMOA), a mais utilizada nos estudos para se adquirir o diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA), por ter a eficácia em capturar e identificar enzimas específicas para detectar moléculas de proteína únicas que são marcadas com uma enzima que gera fluoróforos (RISSIN *et al.*, 2010).

SIMOA é uma técnica que utiliza conjuntos de câmaras de reação, do tamanho de fentolitro, permitindo a detecção de concentrações muito baixas de marcadores enzimáticos, uma vez que, podem isolar e detectar moléculas de enzima única. Esse método baseia-se em um confinamento de fluoróforos, gerados por enzimas individuais com volumes muito baixos,

Os biomarcadores principais a serem identificados e analisados no plasma sanguíneo são: i. A β 40 e 42, que geram agregação de placas no córtex; ii. Proteínas tau: t-tau/p-tau 217 e 181, que formam emaranhados de proteína e iii. Neurofilamentos leves (NfL), indicativo de neurodegeneração.

gerando um aumento da concentração local de moléculas de produtos fluorescentes. Assim, ao obter imagens da fluorescência em lapso de tempo da matriz, por meio de óptica de microscópio convencional, se torna viável diferenciar as esferas vinculadas à uma única molécula de enzima, das que não são associadas a uma enzima (RISSIN *et al.*, 2010).



(RISSIN *et al.*, 2010).

4.2.3.2 PRINCIPAIS ESTUDOS DOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS NA DETECÇÃO DA DA

Após a leitura de artigos originais sobre o tema, foi construído um quadro 1 com a síntese dos principais trabalhos acerca deste tema.

Quadro 1- Resultados dos principais trabalhos acerca do uso de biomarcadores sanguíneos no rastreio da DA.

AUTORES	OBJETIVOS	DESENHO METODOLÓGICO	DESFECHOS
BRICKMAN <i>et al.</i> , 2021	Comparar as concentrações plasmáticas de	Estudo multiétnico baseado na comunidade	Mostrou o potencial dos biomarcadores baseados no plasma para a identificação da

	<p>biomarcadores entre grupos diagnósticos definidos clínica e patologicamente e examinar as diferenças por grupos de raça/etnia.</p>	<p>113 participantes autopsiados - 29% com alta alteração neuropatológica da DA.</p> <p>300 indivíduos avaliados clinicamente - 42% com DA clínica.</p>	<p>patologia da DA e do risco de desenvolver a DA.</p> <p>Biomarcadores plasmáticos são insuficientes como diagnósticos independentes.</p> <p>Os biomarcadores p-tau 181 ou p-tau 217 aumentariam a precisão do diagnóstico clínico da DA, assim como a presença de patologia precedendo os sintomas. Foi associado ao diagnóstico subsequente da DA, a diminuição da razão Aβ42/Aβ40 e o aumento de p-tau181 e p-tau217.</p>
<p>SANTOS <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Mostrar uma nova abordagem para o diagnóstico de DA no plasma sanguíneo usando espectroscopia de fluorescência em matriz de excitação e emissão EEM e algoritmos de 2ª ordem.</p>	<p>Estudo pioneiro</p> <p>83 pacientes com DA</p> <p>147 voluntários saudáveis</p>	<p>Nova ferramenta para um método rápido, barato e não invasivo baseado no sangue para o diagnóstico da DA.</p> <p>Ao se comparar com os testes moleculares atuais baseados em sangue, a espectroscopia de fluorescência oferece a vantagem de uma alternativa de diagnóstico barata, não destrutiva e sem rótulo.</p> <p>Serão necessários estudos futuros para o desenvolvimento desta técnica inovadora de fluorescência EMM molecular para diagnóstico de DA.</p>
<p>MEHTA <i>et al.</i>, 2000</p>	<p>Examinar os níveis plasmáticos e no LCR, da proteína β amilóide Aβ40 e Aβ42 em pacientes com provável doença de Alzheimer (DA) e idosos não dementes.</p>	<p>Plasma: 78 pacientes com DA e 61 controles LCR: 36 pacientes com DA e 29 controles</p>	<p>Em cérebros com DA, o Aβ que termina no resíduo 42 (Aβ42) é depositado primeiro e constitui a forma predominante nas placas senis.</p> <p>O sangue, apesar de ser simples de se obter, ainda não se tem clareza quanto a existência das alterações sistêmicas específicas para a DA e até que ponto as alterações na composição sanguínea refletem alterações patológicas observadas no cérebro.</p>
<p>FIANDACA <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Descrever os níveis de como as proteínas Aβ e tau são previamente quantificadas no plasma, soro ou LCR.</p>	<p>Extração de proteínas patogênicas dos exossomos sanguíneos.</p> <p>57 pacientes com DA e 16 pacientes com demência frontotemporal (DFT).</p>	<p>Extratos de exossomos sanguíneos derivados de neurônios preveem o desenvolvimento de DA até 10 anos antes do início clínico.</p> <p>Aβ42 é um potencial biomarcador para progressão e para detecção precoce da DA.</p> <p>Os níveis médios das proteínas p-tau e Aβ em pacientes pré-clínicos e com DA foram</p>

			significamente maiores, do que em pacientes controle.
MATTSSON <i>et al.</i> , 2017	Realizar estudos e testes das concentrações de NfL no plasma, para constatar se estão aumentadas em pacientes com DA e associadas com declínio cognitivo.	Estudo prospectivo de caso-controle. 193 controles cognitivamente saudáveis, 197 pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI) e 180 pacientes com DA.	Os altos níveis plasmáticos de NfL se correlacionam com altos níveis de tau no plasma em DA. Níveis dos biomarcadores NfL e tau no sangue, refletem um processo de degeneração axonal. As comorbidades relacionadas ao sistema vascular podem com o tempo variar e influenciar na precisão do diagnóstico do NfL no plasma de pacientes com DA em comparação aos pacientes saudáveis e portadores de outras doenças.
ANDERSSON <i>et al.</i> , 2020	Medir as concentrações de NfL no plasma e no LCR, para comparar diretamente a confiabilidade desse biomarcador para DA.	478 pacientes com deficiência cognitiva, 227 pacientes com comprometimento cognitivo leve e 113 pacientes com DA.	O NfL está aumentado em DA, porém após o início da doença em sua fase sintomática. NfL aumentado nos fluidos corporais reflete lesão e perda de axônios mielinizados. Durante a análise das concentrações de NfL no plasma, constatou que o sexo do paciente não influencia nos valores.
MIELKE <i>et al.</i> , 2018	Examinar e comparar os biomarcadores sanguíneos p-tau181 e t-tau, em relação ao PET, como uma ferramenta de triagem para A β elevado.	172 pacientes com deficiência cognitiva, 57 com comprometimento cognitivo leve e 40 com demência de DA.	Os níveis de t-tau e p-tau181 no plasma foram maiores em pacientes com DA do que naqueles sem comprometimento cognitivo. P-tau181 plasmático foi considerado um indicador mais sensível e específico de A β cerebral elevado do que o t-tau. O p-tau181 no plasma pode ser útil como um rastreador não invasivo de A β cerebral elevado.
KOVACS <i>et al.</i> , 2017	Comparar a eficiência do uso dos exames de sangue em relação ao exame LCR para medir os biomarcadores tau e NFL com o intuito de diagnosticar neuropatologias.	132 casos incluindo 12 com doença de Alzheimer (DA), 65 doenças esporádicas e 21 genética da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), 25 casos com doença vascular, alterações neoplásicas e inflamatórias, além de 18 controles saudáveis.	A medição de tau e NfL no plasma entregou semelhança no desempenho de diagnóstico em relação ao LCR. Houve aumento dos níveis de tau e NfL em pacientes com DA quando comparado aos controles. Exames de sangue são práticos e a análise de biomarcadores presentes nele, pode avaliar o

			grau e a dinâmica de danos neuronais, além de triar a DA.
--	--	--	---

Fonte: dados do estudo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da leitura dos artigos utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho, conclui-se que os biomarcadores sanguíneos desempenham um papel inovador, relevante e promissor na detecção da doença de Alzheimer, representando uma forma de diagnóstico rápida e altamente acessível para os pacientes. Dentre suas principais vantagens pode-se citar a simplicidade da coleta, que é amplamente disponível e menos desconfortável para os pacientes em comparação com técnicas invasivas, como a coleta de líquido cefalorraquidiano e/ou exames de imagem como o por emissão de pósitrons. Além disso, o diagnóstico sanguíneo é mais custo-eficiente e pode ser repetido com maior facilidade, permitindo um acompanhamento mais contínuo. No entanto, há desafios a serem superados, como a necessidade de identificar biomarcadores sanguíneos específicos e altamente sensíveis, capazes de detectar a doença em estágios iniciais. Além disso, a pesquisa nesse campo ainda está em desenvolvimento, o que significa que mais estudos são necessários para validar a eficácia e a confiabilidade desses biomarcadores, por esse motivo os biomarcadores plasmáticos são insuficientes como diagnósticos independentes. No entanto, o diagnóstico da doença de Alzheimer por meio de amostras de sangue apresenta um grande potencial para revolucionar a forma como a doença é detectada, uma vez que tais informações sobre as mudanças biológicas subjacentes à doença em seus estágios iniciais possibilitam um diagnóstico precoce da doença, o que é de suma importância para a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Por meio dessa revisão, foi possível aprofundar o entendimento sobre a etiopatogênese da doença de Alzheimer, seus locais de ação e como os biomarcadores sanguíneos podem ser instrumentais no processo diagnóstico. Espera-se que, no futuro, mais dados e estudos relacionados ao diagnóstico por meio de biomarcadores sanguíneos sejam publicados, o que permitirá um diagnóstico cada vez mais precoce e eficaz, contribuindo significativamente para a gestão e tratamento desta doença debilitante.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, Emelie *et al.* Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease. **ScienceDirect**, v. 95, p. 143-153, nov. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458020302347?via%3Dihub>> acesso em: 25 de out. de 2023.
- Alzheimer's Disease International. **Alzheimer's Association**, 2023. Disponível em: <<https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>> acesso em: 25 de out. de 2023.
- BOTTERO, Virginie; POTASHKIN, Judith A. Meta-Analysis of Gene Expression Changes in the Blood of Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, p. 5403, 30 out. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/21/5403>> acesso em: 25 de out. de 2023.
- BRICKMAN, Adam M. *et al.* Plasmapp-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic community study. **Alzheimer's Dement**, v. 17, p. 1353–1364., 2 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8451860/>> acesso em: 23 de out. de 2023.
- BURNHAM, Samantha C. *et al.* Predicting Alzheimer disease from a blood-based biomarker profile A 54-

month follow-up. **American Academy of Neurology**, v. 87, n. 11, 13 set. 2016. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/87/11/1093>> acesso em: 23 de out. de 2023.

DAN , Aohuan; CHEN , Hai- Feng. Secondary structures transition of tau protein with intrinsically disordered proteins specific force field. **Chemical Biology & Drug Desing**, v. 93, n. 3, p. 242-253, 27 set. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cbdd.13407>>acesso em: 23 de out. de 2023.

FIANDACA, Massimo S. *et al.* Identification of pre-clinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally-derived blood exosomes: a case-control study. **Alzheimers Dement.**, v. 11, n. 6, p. 600–607, junho 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329112/?report=reader>> acesso em: 20 de out. de 2023.

HANSSON, Oskar *et al.* Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. **ScienceDirect**, v. 5, n. 3, p. 228-234, mar. 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442206703556>> acesso em: 20 de out. de 2023.

HANSSON, Oskar *et al.* CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. **Alzheimer 's Association**, v. 14, n. 11, p. 1470-1481, 28 fev. 2018. Disponível em:<<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2018.01.010>> acesso em: 20 de out. de 2023.

KAŠTELAN, Snježana *et al.* Tear Biomarkers and Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13429, 30 ago. 2023. Disponível em : <<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13429>> acesso em: 20 de out. de 2023.

KARIKARI, Thomas K. *et al.* Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 5, p. 422-433, maio 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30071-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30071-5/fulltext)> acesso em: 20 de out. de 2023.

KNAPSKOG, Anne - Brita *et al.* Alzheimer's disease – diagnosis and treatment. **Tidsskriftet**, [S. l.], v. 141, n. 7, 29 abr. 2021. Disponível em :

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33950641/>> acesso em: 20 de out. de 2023.

KLYUCHEREV, Timofey O. *et al.* Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. **Translational Neurodegeneration**, v. 11, n. 7, p. 25, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9027827/>> acesso em: 20 de out. de 2023.

KOVACS, Gabor *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. **European journal of neurology**, v. 24, n. 11, p. 1326-1377, 16 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816001/>> acesso em: 19 de out. de 2023.

KUMAR- SINGH, Samir *et al.* Mean age-of-onset of familial alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased Abeta42 and decreased Abeta40. **Human Mutation**, v. 27, n. 7, p. 686-95, jul. 2006. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16752394/>> acesso em: 19 de out. de 2023.

KUO, Yu-Min *et al.* High Levels of Circulating A β 42 Are Sequestered by Plasma Proteins in Alzheimer's Disease. **ScienceDirect**, v. 257, n. 3, p. 787-791, 21 abr. 1999. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X99905521?via%3Dihub>> acesso em: 19 de out. de 2023.

LARSSON, Susanna C. *et al.* Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. **The Bmj**, v. 359, p. 5375, 7 dez. 2017. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717765/>> acesso em: 19 de out. de 2023.

MATTSSON, Niklas *et al.* Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 5, p. 557-566, 27 mar. 2017. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2611175>> acesso em: 19 de out. de 2023.

METHA, Pankaj D. *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. **JAMA Network**, v. 57, n. 1, p. 100-105, jan 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10634455/>> acesso em: 26 de set. de 2023.

MIELKE, Michelle M. *et al.* Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. **ScienceDirect**, v. 14, n. 8, p. 989-997, ago. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526018300670>> acesso em: 26 de set. de 2023.

MONGE - ARGILÉS, J. A. *et al.* Pacientes con deterioro cognitivo leve y reducción de la proteína A β 1-42 en LCR evolucionan rápidamente a enfermedad de Alzheimer Patients with mild cognitive impairment and a reduced CSF A β 1-42 protein progress rapidly to Alzheimer's disease. **Science Direct**, v. 27, n. 1, p. 28-33, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213485311001617>> acesso em: 26 de set. de 2023.

PATERSON, Ross W. *et al.* Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, p. 32, 20 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861624/>> acesso em: 26 de set. de 2023.

RISSIN, David M. *et al.* Single-Molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. **Nat Biotechnol.**, v. 28, n. 6, p. 595–599, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919230/>> acesso em: 26 de set. de 2023.

RISCADO, Micaela; BAPTISTA, Bruno; SOUSA, Fani. New RNA-Based Breakthroughs in Alzheimer's Disease Diagnosis and Therapeutics. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1397, 3 set. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8471423/>> acesso em: 26 de set. de 2023.

RYU, Chan Ju. Automatic lesion detection and segmentation in 18F-flutemetamol positron emission tomography images using deep learning. **BioMedical Engineering**, v. 21, p. 88, 20 dez. 2022. Disponível em: <<https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-022-01058-8>> acesso em: 26 de set. de 2023.

SANTOS, Ricardo Fernandes *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer por espectroscopia de fluorescência molecular do plasma sanguíneo (EEM). **Scientific reports**, v. 12, p. 16199., 28 set. 2022. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9519548/>> acesso em: 23 de out. de 2023.

TAPIOLA, Tero *et al.* Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. **JAMA Network**, v. 66, n. 3, p. 382-389, mar. 2009. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/796677>> acesso em: 26 de set. de 2023.

WESTON, Philip S. J. *et al.* Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease. **American Academy of Neurology**, v. 89, n. 21, p. 2167–2175, 21 nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696646/#R12>> acesso em: 15 de set. de 2023.

WHO (World Health Organization). The Top 10 Causes of Death. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.>> acesso em: 15 de set. de 2023.

