



UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DE FEIRA DE SANTANA
BACHARELADO DE BIOMEDICINA

ALICE SERAFIM PRADO
MÁRCIO GABRIEL DE ALMEIDA E CASTILHO
TAMIRIS LIMA SILVA

BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Feira de Santana - BA

2022

ALICE SERAFIM PRADO
MÁRCIO GABRIEL DE ALMEIDA E CASTILHO
TAMIRIS LIMA SILVA

BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade
UNEF (Unidade de Ensino Superior de Feira de
Santana), como requisito avaliativo para
obtenção de título em bacharel em biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. João Ronaldo Tavares
Vasconcellos Neto.

Feira de Santana - BA

2022

ALICE SERAFIM PRADO
MÁRCIO GABRIEL DE ALMEIDA E CASTILHO
TAMIRIS LIMA SILVA

BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Feira de Santana, 22/02/2022

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. João Ronaldo Tavares Vasconcelos Neto;
Doutor em Biotecnologia de Produtos (UEFS/ FIOCRUZ)
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
Orientador



Prof. Dr. Tasciano Santa Izabel
Doutor em Botânica (UEFS)
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana
Examinador



Prof.ª Dr.ª Ana Carolina Santana de Oliveira;
Doutora em Medicina Tropical e Infectologia (UFTM)
Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF)
Examinadora

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem concretizados.

Aos nossos familiares e amigos, por todo incentivo durante essa jornada.

Ao nosso orientador Prof. Dr. João Ronaldo por partilhar seus conhecimentos e pela paciência e dedicação, somos eternamente gratos.

A todos que de alguma forma contribuíram nesse processo de formação acadêmica, nosso agradecimento.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos.	10
Quadro 1 - Distribuição dos artigos conforme busca nas plataformas.	11
Quadro 2 - Síntese dos estudos selecionados nas bases de dados.	12

LISTA DE ABREVIATURAS

Aβ40	PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE COM CADEIA DE 40 AMINOÁCIDOS
Aβ42	PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE COM CADEIA DE 42 AMINOÁCIDOS
AB	PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE
ABRAZ	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER
APOE	APOLIPOPROTEÍNAE
APP	PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE
BVS	BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE
DA	DOENÇA DE ALZHEIMER
FDG	FLUORDEOXIGLICOSE
LCR	LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO
MCI	COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE
MS	MINISTÉRIO DA SAÚDE
PET	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PRÓTONS
P-TAU	PROTEÍNA TAU-FOSFORILADA
RM	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
T-TAU	PROTEÍNA TAU TOTAL

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSSÃO	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS.....	20

BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Alice Serafim Prado¹

Márcio Gabriel de Almeida e Castilho²

Tamiris Lima Silva³

João Ronaldo Tavares Vasconcellos Neto⁴

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma perda progressiva da função mental, que causa uma grande degeneração dos tecidos do cérebro, apresentando deterioração cognitiva, principalmente, na região do córtex, hipocampo, córtex entorrinal, estriado ventral e afetando também partes responsáveis pelas funções cognitivas e da memória, com isso, há prejuízos na execução das atividades diárias e ocorrem alterações comportamentais. **Objetivo:** Describes the main biomarkers of Alzheimer's disease and some techniques that can be used in its prognosis. **Metodologia:** O presente artigo trata-se de uma revisão Integrativa de literatura. O recorte temporal dos artigos varia entre os anos de 2011 a 2021 utilizando as plataformas Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e Scientific Electronic Library Online. Após a leitura e análise crítica dos estudos selecionados, obteve-se um total de 14 artigos e 1 protocolo do Ministério da saúde para a construção do presente artigo, sendo possível a compreensão da questão norteadora. **Resultados:** Para melhor sistematização dos materiais selecionados, foi desenvolvida uma tabela com as seguintes informações: título, autoria, ano de publicação, periódico, país, metodologia adotada no estudo e os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico clínico da DA. **Conclusão:** Os estudos aqui demonstram que os biomarcadores tem um grande potencial para o diagnóstico da DA e outras demências neurodegenerativas. Com a melhor compreensão da DA nos últimos anos, é possível identificar através dos exames alguns elementos patológicos da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Biomarcadores; Doença de Alzheimer; Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive loss of mental function, which causes a great degeneration of brain tissues, presenting cognitive deterioration, mainly in the cortex region, hippocampus, entorrinal cortex, ventral striatum and also affecting parts responsible for cognitive functions and memory, thus there are impairments in the performance of daily activities and behavioral changes occur. **Objective:** Describe the main biomarkers of Alzheimer illness and some techniques, which can be used in prognosis. **Methodology:** This article is an integrative literature review. The time frame of the articles varies between the years 2011 to 2021 using the Virtual Health Library,

¹ Graduanda em BIOMEDICINA (UNEF); Feira de Santana - BA. E-mail: alicessprado@hotmail.com.

² Graduando em BIOMEDICINA (UNEF); Feira de Santana - BA. E-mail: mga_castilho@hotmail.com.

³ Graduanda em BIOMEDICINA (UNEF); Feira de Santana - BA. E-mail: tamysestrelaba@hotmail.com.

⁴ Mestre em Biotecnologia (FIOCRUZ); Feira de Santana - BA E-mail: Jrtvasconcellosneto@gmail.com.

PubMed and Scientific Electronic Library Online platforms. After the reading and critical analysis of the selected studies, a total of 14 articles and 1 protocol were obtained from Ministerio da saude for the article construction, being possible the understanding guiding question. **Results:** For better systematization from the selected materials, it was develop a chart which the following informations: Title, authorship, publication year, periodical, country, methodology adopted in the study, and the main biomarkers used in clinical diagnosis from DA. **Conclusion:** Studies here show that biomarkers have great potential for the diagnosis of AD and other neurodegenerative dementias. With the best understanding of AD in recent years, it is possible to identify through the examinations some pathological elements of Alzheimer's disease.

Key Words: Biomarkers, Alzeheimer illness, Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma perda progressiva da função mental, que causa uma grande degeneração dos tecidos do cérebro, apresentando deterioração cognitiva, principalmente, na região do córtex, hipocampo, córtex entorrinal, estriado ventral e afetando também partes responsáveis pelas funções cognitivas e da memória, com isso, há prejuízos na execução das atividades diárias e ocorrem alterações comportamentais (BRASIL, 2013).

A incidência da DA aumenta com a idade. Devido ao crescente envelhecimento da população e da expectativa de vida, a prevalência continua a aumentar em todo o mundo, principalmente, na população com mais de 65 anos, onde o risco de desenvolver a doença dobra a cada 5 anos (ARRUDA et al., 2017).

Outro fator que auxilia a predisposição da doença é a reposição hormonal, visto que, em mulheres que fazem reposição hormonal têm apresentado com maior facilidade sinais da DA. Vale ressaltar também, que indivíduos com familiares portadores da DA possuem maior risco de desenvolver a doença quando comparado com indivíduos sem antecedentes familiares (ARRUDA et al., 2017).

No cenário atual, a DA representa uma grande preocupação de saúde pública, com importantes resultados sociais e econômicos. No mundo estima-se que existam 35,6 milhões de pessoas com a DA. Já no Brasil, o número de casos da DA é de, aproximadamente 1,2 milhões de pessoas, representando 11,5% da população. A DA é a causa mais comum de demência, sendo responsável por 70% de todos os casos no mundo Estudos apontam que em alguns anos o Brasil irá triplicar a sua

porcentagem de casos. Contudo, estudar e compreender sobre esta patologia é de suma importância para a população (BRASIL, 2019).

Entretanto, ainda não existe tratamento curativo para a DA, mas muitos estudos em andamento estão avaliando novas estratégias terapêuticas em diferentes alvos moleculares. Entre vários fatores, a eficácia desses tratamentos modificadores da doença dependerá de um diagnóstico precoce e preciso. Esses tratamentos devem ser mais eficientes se forem administrados nos estágios iniciais da doença e em grupos bem definidos de pacientes, o que requer ferramentas precisas para o diagnóstico precoce (SANTANA et al., 2015).

Dessa maneira, os biomarcadores vem sendo estudados em sua capacidade como forma de auxiliar nos estágios iniciais do Alzheimer, podendo até mesmo retardar o seu processo demencial. O que possibilita uma melhor terapêutica ao paciente e até mesmo um controle da doença e assim proporcionar uma qualidade de vida do mesmo (CEREJA et al., 2019). Esses biomarcadores para DA incluem parâmetros bioquímicos, biológicos e genéticos. Além de algumas técnicas de imagem que podem ser utilizadas através da Tomografia por emissão de Prótons (PET) e ressonância magnética (RM) (TORRES et al., 2012).

Dessa forma, em virtude das questões supracitadas e levando em consideração a incidência do Alzheimer no Brasil e no mundo, as possíveis repercussões a respeito dos biomarcadores, surgiu o seguinte questionamento: quais são os principais biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer? No sentido de responder essa indagação, o presente artigo tem por finalidade, através de uma revisão integrativa de literatura, identificar alguns biomarcadores e técnicas através dos exames de imagem.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, empregada na síntese do conhecimento a respeito de uma determinada temática, sendo esta apontada como uma das melhores formas de analisar estudos científicos publicados de forma ampla, pois possibilita um melhor aprofundamento e discussão sobre o tema a ser investigado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019). Portanto, o método escolhido permite responder aos questionamentos sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico clínico

da Doença de Alzheimer, através das publicações em bancos de dados previamente escolhidos a fim de assegurar visibilidade a temática.

O recorte temporal dos artigos varia entre os anos de 2011 a 2021 utilizando as plataformas Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Para se chegar às publicações sobre a temática, buscou-se selecionar estudos utilizando os descritores cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo elas: “BIOMARKERS”, “ALZHEIMER DISEASE”, “DIAGNOSIS”. Na plataforma BVS foi utilizado as seguintes estratégias de busca: “BIOMARCADORES”, “DOENÇA DE ALZHEIMER” e “DIAGNÓSTICO”. Enquanto no PubMed utilizou-se “BIOMARKERS ALZHEIMER”. Já na plataforma SCieLo utilizou-se como estratégia de busca em pesquisa avançada: “BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER”. O total de artigos encontrados foram 83 (Quadro 1).

Quadro 1 - Distribuição dos artigos conforme busca nas plataformas.

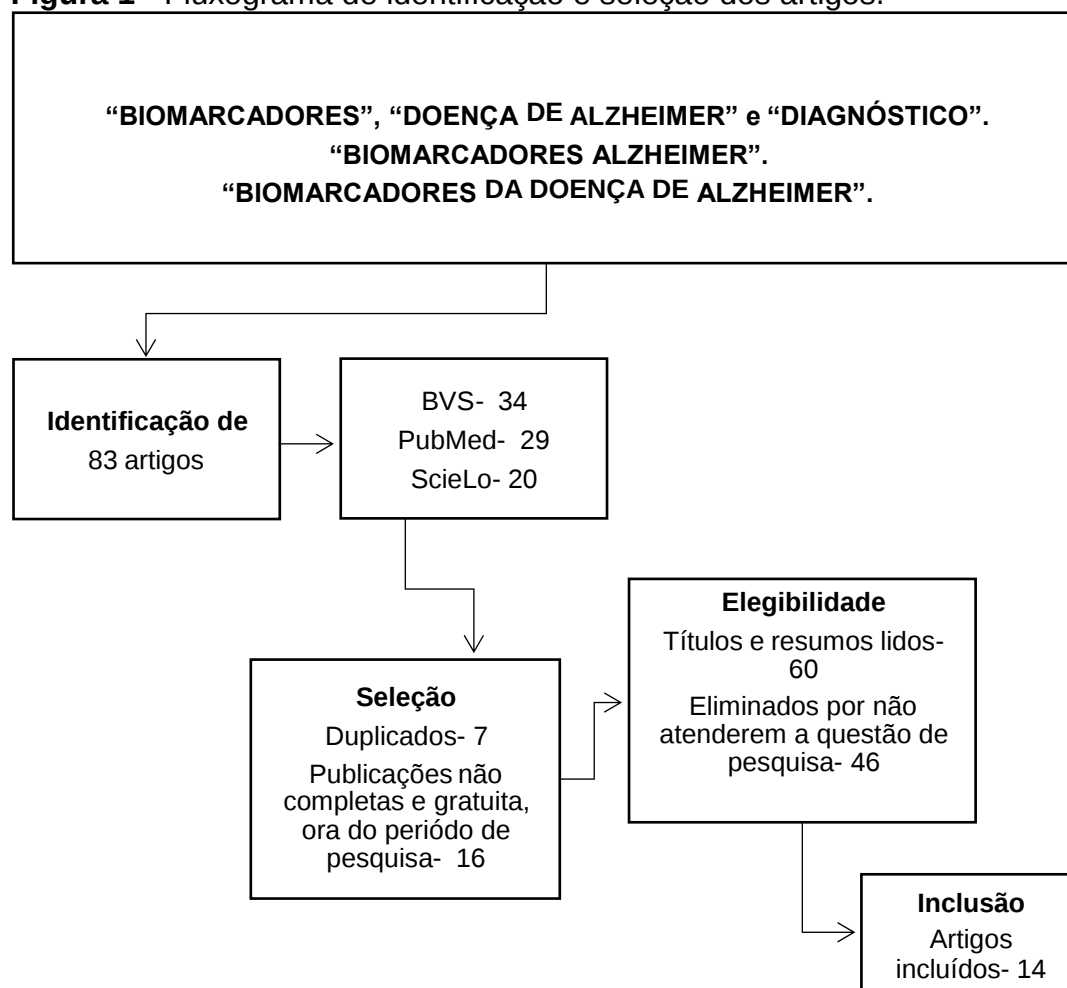
Base de dados	Descritores	Artigos selecionados
BVS	“BIOMARCADORES”, “DOENÇA DE ALZHEIMER” e “DIAGNÓSTICO”.	34
PubMed	“BIOMARKERS ALZHEIMER”.	29
ScieLo	“BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER”.	20
TOTAL		83

Fonte: Autoria própria, 2021.

Em seguida, constituiu-se como critérios de inclusão: artigos que avaliaram o uso dos biomarcadores na doença de Alzheimer, principalmente na fase inicial da doença; artigos que avaliaram os biomarcadores como técnicas de diagnóstico por imagem; artigos que avaliaram os biomarcadores bioquímicos e genéticos mais promissores da doença; artigos publicados a partir de 2011 e em concordância com a temática. E os critérios de exclusão foram: artigos repetidos nas bases de dados; estudos que abordavam sobre a Doença de Alzheimer de forma incipiente; artigos publicados há mais de 10 anos e em idioma além do português e inglês.

Após leitura dos títulos e resumos, 46 foram excluídos por não atender a questão da pesquisa, restando 14 artigos para leitura na íntegra (Figura 1), além de 01 protocolo clínico do Ministério da Saúde (MS). Os estudos foram lidos exaustivamente, categorizados e analisados com vistas a busca sobre o uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. A partir da exploração do material selecionado, a discussão foi desenvolvida pautada no uso de artigos nacionais e internacionais sobre a temática.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria, 2021.

RESULTADOS

Para melhor sistematização dos materiais selecionados, foi desenvolvida um quadro (quadro 2) com as seguintes informações: título, autoria, ano de publicação, periódico, país, metodologia adotada no estudo e os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico clínico da DA.

Quadro 2 - Síntese dos estudos selecionados nas bases de dados.

Nº	Título	Autores, ano revista, país	Metodologia do estudo	Objetivos específicos	Conclusão do estudo
1	Biomarcadores da doença de Alzheimer em prejuízo cognitivo leve: Experiência em clínica de memória da América Latina.	ALLEGRI, et al. 2021 Neurología (Espanha)	Tese experimental	O papel dos biomarcadores na DA em pacientes com diagnóstico clínico de prejuízo cognitivo leve (MCI).	Este estudo demonstra a importância dos biomarcadores no prognóstico da DA e no MCI, colocando-os em prática cotidiana
2	Biomarcadores na doença de Alzheimer: Avaliação de plaquetas, hemoglobina e vitamina B12.	SANTOS; PARDI 2020 Dement. neuropsychol (SÃO PAULO)	Tese experimental	Avaliação das concentrações bioquímicas através dos biomarcadores em pacientes portadores da DA com ou sem demência.	Demonstra a viabilidade do uso de biomarcadores bioquímicos como marcadores preditivos para o diagnóstico de DA.
3	18F PET com flutemetamol para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, demência e outras demências em pessoas com comprometimento cognitivo leve (MCI).	MARTÍNEZ, et al. 2020 Cochrane Database (BARCELONA)	Revisão sistemática	Avaliação a precisão do 18F-flutemetamol PET scan na identificação na progressão da DA.	O 18Fflutemetamol imagem PET não pode ser recomendado para uso de rotina na prática clínica para prever a progressão da DA.
4	Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer:	BILLMANN; PEZZINI; POETA. 2019 Revista Psicologia e Saúde (PORTO ALEGRE)	Revisão sistemática	A análise dos biomarcadores tau total (Ttau), tau fosforilada (Ptau) e beta amiloide (Aβ) no líquido cefalorraquidiano no (LCR) para o desenvolvimento da DA.	As dosagens dos biomarcadores Aβ, T-tau e P-tau em conjunto apresentam grande potencial diagnóstico no desenvolvimento da DA, contudo mais estudos são necessários para estabelecer valores de corte dos biomarcadores na evolução da doença.

5	Diagnóstico da doença de Alzheimer e os biomarcadores.	ARRUDA, et al. 2017 Realize (CAMPINA GRANDE)	Revisão sistemática	O papel das técnicas de imagem como biomarcadores no diagnóstico precoce na DA.	O diagnóstico da DA só pode ser definido pós morte cerebral. Entretanto, as técnicas de imagens disponíveis, apresenta-se como uma ferramenta de baixo custo especialmente a Ressonância Magnética, que podem auxiliar no diagnóstico de forma precoce.
6	Busca de um perfil de biomarcadores para a doença de Alzheimer: Enfoque em genes da via inflamatória.	SANTOS 2017 RiUfes (ESPÍRITO SANTO)	Revisão experimental	Perfis de biomarcadores genéticos utilizados na DA.	A criação de um perfil de biomarcadores genéticos para a DA não foi possível uma vez que se obteve apenas uma associação para fator de proteção e duas interações gênicas de risco para a DA. Seria necessário um número maior de associações para se criar o painel de biomarcadores genéticos.
7	A utilização de biomarcadores na doença de Alzheimer.	SANTOS, G 2016 (SÃO PAULO)	Revisão sistemática	Progressos feito relativamente ao diagnóstico de DA em fase pré-demência.	Os progressos que aparecem podem contribuir para um aumento da especificidade no diagnóstico de DA em fase pré-demência. No entanto, ainda não está claro quais os biomarcadores e valores de corte ideais na identificação de DA prodrômica.
8	Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico.	NITZSCHE; PROVIDELLI; RIBEIRO. 2015 Rev. Med. (Minas Gerais)	Revisão sistemática	Demonstrou incorporar os biomarcadores utilizados na Identificação diagnóstica nos Estágios iniciais da DA.	A incorporação dos biomarcadores no diagnóstico precoce da DA ainda se encontra em fase de testes.

9	Neuroimagem no entendimento da evolução da doença de alzheimer: Da fase présintomática à doença avançada.	CARVALHO, et al. 2015 Acta méd. (Porto Alegre)	Tese experimental	Demonstram as técnicas de neuroimagem mais utilizadas no diagnóstico precoce da DA.	As novas técnicas de neuroimagem têm permitido o estudo in vivo da patogenia da DA (ressonância magnética-RM, tomografia por emissão de pósitrons PET-CT) representando uma nova esperança para o diagnóstico precoce, prevenção e eventual tratamento desta doença.
10	Abordagens PET para diagnóstico de demência.	KAZUNARI 2014 American Journal of Neuroradiology (EUA)	Revisão sistemática	A detecção das doenças neurodegenerativas, podem ser realizadas através dos exames de imagem o que inclui a DA.	O uso de FDGPET e PET amiloide permite a detecção precoce de alterações fisiológicas em pacientes com demência e permite diagnóstico diferencial entre demências neurodegenerativas como a doença de Alzheimer.
11	Doença de Alzheimer: Epidemiologia, critérios diagnósticos, fatores de risco e biomarcadores.	REITZ, MAYEUX. 2014 Biochem Pharmacol. USA	Revisão sistemática	Os biomarcadores que podem ser utilizados para avaliação de risco e diagnóstico da DA.	Os biomarcadores que foram identificados para a doença de Alzheimer São as técnicas de imagem, através da Ressonância e Tomografia por emissão de prótons.
12	Marcadores biológicos da doença de Alzheimer.	SOUZA et al. 2014 Arq. Neuro-Psiquiatr (São Paulo)	Revisão sistemática	A combinação de baixos níveis de Ttau e P-Tau pode identificar com precisão pacientes com DA em estágios iniciais, mesmo antes do desenvolvimento da demência.	A análise combinada dos biomarcadores é útil para o diagnóstico diferencial entre DA e outras demências degenerativas. O desenvolvimento desses biomarcadores evoluiu para uma nova definição diagnóstica da doença.

13	Biomarcadores na doença de Alzheimer.	TORRES et al. 2012 Geriatr Gerontol Aging (Rio de Janeiro)	Revisão sistemática	Principais biomarcadores, utilizados para a doença de Alzheimer.	Evidências atuais indicam os principais marcadores envolvidos na DA, inclui os biomarcadores sanguíneos, genéticos e biológicos. E marcadores de rede neurais, através dos exames de imagem.
14	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.	CARAMELLI, et al 2011 Dementia & Neuropsycholog (São Paulo)	Revisão sistemática	Os biomarcadores podem contribuir para o diagnóstico precoce da DA.	Os biomarcadores relacionados as alterações moleculares da DA ainda são de uso quase exclusivo em protocolos de pesquisa, mas quando disponíveis podem contribuir para maior precisão diagnóstica da doença.

Fonte: Autoria própria, 2021.

DISCUSSÃO

Os estudos selecionados revelam que os biomarcadores são moléculas com características mensuráveis capazes de indicar um processo patogênico. Dessa forma, os biomarcadores bioquímicos que sinalizam para a doença de Alzheimer são as proteínas peptídeo β -amiloide (AP42) e a proteína Tau que podem ser encontrados no líquido cefalorraquidiano.

De acordo com Nietzsche; Providelli; Ribeiro (2015) cerca de 94% dos pacientes demonstram essas alterações nos marcadores líquidos na fase de MCI (comprometimento cognitivo leve) e tem 17 vezes mais chance de desenvolver a DA do que aqueles sem alterações. Pardi; Santos (2020) apresenta a praticabilidade do uso da proteína Tau como marcadores prenunciadores para o diagnóstico da DA.

O conjunto das dosagens dos biomarcadores A β , T-tau e P-tau adicionando novos elementos e concordando com os estudos supracitados Santos, (2016). Já Billmann; Pezzini; Poeta (2019) afirma que as dosagens A β , T-tau e P-tau em conjunto apresentam grande potencial diagnóstico no desenvolvimento da DA, sendo necessário mais estudos para estabelecer os valores de corte dos biomarcadores do quadro evolutivo da doença.

A DA tem seu diagnóstico definido após a morte cerebral. Entretanto, ARRUDA et al., (2017), demonstra que as técnicas de imagens disponíveis, são apresentadas como uma ferramenta de baixo custo especialmente a Ressonância Magnética, que podem auxiliar no diagnóstico precocemente. Neste exame podemos observar de forma estrutural alterações como a atrofia do lobo temporal medial em regiões específicas do cérebro. Sabendo que a atrofia no hipocampo sinaliza o declínio da função e progressão de memória (SANTOS, 2017).

Esses biomarcadores também foram utilizados para mensurar e detectar grau de neurodegeneração (REITZ; MAYEUX, 2014). Descobriu-se também como biomarcador o 18F –flutemetamol, esse exame é um PET scan (tomografia por emissão de prótons) e pode ser usado como critério de diagnóstico da doença de Alzheimer. O Instituto Nacional de Envelhecimento e Associação de Alzheimer (NIA- AA) afirma que utilizando esse teste juntamente aos principais critérios clínicos do MCI aumenta-se a precisão do teste de diagnóstico. No entanto, esse diagnóstico necessita de mais

estudos clínicos para demonstrar sua sensibilidade e eficácia de acordo com Kazunari; Reitz; Mayeux (2014).

Santos (2017) relata que a variante genética Apolipoproteína E (APOE) $\epsilon 4$ em 98% dos casos é o fator de risco genético mais forte para a doença de Alzheimer de início tardio descrita até o momento. No entanto, as pesquisas estudam utilizar os biomarcadores na fase pré-analítica dos pacientes. Como os eventos fisiopatológicos que antecedem a doença podem surgir 10 anos antes, os biomarcadores genéticos associados têm como resumo, esses resultados sugerem que há uma relação entre o estado de metilação da região regulatória TOMM40APOE-APOC2 e a expressão genética no cérebro, bem como biomarcadores relacionados à doença no sangue. Isso sugere que a metilação de DNA pode desempenhar um papel na patogênese relacionada ao APOE em DA e implica a metilação do DNA como um alvo terapêutico potencial para a modulação da expressão genética APOE.

De acordo com Souza et al., (2014), Os níveis de líquido cefalorraquidiano (LCR) de Tau total (T-tau), Tau fosforilada (P-Tau) e peptídeo beta-amilóide ($A\beta_{42}$) são considerados marcadores substitutos da fisiopatologia da DA. A combinação de baixo $A\beta_{42}$ e altos níveis de T-tau e P-Tau pode identificar com precisão os pacientes com DA em estágios iniciais, mesmo antes do desenvolvimento de demência. A análise combinada dos biomarcadores do LCR também é útil para o diagnóstico diferencial entre a DA e outras demências degenerativas. O desenvolvimento desses biomarcadores do LCR evoluiu para uma nova definição diagnóstica da doença.

Por fim, os estudos explorados estabeleceram que o uso dos biomarcadores em conjunto de forma multimodal podem melhorar efetivamente a precisão do diagnóstico clínico da DA. Em contrapartida, os biomarcadores apresentam outras problemáticas, como, por exemplo, requerem equipamentos especializados que são custosos e que geralmente se encontram em poucos lugares, porém, de acordo com CARVALHO et al., (2015), as novas técnicas de neuroimagem têm permitido o estudo in vivo da patogenia da DA, representando uma nova esperança para diagnóstico precoce, prevenção e eventual tratamento dessa doença.

Entretanto, as técnicas de neuroimagem se destacam, pois consegue exercer um papel importante, através dos exames de imagens, conseguem analisar a estrutura e a função do cérebro, bem como atrofias, podendo descartar causas reversíveis e estimar o risco de progressão mesmo em pacientes assintomáticos Torres et al.,(2012)

afirma que atualmente só conseguimos retardar um pouco a velocidade da progressão da doença, por isso se faz necessário buscar por novos biomarcadores, já que para Caramelli et al., (2011) o papel dos biomarcadores tanto para detectar quanto para rastrear o estágio da doença precocemente tem fundamental importância para o desenvolvimento de tratamentos efetivos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos aqui demonstram que os biomarcadores tem um grande potencial para o diagnóstico da DA e outras demências neurodegenerativas. Com a melhor compreensão da DA nos últimos anos, é possível identificar através dos exames alguns elementos patológicos da doença de Alzheimer. Como a proteína A β 42, P-Tau e T-Tau em líquido. Esses biomarcadores quando alterados podem indicar a doença de Alzheimer em sua fase inicial em pacientes com CCL.

Já as novas técnicas de neuroimagem representam uma nova esperança para diagnóstico precoce e possíveis tratamentos, pois conseguem analisar a estrutura e a função do seu grau de degeneração neural, podendo descartar causas reversíveis e estimar o risco de progressão mesmo em pacientes assintomáticos. Em suma, a identificação de alterações desses biomarcadores ainda no início da DA, pode contribuir para adoção de diferentes estratégias que possibilite o retardo dos sintomas da DA e uma melhora na qualidade de vida no paciente.

REFERÊNCIAS

ARRUDA, R. *et al.* **Diagnóstico da doença de Alzheimer e os biomarcadores.** In: II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, Editora: Realize, n. 2, p. 1-8, 2017.

ALLEGRI, R. F. *et al.* Of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Experience in a memory clinic from Latin America. **Neurologia Barcelona**, v. 36, n. 3, p. 201–208, 2021.

BILLMANN, A.; PEZZINI, M. F.; POETA, J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 2, 2019.

BRASIL. **Portaria Nº 1298, 21 de novembro de 2013.** Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas: Doença de Alzheimer. Ministério da Saúde, 2013

BRASIL. **Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** Ministério da Saúde, 2 ed. Brasília, 2019.

CEREJA, M. P. *et al.* Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo? **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 53, 2019.

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

CARVALHO, B. *et al.* Neuroimagem no entendimento da evolução da doença de alzheimer: Da fase pré-sintomática à doença avançada. **Acta méd.**, v. 36, p. 7-7, 2015.

KAZUNARI, I. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. **American jornal of neuroradiology**, v. 35, n. 11, p. 2030-2038, 2014.

MARTÍNEZ, G. *et al.* 18F PET com flutemetamol para o diagnóstico precoce da demência da doença de Alzheimer e outras demências em pessoas com comprometimento cognitivo leve (MCI). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 11, 2020.

MENDES, K. D.; SILVEIRA, R. C.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto contexto**, v. 28, 2019.

NITZSCHE, B.; PROVIDELLI, H.; RIBEIRO, A. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015.

REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochem Pharmacol**, v. 88, n. 4, p. 640-651, 2014.

SOUZA, L. *et al.* Biological markers of Alzheimer's disease. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 72, n. 3, p. 227-231, 2014.

SANTOS, L. **Busca de um perfil de biomarcadores para a doença de Alzheimer: Enfoque em genes da via inflamatória.** Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde. **RiUfes**, Espírito Santo, 2017.

SANTOS, G. **A utilização de biomarcadores na doença de Alzheimer.** Tese (Doutorado em biotecnologia e inovação em saúde) - Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, 2016.

SANTANA, L. *et al.* Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 2, p. 182-188, 2015.

SANTOS, G.; PARDI, P. Biomarkers in Alzheimer's disease: Evaluation of platelets, hemoglobin, and vitamin B12. **Dement neuropsychol**, v. 14, n. 1, p. 35-40, 2020.

TORRES, K. *et al.* Biomarcadores na doença de Alzheimer. **Geriatr Gerontol Aging**, v. 6, n. 3, p. 273-282, 2012.