

APLICABILIDADE DOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS COMO FERRAMENTA DIAGNÓSTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.

APPLICABILITY OF BLOOD BIOMARKERS AS A DIAGNOSTIC TOOL IN ALZHEIMER'S DISEASE.

¹NEVES, Karina; ²RODRIGUES, Fernanda Romequis

^{1e2}Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) representa um dos maiores desafios da saúde pública mundial, sendo responsável por elevados índices de morbidade entre idosos. Caracteriza-se por um processo neurodegenerativo progressivo, que compromete a memória, a cognição e a autonomia do indivíduo. O diagnóstico clínico, muitas vezes tardio, limita as possibilidades de intervenção terapêutica eficaz. Nesse contexto, surge a necessidade proeminente de métodos diagnósticos mais precisos e precoces. Os biomarcadores sanguíneos, especialmente os peptídeos beta-amiloides (A β 40 e A β 42) e a proteína tau, têm sido investigados como alternativas promissoras por sua acessibilidade, baixo custo e capacidade de refletir alterações neuropatológicas características da DA. Este trabalho teve como objetivo revisar e analisar a viabilidade do uso desses biomarcadores como ferramentas auxiliares no diagnóstico precoce da doença. Os resultados discutidos na literatura indicam um avanço significativo nessa área, com potencial impacto na prática clínica e na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: biomarcadores; peptídeo beta-amiloides; proteína tau; doença de Alzheimer

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is one of the most significant global public health challenges, accounting for high morbidity rates among the elderly. It is characterized by a progressive neurodegenerative process that impairs memory, cognition, and individual autonomy. Clinical diagnosis is often delayed, limiting the effectiveness of therapeutic interventions. In this context, there is an urgent need for more accurate and earlier diagnostic methods. Blood-based biomarkers, especially beta-amyloid peptides (A β 40 and A β 42) and tau protein, have been investigated as promising alternatives due to their accessibility, low cost, and ability to reflect neuropathological changes characteristic of AD. This study aimed to review and analyze the feasibility of using these biomarkers as supportive tools for the early diagnosis of the disease. The findings discussed in the literature indicate significant advances in this field, with potential impact on clinical practice and patient quality of life.

Keywords: biomarkers; beta-amyloid peptides; tau protein; Alzheimer's disease.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e a forma mais comum de demência, sendo ela a responsável por cerca de 50 a 60% dos casos. Se caracteriza pela diminuição gradual das funções cognitivas, afetando principalmente a memória, a linguagem, a orientação e o comportamento do indivíduo (Bastos *et al.*, 2023).

A princípio, manifesta-se por esquecimentos frequentes e dificuldades em lembrar informações recentes. Com o avanço da doença, surgem dificuldades na

comunicação, desorientação espacial e temporal, além de mudanças no comportamento e na personalidade, podendo, em estágio mais avançado, ter o comprometimento das habilidades motoras e da autonomia (Armstrong, 2019)

A DA foi identificada pela primeira vez em 1906 pelo médico Alois Alzheimer, que registrou o caso de Auguste Deter, uma mulher previamente saudável que, por volta dos 50 anos, começou a apresentar perda progressiva de memória, confusão mental, alterações na linguagem e distúrbios do sono. Ao longo de 5 anos, sua condição se agravou, vindo a falecer. Ao realizar a análise do tecido cerebral da paciente, Alzheimer observou a presença de placas e emaranhados neurofibrilares, elementos que se tornaram marcadores característicos do processo neurodegenerativo da doença (Hippius, 2023).

A demência é uma síndrome causada por uma patologia cerebral, podendo ser crônica ou progressiva, sendo causada por um declínio cognitivo, como funções mentais, pensamentos, orientação, linguagem e julgamento (Prado; Jiménez-Huete, 2019).

Cerca de dois terços dos diagnósticos de demência correspondem a DA. Entre as causas mais frequentes de demência, além da Doença de Alzheimer, destacam-se a demência vascular, que representa 10% dos casos, e a demência frontotemporal, que corresponde a 5%. Assim como outras formas dessa condição, ambas resultam na deterioração da memória e das funções cognitivas devido à degeneração neuronal (Hippius, 2023).

A demência por corpos de Lewy é outra condição considerada no diagnóstico diferencial da Doença de Alzheimer. Além de causar declínio na memória e no raciocínio, essa enfermidade se manifesta precocemente com distúrbios do sono, alucinações visuais e sintomas motores semelhantes aos do Parkinson. Nos estágios iniciais, o comprometimento cognitivo pode oscilar, mas, à medida que a doença avança, os sintomas tornam-se mais parecidos com os da DA. No aspecto histopatológico, diferencia-se pela presença de agregados da proteína alfa-sinucleína no córtex cerebral, que também aparecem na Doença de Parkinson, embora com padrões distintos (Armstrong, 2019).

Embora os diferentes tipos de demência tenham características que auxiliam na sua distinção, um paciente pode apresentar mais de uma forma simultaneamente, tornando o diagnóstico mais complexo (Armstrong, 2019).

A DA é caracterizada por uma degeneração neuronal progressiva e prolongada, que compromete gradualmente diversas funções e leva ao enfraquecimento do paciente ao longo dos anos. Embora os sintomas clínicos surjam, em geral, na fase idosa, há evidências de que os processos fisiopatológicos começam décadas antes das manifestações clínicas, originando um estágio prévio conhecido como comprometimento cognitivo leve (CCL) (Bastos *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, pesquisadores têm se dedicado à identificação de biomarcadores neuropatológicos, bioquímicos e genéticos associados às doenças neurodegenerativas. Esse interesse se deve ao fato de que a maioria dessas condições, como a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a Doença de Huntington, é progressiva, incurável e altamente debilitante (Allegrini *et al.*, 2018).

Biomarcadores são definidos como substâncias utilizadas para detectar a presença ou início de determinadas doenças. Além de auxiliarem no diagnóstico, desempenham um papel importante na determinação da gravidade da doença, na avaliação da resposta ao tratamento e na diferenciação entre condições semelhantes (Allegrini *et al.*, 2018).

As evidências patológicas mais significativas da DA são as placas senis amiloides extracelulares, formadas por depósito de peptídeo A40 e A42, e emaranhados neurofibrilares intracelulares, que são decorrentes da Proteína Tau. A Proteína Tau está localizada nos axônios e possui muitos locais de fosforilação. Considera-se que a dosagem dela no líquido seja coerente com a intensidade e velocidade de degeneração neuronal nas doenças neurodegenerativas crônicas, sendo uma delas a DA (Vasenina; Levin, 2020).

O peptídeo A β 42 é o elemento predominante nas placas senis, sendo ele o resultado da clivagem APP (proteína precursora de amiloide) pela β -secretase. Em ensaios reproduzidos a A β 42 está em menor concentração no líquido por causa do depósito no neo córtex e hipocampo por formação das placas senis (Vasenina; Levin, 2020).

Com a combinação desses dois acontecimentos, ocorre a perda de células neuronais resultando em déficit funcional das sinapses e atrofia do parênquima

cerebral, levando a demência. A dosagem dessas proteínas no líquido é um instrumento primordial recentemente estudado para embasar novas condutas no diagnóstico das doenças neurodegenerativas, como a DA (Bastos *et al.*, 2023).

Considerando que os marcadores apresentam propriedades intrínsecas variadas, muitos deles possuem relevância para o estabelecimento de prognósticos, enquanto outros são fundamentais para identificar etiologias. Assim, compreender a aplicabilidade desses marcadores torna-se essencial para sua integração eficaz na rotina de diagnóstico (Allegrini *et al.*, 2018).

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho baseia-se em uma revisão de literatura sobre o uso de biomarcadores no diagnóstico da Doença de Alzheimer. A pesquisa foi realizada em bases de dados científicos renomados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico.

Os artigos selecionados foram analisados de forma qualitativa, levando em consideração as principais abordagens metodológicas e as conclusões apresentadas, com o objetivo de identificar a aplicabilidade prática dos biomarcadores na detecção precoce da Doença de Alzheimer.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: Doença de Alzheimer, Peptídeos A β 40 e A β 42, Proteína Tau e biomarcadores.

DESENVOLVIMENTO

Os biomarcadores peptídicos A β 40 e A β 42, como a proteína tau, vêm ganhando mais relevância nos estudos sobre patologias neurodegenerativas, especialmente na Doença de Alzheimer. Essas moléculas são indicadores, encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue, tendo um papel crucial para constatar alterações no cérebro antes mesmo do surgimento inicial dos sintomas.

A proteína tau, quando sofre modificações patológicas, leva à formação de emaranhados neurofibrilares. O A β 40 está ligado ao processo de criação das placas amiloides, uma característica forte da DA, enquanto o A β 42 é considerado o mais tóxico, sendo mais propenso à agregação. O estudo desses biomarcadores não só permite uma compreensão mais clara da patologia, como também possibilita

avanços no diagnóstico precoce e na monitoração da doença (Altuna-Azkargota, 2021).

Biomarcadores, ou marcadores biológicos, são componentes que podem ser quantificados por meio de métodos experimentais e servem para indicar a presença de uma função normal, de um distúrbio no organismo ou de uma resposta a medicamentos (Altuna-Azkargota, 2021).

Esses marcadores se apresentam em diferentes formas, como marcadores fisiológicos que estão relacionados ao funcionamento dos órgãos, físicos que são modificações observáveis em estruturas biológicas, histológicos que resulta em análises de tecidos coletados por biópsias e anatômicos que são associados à estrutura do corpo. Entre todos, os biomarcadores bioquímicos, são os mais amplamente utilizados na pesquisa médica, pois podem ser obtidos de forma relativamente simples a partir de fluidos biológicos, como sangue, líquido, saliva ou urina (Allegrini *et al.*, 2018).

No contexto clínico, os biomarcadores são ferramentas valiosas para diagnosticar doenças, avaliar riscos, classificar pacientes e identificar a gravidade ou evolução de enfermidades. Além disso, eles são essenciais para prever desfechos clínicos e acompanhar a resposta a tratamentos, permitindo ajustes terapêuticos mais eficazes e seguros, reduzindo a chance de efeitos colaterais (Allegrini *et al.*, 2018).

Os principais fatores associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a DA, são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares (ENF) (Altuna-Azkargota, 2021).

As placas senis são formações extracelulares constituídas por restos celulares e um núcleo central sólido, formado por peptídeo beta-amiloide. Essas placas se criam através da proteína precursora do amiloide (APP), secretada pelas células do cérebro. A APP é clivada pela enzima alfa-secretase, resultando na produção dos peptídeos beta-amiloide. Em pessoas com predisposição na DA, esses peptídeos podem aparecer de várias formas sendo eles solúveis e insolúveis dentro das placas senis, que quando liberados desencadeiam uma série de efeitos tóxicos que contribuem para a degeneração progressiva do tecido cerebral (Ulusoy, 2024).

Os ENF são acúmulos intraneuronais formados por elementos do citoesqueleto em estrutura helicoidal anormal. São compostos especialmente pela

proteína tau em sua forma hiperfosforilada (p-tau 181p). A proteína tau com seu papel essencial na estabilização dos microtúbulos, que são estruturas responsáveis pelo transporte de substâncias do corpo celular até as terminações sinápticas dentro dos neurônios, essa estabilidade ocorre porque a tau se liga às tubulinas (que são unidades estruturais dos microtúbulos), promovendo sua montagem adequada. Com isso, por razões não compreendidas, a tau sofre um processo de fosforilação anormal, que compromete sua função, tornando os microtúbulos instáveis, que resulta na desorganização das tubulinas, edema e distrofia axonal que leva à morte neuronal (Ulusoy, 2024).

Os peptídeos beta-amiloides ($A\beta$) são fragmentos originários da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase. Dentre esses fragmentos, destacam-se $A\beta 40$ e $A\beta 42$, que tem o principal papel na fisiopatologia da DA, especialmente no processo de formação das placas amiloides no cérebro (Orobets, 2023).

O $A\beta 40$ é o peptídeo beta-amiloide mais abundante, composto por 40 aminoácidos, e representa 80 a 90% do total de peptídeos amiloides gerados, podendo ser detectados no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico. Mesmo que ele seja amplamente distribuído e relativamente estável, ele consta menor propensão à agregação. Por sua hidrofobicidade reduzida e solubilidade aumentada fazem com que seja menos associado à criação de placas senis, típicas da Doença de Alzheimer. Sendo assim, isoladamente o $A\beta 40$ possui valor diagnóstico limitado no contexto da DA, visto que seus níveis absolutos tendem a não diferir significativamente entre indivíduos com e sem a doença. No entanto, tendo sua importância como biomarcador, reside em seu papel como parâmetro de referência para a análise comparativa, sendo utilizado como um “ajuste interno” na interpretação dos níveis de $A\beta 42$ (Orobets, 2023).

O peptídeo beta amiloide 42 ($A\beta 42$), se diferencia-se do $A\beta 40$ pela presença de dois aminoácidos adicionais na extremidade C-terminal, $A\beta 42$ é significativamente mais hidrofóbico, sendo propenso à agregação e uma alta capacidade de formar oligômeros solúveis e, conseqüentemente, depósitos insolúveis no parênquima cerebral, favorecendo de forma crítica a formação das placas senis. $A\beta 42$ representa cerca de 10 a 15% dos peptídeos $A\beta$ totais, sendo considerado sua maior patogenicidade desproporcionalmente maior devido à sua toxicidade sináptica e capacidade de iniciar e acelerar o processo de agregação

amiloide. Sendo o principal componente das placas senis encontradas nos cérebros de pessoas com Alzheimer. Contudo sua deposição no cérebro ocorre precocemente, muitas vezes anos antes do surgimento dos sintomas clínicos (Orobets, 2023).

A proteína tau é uma proteína associada aos microtúbulos, que desempenha um papel essencial na estabilização e organização de microtúbulos, sendo fundamental para o transporte de organelas, vesículas e proteínas dentro dos neurônios. Na DA, a tau sofre alterações patológicas que contribuem para a neurodegeneração (López-cuevas *et al*, 2023).

A tau é uma proteína de solução rica em prolina, codificada pelo gene MAPT (microtubule-associated protein tau), localizado no cromossomo 17. Em sua forma normal, ela se associa a microtúbulos, estabilizando-os e facilitando a dinâmica do esqueleto celular. Essa interação é crucial para o transporte de moléculas dentro do axônio para a função neuronal. Em condições patológicas, a tau sofre modificações pós-traducionais, sendo a fosforilação uma das principais. A fosforilação excessiva da proteína tau impede a sua capacidade de se ligar aos microtúbulos que resulta na formação de agregados insolúveis. Esses agregados, conhecidos como emaranhados neurofibrilares, têm como uma característica neuropatológica da DA (Allegrini *et al.*, 2018).

A fosforilação da tau ocorre em diversos resíduos de serina, treonina e tirosina, com destaque para os resíduos Thr181, Thr217, Ser396 e Ser404, que estão consequentemente associados à formação de emaranhados neurofibrilares em estágios avançados da DA. Esses emaranhados de tau fosforilada são tóxicos para os neurônios e podem interferir com o transporte axonal, resultando em disfunção neuronal e morte celular (Bayoumy *et al.*, 2023).

A mensuração dos peptídeos beta-amiloides A β 40 e A β 42 no sangue, particularmente no plasma, tem se consolidado como abordagem menos invasiva para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. A principal dificuldade desses peptídeos está relacionada à sua baixa concentração e à presença de interferentes plasmáticos, como proteínas de ligação, lipoproteínas e proteases. Dessa forma, métodos de alta sensibilidade e especificidade são necessários para garantir resultados clinicamente confiáveis (Orobets, 2023).

Entre os métodos de detecção disponíveis, o SIMOA (Single Molecule Array) destaca-se como a técnica mais utilizada atualmente para a quantificação ultrasensível de A β 40 e A β 42 no plasma. Trata-se de um imunoenensaio digital, baseado no princípio de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), porém com sensibilidade aumentada devido à leitura de moléculas individuais em compartimentos isolados. Utilizam-se anticorpos específicos para A β 40 e A β 42, com a amostra imobilizada em esferas magnéticas. Cada esfera é individualmente analisada em uma matriz de mini poços. A detecção se dá por fluorescência, com leitura digital baseada na presença ou ausência de sinal em cada poço, sendo capaz de detectar concentrações inferiores a 1 pg/ml. Outro método altamente sensível é o IP-MS (Imunoprecipitação seguida de Espectrometria de Massa). Nele são empregados anticorpos específicos para isolar os peptídeos A β , em seguida a amostra é analisada por espectrometria de massa de alta resolução. Essa técnica fornece medidas altamente específicas e precisas, com capacidades de distinguir entre isoformas de A β com diferença de apenas dois aminoácidos. O método de Elisa também é utilizado, embora sua sensibilidade seja menor, o que limita sua aplicação clínica no plasma. No entanto, ele é amplamente usado na detecção de A β no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Bayoumy *et al.*, 2023).

A detecção da Proteína Tau e tau fosforilada no plasma, vem de avanços recentes em tecnologias ultra-sensíveis, sendo uma forma menos invasiva e mais acessível. Juntamente com os A β 40 e A β 42, a SIMOA, também é um método para detecção de tau, sendo modificado somente os anticorpos monoclonais utilizados, que na proteína tau é utilizado p-Tau181, p-Tau217 e p-Tau231, porém a técnica continua a mesma, estando essas proteínas aumentadas em indivíduos com DA, mesmo em estágio Pré-clínico. As técnicas de ELISA e IP-MS também podem ser utilizadas para a detecção da proteína tau, sendo métodos sensíveis para a detecção (Bayoumy *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço no conhecimento sobre biomarcadores sanguíneos tem transformado significativamente a abordagem diagnóstica e prognóstica da Doença de Alzheimer. Dentre os diversos artigos estudados, os peptídeos beta-amiloides A β 40 e A β 42 e a proteína tau em sua forma fosforilada emergem como marcadores

centrais na detecção precoce da doença, no acompanhamento de sua progressão e na estratificação de risco em populações assintomáticas.

Contudo, apesar dos avanços promissores, ainda existem desafios a serem superados para a ampla incorporação desses biomarcadores na rotina médica. Questões como a padronização dos métodos de detecção, a variabilidade interlaboratorial, o custo das tecnologias e a influência de fatores biológicos externos requerem atenção contínua da comunidade científica.

Em suma, os biomarcadores A β 40, A β 42 e tau fosforilada representam ferramentas promissoras que podem revolucionar o diagnóstico precoce e o monitoramento da Doença de Alzheimer. Sua combinação com dados clínicos e de neuroimagem tende a formar um modelo diagnóstico mais robusto e personalizado. A continuidade dos estudos multicêntricos, a validação em populações diversas e o desenvolvimento de protocolos padronizados serão cruciais para consolidar o uso desses marcadores na prática médica de forma segura, eficaz e acessível.

REFERÊNCIAS

- ALLEGRI, R. F. *et al.* Biomarkers of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: experience in a memory clinic from Latin America. **Neurologia (English Edition)**, v. 36, n. 3, p. 201-208, abr. 2021. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.12.011. PMID: 29636288.
- ALTUNA-AZKARGORTA, M.; MENDIOROZ-IRIARTE, M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. **Neurologia (English Edition)**, v. 36, n. 9, p. 704-710, nov./dez. 2021. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.03.006. PMID: 34752348.
- ANOOP, A.; SINGH, P. K.; JACOB, R. S.; MAJI, S. K. CSF biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2010, p. 2-12, mar./abr. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/>.
- ARMSTRONG, M. J. Lewy body dementias. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 25, n. 1, p. 128-146, fev. 2019. DOI: 10.1212/CON.0000000000000685. PMID: 30707190.
- BASTOS, M. *et al.* Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil – an ecological study. **PLoS ONE**, v. 18, n. 8, p. e0283936, ago. 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0283936.
- BAYOUMY, S. *et al.* Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms P-tau181, P-tau217, and P-tau231. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 198, 4 dez. 2021. DOI: 10.1186/s13195-021-00939-9. PMID: 34863295.

CIPRINANI, G.; DOLCIOTTI, C.; PICCHI, L.; BONUCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. **Journal of Neurological Sciences**, v. 32, n. 2, p. 275-279, 2011. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-010-0454-7>.

HIPPIUS, H.; NEUDORFER, G. The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 5, n. 1, p. 101-108, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181715/>.

LÓPEZ-CUEVAS, R. *et al.* Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. **Neurologia (English Edition)**, v. 38, n. 4, p. 262-269, maio 2023. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.07.024.

OROBETS, K. S.; KARAMYSHEV, A. L. Amyloid precursor protein and Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14794, 30 set. 2023. DOI: 10.3390/ijms241914794. PMID: 37834241.

PRADO, J. Á.-L.; JIMÉNEZ-HUETE, A. Neuroimagen en demencia: correlación clínico-radiológica. **Radiología**, v. 61, n. 1, p. 66-81, 2019.

RACHAKONDA, V.; PAN, T. H.; LE, W. D. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? **Cell Research**, v. 14, n. 5, p. 649-660, 2004.

STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK UTVÄRDERING. **Dementia – etiology and epidemiology: a systematic review**. Stockholm, 2008. Disponível em: http://www.sbu.se/upload/publikationer/content1/1/dementia_vol1.pdf.

ULUSOY, E. K. *et al.* Association of lamina cribrosa thickness and hippocampal volume in Alzheimer's disease patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 82, n. 11, p. 1-7, nov. 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1791658. PMID: 39489151.

VASENINA, E. E.; LEVIN, O. S. Sovremennye podkhody k klinicheskoi diagnostike i lecheniyu mul'tisistemnykh degeneratsii, svyazannykh s nakopleniem tau-proteina [Contemporary approaches to clinical diagnosis and treatment of tau-protein accumulation related multisystem degenerations]. **Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova**, v. 120, n. 10, p. 22-30, 2020. DOI: 10.17116/jnevro202012010222. PMID: 33205927.