

# ANÁLISE DE BIOMARCADORES DO LÍQUOR CEFALORRAQUIDIANO (LCR) ASSOCIADA À DOENÇA DE ALZHEIMER

Aimy da Silva Nascimento <sup>1</sup>

Tereza Flávia Almeida da Cunha<sup>1</sup>

Yanauan Vitória Ferreira Freitas <sup>1</sup>

Anna Carolinna Albino Santos <sup>2</sup>

## RESUMO

A doença de Alzheimer está associada a uma patologia neurodegenerativa associada a idade que como sintomas iniciais apresentam a perda progressiva da memória recente, fazendo com que o indivíduo apresente um perfil agressivo, dificuldades de cognição, de fala e causa de alucinações. O objetivo do presente trabalho foi apresentar uma revisão literária sobre a doença e seus métodos de diagnósticos, associado aos biomarcadores Tau, Nfl e  $\beta$ -amilóide, além de fazer um levantamento cronológico dos anos de 2016 a 2017 referente a sua sensibilidade e utilização. Aplicou-se uma lógica de pesquisa com bases de dados PubMed e Scielo selecionando artigos com critérios de inclusão e exclusão. Foram analisados 20 estudos clínicos, os quais demonstram as sensibilidades e utilização dos métodos em decorrer dos anos. Entretanto, há uma necessidade de pesquisas, estudos e principalmente reconhecimento para o aprimoramento dos diagnósticos precoce desta doença.

**Palavras – chave: Demência; Diagnóstico; Saúde.**

---

<sup>1</sup>Alunas do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

<sup>2</sup> Professora do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease is associated with a neurodegenerative pathology associated with age, which as initial symptoms present a progressive loss of recent memory, causing the individual to present an aggressive profile, difficulties in cognition, speech and cause of hallucinations. The aim of this study was to present a literature review on the disease and its diagnostic methods, associated with the Tau, Nfl and  $\beta$ -amyloid biomarkers, in addition to making a chronological survey from 2016 to 2017 regarding its sensitivity and use. A search logic was applied with PubMed and Scielo databases, selecting articles with inclusion and exclusion criteria. Twenty clinical studies were analyzed, which demonstrate the sensitivities and use of the methods over the years. However, there is a need for research, studies and especially recognition for the improvement of early diagnosis of this disease.

**Keywords: Dementia; Diagnosis; Health.**

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre as inúmeras enfermidades que acometem o ser humano, algumas das que trazem o maior impacto do convívio social são as neurodegenerativas, em especial a doença de Alzheimer (DA). A CID 10 G30 (Classificação Internacional de Doenças) foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo médico Alois Alzheimer, onde o mesmo estudou e relatou o caso de uma mulher de 51 anos, supostamente saudável, que apresentava distúrbio mental, perda progressiva de memória, desorientação e reduzida capacidade de cuidar de si (OLIVEIRA, 2010). A DA é definida como uma “demência progressiva, caracterizada por um declínio lento em memória, linguagem, capacidades visuo-espaciais, personalidade e cognição (CLEMENTE e PINTO, 2017).

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela existência de placas extracelulares beta-amiloides ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela proteína tau hiperfosforilada no cérebro (SHIGEMOTO et al., 2020).

Com o crescente aumento na expectativa de vida, observa-se também um aumento no número de casos, o que se configura como um potencial problema de saúde pública, uma vez que isso impacta diretamente nos gastos com tratamento e

todos os outros problemas que a DA traz consigo. Uma forma de minimizar estes efeitos é buscando diagnóstico precoce, o que permitiria um tratamento mais efetivo (a DA não possui cura, apenas tratamento).

O diagnóstico da DA ainda é clínico, mas as contestações de biomarcadores podem ser muito úteis quando associadas com os sintomas, permitindo um diagnóstico apropriado e confiável. Dentre os biomarcadores que estão disponíveis e com maior potencial para a aplicação clínica, determinados no líquido cefalorraquiano (LCR), são os peptídeos beta – amiloide (A $\beta$ 42) e da Proteína Tau, total e fosforilada. Outro aspecto relevante da patologia da doença é que as concentrações do Neurofilamento de cadeia leve (NfL) encontram-se elevadas no plasma em pacientes com a DA, demonstrando assim, uma correlação do NfL com a cognição geral e funções executivas, evidenciando o declínio cognitivo nos pacientes com o passar do tempo (MATTSSON et al., 2017). Desta forma, através da ocorrência de várias mutações nos genes que codificam as proteínas do neurofilamento, é possível verificar uma agregação e um acúmulo anormal deste e uma das consequências deste acúmulo, é a neurodegeneração (KHALIL et al., 2018; SCHULTZ et al., 2020).

O estudo dos biomarcadores por líquido na Doença de Alzheimer é fundamental para o mundo em que se vive hoje, visto que houve um crescente aumento da expectativa de vida mundial, logo, os casos de demência também se elevam. Por se tratar de uma doença degenerativa e irreversível, causadora em mais da metade dos casos de demência em idosos, podendo ocorrer em qualquer idade adulta é considerada neste momento um problema grave de saúde pública; Afinal, os idosos e pessoas que apresentam vestígios de doenças degenerativas estão presentes na maioria dos lares. É necessário um conhecimento clínico maior e mais concreto desse biomarcador para a Doença de Alzheimer e seus estágios, pois no caso da DA o uso do mesmo se torna imprescindível, uma vez que possibilita o tratamento precoce para esta doença sem cura, ainda em sua fase inicial.

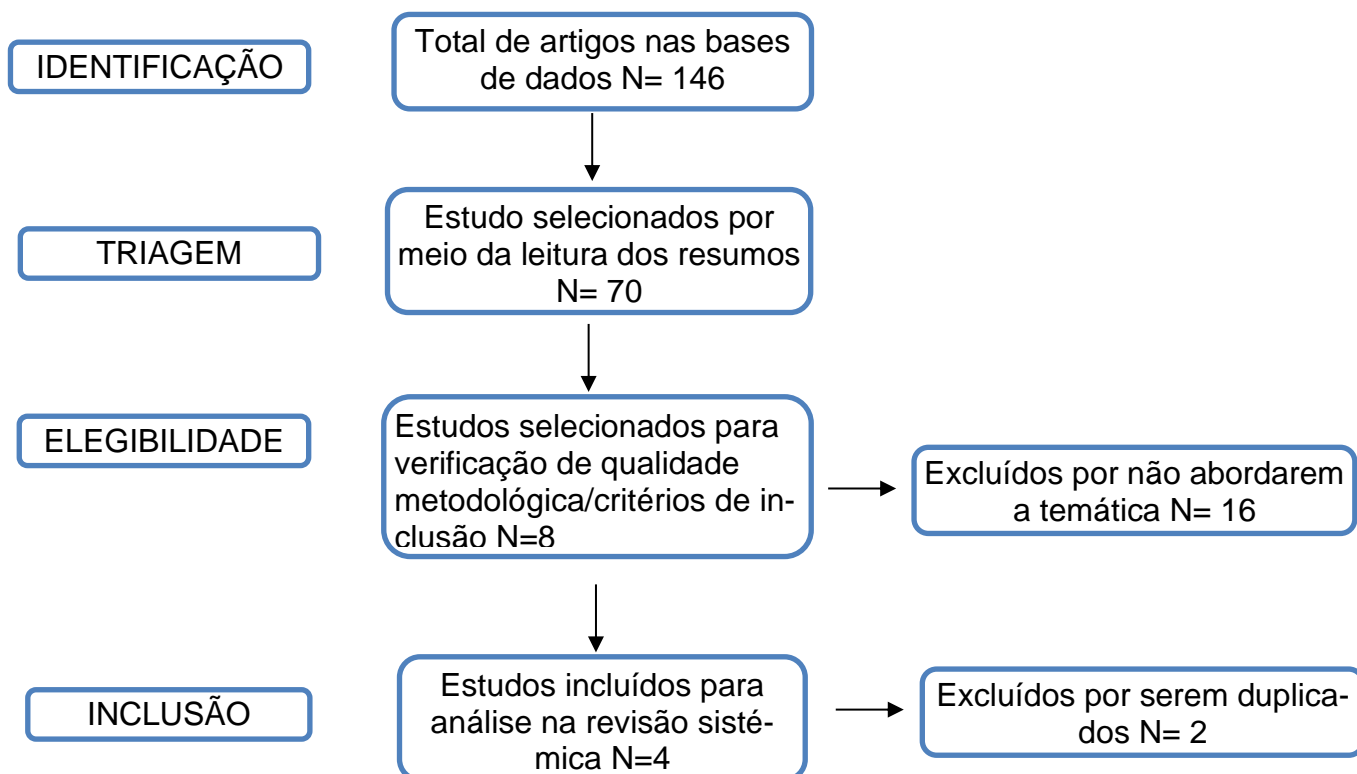
A necessidade de um diagnóstico laboratorial em complementação com o diagnóstico clínico é relevante na busca de abordagens que garante um tratamento ágil e eficaz e visando um melhor prognóstico. Neste sentido pretende-se fazer, neste trabalho, uma revisão literária sobre os principais biomarcadores do Líquor associada a DA.

## 2 METODOLOGIA

O desenvolvimento do presente trabalho é através de revisões bibliográficas básico de estudo descritivo qualitativo, sobre o diagnóstico da doença de Alzheimer. O presente trabalho apresentará informações de artigos científicos, como: Proteína  $\beta$ -amilóide; Tau fosforilada; Demência; Proteína Tau. A revisão será realizada com base de dados nos respectivos sites: SciELO e PubMed entre outros, nos anos 2010 á 2021, que possua relevancia científica de acordo com o tema.

Foram excluídos estudos de revisão, teses, monografias, capítulos de livros que não atendem os critérios estabelecidos, foram considerados os ultimos 11 anos de publicação, mas precisamente os ultimos 5 anos , pois se acredita-se que neste recorte temporal é possível contemplar avanços em produções científicas e estabelecer uma linha cronologica representativa sobre a doença de acordo com a figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma da pesquisa, das seleções de artigos da revisão sistêmica.



### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os métodos de diagnósticos da DA, utilizados atualmente, apresentam alto custo financeiro e invasividade, dificultando o diagnóstico precoce e diferencial de outras doenças neurodegenerativas/neurológicas na prática clínica (ENGELMANN GABRIELA, 2021). O LCR é a principal matriz biológica para dosagem de biomarcadores da doença de Alzheimer, pois está em contato direto com o espaço extracelular do cérebro e é um excelente marcador de fisiopatologias cerebrais. A análise dos dados, foi constituída por artigos científicos, selecionados através dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1.** Artigos científicos, selecionados nas bases de dados Pubmed e Science Direct, sobre biomarcadores na DA.

Nome do artigo	Autor (ano)	Biomarcadores	Principais resultados
Plasma $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease.	Janelidz e et. Al 2016.	A $\beta$	Níveis de A $\beta$ no plasma são correlacionadas com os níveis de A $\beta$ no LCR. Principalmente nos principais estágios de demência, os níveis de A $\beta$ 40 e 42 estão reduzidos em pacientes com DA.
Blood amyloid- $\beta$ oligomerization associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease.	Youn et. Al., 2019.	A $\beta$	A oligomerização de A $\beta$ no sangue pode causar um possível padrão de DA no cérebro. Atrofia cerebral em localizações específicas podem ser correlacionadas com o MDS-O A $\beta$ no plasma.
Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease.	Karika alri et al., 2019	Tau, p-Tau 181	Plasma p-Tau 181 pode diferenciar Alzheimer e demência Frontotemporal.

Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau 217 for Alzheimer disease vs Other Neurodegenerative Disorders	Palmqvist et al., 2020.	Tau, p-Tau 217	p-Tau distinguiu DA com demência de outra doença neurodegenerativa.
Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in Early Alzheimer's disease	Andersson et al., 2020	NfL	Mudanças significativas do NfL no plasma foram encontradas apenas em pacientes com demência DA.
Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease.	Lewezuk et al., 2018.	NfL	Predisposição para concentrações maiores de NfL em pacientes em estágio inicial de demência. A concentração elevada de NfL plasmático na DA precisa considerar a sua inespecificidade
Pathway Analysis for Plasma $\beta$ -amyloid, Tau and Neurofilament Light (ATN) in World Trade Center Responders at Midlife.	De Wolf et al., 2020.	A $\beta$ , Tau, NfL	Níveis plasmáticos A $\beta$ -42 diminuíram ao longo do tempo nos sujeitos com demência de DA, podendo ser então um biomarcador inicial da DA.

Plasma tau, neurofilamento light chain and amyloid- $\beta$ levels and risk of dementia, a population-based cohort study.	Kritikos et al. 2020.	A $\beta$ , tau e NfL	Mulheres podem ter maior risco de níveis elevados da taupatia, Amiloides de diferentes tipos podem exercer papéis distintos na progressão da DA.
Sistema de depuração no cérebro- implicações para a doença de Alzheimer.	Jenna M Tarasoff-Conway et al. 2016.	A $\beta$	Uma compreensão da depuração de A $\beta$ pode fornecer estratégias para reduzir os depósitos de A $\beta$ em excesso e atrasar, ou mesmo prevenir, o início da doença.
Neue Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Liquor und Blut	Jonathan Vogelgsang e Jens Wiltfang 2020.	A $\beta$ , Tau, p-tau.	A determinação da proporção de peptídeos de beta amiloide 42 para beta amiloide 40 é superior à interpretação de beta amiloide 42 sozinho e deve ser implementada na investigação clínica;
A proporção A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 do LCR antemortem prediz a patologia da doença de Alzheimer melhor do que A $\beta$ 42 em demências rapidamente progressivas.	Baiardi et al. 2018.	A $\beta$	A razão CSF A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 é o melhor biomarcador da fisiopatologia da AD e rastreador não invasivo para a carga da patologia A $\beta$ e sua introdução nos critérios de diagnóstico de pesquisa para AD.
A adição da razão A $\beta$ 42 / 40 ao perfil de biomarcador do	Bandeiras et.at 2018.	A $\beta$	Confirmaram que a utilidade da razão A $\beta$ 42 / 40 do LCR na interpretação dos perfis dos

líquido cefalorraquidiano aumenta o valor preditivo para demência da doença de Alzheimer subjacente em comprometimento cognitivo leve.			biomarcadores do LCR em pacientes com MCI, aumentando a proporção de perfis conclusivos e melhorando seu valor preditivo para AD subjacente.
Comparação entre amilóide-PET e biomarcadores amilóide- $\beta$ do LCR em uma coorte clínica com déficits de memória	Bouter et. At. 2019.	A $\beta$	Indica que os biomarcadores Amyloid-PET e CSF podem não refletir informações clínicas idênticas e uma combinação de ambos parece ser a maneira mais precisa de caracterizar declínio cognitivo clinicamente obscuro.
Identificação e quantificação de peptídeos relacionados ao beta amilóide em plasma humano usando espectrometria de massa de tempo de voo de dessorção / ionização a laser assistida por matriz	Kaneko et at. 2018.	A $\beta$	O método deve aumentar a compreensão do processamento e eliminação de APP na progressão da DA.
Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration	Lewezuk et at. 2018.	NfL.	O estudo confirma concentrações aumentadas de NfL plasmático em pacientes com doença de

in Alzheimer's disease			Alzheimer em comparação com controles não-demidos.
Cerebrospinal Fluid A $\beta$ <sub>42/40</sub> Corresponds Better than A $\beta$ <sub>42</sub> to Amyloid PET in Alzheimer's Disease	Lewczuk et al. 2019.	A $\beta$	O líquido cefalorraquidiano A $\beta$ <sub>42/40</sub> corresponde melhor do que A $\beta$ <sub>42</sub> a PET amilóide na doença de Alzheimer.
Associação entre luz de neurofilamento de plasma longitudinal e neurodegeneração em pacientes com doença de Alzheimer	Mattsson et.at. 2019.	NfL	Os resultados sugerem que a luz do neurofilamento do plasma pode ser usada como um biomarcador não invasivo para rastrear a neurodegeneração em pacientes com doença de Alzheimer.
Biomarcadores baseados na estrutura A $\beta$ e tau para uma estratégia de recrutamento em duas etapas baseada no sangue e no LCR para identificar pacientes com demência devido à doença de Alzheimer	Nabers et al. 2019.	A $\beta$ e Tau.	o uso combinado dos biomarcadores de CSF baseados na estrutura A $\beta$ e tau excluiu casos falso-positivos, o que oferece uma especificidade geral de 97%.

Reprodutibilidade de medições de biomarcador do líquido cefalorraquidiano da doença de Alzheimer em condições de rotina clínica	Vogelgsang et al. 2018.	A $\beta$ , P-Tau e t-Tau.	A inclusão de A $\beta$ como biomarcador do LCR no procedimento diagnóstico.
Proteína da cadeia leve do neurofilamento na demência neurodegenerativa : uma revisão sistemática e meta-análise de rede	Zhao et al. 2020.	NfL	NfL é um biomarcador importante que pode ajudar os neurologistas clínicos a fazer diagnósticos precoces de doenças neurodegenerativas, para que os pacientes possam receber tratamento imediato.

Atualmente, os biomarcadores mais utilizados no diagnóstico da DA são Tau Total (Tau), as isoformas de Tau fosforilada (P-Tau181 e P-Tau231) e peptídeo amilóide  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ). Pacientes diagnosticados com DA apresentam quantidade diminuída de A $\beta$  e aumento significativo de Tau. O que fica bem estabelecido é a relação A $\beta$ /Tau para o diagnóstico de DA, sendo que o biomarcador P-Tau é o mais específico e possui maior sensibilidade para DA (ANCHIETA,2020).

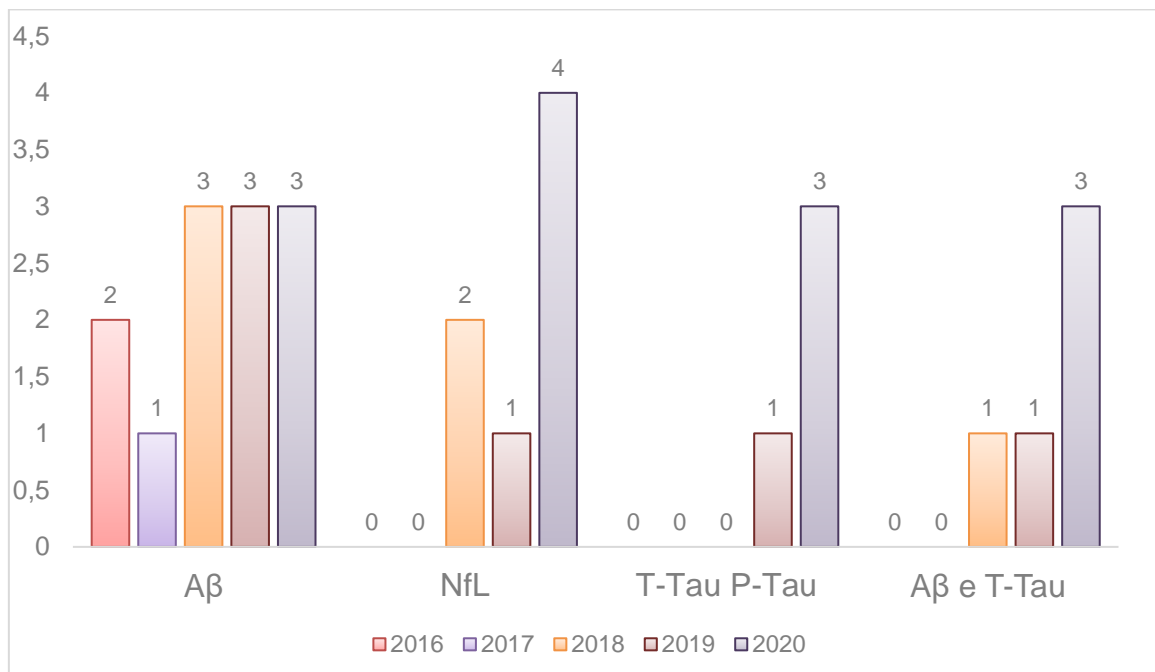
Os níveis de A $\beta$  plasmático pode ser um biomarcador promissor para detectar estágios de demência e para a progressão desses estágios na DA, possuindo potencial para diferenciar a patologia de possível doença vascular. O que consiste em uma lacuna a ser preenchida por pesquisas futuras na detecção da DA, sob a ótica de novas perspectivas de conhecimento a respeito do biomarcador A $\beta$ , assim como a sua oligomerização na progressão da patologia da doença ( YOUN et al., 2019).

Constataram então que, as concentrações de NfL no LCR foram significativamente elevadas em indivíduos cognitivamente intactos com patologia A $\beta$ ,

enquanto as alterações no plasma foram observadas em pacientes com comprometimento cognitivo leve. A concentração de NfL no LCR destes indivíduos cognitivamente intactos, foram associadas ao acúmulo de A $\beta$  no cérebro, mais difundido do que no NfL plasmático, sendo a concentração de NfL apenas no LCR associada à microestrutura da substância branca comprometida nos indivíduos cognitivamente intactos. Os autores sugerem então, que NfL no LCR constitui um biomarcador mais confiável de processo patológico neuroaxonal do que NfL no sangue na DA esporádica pré-clínica (ANDERSSON et al., 2020).

Dos artigos selecionados nesta pesquisa nos anos de 2016 a 2020, nota-se que houve atribuição de especificidade e sensibilidade dos biomarcadores utilizados. Sendo que, 10% foram publicados no ano de 2016, 10% no ano de 2017, 32% no ano de 2018, 32% no ano de 2019 e 16% no ano de 2020 de acordo com a Figura 2.

Figura 2. Representação de especificidade, sensibilidade e utilização dos biomarcadores nos respectivos anos.



Os estudos representaram que o biomarcador A $\beta$  foi utilizado com maior frequência nos últimos 3 anos devido a sua especificidade. Contudo, o NfL em 2020 se disparou referente aos anos anteriores e posteriores, tendo um avanço significativo aos demais

biomarcadores. O T-tau e o P-tau foram utilizadas com mais frequência em dupla, somente depois do ano de 2019, tendo um aumento da sua especificidade no último ano. O A $\beta$  em dupla com o T-tau veio a ser mais utilizados nos últimos 3 anos, dando uma relevância em 2020.

De acordo com os estudos, os níveis dos biomarcadores no LCR, demonstrou que houve um aumento estável de NfL nos participantes que desenvolveram demência da DA. Os resultados sugerem que os níveis NfL começam a aumentar 10 anos antes do diagnóstico de DA e que A $\beta$  é um possível marcador do início da incubação da DA, e que níveis de NfL aumentados estão também ligados ao risco de demências vasculares e outras doenças neurodegenerativas (WOLF et al., 2020).

#### **4 CONCLUSÃO**

De acordo com os estudos apresentados, até o momento não existe biomarcadores para a DA altamente específico para a descoberta da doença. Mesmo havendo diversas descobertas importantes sobre o assunto tenham sido apresentados, as variâncias e inespecificidades e dúvidas ainda são muitas.

Os resultados observados mostra que os biomarcadores de LCR apresentam um grande potencial diagnóstico para a DA, embora esses biomarcadores sejam altamente úteis, eles ainda apresentam limitações. Portanto o estudo apresentado, A $\beta$  e NfL demonstram ser promissores biomarcadores da DA e que possivelmente podem apresentar a progressão da doença, enquanto A $\beta$  e Tau ainda deixam lacunas sobre a sua assertividade para detecção inicial da patologia citada. Vale ressaltar que ainda há possibilidades futuras de novos biomarcadores, já que somente três marcadores demonstra limitações de estudos e pesquisas deixando uma lacuna a ser preenchida.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANDERSSON, Emelie et al. Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, v. 95, p. 143-153, 2020.

ALBERT, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M., Soldan, A., ... Wang M. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain Journal*, 141(3),877-887. Disponível em <https://academic.oup.com/brain/article/141/3/877/4818093>

ARAKI, W., Hattori, K., Kanemaru, K., Yokoi, Y., Omachi, Y., Takano, H., ... Mizusawa, H. (2017). Re-evaluation of soluble APP- $\alpha$  and APP- $\beta$  in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomarker research*, 5(28). Disponível em [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610422/pdf/40364\\_2017\\_Article\\_108.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610422/pdf/40364_2017_Article_108.pdf)

BEJANIN, Alexandre et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, v. 140, n. 12, p. 3286-3300, 2017.

BRUNI, Amalia C.; BERNARDI, Livia; GABELLI, Carlo. From beta amyloid to altered proteostasis in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, p. 101126, 2020.

CLEMENTE, C. E. T.; PINTO, R. A. S. R. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**. v. 21, n.1, p.33-50. 2017.

KHALIL, Michael et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 10, p. 577-589, 2018.

LEWEZUK, et al. **Luz do neurofilamento do plasma como um biomarcador potencial de neurodegeneração na doença de Alzheimer**. 28 de julho de 2018.

LEWEZUK, et al. **Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42/40 Corresponds Better than A $\beta$ 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease**. 16 de novembro de 2019.

SCHULTZ, Stephanie A. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with white matter integrity in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, v. 142, p. 104960, 2020.

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, 2017.

PALMQVIST, Sebastian et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *Jama*, v. 324, n. 8, p. 772-781, 2020. PHILIP, Scheltens et al. Van der Flier Wiesje Maria. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 388, n. 10043, p. 505-517, 2016.

PALMQVIST, et al. **Precisão discriminativa do plasma Phospho-tau217 para a doença de Alzheimer vs outras doenças neurodegenerativas.** 28 de julho de 2020.

OLIVEIRA, AntoniaRozeli Roberto de. O envelhecimento, a doença de Alzheimer e as contribuições do Programa de Enriquecimento Instrumental (PEI). *Cuad. neuropsicol.* 2010, v.4, n.1, p.31 - 41. Disponível em: <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-). Acesso em: 04 de abril de 2021.

SHIGEMOTO, Yoko et al. Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and early Alzheimer's disease patients. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 61, n. supplement 1, p. 604-604, 2020.

JANELIDZE, et al. **Plasma  $\beta$ -amilóide na doença de Alzheimer e doença vascular. Relatórios Científicos,** 2016.

JENNA Conway, et al. **Sistemas de depuração no cérebro - implicações para a doença de Alzheimer.** *Nat Rev Neurol*, nrneurol.2015.119. Epub 2015, 21 de julho.

WORLD Health Organization. (2018). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO. Disponível em <https://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>

