

CAPÍTULO 15

BIOMARCADORES SANGUÍNEOS APLICADOS AO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Eduarda Mirelle de Morais Gomes
Adrielle Antonia da Silva
Beatriz Santiago Guerra

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, tendo em sua sintomatologia a perda de memória e déficit cognitivo em várias áreas decorrentes da perda expressiva de neurônios. O diagnóstico é basicamente clínico, consistindo nas alterações comportamentais, cognitivas e funcionais em associação a eliminação de outras possíveis patologias através de exames laboratoriais complementares. Na fisiopatologia da DA as principais proteínas relacionadas são a β -amilóide ($A\beta$) e Tau, a DA não tem cura e as opções terapêuticas visam estabilizar a doença. **Objetivo:** Descrever a viabilidade e possíveis benefícios dos marcadores sanguíneos proteínas β -amilóide e tau como ferramenta de diagnóstico precoce da DA, bem como seu provável reflexo no prognóstico do paciente acometido. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, no qual foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados: SCIELO, PubMed e Science Direct, utilizando os seguintes descritores: Doença de Alzheimer, biomarcadores sanguíneos, beta amilóide, proteína tau e diagnóstico precoce, em artigos publicados de 2012 a 2022, nos idiomas inglês e português. **Resultados e discussão:** Foi evidenciado que a combinação dos biomarcadores das proteínas tau fosforilada (p-tau181) e (p-tau217) previram a demência da DA em 6 anos em indivíduos sem comprometimento cognitivo. A p-tau181, p-tau217 e $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ foram associadas a pacientes com comprometimento cognitivo leve, na fase pré-clínica e prodromática, a $A\beta$ cerebral foi detectada com precisão através da combinação de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ e p-tau217. A p-tau231 identificou os estágios iniciais da DA igualmente como a p-tau181, e está presente no comprometimento cognitivo leve. A β -amilóide nas razões $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ detectou a DA com precisão em indivíduos cognitivamente intactos, possibilitaram prever o status $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ em todo o continuum clínico e previram a $A\beta$ cerebral, discriminando a $A\beta$ positivos de $A\beta$ negativos. Porém, seus resultados variam amplamente, e os níveis de $A\beta$ são instáveis para uso clínico. As proteínas tau fosforiladas (p-tau181, p-tau217 e p-tau231) se demonstraram promissores biomarcadores preditivos e diagnóstico, com alta capacidade discriminativa de DA e não-DA e monitoramento em todo o processo da DA. Podendo estes, serem utilizados como, por exemplo, exame de triagem no diagnóstico precoce e acompanhamento terapêutico. **Conclusão:** Os biomarcadores plasmáticos $A\beta$ e tau demonstram viabilidade, sensibilidade e especificidade para utilização clínica. Porém, há algumas limitações, sendo indicado estudos mais aprofundados para que haja uma padronização dos métodos pré-analíticos e analíticos para sua aplicabilidade clínica.

PALAVRAS-CHAVES: Doença de Alzheimer. Biomarcadores sanguíneos. Beta amilóide. Proteína tau. Diagnóstico precoce.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) nomeada em 1906 por Alois Alzheimer é descrita como uma patologia neurodegenerativa progressiva frequente, tendo em sua sintomatologia a perda de memória e déficit cognitivo em várias áreas decorrente da perda expressiva de neurônios nas regiões subcorticais e corticais, estruturas envolvidas em atividades complexas como memória e emoções (SILVA *et al.*, 2020).

Segundo estimativas Alzheimer's Disease International (2019) cerca de 1,2 milhões de pessoas vivem com alguma forma de demência no Brasil, e 100 mil novos casos surgem a cada

ano. Em todo o mundo, o número pode chegar a 50 milhões de pessoas, com tendência de crescimento nos próximos anos devido ao aumento da expectativa de vida e consequente envelhecimento da população. Nessa perspectiva a doença caracteriza uma crise global de saúde que deve ser enfrentada.

Na fisiopatologia da DA às principais proteínas relacionadas são a β -amilóide ($A\beta$), que ao atingir níveis anormais no cérebro resulta na formação de placas senis, responsáveis pela interrupção funcional celular quando ocorre o acúmulo entre os neurônios. A outra é chamada proteína Tau, que ao alcançar níveis irregulares desenvolve emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios devido a alterações químicas estruturais, ocasionando o bloqueio do sistema onde ocorre a transportação dessas células (SCHILLING *et al.*, 2016).

O diagnóstico tardio ainda é um dos principais fatores negativos relacionados ao prognóstico do paciente com DA, no qual estudos sobre a varredura PET (tomografia por emissão de pósitrons) e a análise do LCR (líquido cefalorraquidiano) revelaram que as alterações patológicas no indivíduo acometido pela doença são iniciadas 20 anos antes do aparecimento dos sintomas. Assim, na maioria dos casos quando detectada, a doença demonstra um comprometimento avançado, limitando o seu tratamento, visto que é irreversível (MANTZAVINOS; ALEXIOU, 2017).

O diagnóstico da DA ainda é basicamente clínico, consistindo nas alterações comportamentais, cognitivas e funcionais, analisadas por baterias cognitivas e exame neurológico e exame de imagem. Em associação a eliminação de outras possíveis causas de demência através de exames laboratoriais complementares (avaliação da função hepática, renal e tireoidiana, glicose, avaliação eletrolítica e hematológica, níveis de vitaminas e marcadores inflamatórios e infecciosos). Os biomarcadores mais exatos são a neuroimagem funcional e estrutural, ressonância magnética e a dosagem de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) (PARMERA; NITRINI, 2015).

A doença de Alzheimer não tem cura e atualmente as opções terapêuticas são limitadas, inconstantes e com efeitos colaterais diversos. Há uma necessidade de terapias alternativas que proporcionem qualidade de vida ao paciente. Os fitocannabinóides delta9-tetrahydrocannabinol e canabidiol vêm ganhando destaque como uma possível opção terapêutica, pois são anti-inflamatórios, neuroprotetores e antioxidantes, com indicativos de efeitos terapêuticos no acúmulo de $A\beta$ e hiperfosforilação de tau (COLES; STEINER-LIM; KARL, 2022).

Os biomarcadores ou marcadores biológicos são indicadores que podem ser avaliados experimentalmente determinando se há alterações patológicas ou não em determinado organismo. Na DA, ao longo dos anos há avanços nos biomarcadores nas proteínas β -amilóide ($A\beta$) e Tau, dentre eles com alta precisão são a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e o líquido cefalorraquidiano (LCR). Porém, são análises invasivas e que possuem um custo elevado, o que acaba limitando sua utilização (HAMPEL *et al.*, 2018).

A identificação de biomarcadores fidedignos e técnicas ultrasensíveis são concludentes para a detecção precoce de distúrbios neurodegenerativos. É possível o monitoramento da atividade cerebral através da detecção de moléculas biológicas mesmo que em níveis mais baixos. Esse recurso possibilita através de imunoenaios a determinação através de biomarcadores sanguíneos, que são menos invasivos, mais acessíveis e que podem auxiliar no diagnóstico precoce e um melhor prognóstico (KUMAR; HASSAN, 2021). As proteínas $A\beta$ e tau fosforilada (P-tau) indicam a presença e o curso da doença, visto que essas proteínas começam a ser liberadas na corrente sanguínea dos pacientes desde o início e poderão ser medidos de forma confiável no sangue (THIJSEN *et al.*, 2021).

Portanto, esse trabalho objetiva descrever a viabilidade e possíveis benefícios dos biomarcadores sanguíneos $A\beta$ e tau como ferramentas de diagnóstico precoce da DA, bem como seu provável reflexo no prognóstico do paciente.

2. METODOLOGIA

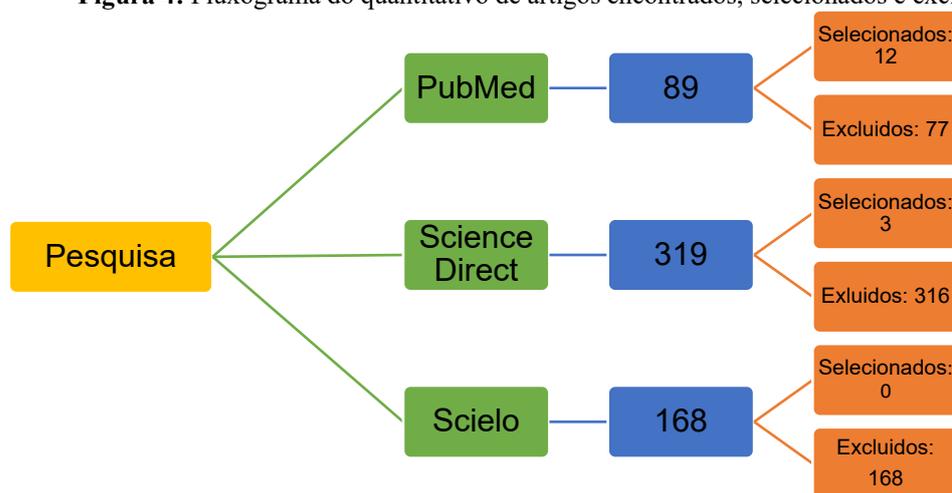
O presente estudo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura científica que buscou descrever o potencial uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. A primeira etapa deste processo foi realizar buscas nos seguintes bancos de dados: SCIELO, PubMed e Science Direct, utilizando os seguintes descritores: Doença de Alzheimer, biomarcadores sanguíneos, beta amilóide, proteína tau e diagnóstico precoce.

Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos foram selecionadas produções que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa que abordassem a utilização das proteínas β -amilóide ($A\beta$) e Tau como biomarcadores sanguíneos da DA em qualquer fase da doença, publicados de 2012 a 2022 nos idiomas inglês e português. Foram excluídos artigos de pesquisa que não atendessem de qualquer forma a temática central proposta, como também os que não fossem específicos quanto à metodologia utilizada na pesquisa, desde o desenvolvimento dos biomarcadores até a análise dos dados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Aplicando o procedimento de busca estabelecido, foram encontrados 168 artigos na base de dados Scielo, Science Direct 319, e no PubMed 89, totalizando 576 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, previamente estabelecidos, foram excluídos 561 artigos e selecionados 15 artigos para análise e posterior discussão.

Figura 4: Fluxograma do quantitativo de artigos encontrados, selecionados e excluídos.



Fonte: Autoria própria (2022).

Quadro 1: Resumo dos dados relevantes dos artigos selecionados de acordo com os critérios adotados na revisão.

Autor/Ano	Título do artigo	Tamanho da amostra	Marcador	RESULTADOS
1. ASHTON <i>et al.</i> (2021.)	Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology	588 participantes	P-Tau231	Concluiu-se que o plasma p-tau231 detectou com precisão a DA, como também, discriminou a DA de pacientes com outros distúrbios neurodegenerativos, comprometimento cognitivo leve (MCI) e indivíduos cognitivamente intactos (CU), e se mostrou superior quando comparado a p-tau181 e p-tau217.
2. BAYOUMY <i>et al.</i> (2021.)	Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms P-tau181, P-tau217, and P-tau231	80 pacientes	P-tau181, p-tau217 e p-tau231	Em conclusão, demonstrou-se precisão no desempenho analítico de todos os ensaios e capacidade discriminativa clínica exata em pacientes com DA vs controle, com exceção da versão do ensaio p-tau231. Demonstraram alta precisão diagnóstica da DA.
3. BRICKMAN <i>et al.</i> (2021.)	Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study	413 participantes	β -amilóide (A β), t-tau, p-tau181 e p-tau217.	A p-tau217 plasmática foi associada ao diagnóstico <i>post-mortem</i> da patologia da DA e A β cerebral na PET e o biomarcador mais preciso na identificação clínica na DA. A relação A β 42/A β 40 reduzida e o aumento de p-tau217 se associaram a DA.
4. JANELIDZE <i>et al.</i> (2020.)	Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia	589 indivíduos	P-Tau181	Observou-se que o plasma p-tau181 foi aumentado em DA pré-clínica e gradativamente nos estágios MCI e demência. Se destacou na previsão de positividade Tau-PET, e sua alta concentração foi correlacionada a futuro desenvolvimento de DA em CU e MCI.

5. JANELIDZE <i>et al.</i> (2022.)	Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau	895 participantes	β -amilóide (A β 42/A β 40) e p-tau217	O resultado do estudo demonstrou que na fase pré-clínica e prodrômica a A β cerebral na DA foi detectada com precisão através da combinação de A β 42/A β 40 e p-tau217. A p-tau217 sozinha foi superior a A β 42/A β 40 e exibiu alto valor preditivo para a patologia A β em pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI), mas não nos indivíduos cognitivamente intactos (CU).
6. KARIKARI <i>et al.</i> (2020.)	Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts	1.131 indivíduos	P-Tau181	Concluiu-se que p-tau181 sanguínea possui alta precisão diagnóstica, capacidade de diferenciar a DA de outras doenças neurodegenerativas e identificar a doença de Alzheimer em todo o progresso clínico. A P-tau181 sanguínea poderia ser usado com eficiência e precisão como um teste simples, acessível e escalável para triagem e diagnóstico da doença de Alzheimer.
7. LANTERO RODRIGUEZ, <i>et al.</i> (2020.)	Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline	115 participantes	P-tau181	Foi evidenciado que a p-tau181 é específica para a doença de Alzheimer e é medida confiavelmente no plasma, oferecendo precisão diagnóstica e diferenciação de DA e demência não-DA, e discrimina indivíduos CU positivos para A β daqueles que são A β -negativos. O plasma p-tau181 é um biomarcador preditivo para a patologia da DA.
8. MIELKE <i>et al.</i> (2018.)	Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau-PET and amyloid-PET	269 participantes	Tau total e p-tau181	Concluiu-se que a p-tau181 e a tau total foram elevadas de acordo com a gravidade clínica da DA. O plasma p-tau181 apresentou uma ligação forte com A β -PET cerebral, e demonstrou alta sensibilidade e especificidade para prever níveis aumentados de A β cerebral em todo o continuum clínico da DA. A tau total foi relacionada à espessura cortical.
9. PALMQVIST <i>et al.</i> (2019.)	Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status	842 participantes	β -amilóide (A β)	Tratou de examinar a precisão do plasma (A β) e tau. Concluiu-se que plasma A β 42 e A β 40 predizem o status de A β em todos os estágios da Doença de Alzheimer com precisão.
10. PALMQVIST <i>et al.</i> (2022.)	An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease	920 participantes	β -amilóide (A β 42/A β 40), p-tau181 e p-tau217	Obteve-se o resultado de que a combinação de A β 42/A β 40 discriminou com precisão os indivíduos A β -positivos versus A β -negativos. A combinação dos biomarcadores p-tau181 e p-tau217 previram a demência da DA em 6 anos em indivíduos sem comprometimento cognitivo (CU) e p-tau181, p-tau217 e A β 42/A β 40 em pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI).
11. PARK <i>et al.</i> (2017.)	Chemically treated plasma A β is a potential blood-based biomarker for screening cerebral amyloid deposition	353 participantes	β -amilóide (A β 42 e A β 40)	Abordou-se uma mistura de inibidores de protease e inibidores de fosfatase e foram detectados A β 42 e A β 40 no plasma de maneira estável usando a tecnologia xMAP. Tendo em seu resultado a junção de inibidores de protease e inibidores de fosfatase no β -amilóide (MPP- A β) como um dos potenciais biomarcadores sanguíneos preditivos para deposição de A β cerebral.
12. SIMRÉN <i>et al.</i> (2021.)	The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease	309 participantes	β -amilóide (A β 42/A β 40), (T-tau) e (p-Tau181)	Destacou-se a utilidade diagnóstica e prognóstica superior do plasma p-tau181, no qual foi detectado a DA nos estágios de MCL (comprometimento cognitivo leve) e demência, sendo também associado ao declínio cognitivo, superando significativamente todos os outros biomarcadores na diferenciação da demência da DA.

13. SHAHPASA ND- KRONER <i>et al.</i> (2018.)	A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease	40 participantes	β -Amilóide (A β 38, A β 40 e A β 42)	Foram avaliadas as relações com o diagnóstico clínico e carga β -amilóide cerebral. Os resultados obtidos indicam que o plasma sanguíneo nas combinações A β 42/A β 40 desempenhou precisão no diagnóstico de amiloide cerebral.
14. THIJSEN <i>et al.</i> (2021.)	Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study	593 participantes	P-tau217 e P-181	Os dados resultantes sugerem que tanto a p-ta217 quanto p-tau181 estavam aumentadas em pacientes com DA comparado aos pacientes controle não comprometidos. No entanto o p-tau 217 se provou ser superior na diferenciação de DA de outras síndromes neurodegenerativas e foi um indicador preciso da positividade de A β -PET e obteve uma associação próxima com a Tau-PET no córtex cerebral quando comparada a p-tau181.
15. UDEH- MOMOH <i>et al.</i> (2022.)	Blood Derived Amyloid Biomarkers for Alzheimer's Disease Prevention	115 participantes	β -Amilóide (A β 42/A β 40)	Como resultado, o plasma A β 42/A β 40 poderá ser utilizado com excelência como forma de triagem dos pacientes, pois ele se demonstrou promissor na detecção de positividade A β -PET em indivíduos cognitivamente intactos.

Fonte: Autoria própria (2022).

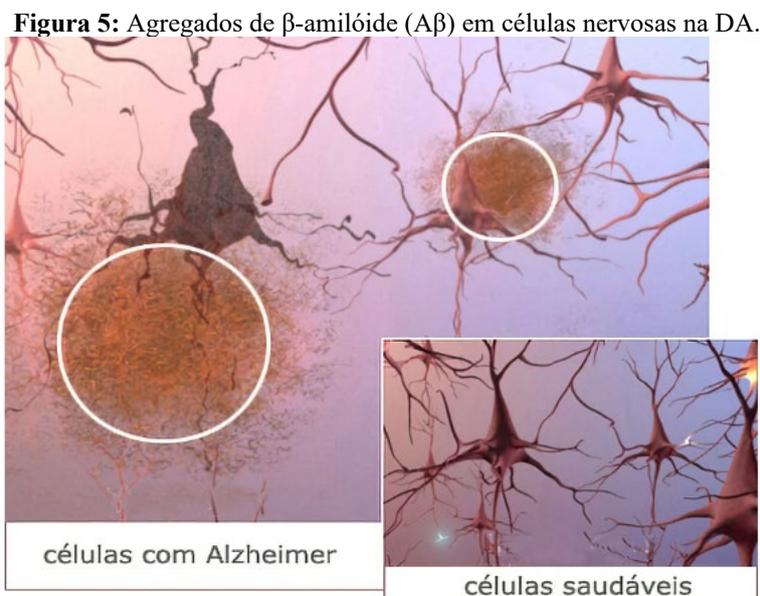
Segundo Mantzavinos e Alexiou (2017), os danos na doença de Alzheimer (DA) são irreversíveis, e seu diagnóstico é basicamente clínico a partir dos primeiros sintomas. Entretanto, no decorrer do estudo foi observado que as primeiras lesões se iniciam pelo menos duas décadas antes do surgimento dos sintomas. É de caráter urgente a padronização de um diagnóstico de alta especificidade e que possa ser utilizado em larga escala clínica, visando o diagnóstico precoce e um melhor prognóstico, proporcionando qualidade de vida ao paciente.

De acordo com Mengel *et al.* (2020) há uma necessidade urgente de testes sensíveis e acessíveis disponíveis para triagem da doença através de, por exemplo, biomarcadores sanguíneos visando identificar indivíduos pré-sintomáticos fadados a desenvolver a DA.

De acordo com Udeh-Momoh *et al.* (2022), a população-alvo são os indivíduos cognitivamente intactos (CU) em risco de desenvolver a DA, visando a prevenção através do diagnóstico precoce. A hipótese dos biomarcadores sanguíneos surgiu há duas décadas e eram utilizados, por exemplo, o ensaio ELISA tradicional pouco sensível e específico, e os resultados obtidos era desencorajadores e não havia estudos para comparação. Conforme a tecnologia avança, foram criados meios para análise desses biomarcadores visando a padronização universal e sua implementação. Os resultados obtidos confirmam alto desempenho dos imunoenaios ultrasensíveis, imunoprecipitação e espectrometria de massa (MS) para medição de A β 42/A β 40 plasmático. Conclui-se que a A β 42/A β 40 tem alto poder preditivo para

patologia A β , porém, observou-se que as concentrações variam amplamente de acordo com a metodologia utilizada.

De acordo com Ashton *et al.* (2021) as principais marcas da DA são o acúmulo anormal de peptídeos agregados de β -amilóide (A β), como evidenciado na figura 2, as A β surgem de uma proteína maior, a proteína precursora de amiloide, achada na membrana gordurosa que envolve as células nervosas, sendo extremamente tóxica aos neurônios. E a proteína tau incomumente fosforilada (p-tau) como placas extracelulares e emaranhados neurofibrilares intraneuronais. A caracterização da DA *in vivo* se tornou possível pela visualização dos agregados A β e tau através da tomografia por emissão de pósitrons (PET). As alterações representativas do biomarcador no líquido cefalorraquidiano (LCR) são o aumento da proteína tau total (t-tau) e tau fosforilada (p-tau) e a diminuição da A β 42 ou A β 42/40. No entanto, os meios são extremamente invasivos, alto custo e inacessíveis.



Fonte: Adaptado de Alzheimer's Association (2022).

Segundo Lantero Rodriguez *et al.* (2020) a relevância dos marcadores biológicos foi destacada no recente Quadro de Pesquisa da Associação Nacional de Envelhecimento e Alzheimer (NIA-AA), onde a DA é estabelecida como uma construção biológica, confirmada por exame *post-mortem* ou *in vivo* através dos biomarcadores, deixando de ser uma síndrome clínica. Assim, o termo Doença de Alzheimer é utilizado usualmente quando houver evidências de biomarcadores da patologia A β e/ou tau. Atualmente são eles, biomarcadores de neuroimagem através da PET e os fluidos do LCR, no entanto, nos últimos anos inúmeros e esperançosos estudos analisam o potencial uso dos biomarcadores baseados no plasma.

Conforme Palmqvist *et al.* (2019) os biomarcadores no plasma A β 42 e A β 40 medidos usando imunoenaios predizem o status de A β em todos os estágios da DA com precisão, corroborando com o diagnóstico precoce na ateno primária, monitoramento e encaminhamentos para clínicas especializadas e pré-triagem de pacientes com positividade de A β em ensaios clínicos da Doença de Alzheimer.

De acordo com Shahpasand-Kroner *et al.* (2018) os biomarcadores baseados em A β 42/A β 40 são precisos e promissores. Entretanto, são limitados pela dificuldade nas concentraes muito baixas de A β e pela presença de componentes da matriz como os altos níveis de proteínas sanguíneas particulares e outros compostos que podem interferir nas medies e na quantificao da β -amilóide.

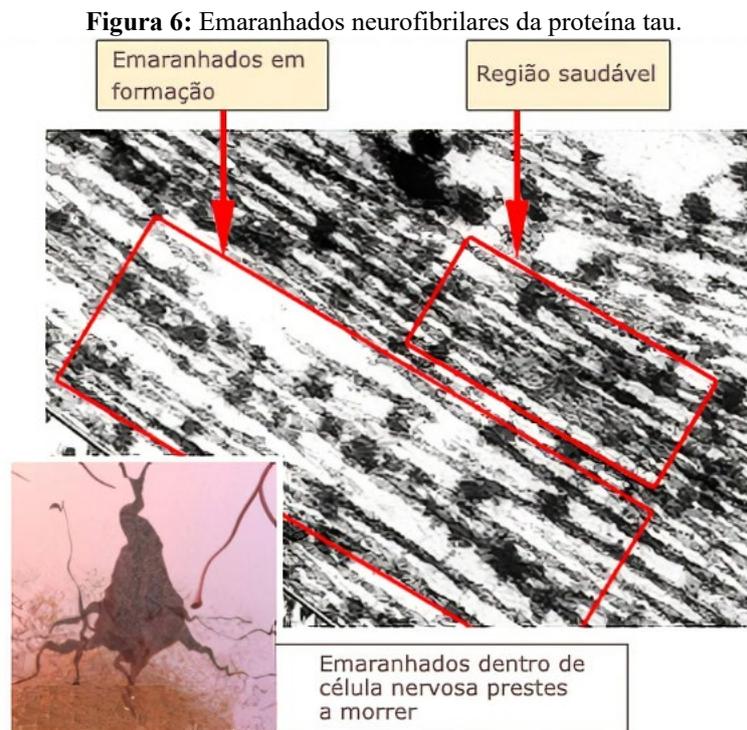
Segundo Park *et al.* (2017) a principal limitao se dá devido  instabilidade nos níveis de A β plasmático e as medies imprecisas, como também a presença de outras proteínas plasmáticas e as proteases (enzima que decompõe proteínas em proteínas menores). Entretanto, os níveis plasmáticos de A β revelaram a deposio de amiloide cerebral de maneira eficaz quando quantificados utilizando preparaes especiais com uma combinao de inibidores de protease e inibidores de fosfatase. Concluindo-se que MPP-A β pode ser um dos potenciais biomarcadores sanguíneos para a previsão da DA.

Conforme Palmqvist *et al.* (2019) relataram que a A β 42 ou A β 42/40 apresentaram precisão na deteco de A β cerebral, mas a variao A β 42/40 entre os indivíduos A β positivo e negativo  consideravelmente diminuída no plasma do que no LCR. Logo, a A β plasmática não demonstra a especificidade fundamental para identificar rotineiramente a DA. Porém, de acordo com Shahpasand-Kroner *et al.* (2018) seus achados em concordância com outros relatos confirmam que a baixa relao de A β 42/A β 40 ou baixo nível de A β 42 no plasma caracteriza biomarcadores de alteraes neuropatológicas referentes  DA. As baixas concentraes de A β no plasma, a falta de padronizao, a ligao com outras proteínas e a existência de substâncias como possíveis interferentes na deteco explicam os resultados conflitantes e as limitaes.

Segundo Janelidze *et al.* (2022) a patologia A β no estágio inicial da DA pode ser detectada precisamente através das medies plasmáticas de A β 42/A β 40 e proteínas tau fosforilada (p-tau217), como também detectou o status incomum da A β cerebral nos indivíduos cognitivamente intactos (CU). J nos pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI) a p-tau217 se destacou comparado a outros biomarcadores na predio do status A β .

Bayoumy *et al.* (2021) relatou que as proteínas tau são formadas a partir do mesmo gene e em seguida submetidas a modificações pós-translacionais, como a fosforilação em diferentes locais, criando diferentes formas, por exemplo, a P-tau181, P-tau217 e P-tau231. Algumas alterações pós-translacionais foram relacionadas com os estágios iniciais no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Assim, sugeriu-se que essas isoformas podem monitorar o curso da DA nos indivíduos CU e discriminar a DA de outras patologias neurodegenerativas.

Conforme Thijssen *et al.* (2021) a proteína tau pertence à família das proteínas associadas aos microtúbulos, que desempenham a função de estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina (proteína globular que compõe os microtúbulos) durante a maturação e crescimento dos neuritos. Nas taupatias (doenças caracterizadas pela agregação patológica da proteína tau) a proteína tau se apresenta em forma de filamentos anormais insolúveis e hiperfosforilados, como evidenciado na figura 3, na qual a literatura diz que a hiperfosforilação diminuí a capacidade da tau estabilizar os microtúbulos. A P-tau é descrita como uma integrante chave dos emaranhados neurofibrilares da DA, e é descrito como um marcador útil no diagnóstico diferencial na DA comparada com controle normal.



Fonte: Adaptado de Alzheimer's Association (2022).

Segundo Palmqvist *et al.* (2022) o plasma nas razões A β 42/ A β 40 identificou a patologia A β com precisão e predição para futuro desenvolvimento da DA. No estudo BioFINDER a p-tau181 e p-tau217 e previram a demência da doença de Alzheimer em 6 anos nos indivíduos

cognitivamente intactos (CU) e p-tau181, p-tau217 e A β 42/A β 40 nos pacientes com comprometimento cognitivo leve (MCI).

Brickman *et al.* (2021) realizou em seu estudo multiétnico de uma população diagnosticada clinicamente e neuropatologicamente com a patologia da DA. Até então não se tinha informações sobre esses biomarcadores em indivíduos não-brancos. Sendo fundamental o entendimento de diferenças não só em parâmetros de idade e gênero, mas, sobretudo a variação étnica, racial e socioeconômico para melhoria de precisão e padronização no diagnóstico. Como resultado, sugeriu-se que o p-tau181 e em particular o p-tau217 teve um desempenho preditivo maior em indivíduos não-brancos comparados aos indivíduos brancos para o diagnóstico neuropatológico. Não foram encontradas diferenças consideráveis entre negros e hispânicos nas concentrações de t-tau e A β 40/A β 42.

Thijssen *et al.* (2021) seus estudos demonstraram que p-tau181 e p-tau217 desempenharam com excelência o diagnóstico da DA e segregação de pacientes com síndromes da doença de Alzheimer de outros distúrbios neurodegenerativos. Porém, a p-tau217 se demonstrou superior comparado a p-tau181 na diferenciação dos pacientes com DA vs CU, e desempenhou também melhor papel na indicação de positividade da A β -PET e revelou íntima associação a Tau-PET córtex temporal. Os estudos de Brickman *et al.* (2021) confirmaram a superioridade do p-tau217 destacando também sua estreita associação ao diagnóstico *post-mortem* de DA.

Conforme Ashton *et al.* (2021) os resultados apresentaram que o plasma p-tau231, assim como o plasma p-tau181, corroboram com precisão diagnóstica na DA. A isoforma p-tau231 teve capacidade discriminativa de pessoas com a DA de indivíduos cognitivamente intactos e discerniu casos com diagnóstico confirmado de DA das doenças neurodegenerativas não-DA. O p-tau231 plasmático demonstrou elevado potencial para identificação da DA nos seus estágios iniciais. Em contradição com Bayoumy *et al.* (2021) onde os relatos dizem que a p-tau231 foi superada por p-tau181 e p-tau217 em todos os ensaios, e teve associação moderada com a DA.

De acordo com Simrén *et al.* (2021), a p-tau181 auxiliou na detecção da doença de Alzheimer nos estágios de comprometimento cognitivo leve (MCL) e demência, no qual foi associada ao declínio cognitivo e perda de massa cinzenta em regiões temporais. O estudo mostra a aplicabilidade diagnóstica e prognóstica do plasma P-tau181 superior em comparação com outros biomarcadores plasmáticos (A β 42/A β 40, T-tau) da DA. Os resultados obtidos no

estudo revelaram o valor do plasma p-tau181 como um potencial biomarcador no diagnóstico precoce, monitoramento da progressão da doença e prognóstico, de caráter não invasivo e econômico na DA.

Segundo Janelidze *et al.* (2020) a p-tau181 apresenta valor clínico na diferenciação da DA de outras patologias neurodegenerativas com uma exatidão similar à da Tau PET e do LCR. E em pacientes assintomáticos e MCI, o aumento nos níveis plasmáticos de p-tau181 predizem uma futura transição para a DA. E de acordo com Karikari *et al.* (2020) os estudos confirmam que a p-tau181 no plasma pode prever as patologias tau e β -amilóide, discriminando a DA de outras doenças neurodegenerativas e discernir a doença de Alzheimer em todo o continuum clínico.

Conforme Mielke *et al.* (2018) foi relatado nos seus estudos que a p-tau181 plasmática e a tau total (t-tau) aumentaram gradualmente com a gravidade clínica da doença de Alzheimer, a p-tau181 prediz com exatidão a A β cerebral e tau-PET, enquanto a t-tau foi relacionada com a espessura cortical. Concluindo-se que a p-tau181 é um possível biomarcador preditivo da doença de Alzheimer.

Segundo Lantero Rodriguez *et al.* (2020) os resultados obtidos indicam que a p-tau181 tem alto valor preditivo e discriminativo entre a patologia DA e não DA, seu nível aumenta gradativamente ao longo do tempo em casos de DA. Em uma análise detalhada do p-tau181 plasmática realizada em indivíduos *post-mortem* a p-tau181 prevê a DA em pelo menos 8 anos antes da morte do paciente. Assim, o resultado sugere que as pessoas que desenvolvem a DA têm a p-tau181 plasmática aumentada muitos anos antes do seu diagnóstico neuropatológico definitivo, então um indivíduo diagnosticado clinicamente com a DA, mas que apresentam baixas concentrações plasmáticas de p-tau181 é indicador de outra patologia não-DA.

Sendo assim, β -amilóide nas razões A β 42/A β 40 detectaram a DA com precisão em CU, predizem o status A β 42/A β 40 em todo o continuum clínico e preveem a A β cerebral, discriminam A β positivos de A β negativo. Porém, seus resultados variam amplamente. A p-tau217 e p-tau181 foram associadas a *post-mortem*, previram a DA em 6 anos em CU e MCI, e a p-tau181 em até 8 anos antes da morte. A p-tau181, p-tau217 e p-tau231 foram detectadas em MCI, aumentaram na demência da DA e a diferenciaram de outras doenças neurodegenerativas, demonstrando uma alta precisão no diagnóstico. Já a p-tau181 está aumentada na fase pré-clínica e está presente em todo continuum clínico. As proteínas tau fosforilada se demonstraram

promissores biomarcadores preditivos e diagnóstico, com alta capacidade discriminativa de DA e não-DA e específicas para o monitoramento em todo o processo da DA.

4. CONCLUSÃO

As proteínas A β e Tau são os primeiros rastros identificados nas alterações da DA. Ambas estão associadas ao estágio inicial da doença de Alzheimer e se revelaram promissores biomarcadores preditivos, precisos na detecção da DA, no monitoramento em todo o contínuo clínico, e na diferenciação da DA de outras patologias neurodegenerativas. A tau fosforilada (p-tau181, p-tau217 e p-tau231) demonstraram viabilidade, sensibilidade e especificidade para utilização clínica, por exemplo, como exame de triagem acessível, não invasivo e de baixo custo na identificação prévia de indivíduos com DA ou positivos para futuro desenvolvimento. Porém, há algumas limitações, no qual é necessário estudos mais aprofundados para que haja uma padronização dos métodos pré-analíticos e analíticos para sua aplicabilidade em larga escala para uso clínico.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London, Alzheimer's Disease International. Disponível em:<<https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>>Acesso em: 18/09/2022.

ASHTON, N. J. *et al.* Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. **Acta Neuropathologica**, v. 141, n. 5, p. 709–724, 1 maio 2021. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585983/>>Acesso em: 25/09/2022.

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 and Therapy**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2021. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863295/>>Acesso em: 05/11/2022.

BRICKMAN, A. M. *et al.* Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. **Alzheimer's and Dementia**, v. 17, n. 8, p. 1353–1364, 1 ago. 2021. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580742/>>Acesso em: 06/11/2022.

COLES, M.; STEINER-LIM, G. Z.; KARL, T. **Therapeutic properties of multi-cannabinoid treatment strategies for Alzheimer's disease.** **Frontiers in Neuroscience** Frontiers Media S.A., 2 set. 2022. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117622/>>Acesso em: 15/09/2022.

HAMPEL, H. *et al.* **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** *Brain* Oxford University Press, 1 jul. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850777/>> Acesso em: 25/09/2022.

JANELIDZE, S. *et al.* Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature Medicine*, v. 26, n. 3, p. 379–386, 1 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123385/>> Acesso em: 10/10/2022.

JANELIDZE, S. *et al.* Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau. *Alzheimer's and Dementia*, v. 18, n. 2, p. 283–293, 1 fev. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151519/>>. Acessado em: 01/10/2022.

KARIKARI, T. 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. *Articles Lancet Neurol.* 2020, [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.thelancet.com/neurology> Acesso em: 02/10/2022.

KUMAR, D.; HASSAN, M. I. Ultra-sensitive techniques for detecting neurological biomarkers: Prospects for early diagnosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 584, n.6, p. 15–18, 20 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X21014960?via%3Dihub>> Acesso em: 05/10/2022.

LANTERO RODRIGUEZ, J. *et al.* Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathologica*, v. 140, n. 3, p. 267–278, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32720099/>> Acesso em: 05/11/2022.

MANTZAVINOS, V.; ALEXIOU, A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 11, 23 fev. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164766/>> Acesso em: 07/10/2022.

MENGEL, D. *et al.* Plasma NT1 Tau is a Specific and Early Marker of Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, v. 88, n. 5, p. 878–892, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829532/>> Acesso em: 08/10/2022.

MIELKE, M. M. *et al.* Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimer's and Dementia*, v. 14, n. 8, p. 989–997, 1 ago. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526018300670>> Acesso em: 20/09/2022.

PALMQVIST, S. *et al.* Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status. *JAMA Neurology*, v. 76, n. 9, p. 1060–1069, 1 set. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233127/>>. Acesso em: 19/09/2022.

PALMQVIST, S. *et al.* An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950735/>>. Acesso em: 03/10/2022.

PARK, J. C. *et al.* Chemically Treated plasma A β is a potential blood-based biomarker for screening cerebral amyloid deposition. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 9, n. 1, 22 mar. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330509/>> Acesso em: 22/09/2022.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. Investigation and diagnostic evaluation of a patient with dementia. **Rev Med**, v. 94, n. 3, p. 179–84, 2015. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108748/0>>. Acesso em: 27/09/2022.

SCHILLING, L. P. *et al.* **Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. Dementia e Neuropsychologia** Academia Brasileira de Neurologia, 1 abr. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29213438/>> Acesso em: 01/10/2022.

SHAHPASAND-KRONER, H. *et al.* A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 10, n. 1, 8 dez. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526652/>> Acesso em: 01/11/2022.

SILVA, G. R. de M. *et al.* Enfermagem: um estudo da fisiopatologia do Alzheimer e os seus tratamentos alternativos com células-tronco e cannabis. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e39891110094, 17 nov. 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1146996>>. Acesso em: 01/10/2022.

SIMRÉN, J. *et al.* The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 17, n. 7, p. 1145–1156, 1 jul. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491853/>> Acesso em: 05/10/2022.

THIJSSSEN, E. H. *et al.* Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 9, p. 739–752, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418401/>>. Acesso em: 02/10/2022.

UDEH-MOMOH, C. *et al.* **Blood Derived Amyloid Biomarkers for Alzheimer's Disease Prevention. Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 9, n. 1, p. 12–21, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098969/>>. Acesso em: 30/09/2022.