



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

PAULO ANTONIO CAVALCANTE VERGNE DE ABREU FILHO

**BIOMARCADORES β -AMILOIDE E TAU COMO PREDITORES DA DOENÇA
DE ALZHEIMER NA FASE PRÉ-CLÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – BA

2022

PAULO ANTONIO CAVALCANTE VERGNE DE ABREU FILHO

**BIOMARCADORES β -AMILOIDE E TAU COMO PREDITORES DA DOENÇA
DE ALZHEIMER NA FASE PRÉ-CLÍNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
a ser apresentado ao curso de
graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública
como requisito parcial para aprovação
no quarto ano do curso

Orientador: Frederico Luiz
Figueroa

Salvador – BA

2022

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer é a demência mais comum na população com comprometimento cognitivo progressivo. Sua fisiopatologia é caracterizada por um acúmulo patológico de neuroproteínas β -amilóide e TAU que causam emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral associados à atrofia e neurodegeneração. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo investigar a associação dos biomarcadores β -amilóide e TAU como preditores de DA na fase pré-clínica. **Método:** Para esta revisão, foram selecionados artigos da plataforma Pubmed/LILACS e BVS durante um período de 10 anos, que associavam a patologia de Alzheimer aos preditores. **Resultados:** Após filtrar a busca e aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 7 artigos foram selecionados para a elaboração da revisão sistemática. **Conclusões:** Com base nos estudos revisados, foi encontrada uma estreita correlação dos biomarcadores com a patologia de Alzheimer, o que indicou características preditivas e curso clínico cognitivo que comprovam que esses biomarcadores podem ser utilizados para o diagnóstico precoce da DA.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, β -amiloide, TAU, predição

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is the most common dementia in the population with progressive cognitive impairment. Its pathophysiology is characterized by a pathological accumulation of β -amyloid and TAU neuroproteins that cause neurofibrillary tangles in the cerebral cortex associated with atrophy and neurodegeneration. **Objective:** The present study aims to investigate the association of β -amyloid and TAU biomarkers as AD predictors in the preclinical phase. **Method:** For this review, articles from the Pubmed/LILACS and BVS platform were selected over a period of 10 years, which associated Alzheimer's pathology with the predictors. **Results:** After filtering the search and applying the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were selected for the elaboration of the systematic review. **Conclusions:** Based on the reviewed studies, a close correlation of biomarkers with Alzheimer's pathology was found, which indicated predictive characteristics and cognitive clinical course that prove that these biomarkers can be used for early diagnosis of AD.

Keywords: Alzheimer disease, β -amiloid, TAU, prediction

Sumário

1.	Introdução.....	4
2.	Revisão de literatura.....	6
3.1	Histórico	6
3.2	Genética	7
3.3	Epidemiologia.....	8
3.4	Diagnóstico.....	8
3.5	Tratamento	9
3.	Objetivo	10
4.	Metodologia	10
5.1	Desenho de estudo	10
5.2	Estratégia de busca.....	11
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	11
5.4	Identificação e seleção de estudos	12
5.5	Aspectos de interesse	12
5.6	Avaliação da qualidade metodológica	12
5.7	Aspectos éticos	13
5.	Resultados.....	13
6.	Discussão	18
7.	Conclusão.....	20
	Referências.....	20

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a demência mais frequente no idoso, caracterizada por uma neurodegeneração progressiva que se instala habitualmente dentro da 8ª década de vida e tem como espectro clínico uma síndrome demencial, afetando a memória, atenção, julgamento, linguagem, orientação espacial e gerando dificuldade na tomada de decisões ¹.

Atualmente a sua fisiopatologia, embora não esteja completamente elucidada, quando de início tardio, relaciona-se a mutações no alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE4) ², além de possuir relação com os biomarcadores tau e β -amiloide no córtex cerebral que predizem o estadiamento e progressão da doença ³.

O peptídeo β -amiloide ($A\beta$) é resultado da clivagem da proteína amiloide nos pericitos do córtex cerebral e acumula-se com a idade. Em portadores de DA é encontrado um acúmulo além do normal desse peptídeo na parede perivascular. A proteína tau é encontrada dentro do ambiente intracelular e tem como função manter a estabilidade dos microtúbulos e quando hiperfosforilada, resulta em alterações celulares irreversíveis. Já o alelo $\epsilon 4$ da APOE exacerba a tautopatía, através da promoção de apoptose e diminuição da integridade sináptica, representando um fator de risco para o desenvolvimento da doença.⁴

A literatura sugere a hipótese da cascata amiloide para o aparecimento da DA familiar, proposta em 1992, que associa o acúmulo da clivagem da proteína amiloide, o $A\beta$, neurotóxico por induzir uma desestabilização de proteína tau, causando um emaranhado amiloide e neurofibrilar, associados ao surgimento de placas senis e o aparecimento da DA ⁵⁶.

Já a hipótese colinérgica, testada em animais, sugere que a degeneração de neurônios colinérgicos inicia o processo de demência que é corroborada pela redução da colina acetiltransferase e acetilcolinesterase no córtex frontal e parietal de portadores da DA. Em cérebros de pacientes com Alzheimer, tanto o acúmulo de placas senis quanto a redução dessas enzimas indicam a morte precoce desses pacientes, tornando essas as duas hipóteses atuais mais aceitas para descrever a fisiopatologia da doença ⁷.

Antes do século XX, a possibilidade de registrar esses biomarcadores era somente através de exames anatomopatológicos, no entanto com o avanço da

técnica de tomografia por emissão de pósitrons (PET), já é possível rastrear acúmulos de proteína tau e peptídeos β -amiloides no córtex anos antes do aparecimento da DA. Avanço esse que se tornou alvo de pesquisas sobre como retardar ou estadiar a doença, já que a elevação dos biomarcadores em conjunto leva ao emaranhado neurofibrilar que está presente nos portadores da DA ³.

Atualmente pressupõe-se que a combinação patológica do acúmulo $A\beta$ e tau durante a meia idade, indicam o aparecimento futuro da DA. Além disso, é demonstrado um risco aumentado para o aparecimento da doença, quando identificados os marcadores $A\beta$, tau e o gene APOE- $\epsilon 4$ ². Ainda, em alguns casos é estimado que cerca de um a cada três casos está atribuído a fatores de risco modificáveis como hipertensão, resistência insulínica e sedentarismo. No entanto, conclui-se que existe a necessidade de mais estudos e com maior grupo amostral, analisando os impactos dos biomarcadores e as opções terapêuticas que podem ser realizadas na fase pré-clínica da doença. ⁸

A DA tem uma perspectiva de aumento na sua prevalência nos próximos anos, estimado em 72 milhões de acometidos até 2030 no mundo, a morbimortalidade da doença ocorre principalmente entre 8 a 12 anos após o diagnóstico por complicações, como embolia e pneumonia ⁶, além de possuir impactos na qualidade de vida, apresentando sintomas de depressão, delírios e ansiedade. Sendo assim, esse estudo busca avaliar de que forma a identificação precoce desses biomarcadores pode prever a doença de Alzheimer na fase pré-clínica.

A elevada prevalência da DA na população idosa associado aos efeitos na qualidade de vida do paciente e do cuidador retratam a importância de estudar os biomarcadores como preditores, quando identificados na fase pré-clínica da doença. Dessa forma, a utilidade do estudo está em prever a identificação precoce de biomarcadores que indicam a presença da doença no futuro. O impacto do tratamento que alguns pacientes podem obter com o controle precoce de sintomas como alucinações, delírios e depressão, através do aumento da carga cognitiva, acompanhamento clínico e intervenções farmacológicas, pode influenciar positivamente em sua qualidade de vida. Com isso se reduz o déficit cognitivo de curto a longo prazo, além de possibilitar a tomada de decisões futuras dentro da janela de tempo que precede a demência como a questão da tutela. Outro aspecto que pode ser explorado com o

diagnóstico precoce são as abordagens não farmacológicas como o apoio familiar e a necessidade de um cuidador para as atividades diárias.

2. Revisão de literatura

3.1 Histórico

A doença de Alzheimer foi descrita inicialmente pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1906 como uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso com perda da memória e distúrbios cognitivos.⁹ O fascínio pela patologia ocorreu em 1901, quando atendeu a paciente Auguste D. que sofria com distúrbios do sono, distúrbios de memória, agressividade, choro e confusão progressiva, relatados pelo seu marido. Após sua morte, 5 anos depois, o médico descreveu em autópsia os achados fisiológicos e histológicos que passaria a ser conhecidos no futuro como placa amiloides e emaranhado neurofibrilares. No ano de 1906, o neuroanatomista apresentou o caso clínico de Auguste ao 37º Encontro de Psiquiatras do Sudoeste da Alemanha em Tübingen.¹⁰

Nos últimos 100 anos a partir da descoberta, os pesquisadores e médicos utilizaram de critérios para definir a doença de Alzheimer como DSM-IV da American Psychiatric Association para demência, os critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e derrame e doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (NINCDS-ADRDA) que foram amplamente utilizados em pesquisas clínicas e possuem uma ampla correlação com os exames anatomopatológicos no pós-morte. Já após o século XX, começaram a surgir critérios baseados em biomarcadores para DA, como o desenvolvimento de novos critérios pelo National Institute on Aging, juntamente com a Alzheimer's Association (NIA-AA) que estabelecem 3 fases:

- Fase pré-clínica: critérios baseados em imagem cerebral e biomarcadores
- Fase clínica: Comprometimento cognitivo leve, secundário a DA

- Fase de demência: sinais e sintomas de degeneração neural em combinação a detecção de biomarcadores

Ademais, as manifestações neuropsiquiátricas da doença, a prevalência universal, os efeitos incapacitantes, associado a poucos tratamentos eficazes e seguros foi motivação para criação de uma mesa redonda de pesquisa em 2010 pela Associação de Alzheimer. Como resultado foi fundado uma área de interesse Profissional de Síndromes Neuropsiquiátricas para avançar a pesquisa e tratamento do Alzheimer. A mesa redonda instituiu a criação de uma série de documentos que tem como objetivo resumir a literatura e fornecer recomendações por áreas sindrômicas distintas com apêndices online: depressão, apatia, sono, agitação e psicose. A finalidade do trabalho tem o intuito de refletir se os sintomas neuropsiquiátricos se apresentam de maneira distinta e pretendem assim auxiliar o desenvolvimento do tratamento por acreditar na maior eficácia desse método.¹¹

3.2 Genética

O aspecto genético no aparecimento da doença é considerado o fator mais preponderante, embora o surgimento esteja também correlacionado a outras causas por lesão ao material genético. Em torno de 1/3 dos casos de Alzheimer possui uma herança genética monogênica autossômica dominante o qual torna os filhos em uma propensão de ter a doença em 50%. Outra corroboração com o fator genético é a presença de APOE ϵ 4 que aumenta em 4 vezes o risco de a pessoa possuir a doença.⁷

Outros genes como o A β PP, PSEN1 e PSEN 2 estão intimamente ligados a teoria da cascata amiloide, induzindo uma neurotoxicidade que ocorre no Alzheimer precoce e familiar. Já na DA tardia já está mais relacionado ao alelo ϵ 4 da APOE, que está envolvida no tráfego de lipídeos. A complexidade dos genes envolvidos no aparecimento das formas da DA, além da falta de interligação entre esses e um desconhecimento como causa etiológica gera uma falta de consenso sobre o desenvolvimento da patologia¹².

3.3 Epidemiologia

Quanto a epidemiologia da doença, segundo o Center for Disease Control estimou que o número de indivíduos com mais de 65 anos passará de 465 milhões para cerca de 1 bilhão de 2000 até 2030 no mundo ¹². Essa crescente carga geriátrica retrata também um cenário favorável para o aumento de acometidos pela DA. No entanto, no que sugere à expectativa, paradoxalmente um estudo na última década mostrou que houve redução da prevalência entre os anos de 2000 e 2012 em aproximadamente 24%, atribuído principalmente ao aumento no nível de instrução, segundo estudo coorte ¹³.

Um dos grandes impactos discutidos com o envelhecimento da população e maior incidência de DA está o ônus ao sistema público devido a doença continuar sem novos avanços de tratamento, compreensão e prevenção. Visto ainda que a doença é de caráter duradouro, progressivo e incurável, o tratamento, cuidado e o gasto público com esses pacientes somam quantias consideráveis estimadas em US\$ 315 bilhões em 2005 no mundo ¹⁴. Com isso se faz necessário estratégias para minimizar os custos como a monitorização de fatores de risco e retardo no início da doença.

3.4 Diagnóstico

Na prática clínica o diagnóstico da DA é realizado quando se suspeita de declínio progressivo da memória por mais de 6 meses com comprometimento ocupacional, autocuidado ou funcional. O médico pode utilizar do mini-exame do estado mental, além disso deve ser verificado déficit em duas ou mais áreas cognitivas, início entre 40 e 90 anos, ausência de distúrbios sistêmicos e descartada outras doenças cerebrais que possam ser responsáveis pelos sintomas. Exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) podem ser utilizadas para encontrar evidências de atrofia cerebral.

O diagnóstico precoce da DA é de sumária importância ao planejamento familiar em relação ao futuro e na busca de opções de gestão familiar, enquanto o paciente ainda pode realizar a tomada de decisões. Quanto a cognição é

crucial controlar outras causas de déficit cognitivo como demência vascular, frontotemporal e demência de corpos de Lewy que devem também ser consideradas como diagnósticos diferenciais.

O diagnóstico definitivo de DA pode ser feito somente após a morte clínica, no entanto clínicos experientes podem apresentar aproximadamente 90% de precisão e com a adição de biomarcador A β pode aumentar ainda mais a porcentagem.¹⁵

3.5 Tratamento

O tratamento atual da DA consiste em três aspectos: (1) prevenir os sintomas cognitivos, (2) aliviar os sintomas de demência e (3) retardar o avanço da doença. Para esse fim são utilizadas drogas farmacológicas colinérgicas e anti-glutamatérgicos sintomáticos, enquanto as terapias modificadoras estão em pesquisa e desenvolvimento, principalmente no foco em reduzir a carga A β do córtex cerebral.

Os inibidores da colinesterase são indicados para pacientes com DA leve a moderada e ocasionalmente em casos graves, porém resultando em pequeno benefício clínico. Ultimamente, alguns estudos de meta-análise mostraram que essa classe de medicamentos foi capaz de atrasar o declínio cognitivo, classificação clínica e promover melhora em atividades diárias nos primeiros 3 meses de uso e após esse período induziu um retardo no declínio cognitivo até os 9 meses da medicação. Os artigos ainda concluíram que os inibidores utilizados até o prazo de 5 anos mostraram menos déficit cognitivo nos pacientes, em especial utilizando as medicações Rivastigmina, Donepezil e Galantamina.

O uso de antioxidantes como tratamento para DA possuem dados limitados, no entanto estudos constataram que a vitamina E pode reduzir o tempo para a perda da capacidade em realizar atividades diárias básicas nos pacientes com DA moderada a grave. Essa classe de medicamento pode ser utilizada somente em pacientes com diagnóstico de DA sem fatores cardiovasculares associados por apresentar aumento na mortalidade nesse grupo. Ginkgo Biloba também possui atividade antioxidante e antiplaquetária, porém apresenta

pequeno efeito sobre a cognição e nenhum benefício sobre a função, comportamento e memória não sendo recomendado no tratamento da DA.

Os antipsicóticos atípicos são uma classe de medicamentos rotineiramente prescritos por possuírem menos efeitos colaterais que os tradicionais e podem ser usados para o controle do comportamento em curto prazo. Como evento adverso em idosos, pode ocorrer um maior risco de acidente vascular cerebral e morte associada, sendo contraindicado em pacientes com DA em alto risco cerebrovascular. Algumas outras drogas tradicionais como o haloperidol podem desencadear atividades extrapiramidais graves e sedação, com indução de quedas e fraturas pela perda do equilíbrio, portando sendo sumariamente contraindicados.¹⁵

No ano de 2021, a FDA aprovou a primeira droga direcionada a placa A β para o tratamento de DA, aducanumabe, sob a premissa de que pode fornecer benefício significativo em comparação aos tratamentos existentes, mediante uma doença grave ou com risco de vida. Esse medicamento é um anticorpo monoclonal direcionado a imunoglobulina gama 1 contra agregados de A β que é relacionado ao surgimento do Alzheimer. Além disso, também foi observado nos estudos pela agência uma diminuição da tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano (a).¹⁶

3. Objetivo

Investigar a associação entre os marcadores β -amiloide e tau como preditores da progressão da DA, na fase pré-clínica.

4. Metodologia

5.1 Desenho de estudo

O estudo atual trata-se de uma revisão sistemática que buscará na literatura evidências científicas que apontem para a associação entre a progressão da doença de Alzheimer associada à detecção precoce de biomarcadores. O protocolo *preferred Reporting Items for a Systematic Reviews*

and Meta-Analysis – PRISMA será utilizado como guia. O trabalho de RS é indicado na tomada de decisões na prática clínica devido a sua elevada eficiência em gerar evidências científicas. ¹⁷

5.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca utilizada será realizada no período de junho a setembro de 2021, serão incluídos estudos observacionais publicados a partir de 1º de janeiro de 2010 até 31 de julho de 2021 que tenham investigado a associação entre a DA e o rastreamento de biomarcadores.

As bases de dados selecionadas foram MEDLINE/PUBMED e BVS. A escolha por essas plataformas foi devido a confiabilidade científica e o aporte de estudos encontrados.

Os descritores utilizados da plataforma do Medical Subject Headings (MESH) foram: “Alzheimer”, “Amyloid”, “tau”, “treatment” e “(apolipoproteins E) or (APOE)”. Os descritores em Ciências da Saúde (DECS). Portanto a serem utilizados: “Alzheimer”, “tau”, “amiloide ou beta amiloide”, “tratamento”, “APOE” e “demência”.

A estratégia de busca a ser adotada na pesquisa de artigos pelo pubmed será a seguinte: ((Alzheimer [mesh terms]) OR (amyloid [mesh terms])), ((Alzheimer [mesh terms]) AND (amyloid [mesh terms]) AND (tau)), ((Alzheimer [mesh terms]) OR (amyloid [mesh terms]) OR (tau) OR (APOE)), (((Alzheimer) OR (amyloid) OR (tau)) AND (prognosis [mesh terms])). Já para a pesquisa de estudos no portal BVS, será adotada a seguinte expressão de busca: ((Alzheimer ou (beta amiloide)), ((Alzheimer) ou (beta amiloide) ou (tau)), ((Alzheimer) e (beta amiloide) e (tau)). Os operadores booleanos utilizados foram “OR” e “AND” e os artigos encontrados serão baixados e direcionados ao software Mendeley®.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Utilizou-se como critério de inclusão artigos nacionais e internacionais publicados nos últimos 10 anos em português e inglês, que tenham utilizado o desenho de estudo coorte ou caso controle, que investigassem a associação da

DA com biomarcadores tau e β -amiloide em grupos sadios e que apresentavam a doença na fase pré-clínica.

Como critérios de exclusão foram artigos fora do tema da pesquisa, estudos incompletos e que tenham como grupo de estudo não humanos.

A fim de garantir uma adequada seleção de artigos ainda se considerou os seguintes critérios:

- 1) O artigo não está disponível na íntegra.
- 2) O artigo não aborda o tema “doença de Alzheimer e biomarcadores tau e β -amiloide.”
- 3) No estudo não incluem pacientes sem declínio cognitivo.

5.4 Identificação e seleção de estudos

Para a pré-seleção, o autor e o orientador leram o título e o resumo de cada artigo que cumpriram os critérios supracitados. A fim de procurar critérios de exclusão e inclusão para assim realizar a leitura completa do artigo. As divergências encontradas foram discutidas previamente com os autores, buscando respeitar os critérios estabelecidos.

5.5 Aspectos de interesse

Essa revisão buscou encontrar nos artigos selecionados a associação entre a detecção de biomarcadores em prever a doença de Alzheimer na fase pré-clínica.

Os estudos selecionados serão submetidos a leitura integral, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Serão tabulados os dados em excel em que as características dos estudos incluiram: data de publicação, ano, número de participantes, autor, tipo de amostra, pontuação no STROBE, duração e tendo como variáveis de interesse: média de idade, biomarcadores, tempo até instalação da doença.

5.6 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi feita pelo método Strobe (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) que avalia uma checagem de informações para a viabilidade do artigo como título, resumo, introdução, metodologia, resultado e discussão. Sendo que os estudos que não atenderem pelo menos 70% dos 25 critérios estabelecidos pelo método serão excluídos.

5.7 Aspectos éticos

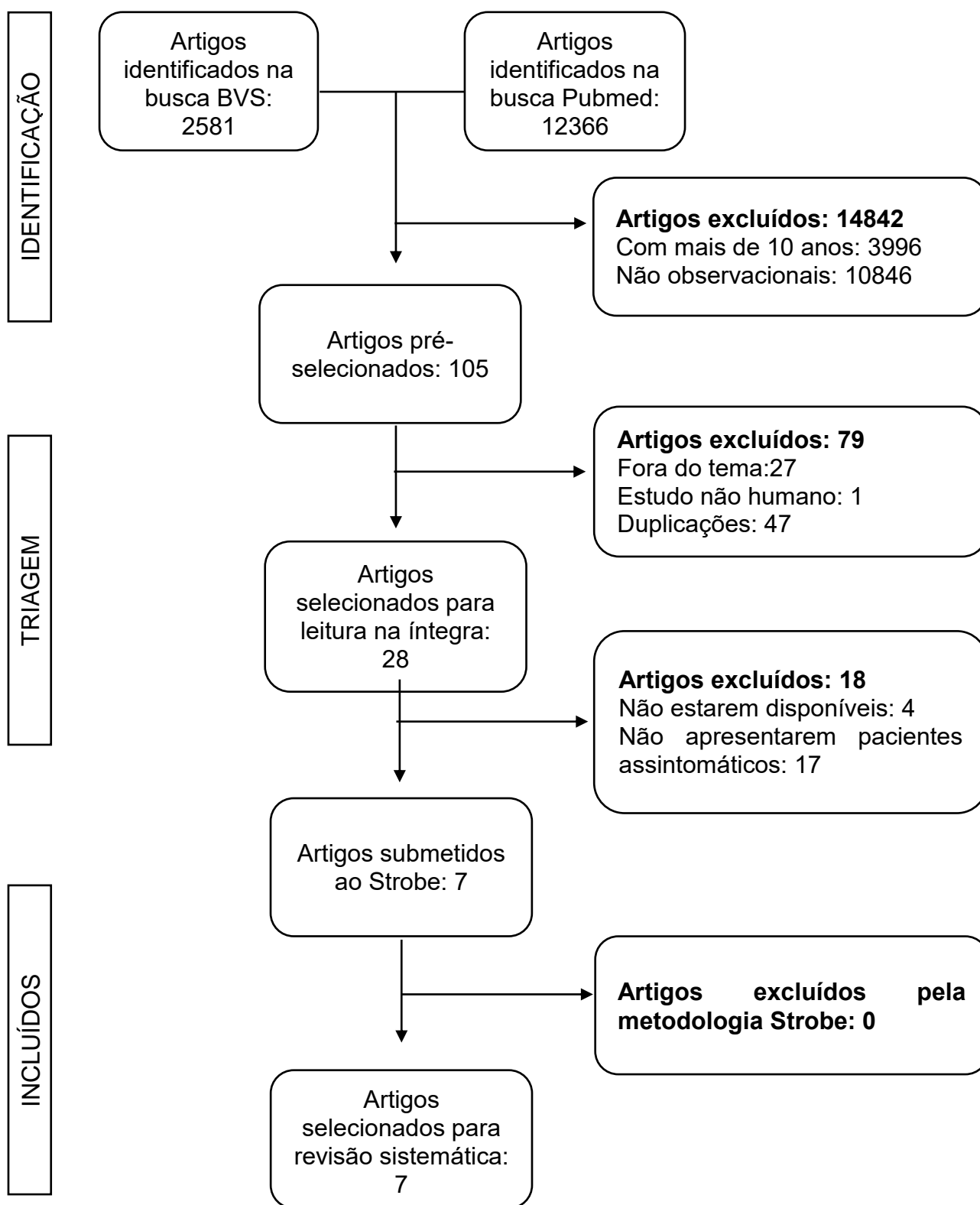
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5. Resultados

A aplicação da estratégia de busca em 10 de setembro de 2021 no pubmed obteve um total 12.366 resultados. Após a filtragem para artigos observacionais e delimitação temporal em 10 anos foram encontrados 55 resultados. Enquanto a aplicação da estratégia na plataforma BVS foram encontrados 2581 resultados e após a aplicação dos mesmos critérios utilizados na plataforma pubmed foram encontrados 50 resultados. Os 105 resultados obtidos em ambas as plataformas foram submetidos a análise do título e abstract. 47 artigos foram excluídos por duplicação, 28 artigos foram excluídos por se apresentarem fora do tema da pesquisa. Desse modo, 28 resultados foram selecionados para leitura na íntegra e aplicação dos critérios de exclusão/inclusão.

Após a leitura na íntegra dos 28 artigos pelos pesquisadores 14 artigos foram eliminados por não incluírem na pesquisa pacientes sem queixas demenciais, enquanto 4 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra e 3 por não apresentarem relação prognóstica com os biomarcadores. Restando, portanto, um total de 7 artigos que foram submetidos a avaliação da qualidade metodológica pelo STROBE. Nesta etapa todos os artigos atingiram pontuação acima de 70% e todos permaneceram nessa revisão (figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos



Os artigos encontrados foram publicados entre os anos de 2015 e 2021 e foram realizados no período de 1999 a 2016. Houve estudos realizados na Ásia (1), Europa (1) e no EUA (5). O tamanho amostral divergiu significativamente em

quantidade, registrando valores entre 87 e 5.309 participantes. Em relação a população estudada, notou-se um predomínio de indivíduos sadios sem queixas cognitivas, embora alguns estudos tenham incluído pacientes com queixas demenciais e 1 dos artigos estudou apenas mulheres pós menopausa. (Tabela 1). A pontuação STROBE variou de 90,9% a 100%, então todos os artigos foram aprovados pela avaliação da qualidade metodológica (tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados

Referência	País/ano	Amostra	Tipo de amostra	Duração	Strobe
Bethhauser TJ, Kosciak RL, Jonaitis EM, et al. ¹⁸	Estados unidos / 2020	167	Paciente sadios, meia-idade e história parental de DA.	-	90,9%
Tarawneh R, Head D, Allison S, et al. ¹⁹	Estados Unidos / 2015	87	Pacientes com DA leve e assintomáticos	2000 a 2010	95%
Delmotte K, Schaeverbeke J, Poesen K, Vandenberghe R ²⁰	Estados unidos / 2021	228	Pacientes assintomáticos	2011 a 2016	100%
Xiong C, Jasielec MS, Weng H, et al. ²¹	Estados Unidos / 2016	357	Indivíduos sadios	-	95%
Lin FV, Wang X, Wu R, et al. ²²	China / 2017	354	Indivíduos sadios	-	100%
Neergaard JS, Dragsbæk K., Christiansen C, et al. ²³	Dinamarca / 2018	5309	Mulheres pós-menopausa	1999 a 2001	100%
Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, et al. ²⁴	Estados Unidos / 2019	205	Indivíduos saudáveis, história parental com DA e com declínio cognitivo	-	100%

A idade média dos participantes variou entre 59 e 75 anos, incluindo grupos amostrais de meia idade e idosos. Quanto a avaliação por biomarcadores

foi utilizada rastreamento por técnica PET para β -amiloide ($A\beta_{42}$) e TAU (tTau eTau181), além de outros marcadores TAU-A e TAU-C, sendo que em quase todos os estudos foi notado taxas de atrofia cerebral, neurodegeneração e presença de emaranhado neurofibrilar, patognomonicos da DA. Apenas 1 estudo abordou um novo marcador como medida preditora de Alzheimer, o VILIP-1 (proteína 1 semelhante a visilina) que é uma proteína sensora de cálcio, presente apenas em neurônios, que supõe ser um marcador para degeneração neuronal. Apenas 2 estudos relataram o tempo médio entra a fase pré-clínica e a fase clínica da doença que registrou valores de 8 anos, quando os pacientes estavam cognitivamente intactos até o déficit cognitivo e 5 anos em outro estudo que utilizou a curva ROC como avaliação estatística, sendo que o primeiro utilizou como marcador o C-Pittsburgh composto B e F-MK-6240 e o segundo TAU-A e TAU-C. Quanto características da população estudada houve destaque para doenças crônicas de grande prevalência na população em geral, elencando, hipertensão, diabetes, obesidade, depressão e variáveis de qualidade de vida como alcoolismo, fumo, atividade física, nível de instrução e fatores mais específicos como vitamina B e ser portador do alelo $\epsilon 4$ da APOE. Os estudos em geral tiveram um longo acompanhamento dos seus participantes variando de 2 até 15 anos de análise (tabela 2).

Tabela 2. Variáveis de interesse.

Referência	Idade média	Biomarcadores	Tempo até a DA	Características da saúde avaliadas	Tempo de acompanhamento
Bethhauser TJ, Kosciak RL, Jonaitis EM, et al.	~59 ± 6	C-Pittsburgh composto B [beta amiloide] e F-MK-6240 [TAU]	~ 8 anos	HAS, glicemia, IMC, colesterol e vitamina B	~7,8 anos
Tarawneh R, Head D, Allison S, et al.	~72,6 ± 0,8	CSF VILIP-1, t-tau, p-tau181 e Aβ42	-	-	2 a 3 anos
Delmotte K, Schaeffer J, Poesen K, Xiong C, Jasielec MS, Weng H, et al.	~67	Aβ42, Tau181, t-tau	-	-	3 anos
Lin FV, Wang X, Wu R, et al.	60 ± 8	Aβ42, Tau181	-	alelo APOE ε4, nível de instrução	11 anos
Neergaard JS, Dragsbæk K., Christiansen C, et al.	~74,52	Aβ42, t-tau	-	HAS, obesidade, depressão, portador do alelo APOE ε4	5 anos
Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, et al.	~75	Tau-A, Tau-C	5 anos	HAS, DM, depressão, história de AVE, fumo, atividade física, álcool, nível de instrução	~ 15anos
	~68,9	Aβ-42, p-Tau181, razão Aβ-42 / Tau, t-tau	-	-	-

Legenda: PA: pressão arterial, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus, AVE: Acidente vascular encefálico, IMC: índice de massa corpórea, T-tau: Tau total.

6. Discussão

O presente estudo se propôs a avaliar a utilidade dos biomarcadores PET tau e beta amiloide em predizer o aparecimento futuro da DA. De modo que os resultados encontrados confirmam a taxa de atrofia e neurodegeneração na maioria dos estudos o que corrobora com a predição na DA. Todos os estudos selecionados avaliaram marcadores tau e/ou beta amiloide pela técnica PET e ainda um dos estudos avaliou um novo marcador de degeneração neuronal, o VILIP-1 como potencial preditor da DA. Foram incluídas populações de estudo heterogêneas em relação a localização geográfica que abrangeu Europa, América, Ásia e a maioria dos estudos realizaram triagem para avaliação da saúde nos pacientes. A correlação entre a detecção por biomarcadores e o aparecimento clínico da doença, no entanto, esteve presente em apenas dois estudos com um tempo médio de cinco a oito anos^{18,23}.

Nessa revisão, Xiong C.²¹ não conseguiu estabelecer uma relação entre a presença dos marcadores PET A β e Ptau181 e a manifestação da doença em indivíduos assintomáticos. Porém explica que isso é devido a processos neuropatológicos iniciais que estão em uma janela de tempo até a manifestação clínica o que justifica o argumento de que as mudanças amiloides podem preceder as da cognição por um longo período. Por outro lado, Delmotte K.²⁰ analisou os níveis de A β 42, Tau181, Tau total combinados e isolados e encontrou déficit cognitivo no período de 3 anos em todos os grupos analisados, mesmo na presença de apenas um marcador elevado. A população desse estudo estava em estágios mais avançados da doença e já possuíam déficit cognitivos o que pode justificar as diferenças mais significativas entre os grupos controle e teste. Já a revisão de Ding X.²⁵, corrobora com a validação do tau/tau181 como valores diagnósticos, principalmente em casos PET A β positivos os quais se encontraram muito mais elevados ainda na fase pré-clínica, sendo que a diferença foi muito maior no grupo controle quando comparada a tau plasmática o que aponta uma predileção na acurácia da tau181. O estudo ainda apontou uma alta precisão diagnóstica da doença em até 8 anos antes da morte quando analisados apenas os níveis de tau181.

Com isso, o declínio cognitivo no final da meia idade tardia está associado ao acúmulo de placas A β mensuráveis por PET e emaranhados neurofibrilares

anos antes do aparecimento do declínio cognitivo o que apoia a construção da fase pré-clínica do Alzheimer. Aproximadamente após a 5ª década de vida os indivíduos levam um tempo médio de 8 anos para começar a apresentar os sintomas pelo rastreio de A β , t-tau e tau181.¹⁸

Nessa revisão demonstrou-se que o novo marcador VILIP-1 representou potencial preditor de neurodegeneração pré-clínica e sintomática precoce, através da demarcação de lesão neuronal, já que foi encontrada uma íntima relação dessa proteína com a formação de emaranhados neurofibrilares e placas A β . Em comparação a Tau e Tau181 com o VILIP-1, as taxas de atrofia cerebral foi encontrada em todos os biomarcadores, sendo provável que esses três estejam mais relacionados a intensidade da doença e atrofia cerebral, enquanto que a carga A β reflita o estágio inicial do Alzheimer.¹⁹ Outras revisões²⁶ também sustentam a validação desse novo marcador VILIP-1 como potencial preditor, não sendo útil apenas no diagnóstico, mas também na progressão da doença, além de aumentar a sensibilidade de rastreio aos marcadores clássicos como tTau, Tau181 e A β .

Embora um dos estudos²¹ dessa revisão não tenha encontrado uma associação direta entre os biomarcadores e a DA na fase pré-clínica, este ainda defende a associação entre os marcadores tradicionais (A β , tau181 e Ttau) e a predição da DA. Já é relatado em demais estudos a confiabilidade desses marcadores como preditores da doença em especial o tTau181^{20,27} que mostrou uma significativa diferença entre os grupos teste e controle e que foi associado ao déficit cognitivo progressivo. Além disso, a carga A β foi preditor de um aparecimento futuro²⁶, embora isoladamente não possua fator prognóstico de sintomas foi possível prever o emaranhado neurofibrilar e conseqüente aparecimento de tTau181 e tau-T no LCR futuramente.¹⁸ Outras revisões também apontam fatores modificáveis como o aumento do colesterol plasmático, além de fatores genéticos e moleculares como o gene APOE ϵ 4 envolvidos no acúmulo de A β que apontam a influencia do metabolismo lipídico na patologia de Alzheimer²⁸.

Ademais, o presente estudo possui limitações como a baixa capacidade em prever o tempo médio da fase pré-clínica até o aparecimento clínico da doença pela necessidade de um longo período de acompanhamento para verificar a alteração cognitiva, visto que em um dos artigos acompanhou os

pacientes por até 8 anos para demonstrar essa alteração. Ainda, o tamanho amostral dos estudos selecionados divergiu significativamente, sendo que alguns apresentaram amostras pequenas e alguns aspectos da fisiopatologia do Alzheimer que permanecem obscuros a luz do conhecimento atual.

7. Conclusão

Atualmente é de conhecimento o envolvimento de proteínas como A β , tau181 e t-tau na gênese do Alzheimer. Esse estudo mostrou que há na literatura uma validação desses marcadores como bons preditores para a DA, tanto isoladamente quanto combinados os quais alcançam ainda uma maior sensibilidade. Sendo assim, embora o tempo médio desde a alteração patológica até o curso clínico não seja bem compreendido é possível inferir uma forte correlação entre a tau fosforilada (tau181) com o declínio cognitivo acentuado e a detecção A β com a gênese futura da DA. Ainda assim, outros marcadores recentes como o VILIP-1 têm se mostrado promissores na detecção e acurácia semelhante aos tradicionais já usados nos estudos. Portanto, é possível afirmar com base nos resultados dessa revisão que a predição da DA com os biomarcadores tau e A β tem uma boa margem de segurança para diagnóstico precoce.

Referências

1. Goldman L. Goldman- Cecil Tratado de Medicina Interna. Elsevier. 2017.
2. Saddiki H, Fayosse A, Cognat E, Sabia S, Engelborghs S, Wallon D, et al. Age and the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a cerebrospinal fluid biomarker-based case-control study. *PLoS Medicine*. 2020;17(8):1–20.
3. Betthausen TJ, Kosciak RL, Jonaitis EM, Allison SL, Cody KA, Erickson CM, et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age. *Brain*. 2020;143(1):320–35.

4. Zhao J, Fu Y, Yamazaki Y, Ren Y, Davis MD, Liu CC, et al. APOE4 exacerbates synapse loss and neurodegeneration in Alzheimer's disease patient iPSC-derived cerebral organoids. *Nature Communications*. 2020;11(1).
5. Lowe VJ, Wiste HJ, Senjem ML, Weigand SD, Therneau TM, Boeve BF, et al. Widespread brain tau and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia. *Brain*. 2018;141(1):271–87.
6. De Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quimica Nova*. 2016;39(1):63–80.
7. I AS, Aparecida M, Frazão B, li V. A doença de Alzheimer : aspectos fisiopatológicos e farmacológicos Alzheimer ' s disease : pathophysiological and pharmacological features. *Rev Psiquiatr*. 2008;30:1–17.
8. Isaacson RS, Ganzer CA, Hristov H, Hackett K, Caesar E, Cohen R, et al. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: A precision medicine approach. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14(12):1663–73.
9. Kealey T, Chantler C. Clinical research. *The Lancet*. 1991;337(8735):243–4.
10. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G. Alzheimer's disease. 2018;645–9.
11. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Co-chair DSMN pia, Smith GS, Bell J, et al. Progress and Anticipation of the Future. *Alzheimers Dement*. 2014;9(5):602–8.
12. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317–30.
13. Bei Y. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
14. Europe A, Europe J. Epidemiology of Alzheimer ' s disease : occurrence , determinants , and. 2021;(2):1–2.
15. Hospital M. Alzheimer ' s disease : early diagnosis and treatment. 2012;18(3):228–37.

16. FDA. Aduhelm (aducanumab-avwa) injection [Internet]. BLA ACCELERATED APPROVAL. 2021. p. 9. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/761178Orig1s000ltr.pdf
17. Martínez-silveira MS, Sistemáticas R, Fonte C, Científicas DEE, Saúde EM, Martínez-silveira MS, et al. Revisões sistemáticas. 2015;
18. Betthausen TJ, Kosciak RL, Jonaitis EM, Allison SL, Cody KA, Erickson CM, et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age. *Brain*. 2020;143(1):320–35.
19. Tarawneh R, Head D, Allison S, Buckles V, Fagan AM, Ladenson JH, et al. Cerebrospinal fluid markers of neurodegeneration and rates of brain atrophy in early Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2015 Jun 1;72(6):656–65.
20. Delmotte K, Schaefferbeke J, Poesen K, Vandenberghe R. Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021 Dec 1;13(1).
21. Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. 2016.
22. Lin F v., Wang X, Wu R, Rebok GW, Chapman BP. Identification of Successful Cognitive Aging in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;59(1):101–11.
23. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Karsdal MA, Brix S, Henriksen K. Two novel blood-based biomarker candidates measuring degradation of tau are associated with dementia: A prospective study. *PLoS ONE*. 2018 Apr 1;13(4).
24. Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther K, et al. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019 Jul 31;11(1).
25. Ding X, Zhang S, Jiang L, Wang L, Li T, Lei P. Ultrasensitive assays for detection of plasma tau and phosphorylated tau 181 in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *Translational Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd; 2021.

26. Dulewicz M, Kulczyńska-przybik A, Mroczko B. Neurogranin and VILIP-1 as molecular indicators of neurodegeneration in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–19.
27. Ding X, Zhang S, Jiang L, Wang L, Li T, Lei P. Ultrasensitive assays for detection of plasma tau and phosphorylated tau 181 in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Vol. 10, Translational Neurodegeneration. BioMed Central Ltd; 2021.
28. Agarwal M, Khan S. Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Cureus. 2020 Dec 10;