



DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E OS BIOMARCADORES DE IMAGEM: DADOS PRELIMINARES DE UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Robson Arruda Souza¹, Ivan Victor Vieira¹, Anna Júlyia Almeida¹, Matheus Rodrigues Nóbrega¹, Luana Cajado de Lima Oliveira¹, Maine Virgínia Alves Confessor².

¹Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – FCM CG. Graduação em Medicina.

²Docente/Orientador Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande – FCM CG. Mestre em Biologia pela Universidade de Coimbra. maine_alves@hotmail.com

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em todo o mundo. A etiologia é multifatorial e a fisiopatologia da doença é complexa. A doença tem sido estudada e tem sido percebida a associação dos eventos da DA com transtornos neurodegenerativos progressivos. Embora as características neuropatológicas da DA sejam reconhecidas, as complexidades do mecanismo não foram claramente definidas. Nas últimas duas décadas, os avanços no campo da patogênese têm inspirado os pesquisadores para a investigação de novas formas de diagnóstico. O objetivo desse estudo foi averiguar a viabilidade do uso de biomarcadores de imagem como forma de diagnóstico da DA. Trata-se de dados parciais de uma revisão bibliográfica nas bases dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Google Scholar, Cochrane Library e a base de dados Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Os artigos foram selecionados segundo os critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados randomizados, estudos quasi-experimentais e revisões sistemáticas que registraram a utilização de biomarcadores de imagem como diagnóstico na Doença de Alzheimer. Foram considerados como critérios de exclusão estudos que analisaram a utilização de biomarcadores para outras doenças neurológicas, que utilizaram outros tipos de abordagens terapêuticas para diagnosticar a Doença de Alzheimer, que utilizaram modelo animal e aqueles publicados há mais de 15 anos. Atualmente, os estudos com biomarcadores e DA têm crescido e sua utilização tem se tornado imprescindível, pois tem contribuído para especificidade e velocidade do diagnóstico. Na DA os biomarcadores podem ser detectados em fluidos corporais, comumente são usados o líquido cérebro-espinhal (LCE) e o sangue. Os biomarcadores de imagem mais utilizados e com maior confiança e precisão no diagnóstico são os de: ressonância magnética



(RM) a tomografia por emissão de prótons (PET). Os biomarcadores de imagem mais utilizados são marcados através de ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons. Devido ao importante progresso no estudo de biomarcadores nos últimos dois anos, novos alvos diagnósticos estão disponíveis que devem tornar o processo de doença mais facilmente detectado e estudado.

Palavras-Chave: Ressonância Magnética, Tomografia por Emissão de Prótons, Biomarcador.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e, atualmente, irreversível, caracterizada como demência e/ou perda de funções cognitivas. Suas causas ainda não são completamente conhecidas, porém existe uma forte correlação de lesões cerebrais e o quadro da DA que são características para o diagnóstico da doença. As duas principais alterações que se apresentam são o acúmulo de placas senis decorrentes do depósito da proteína beta-amiloide ($A\beta$) e a apresentação de emaranhados neurofibrilares, resultados da hiperfosforilação da proteína *Tau* (DIAS *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Em decorrência dessas alterações, pode ser observada a redução do número das células nervosas (neurônios) e das ligações entre elas (sinapses), tendo, portanto, uma redução progressiva do volume cerebral. Essas perdas neuronais não ocorrem de forma homogênea, onde as áreas responsáveis pela memória e pelas funções executivas que envolvem planejamento e execução de atividades complexas são as mais prejudicadas (DIAS *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

A manifestação da doença varia de acordo com as características do indivíduo e o seu estágio de comprometimento. O paciente na fase inicial pode viver de forma independente, convivendo apenas com uma perda leve de memória, mas com raciocínio relativamente preservado, sendo classificado como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). No estágio intermediário da DA, a vida independente começa a ser comprometida, há uma perda de memória moderada e prejuízo no raciocínio, esses sintomas ainda são acompanhados de dificuldade para comunicar-se e dificuldade de orientação espacial, nessa fase ele é classificado com comprometimento cognitivo moderado (SANTOS *et al.*, 2017).

Com a progressão da doença, há comprometimento cognitivo grave, no estágio avançado o paciente é incapaz de levar uma vida independente, além de ser impossibilitado de realizar tarefas de vida diária, sem a presença de um cuidador. A doença, em seu



desenvolvimento, não passa de um estágio para o outro diretamente, podendo o paciente se encontrar no nível da doença entre um estágio e outro (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

O principal fator de risco da doença é a idade, após os 65 anos, o risco de desenvolver a doença dobra a cada 5 anos, além disso, mulheres que fazem terapia hormonal, tem apresentado sinais da DA (IMTIAZ *et al.*, 2017). Os familiares de pacientes com DA têm um risco maior de desenvolver a mesma no futuro, comparados com pessoas com parentes sem a doença, no entanto, não significa que a mesma seja hereditária (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

Estima-se que os casos em que os determinantes genéticos influenciam o aparecimento da DA representam apenas 10% do total de doentes. Além disso, outros fatores que estimulam o desenvolvimento da doença estão relacionados com o estilo de vida, sendo tidos também como fatores de risco: hipertensão, obesidade, diabetes, tabagismo e sedentarismo, se esses forem controlados, o aparecimento da DA pode ser retardado (ECKERSTRÖM *et al.*, 2016).

Os principais sintomas apresentados na DA são distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (SERENIKI; VITAL, 2008). Outros sintomas, como a apatia, a lentificação (da marcha ou do discurso), a dificuldade de concentração, a perda de peso, a insônia e a agitação podem ocorrer como parte da síndrome demencial (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

A DA é uma doença de grande incidência no Brasil, existindo cerca de 1,2 milhão de casos, onde a maioria desses ainda não possui um diagnóstico, existe uma expectativa de que no mundo se tenha cerca 35,6 milhões de portadores da doença. Apesar de, ainda não haver possibilidade de cura, os avanços da medicina têm permitido aos pacientes uma melhor qualidade de vida, mesmo no estágio de maior gravidade da doença, por isso os tratamentos têm como objetivo aliviar os sintomas existentes, estabilizando-os ou fazendo com que as progressões dos mesmos ocorram de forma mais lenta (TEIXEIRA *et al.*, 2015).

Assim como o tratamento, ainda não existe nenhum método que isoladamente permita o diagnóstico preciso da DA e, ainda assim, o diagnóstico só é confirmado com precisão através do exame microscópico do tecido cerebral do paciente após o seu falecimento, devido a isso, o diagnóstico é realizado pela identificação do quadro clínico característico e pela exclusão de outras causas da demência por meio de exames complementares, como os laboratoriais e os de imagem (ECKERSTRÖM *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2017).

Percebe-se que é necessária a avaliação profunda das funções cognitivas e os dados proporcionados por essa avaliação, elas serão essenciais para identificar a intensidade das



perdas e o perfil de funcionamento possibilita a indicação de hipóteses sobre a doença. Devido à dificuldade de diagnóstico, atualmente tem-se buscado novos métodos para auxiliar o determinar de forma precoce o diagnóstico da DA, estudos têm sido realizados para correlacionar os achados em imagens com o quadro clínico da doença. Assim sendo, é de fundamental importância estudos que visem analisar e elucidar o papel do uso de biomarcadores como forma de diagnóstico para a Doença de Alzheimer. Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso de biomarcadores de imagem como ferramenta de diagnóstico na doença de Alzheimer.

Métodos

A presente pesquisa teve como base estudos previamente selecionados, seguindo os critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados randomizados, estudos quasi-experimentais e revisões sistemáticas que registraram a utilização de biomarcadores de imagem como diagnóstico na Doença de Alzheimer. Foram considerados como critérios de exclusão estudos que analisaram a utilização de biomarcadores para outras doenças neurológicas, que utilizaram outros tipos de abordagens terapêuticas para diagnosticar a Doença de Alzheimer, que utilizaram modelo animal e aqueles publicados há mais de 15 anos.

Realizou-se uma busca sistemática por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Google Scholar, Cochrane Library e a base de dados Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) que é um centro de estudos de desenvolvimento de biomarcadores de imagem para detecção precoce e acompanhamento da Doença de Alzheimer. Os descritores utilizados para a busca seguiram a descrição dos termos MeSH/DeCS, as palavras-chave foram combinadas utilizando-se os operadores booleanos OR e AND, *“Biologic Marker” OR “Biomarkers” AND “Biochemical Markers” AND “Image Markers” AND “Alzheimer Syndrome” OR “Alzheimer Disease” AND “Diagnostic”*. Não houve restrição linguística.

A primeira fase da revisão consistiu em análise dos títulos e resumos, que foram identificados e avaliados independentemente por 3 revisores (AJ, IV, RA) na tela do computador, para selecionar aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade. Os estudos elegidos como relevantes e que geraram dúvidas foram retidos para uma análise posterior do texto na íntegra. Em casos de discordância no processo de seleção e na análise dos artigos, um quarto avaliador (LC) participou da avaliação.



A segunda fase constituiu da extração de dados dos estudos selecionados por três avaliadores independentes. Todos os registros elegíveis foram lidos integralmente e dados disponíveis no texto foram extraídos considerando autor, desenho do estudo, ano de publicação e tipos de biomarcadores utilizados.

Resultados e Discussão

Os biomarcadores são definidos como indicadores biológicos, patológicos e farmacológicos capazes de medidas, qualitativas e quantitativas, que podem ser utilizados para analisar a homeostase fisiológica com o objetivo de identificar quadros fisiopatológicos ou mesmo prever sinais que apontam o risco para uma enfermidade (ALMEIDA et al., 2015;).

Os biomarcadores podem ser divididos em dois grupos: biomarcadores de exposição (passíveis de análise para apontar os fatores de risco da doença) e biomarcadores de doença (monitorados no decorrer da enfermidade) (BABIC et al., 2014; REITZ; MAYEUX, 2014).

Atualmente, os estudos com biomarcadores e DA têm crescido e sua utilização tem se tornado imprescindível, pois tem contribuído para especificidade e velocidade do diagnóstico. Na DA os biomarcadores são detectados em fluidos corporais, comumente são usados o líquido cérebro-espinhal (LCE) e o sangue. Há também relatos de pesquisas que tem analisado biomarcadores oculares que correlacionam à catarata e o risco de desenvolver DA (BEI et al., 2015).

Para que um biomarcador seja realmente eficiente, é necessário que ele atenda alguns critérios, são eles: a) Refletir os processos de envelhecimento fisiológico; b) Refletir os processos fisiopatológicos básicos do cérebro; c) Reagir após intervenção farmacológica; d) Mostrar alta sensibilidade; e) Apresentar alta especificidade para a doença em comparação com distúrbios relacionados; f) Permitir medições repetidas ao longo do tempo; g) Permitir reprodutibilidade; h) Não deve causar danos aos indivíduos avaliados; i) As amostras devem ser estáveis para permitir transporte fácil; j) Definir bons valores de corte para distinguir doenças (HUMPEL, 2011).

Os biomarcadores de imagem mais utilizados e com maior confiança e precisão no diagnóstico são os de: ressonância magnética (RM), que tem uma boa visualização e discriminação, sua identificação aponta para atrofia cerebral (principalmente na região temporal) e dilatações ventriculares, a progressão da doença pode ser vista com a alteração na substância branca e envolvimento do giro cingulado e no córtex



temporoparietal, as alterações mais determinantes para a distinção da DA são: a espessura do giro supramarginal e do córtex entorrinal além do volume hipocampal. Outro biomarcador de imagem é a tomografia por emissão de prótons (PET), ele se vale da análise do metabolismo cerebral de glicose (via a fluordeoxiglicose), essa síntese de glicose vai ser reduzida principalmente na região temporal e no cíngulo, ou da disposição da proteína BETA-amilóide (KANG *et al.*, 2015).

A PET quando combinada com um marcador, tal como ^{11}C -PIB, poderia exibir informação sobre a deposição de placa BETA-amilóide, distribuído em nas várias estruturas anatómicas cerebrais (LI *et al.*, 2016). No entanto, o método de imagem PET tem as seguintes desvantagens que o impedem de aplicação clínica: (a) o marcador emite radiação, de modo que os pacientes são susceptíveis de se opor a este tipo de método de detecção, (b) O PET apresenta baixa resolução e volume de dados, e não consegue detalhar o metabolismo fisiológico humano com muita precisão, portanto não pode fornecer informações específicas sobre estruturas anatómicas e pequenas lesões (LI *et al.*, 2016; VILLEMAGNE; ROWE, 2013).

Quando comparamos com as desvantagens do PET, a ressonância magnética é barata e não-invasiva, não envolve radiação e nenhum marcador, além de possuir alta resolução, podendo refletir quantitativamente e com precisão as mudanças na estrutura e função que estão ocorrendo em diferentes tecidos cerebrais, por essas razões ela tem sido amplamente aplicada para o diagnóstico precoce da DA (LI *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, foi visto que a deposição de placa BETA-amilóide poderia ser refletida pela RM sem rastreador sob a intensidade de campo elevada da RM, porque a $\text{A}\beta$ pode absorver depósitos de ferro e cálcio. A ressonância magnética poderia refletir informações sobre a deposição de placa $\text{A}\beta$ no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral, tudo isso porque a celulose insolúvel causada por BETA-amilóide leva à rápida atenuação da magnetização do próton (LI *et al.*, 2016).

Conclusão

É preciso levar em consideração a importância das comorbidades e medicações simultâneas na interpretação dos resultados para diagnóstico da DA. Enquanto se busca um biomarcador na DA, é importante ter um diagnóstico clínico completo. Um médico deve coletar todos os critérios intrínsecos e extrínsecos para permitir um diagnóstico correto (devendo incluir anamnese, história familiar, marcadores sanguíneos gerais, neuropsicologia,



neuroimagem e excluindo outras doenças). O diagnóstico seguro da DA só pode ser definido pela análise cerebral pós-morte. Entretanto, em relação aos recursos de imagem disponíveis, a RM apresenta-se como uma ferramenta de baixo custo e com resultados que podem auxiliar o diagnóstico da DA de forma precoce.

Referências

- ALMEIDA, R. P. *et al.* Effect of Cognitive Reserve on Age-Related Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, v. 72, n. 6, p. 699, 1 jun. 2015. Disponível em: <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.0098>>.
- BABIĆ, M. *et al.* Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian Medical Journal*, v. 55, n. 4, p. 347–365, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157375/>>.
- BEI, L. *et al.* A test of lens opacity as an indicator of preclinical Alzheimer Disease. *Experimental Eye Research*, v. 140, p. 117–123, nov. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483515000925>>.
- DIAS, K. S. T. *et al.* Design, synthesis and evaluation of novel feruloyl-donepezil hybrids as potential multitarget drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 130, p. 440–457, abr. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523417301162>>.
- ECKERSTRÖM, M. *et al.* High Prevalence of Stress and Low Prevalence of Alzheimer Disease CSF Biomarkers in a Clinical Sample with Subjective Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 42, n. 1–2, p. 93–105, 2016. Disponível em: <<http://www.karger.com/?doi=10.1159/000448326>>.
- FRIDMAN, C. *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 31, n. 1, p. 19–25, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.
- HUMPEL, C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, v. 29, n. 1, p. 26–32, jan. 2011. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167779910001605>>.
- IMTIAZ, B. *et al.* Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*, v. 98, p. 7–13, abr. 2017. Disponível



em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512217300117>>.

KANG, J.-H. *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 Biomarker Core: A review of progress and plans. *Alzheimer's & Dementia*, v. 11, n. 7, p. 772–791, jul. 2015.

Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526015001697>>.

KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, v. 67, n. 2, p. 195–203, abr. 2015.

Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1734114014002886>>.

LI, Y. *et al.* Detection of A β plaque deposition in MR images based on pixel feature selection and class information in image level. *BioMedical Engineering OnLine*, v. 15, n. 1, p. 108, 15 dez. 2016. Disponível em: <<http://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-016-0222-x>>.

REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, v. 88, n. 4, p. 640–651, abr. 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295213008083>>.

SANTOS, C. Y. *et al.* Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, v. 7, p. 69–87, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352872917300052>>.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 1, p. 0–0, 2008.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

TEIXEIRA, J. B. *et al.* Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, n. 4, p. 850–860, abr. 2015. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000400850&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

VILLEMAGNE, V. L.; ROWE, C. C. Long night's journey into the day: amyloid- β imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, v. 33 Suppl 1, p. S349-59, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710919>>.