



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências  
Curso de Biomedicina

TEREZA BEATRIZ DA SILVA

**BIOMARCADORES URINÁRIOS UTILIZADOS COMO  
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Recife  
2024

TEREZA BEATRIZ DA SILVA

**BIOMARCADORES URINÁRIOS UTILIZADOS COMO  
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientadora: Me. Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti

Recife  
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Tereza Beatriz da.

Biomarcadores urinários utilizados como diagnóstico da doença de  
Alzheimer: Uma revisão Integrativa / Tereza Beatriz da Silva. - Recife, 2024.  
38 : il., tab.

Orientador(a): Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientador(a): Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. Amostras biológicas. 2. Rastreamento biológico. 3. Diagnóstico da doença de  
Alzheimer . 4. Líquido urinário. 5. Validade clínica. I. Lopes, Isvânia Maria  
Serafim da Silva. (Orientação). II. Cavalcanti, Camilla de Andrade Tenório.  
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

TEREZA BEATRIZ DA SILVA

**BIOMARCADORES URINÁRIOS UTILIZADOS COMO  
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de  
Graduação em Biomedicina da  
Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

Aprovado em: 10/10/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Coorientadora: Me. Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti  
UFRPE/ Departamento de Biociência Animal

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dijanah Cota Machado  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suelen Cristina de Lima  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Suplente: Me. Jonas Sérgio de Oliveira Filho  
UFPE/ Departamento de Energia Nuclear

Aos meus pais Nilza e João, aos meus irmãos Rafael e Paulo, sobrinhas Allana e Liz, minha tia Maria e aos meus avós Pedro e Beatriz (*in memoriam*) pelo apoio e incentivo constantes e por me ensinarem que sempre terei para onde voltar.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar sou grata a Deus, a quem neste momento de conclusão, dedico este trabalho, reconhecendo como a fonte de toda sabedoria e conhecimento. Que este estudo possa refletir não apenas o meu esforço, mas também a Sua graça abundante e a Sua bênção sobre a minha jornada acadêmica.

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes com imensa gratidão, pois com sua orientação e sabedoria, me apoiou e auxiliou, tornando cada momento um aprendizado para mim. Agradeço de igual forma à minha coorientadora Me. Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti também pela participação nesse percurso, seu profissionalismo e dedicação, fizeram toda a diferença nessa fase tão importante da minha vida.

Agradeço também a minha família, pois neste momento de realização, olho para trás e vejo cada um de vocês como pilares fundamentais no meu percurso acadêmico. Em especial aos meus pais Nilza e João, pois em cada página deste trabalho carrega um pouco da nossa história, das lições aprendidas juntos e das memórias compartilhadas. Cada desafio superado foi também uma vitória de todos nós, e cada conquista é dedicada a vocês, meus guias e meus maiores apoiadores. E aos meus avós (*in memoriam*) que me apoiaram sempre e vibraram com cada conquista e a meus irmãos, Rafael e Paulo Henrique, por todo apoio incondicional.

Aos meus colegas e amigos, Maria Eduarda, Laryssa, Wyrms e Daiane entre outros que não estão citados, este trabalho é dedicado a cada um de vocês, cuja presença ao longo desta jornada acadêmica foi uma fonte constante de apoio, em cada desafio enfrentado, em cada momento de aprendizado compartilhado, vocês estiveram ao meu lado servindo como âncora.

Gostaria de agradecer também a minha amizade de longa data Miquiele e a Rodrigo que se tornou um grande amigo suas palavras de incentivo, abraços reconfortantes e as risadas compartilhadas foram um lembrete constante do valor da amizade verdadeira.

E por último e não menos importante a minhas sobrinhas, Allana e Ana Liz, seus olhares curiosos e suas brincadeiras animadas trouxeram alegria e leveza aos dias mais desafiadores, e suas vidas me dão sentido para continuar em busca do melhor por e para vocês.

“Portanto, como povo escolhido de Deus, santo e amado, revistam-se de profunda compaixão, bondade, humildade, mansidão e paciência. Tudo o que fizerem, seja em palavra ou em ação, façam-no em nome do Senhor Jesus, dando por meio dele graças a Deus Pai.”

Colossenses 3: 12 e 17

Silva, Tereza Beatriz da. **Biomarcadores urinários utilizados como diagnóstico da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa.** 2024. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e incapacitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que a incidência global de DA é de 667,2 casos por 100.000 habitantes, indicando um aumento de mais de duas vezes nos últimos anos, passando de 20,5 milhões de casos em 1990 para 51,6 milhões em 2019. Além disso, prevê-se que entre 114 e 152 milhões de pessoas desenvolvam DA até 2050. O diagnóstico precoce e preciso da DA é crucial para o tratamento eficaz e a gestão dos pacientes. Biomarcadores urinários têm emergido como uma área de pesquisa promissora devido à sua característica de não ser um método invasivo e por seu potencial para refletir a fisiopatologia cerebral subjacente. É rotineiro que os sintomas iniciais da DA sejam semelhantes ao do processo de envelhecimento normal. Essa semelhança leva a uma confusão na investigação da doença e tende a adiar a busca por orientação profissional, consequentemente causando um diagnóstico demorado. O estudo tem como objetivo revisar a literatura recente sobre os biomarcadores urinários identificados até o momento para diagnóstico clínico da DA, avaliar os métodos de coleta, análise e interpretação desses biomarcadores urinários, bem como sua sensibilidade e especificidade em detectar alterações associadas à DA. Além de, explorar a viabilidade dos biomarcadores na urina como uma abordagem não invasiva e acessível para o diagnóstico precoce da doença, destacando sua utilidade potencial como uma ferramenta de baixo custo para o rastreamento e diagnóstico precoce da doença. Foi realizada a busca de artigos, nas bases de dados: Scopus, PubMed e Medline, no período entre 2019 e 2024, com as palavras-chave: “Doença de Alzheimer” (Alzheimer Disease), “Urina” (Urine), “Biomarcadores” (Biomarkers) e “Diagnóstico precoce” (Early diagnosis), as quais foram selecionadas através da ferramenta de pesquisa DeCs (descritores em ciências da saúde), com operadores booleanos "AND" e "OR", nos idiomas inglês e português. Para a revisão foram selecionados 7 artigos que relatam sobre a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores, embora os desafios relacionados ao desenvolvimento e validação de marcadores urinários sejam significativos, eles demonstram grande potencial. No entanto, ainda há trabalho a ser feito para estabelecer sua eficácia clínica e incorporação prática na rotina de diagnóstico e monitoramento da DA.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Urina. Biomarcadores. Diagnóstico precoce.

Silva, Tereza Beatriz da. **Urinary biomarkers used to diagnose Alzheimer's disease: an integrative review**. 2024. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, neurodegenerative, and debilitating disorder that affects millions of individuals worldwide. The global incidence of AD is estimated at 667.2 cases per 100,000 inhabitants, representing an increase of more than twofold in recent years, from 20.5 million cases in 1990 to 51.6 million in 2019. Furthermore, it is projected that between 14 and 152 million people will develop AD by 2050. Early and accurate diagnosis of AD is crucial for effective treatment and management of patients. Urinary biomarkers have emerged as a promising field of research due to their non-invasive nature and their potential to reflect the underlying brain pathophysiology. The initial symptoms of AD are often similar to those of normal aging, which frequently results in diagnostic confusion and delays in seeking professional consultation, ultimately leading to a prolonged diagnosis. This study aims to review the recent literature on urinary biomarkers identified to date for the clinical diagnosis of AD, to evaluate the methods of collection, analysis, and interpretation of these biomarkers, as well as their sensitivity and specificity in detecting alterations associated with AD. Moreover, it seeks to explore the feasibility of urinary biomarkers as a non-invasive and accessible approach for the early diagnosis of the disease, highlighting their potential utility as a low-cost, tool for screening and early detection. A search for articles was conducted in the databases Scopus, PubMed, and Medline, covering the period from 2019 to 2024, using the keywords: "Alzheimer's Disease," "Urine," "Biomarkers," and "Early Diagnosis," which were selected through the DeCS (Health Sciences Descriptors) research tool, with the boolean operators "AND" and "OR," in both English and Portuguese. For the review, seven articles were selected that discuss the sensitivity and specificity of biomarkers. Although challenges related to the development and validation of urinary markers are significant, they show great potential. However, further work remains to establish their clinical efficacy and practical incorporation into routine diagnosis and monitoring of AD.

**Keywords:** Alzheimer Disease. Urine. Biomarkers. Early diagnosis.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>12</b>
2.1	URINA	12
2.2	BIOMARCADORES	13
2.3	DOENÇA DE ALZHEIMER	14
2.3.1	CAUSAS E FATORES DE RISCO	15
2.3.2	ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS	18
2.3.3	ESTÁGIOS DA DOENÇA	21
2.3.4	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	22
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1	OBJETIVO GERAL	24
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>25</b>
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	25
4.2	BANCO DE DADOS	25
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	26
4.4	TRIAGEM DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A população mundial, incluindo o Brasil, enfrenta mudanças demográficas significativas, devido a fatores como o envelhecimento da população, o aumento da expectativa de vida e melhorias nos direitos básicos (Almeida; Pereira, 2022). Pela primeira vez, a proporção de pessoas com 60 anos ou mais (22,1%) superará a de crianças menores de 14 anos (19,6%). No Brasil, em 2020, cerca de 29,8% da população tinha mais de 60 anos, com 40,7 milhões desses acima de 80 anos (Marins; Hansel; Silva, 2016). O aumento da população idosa global traz consigo um aumento de doenças crônicas e degenerativas, afetando a funcionalidade, qualidade de vida e provocando sofrimento emocional. A funcionalidade é essencial na avaliação da saúde dos idosos, especialmente aqueles com doenças incapacitantes como a doença de Alzheimer (DA) (Talmelli *et al.*, 2013).

A demência é um desafio crescente de saúde pública. Em 2019, havia 57,4 milhões de pessoas com demência no mundo, e prevê-se que esse número alcance 152,8 milhões até 2050. A DA é a forma mais comum de demência, representando de 60% a 80% dos casos (Wang *et al.*, 2023). A prevalência aumenta progressivamente com o envelhecimento; a partir dos 65 anos, dobra a cada cinco anos, indo de 0,7% entre 60 e 64 anos, para 5,6% entre 70 e 79 anos, até atingir 38,6% nos nonagenários (Aprahamian; Martinelli; Yassuda, 2009).

A DA de início tardio, geralmente após os 60 anos, ocorre de forma esporádica, enquanto a de início precoce, por volta dos 40 anos, apresenta padrão de recorrência familiar (Souza; Santos; Silva, 2021). A DA também pode ser vista como uma doença social, pois o desconhecimento geral sobre a doença gera estigmas que afetam o paciente e sua família, além de impor um alto custo financeiro ao sistema de saúde (Fernandes; Andrade, 2017).

As duas principais características da DA são a deposição do peptídeo beta-amiloide extracelular ( $A\beta$ ) em placas senis e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFT), resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau. Esses agregados neurotóxicos, oligômeros  $A\beta$  ( $A\beta_o$ ), causam inflamação cerebral, insuficiência mitocondrial, dano oxidativo e comprometimento cognitivo e funcional, levando à incapacitação total (Vaz; Martins; Henriques, 2022).

Devido à sua natureza multifatorial, sua progressão tem sido associada a

diversas alterações metabólicas refletidas na concentração de alguns biomarcadores específicos. No entanto, métodos baseados nesses biomarcadores ainda têm implementação limitada em ambientes clínicos (Armenta-Castro *et al.*, 2024). Até recentemente, biomarcadores iniciais para DA tradicionalmente envolvem imagens cerebrais complexas ou a extração de líquido cefalorraquidiano (LCR), ambos dispendiosos e incômodos, deixando uma grande proporção de pacientes com DA ou aqueles em risco de desenvolver a doença sem diagnóstico ou negligenciados (Cai *et al.*, 2024).

Visto que a triagem para essa doença através desses meios de análise tem alto custo e causam incomodo ao paciente, a urina, que se apresenta como um excelente biofluido, pode ser utilizado como fonte de biomarcador para diagnosticar não apenas para várias doenças renais, mas também outras doenças como as neurodegenerativas. Apesar da urina ter sido considerada inadequada como fonte de biomarcadores para doenças neurodegenerativas, porque é anatomicamente distante do sistema nervoso central (SNC), estudos recentes sugeriram seu potencial como uma fonte de biomarcador doenças neurodegenerativas se um marcador apropriado for predeterminado por abordagens metabolômicas e proteômicas na urina e outras amostras (Seol; Kim; Son, 2020).

A fosfoproteína 1 secretada (SPP1), a gelsolina (GSN) e a proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 7 (IGFBP7), foram algumas das moléculas sugeridas como diferindo na expressão na urina de pacientes com DA e se comportando como potenciais biomarcadores. Além disso, a proteína do fio neuronal associada ao Alzheimer (AD7c-NTP) foi detectada na urina no estágio inicial da DA, assim como a apolipoproteína C3 (ApoC3) sendo também sugeridos como biomarcadores promissores (Wang *et al.*, 2023).

O estudo se concentra em identificar biomarcadores presentes na urina, com o intuito de examinar sua eficácia no diagnóstico preciso e rastreamento da DA, pois a detecção precoce diminui a gravidade da doença e facilitará a administração de estratégias terapêuticas apropriadas, quando necessário. Portanto, a pesquisa explora a aplicação desses biomarcadores, delineando suas vantagens e limitações para garantir sua utilização eficaz.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 URINA

A urina é um fluido instável, desse modo, a coleta, o armazenamento e o manuseio adequados são cruciais para manter a integridade da amostra. Amostras de urina coletadas da primeira micção, conhecidas como "urina matinal", são consideradas as melhores para teste, pois são mais concentradas e oferecem uma visão da capacidade de concentração dos rins. Outros tipos de amostras de urina podem ser solicitados para finalidades específicas, como amostras aleatórias ou de coleta de 24 horas (Queremel; Jialal, 2023).

É ideal que a urina seja examinada dentro da primeira hora após a coleta ou refrigerada a 4°C por até 24 horas, caso contrário, a amostra não pode ser utilizada para análise. Existem dois métodos para obter uma amostra de urina: técnicas não invasivas, como micção espontânea, e invasivas, como cateterismo uretral ou punção suprapúbica da bexiga, com o objetivo fundamental de obter uma amostra sem contaminação externa, a coleta de urina possui vantagens pois não requer equipamento especial e pode ser repetida sem desconforto para o sujeito (Queremel; Jialal, 2023).

Atualmente, a urina é ativamente utilizada para estudar gravidez, envelhecimento e doenças renais, pois contém milhares de proteínas, principalmente resíduos metabólicos. No entanto, há pouco consenso sobre como a urina reflete as mudanças no cérebro. Como resultado, a urina foi negligenciada por muitos anos como uma fonte promissora de biomarcadores para estudar mudanças que ocorrem no cérebro, como o caso da DA (Jung *et al.*, 2022)

Devido ao fato de que a urina é separada do cérebro tanto pela barreira hematoencefálica quanto pela filtração glomerular, é improvável que tenha uma assinatura de neurodegeneração na urina. Como resultado, poucos estudos foram realizados sobre a possibilidade de uso da urina como um fluido biomarcador na DA (Seol; Kim; Son, 2020). No entanto, a urina pode ser útil como um fluido alvo na neurodegeneração e outras doenças cerebrais, pois reflete uma resposta a lesões e estresse oxidativo, entre outros eventos biológicos no nível de sistemas (Kurbatova *et al.*, 2020).

Dependendo da identidade química do material alvo, existem várias ferramentas disponíveis para analisar substâncias bioativas na urina. A detecção de biomarcadores se torna mais desafiadora quando os níveis de material bioativo urinário são baixos. No entanto, com o aumento da concentração de urina por meio de procedimentos adequados, como microfiltração ou fracionamento do material ativo, esse obstáculo pode ser parcialmente resolvido (Jung *et al.*, 2022). A utilização de exossomos urinários, que são compostos por uma variedade de metabólitos celulares, incluindo proteínas, ácidos nucleicos e lipídios, é uma abordagem adicional para resolver esse problema. As composições desses metabólitos refletem a fisiologia das células que os originaram. Normalmente, as concentrações desses metabólitos nos exossomos urinários são maiores do que suas concentrações no sangue (Seol; Kim; Son, 2020).

## 2.2 BIOMARCADORES

Os biomarcadores podem ser definidos como parâmetros genéticos, imunológicos e bioquímicos que se relacionam com a expressão de uma doença, que indicam e possivelmente prevê um desfecho clinicamente relevante (Schriefer; Carvalho, 2008). Fornecem uma abordagem dinâmica e poderosa para entender o espectro de doenças, incluindo as neurológicas com aplicações em epidemiologia observacional e analítica, ensaios clínicos randomizados, triagem e diagnóstico e prognóstico. Os marcadores oferecem os meios para classificação homogênea de uma doença e seus fatores de risco, e podem estender as informações básicas sobre a patogênese subjacente da doença. Os biomarcadores também podem refletir todo o espectro da doença, desde as primeiras manifestações até os estágios terminais (Griffiths, 2002).

Para o sistema nervoso, existe uma ampla gama de técnicas utilizadas para obter informações sobre o cérebro tanto em estado saudável quanto doente. Estas podem envolver diretamente os meios biológicos (por exemplo, sangue ou líquido cefalorraquidiano) ou proporção como a neuroimagem, que não envolvem amostras diretas de meios biológicos, mas medem mudanças na composição ou função do sistema (Guimarães *et al.*, 2018). Os neurocientistas também têm confiança em biomarcadores para auxiliar no diagnóstico e tratamento de distúrbios do sistema nervoso e para investigar suas causas. Sangue, cérebro, LCR, músculos, nervos,

pele e urina têm sido usados para obter informações sobre o sistema nervoso em estados saudáveis e em pacientes doentes (Mayeux, 2004).

O rápido crescimento da biologia molecular e da tecnologia laboratorial se expandiu a um ponto em que a aplicação de biomarcadores técnicos avançados se tornará ainda mais viável. Biomarcadores moleculares fornecem, uma abordagem dinâmica e poderosa para entender o espectro de doenças neurológicas, com aplicações óbvias em epidemiologia analítica, ensaios clínicos, prevenção de doenças, diagnóstico e manejo de doenças (GUNES *et al.*, 2022)

Biomarcadores que representam sinais prodrômicos permitem diagnóstico ou permitir que o resultado de interesse seja determinado em um estágio mais primitivo da doença. Sangue, urina e líquido cefalorraquidiano fornecem as informações biológicas necessárias para o diagnóstico. Biomarcadores usados para triagem ou diagnóstico muitas vezes representam manifestações adjacentes da doença. Os usos potenciais desta classe de biomarcadores incluem: 1) identificação de indivíduos destinados a serem afetados ou que estão nos estágios “pré-clínicos” da doença, 2) redução na heterogeneidade da doença em ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos, 3) reflexão da história natural da doença abrangendo as fases de indução, latência e detecção, e 4) alvo para um ensaio clínico (Mayeux, 2004).

### 2.3 DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, ao descrever pela primeira vez uma forma de demência presente em uma paciente de 51 anos que apresentou problemas de linguagem e memória com piora progressiva, falecendo poucos anos depois do início das consultas. Na autópsia, foi observado acúmulo de placas amiloides no espaço extracelular e lesões neurofilamentares dentro dos neurônios por todo o córtex cerebral, características marcantes da DA, que assim foi apelidada tempos depois por um professor de psiquiatria, alemão, chamado Emil Kraepelin (Souza; Santos; Silva, 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DA é uma doença degenerativa cerebral primária, irreversível, insidiosa, evolutiva e fatal que afeta a formação hipocampal e, posteriormente, áreas corticais. As manifestações são de deterioração cognitiva, de memória e raciocínio, além de comprometimento

progressivo das atividades de vida diária e sintomas neuropsiquiátricos com alterações comportamentais. Tais alterações resultam em perda de memória, confusão, afetação do julgamento, desorientação e problemas na expressão (Rocha; Calmon, 2022).

Em pacientes com DA observa-se a atrofia gradativa de diversas áreas cerebrais, causadoras da perda de memória e de outras funções cognitivas, além da redução da autonomia. Inicialmente, a atrofia acontece no lobo temporal, singularmente nas regiões mais associadas à memória (hipocampo e córtex entorrinal) e, posteriormente, em áreas como o córtex frontal e córtex parietal (Sofiatti; Oliveira; Vieira, 2022).

Os sintomas iniciais da DA são frequentemente confundidos com o envelhecimento normal, o que pode atrasar o diagnóstico. Nos países desenvolvidos, apenas entre 20% e 50% dos casos de demência são identificados na atenção primária; em países de baixa e média renda, essa lacuna é ainda maior, com cerca de 90% dos casos não identificados, como mostra um estudo na Índia. Isso implica que milhões de pessoas com demência no mundo não recebem diagnóstico nem acesso a tratamento adequado (Guimarães; Pinto; Tebaldi, 2015).

### 2.3.1 CAUSAS E FATORES DE RISCOS

Sabemos que a DA se torna mais comum com a idade, mas não sabemos quais os fatores que causam as alterações que ocorrem no tecido cerebral. Estas alterações cerebrais estão associadas ao envelhecimento, mas não fazem parte do processo normal de envelhecimento (Souza; Santos; Silva, 2021). Em alguns casos, estas alterações ocorrem numa idade relativamente jovem. Acredita-se que os genes desempenham um papel no desenvolvimento da maioria dos casos da DA. Em casos raros, genes anormais causam a doença, porém, muito mais frequentemente, acredita-se que os genes apenas contribuem para uma maior suscetibilidade à doença (Cayton, 2020).

Embora às vezes a doença seja detectada imediatamente depois do período de estresse ou preocupação, não está comprovado que essas emoções possam se desenvolver. Diz-se que uma alimentação inadequada e deficiências hormonais podem contribuir para o desenvolvimento da DA, entretanto a maioria dos especialistas não aceita este tipo de alegações. Da mesma forma, as alegações de

que o alumínio nos alimentos pode ser a causa não são amplamente aceitas (Cayton, 2020).

A investigação sugere que os genes ligados ao desenvolvimento da doença podem ter um efeito prejudicial nos neurotransmissores, que permitem a comunicação entre as células nervosas. Sabemos que na DA, existe uma deficiência de um neurotransmissor chamado acetilcolina (Schere; Carretta, 2012). Uma outra forma pela qual os genes podem exercer seu efeito é através de sua influência sobre o fator de crescimento neural (NFG). Acredita-se então que os genes podem interferir na forma pela qual este fator normalmente ressalta o crescimento do funcionamento das células nervosas, a fim de compensar a morte das outras células (Cayton, 2020)

O Alzheimer é denominado uma doença multifatorial, por não possuir uma etiologia específica, apresentando como principais fatores a idade avançada, histórico familiar e fatores genéticos, que apesar de serem grandes influenciadores, não são determinantes (Carvajal, 2016). É comprovado que grande parte dos portadores dos genes associados ao Alzheimer não apresentam a doença. Diversos pesquisadores sugerem que seja necessária uma combinação da genética com fatores ambientais, onde cada um desses eventos contribua com o desencadeamento da patologia com diferentes graus de severidade (Souza; Santos; Silva, 2021).

Os fatores genéticos são complexos e em parte incompreendidos, mas sabe-se que são provenientes de uma herança autossômica dominante, com características variadas, de acordo com o gene afetado (Schere; Carretta, 2012). Foram identificadas mais de 20 variações genéticas como fatores de risco para a forma esporádica da doença. Entre esses, o mais discutido como parte da cascata amiloide é o polimorfismo do gene da apolipoproteína-E, presente no cromossomo 19. APOE é uma glicoproteína muito encontrada no cérebro com função de reparação de danos aos neurônios e transporte de colesterol. O alelo APOE- $\epsilon$ 4 é uma variante dos três alelos existentes (APOE- $\epsilon$ 2, APOE- $\epsilon$ 3 e APOE- $\epsilon$ 4), indicado como fator de risco, pois contribui para a deposição acelerada de proteína beta amiloide e a mutações no gene MAPT codificador da proteína Tau capaz de aumentar sua fosforilação (Souza; Santos; Silva, 2021).

Anormalidades em outros três genes também foram identificadas e são estudadas como causas da rara forma herdada da doença - PS1 (proteína

precursora amiloide presenilina, tipo 1), PS2 (proteína precursora amiloide presenilina, tipo 2) e APP (proteína precursora amiloide) (Cayton, 2020).

Além desses, 40% dos casos precoces são causados por mutações nos genes da presenilina 1 e presenilina 2, cujo genes situam-se nos cromossomos 14 e 1 respectivamente, importantes proteínas na proteólise da beta amiloide, que quando mutadas, podem alterar seu metabolismo (Barros *et al.*, 2009), assim como os genes codificadores da PPA presentes no cromossomo 21. Uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21, que é o cromossomo extra, envolvido na síndrome de Down. Indivíduos com síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam DA, clínica e neuropatologicamente confirmada, entre 40 e 50 anos de idade. Por isso, os indivíduos portadores da Síndrome de Down têm mais chances de desenvolver a doença (Philipson *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2013).

Os fatores ambientais também são responsáveis por danos nos genes, uma vez que determinadas exposições podem danificar áreas dos cromossomos denominados sítios frágeis com facilidade, para sofrer quebras. Alguns desses sítios abrigam genes protetores, como o da enzima superóxido dismutase mitocondrial, que realiza a defesa antioxidante. Os danos nessa região podem permitir a ação dos radicais livres de oxigênio pelo córtex, danificando tanto os neurônios como outros genes e levando ao aparecimento de manifestações clínicas que variam de acordo com o local da mutação (Ridge; Ebbert; Kauwe, 2013).

Quanto aos fatores modificáveis, estão incluídos idade, estilo de vida, ocupação e doenças adquiridas, que contribuem com o aparecimento da patologia, como hipertensão arterial, obesidade, desnutrição, diabetes, depressão e deficiência de vitaminas, principalmente B12 (Dantas; Ferreira, 2018). Além disso, estudos mostram que níveis elevados de colesterol podem aumentar a produção de A $\beta$ , assim como a magreza excessiva pode indicar falta de vitaminas B12, B3 e B9, associadas a efeitos secundários no aparecimento da doença. Foram estudados fatores como a ingestão prolongada de água com concentrações de alumínio, capaz de favorecer na agregação de beta amiloide (Silva Neto *et al.*, 2020), tabagismo, isolamento social, baixa escolaridade e estresse. Essas variáveis sociais e ambientais têm sido abordadas, por terem grande efeito no funcionamento neuropsicológico (Souza; Santos; Silva, 2021).

Quanto à baixa escolaridade, pesquisas foram realizadas mostrando que a demência no Alzheimer tem grande prevalência em indivíduos com menos de 13 anos de estudo e com ocupação predominantemente manual, devido à reserva cognitiva. Um conjunto de variáveis que inclui estilo de vida, atividades de lazer, tipo de trabalho, nível socioeconômico ou outro tipo de estímulo intelectual que contribua para a criação de redes sinápticas alternativas, resistem melhor a danos neuronais (Sobral; Paúl, 2013).

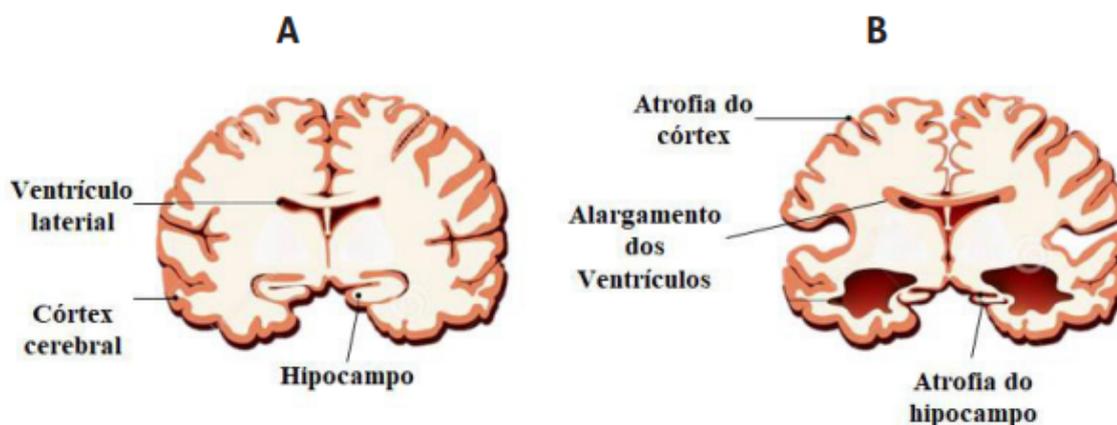
Existe uma vasta relação entre o Alzheimer e fatores alteráveis da saúde, principalmente a dieta, que contribui com o funcionamento cerebral, como, por exemplo, as vitaminas B12 e B6, que atuam na síntese de neurotransmissores, ou as concentrações de vitamina C nas terminações nervosas, atuando como neuromodulador, enfatizando o papel da intervenção nutricional na prevenção de diversas doenças, incluindo o Alzheimer (Domínguez, 2009).

Uma dieta correta é capaz de diminuir o estresse oxidativo natural do corpo. Por isso, é indispensável a ingestão de alimentos antioxidantes (Mangialasche *et al.*, 2009. Miranda; Gómez-Gaete; Mennickent, 2017), como peixe, grãos e vegetais, baixo consumo de carne vermelha, prática regular exercício físico e estímulos cognitivos, sendo comprovado que essas ações atuam na prevenção do Alzheimer e melhoram o quadro clínico no início da doença, por meio da estimulação da neurogênese (Sant'ana *et al.*, 2018).

### 2.3.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

As principais alterações macroscópicas que são observadas no cérebro de pessoas com DA incluem uma atrofia no tecido cerebral e regiões cerebrais, como hipocampo e córtex, e o aumento dos ventrículos (Figura 1). Essas alterações resultam da perda progressiva de neurônios, que se inicia no córtex do lobo temporal medial e se espalha ao longo do tempo. Essas transformações afetam regiões cerebrais essenciais para funções como memória e execução de tarefas, correlacionando-se com os sintomas da doença. No entanto, permanece desconhecido por que algumas áreas do cérebro são mais suscetíveis à perda neuronal em comparação com outras, o que representa uma área que requer investigação mais aprofundada (Ferreira *et al.*, 2024).

**Figura 1.** Principais alterações macroscópicas que podem ser observadas em estrutura cerebral de indivíduos com DA.

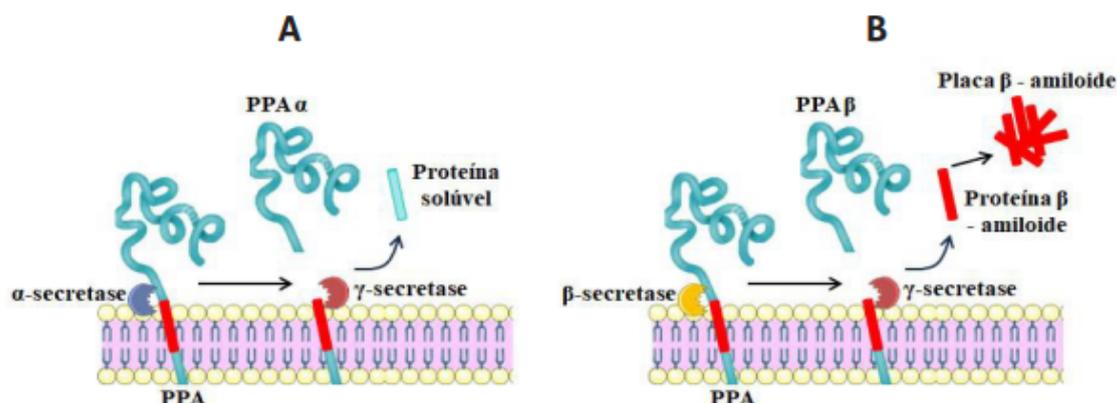


**Legenda:** (A) Estruturas cerebrais dentro dos aspectos fisiológicos. (B) Indivíduos com DA apresentam alterações macroscópicas cerebrais como atrofia da região cortical e do hipocampo, assim como alargamento dos ventrículos. Fonte: Retirado de Ferreira *et al.*, 2024.

Uma das hipóteses mais aceitas sobre a fisiopatologia da DA envolve o acúmulo de placas  $\beta$  amiloide, com consequente formação de emaranhado neurofibrilar, o que resulta em morte neuronal. Em indivíduos saudáveis, no que se chama de via não-amiloidogênica a proteína precursora de amiloide (APP) é clivada pela  $\alpha$ -secretase, resultando em APP- $\alpha$  e um fragmento  $\alpha$ -C terminal (CTF- $\alpha$ ), que por sua vez é clivado pela enzima  $\gamma$ -secretase gerando peptídeos pequenos e solúveis (Figura 2A) (Savelieff *et al.*, 2018).

Em indivíduos com DA, ocorre a via denominada de amiloidogênica, em que a APP é clivada pela enzima  $\beta$ -secretase, produzindo a APP- $\beta$  e CFT- $\beta$ , este último por sua vez é clivado pela enzima  $\gamma$ -secretase liberando peptídeos  $\beta$  amiloide, que tendem se agregar, formando as placas amiloides ou placas senis (Figura 2B), que são neurotóxicas e agem entre outros mecanismos causando aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, alterações da permeabilidade da membrana neuronal, aumento da inflamação e disfunção sináptica, resultando em destruição neuronal (Souza; Santos; Silva, 2021; Monteiro *et al.*, 2023).

**Figura 2.** Vias não amiloidogênicas e amiloidogênicas.



**Legenda:** (A) Na rota não amiloidogênica, a clivagem da Proteína Precursora de Amiloide (PPA) pela  $\alpha$ -secretase resulta na formação do domínio solúvel PPA $\alpha$  e do fragmento C-terminal  $\alpha$ . Posteriormente, o fragmento C-terminal  $\alpha$ , ao ser clivado pela  $\gamma$ -secretase, origina o fragmento solúvel não amiloidogênico. (B) Na via amiloidogênica, a clivagem de PPA ocorre pela  $\beta$ -secretase produzindo o fragmento proteico solúvel APP $\beta$  e o fragmento C-terminal  $\beta$ . A clivagem do CTF- $\beta$  pela  $\gamma$ -secretase gera peptídeos  $\beta$ -amiloides, que, devido à sua capacidade de agregação, dão origem às placas amiloides características da doença de Alzheimer. Fonte: Retirado de Ferreira *et al.*, 2024.

A proteína TAU, anteriormente associada exclusivamente à estabilização e ligação de microtúbulos nos axônios, e em menor quantidade nos dendritos, ao longo dos anos também demonstrou sua relação com a DA. Sabe-se que o acúmulo de fragmentos amiloides é responsável pela hiperfosforilação da proteína tau, processo que impede sua função normal e facilita sua agregação em fibrilas. O efeito desses eventos é a alteração da estrutura dos microtúbulos, que, juntamente com o empacotamento anormal da proteína TAU, provoca implicações no mecanismo de transporte neuronal. O acúmulo de filamentos anormais de proteína TAU, levando à formação de novelos neurofibrilares, somado aos depósitos fibrilares amiloidais, culmina em um processo inflamatório resultando em perdas neuronais e sinápticas (Ferreira *et al.*, 2024).

A neurotransmissão glutamatérgica excitatória via receptor NMDA é crítica para a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurônios. No entanto, a superestimulação do deste receptor causa excitotoxicidade e promove a morte celular, subjacente a um potencial mecanismo de neurodegeneração ocorrido na DA. Essa toxicidade parece ser mediada pela entrada excessiva de cálcio através destes

receptores, ocasionando despolarização permanente e então morte celular (Liu *et al.*, 2019).

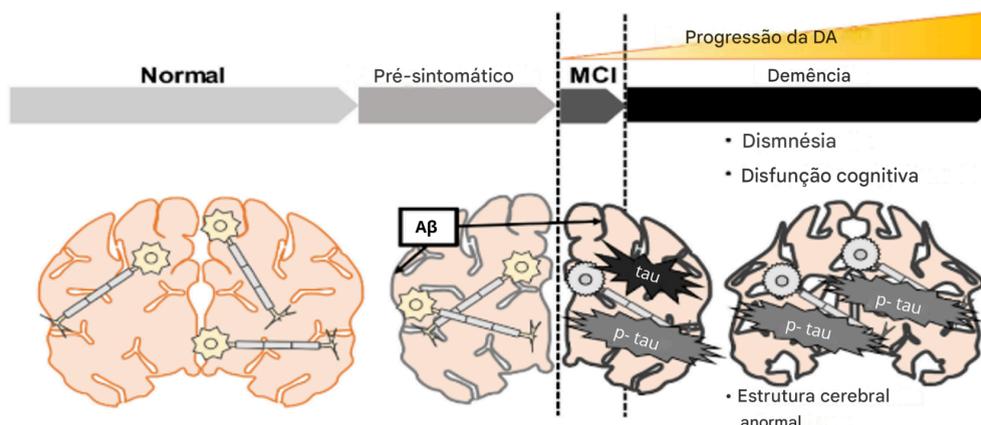
Também já foi descrito que indivíduos portadores da DA apresentam degeneração neural colinérgica cerebral. Essa degeneração está relacionada a uma diminuição nos marcadores colinérgicos, juntamente com uma redução na atividade de enzimas como a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase na região de córtex cerebral (Guimarães *et al.*, 2018).

### **2.3.3 ESTÁGIOS DA DOENÇA**

A DA é uma doença de evolução lenta e insidiosa, podendo estar presente no indivíduo sem manifestações clínicas nos primeiros anos. De forma geral, pode ser dividida em três fases: leve, moderada e avançada (Souza; Santos; Silva, 2021). A primeira fase é a Leve (pré-sintomática), onde não há comprometimento cognitivo, corresponde ao estágio assintomático da DA, que pode se iniciar anos ou décadas antes do início dos sintomas demenciais. A segunda fase é a moderada (MCI), onde há um comprometimento cognitivo leve e a perda de neurônios no hipocampo causa problemas de memória de curto prazo. O MCI pode durar entre dois a sete anos, inclui indivíduos com déficits em um ou mais domínios cognitivos – função executiva, memória, habilidades visuoespaciais, atenção ou linguagem – contudo, ainda assim se mantêm independentes para atividades diárias (Nitzsche; Moraes; Tavares Júnior, 2015).

A terceira fase é quando a DA é confirmada; nesta fase, a memória de curto e longo prazo é perdida, alucinações e delírios começam e, após alguns anos, atinge um estágio mais agressivo. Esta fase é a mais difícil e pode durar entre três a oito anos antes que a morte ocorra. Na pior fase da DA, ela inflige uma tremenda carga mental, física e financeira aos cuidadores (Figura 3). A deterioração da formação hipocampal em estágios avançados da DA chega a 60%. As áreas corticais associativas são afetadas posteriormente, com alterações na linguagem, função executiva, habilidades visuoespaciais e no comportamento social. Portanto, é crucial detectar a DA no estágio NC antes do desenvolvimento (Gunes *et al.*, 2022).

**Figura 3.** Patogênese e alterações temporais da doença de Alzheimer (DA).



**Legenda:** A DA é caracterizada pelo acúmulo de beta-amilóide (A $\beta$ ), tau, p-tau, atrofia cerebral e declínio cognitivo. O acúmulo de A $\beta$  ocorre gradualmente a partir do período pré-sintomático. No estágio de comprometimento cognitivo leve (MCI), depósitos de A $\beta$  e danos neuronais mediados por tau, e problemas de memória de curto prazo progridem gradualmente. No estágio de demência, depósito de A $\beta$  e neuropatia mediada por tau causam mais anormalidades estruturais do cérebro e comprometimento da memória. As linhas pretas indicam o acúmulo de A $\beta$  no cérebro. Fonte: adaptado de Ferreira *et al.*, 2024.

### 2.3.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DA é feito fundamentalmente através de critérios clínicos preestabelecidos juntamente com a exclusão de outras possíveis causas para a demência. A exclusão de outras causas é feita através de um conjunto composto pelo exame clínico, por exames laboratoriais e pela neuroimagem cerebral. No exame clínico deve-se abordar a história prévia do paciente como doenças preexistentes, traumas, cirurgias, uso de álcool ou outras substâncias, uso de medicações, exposições ambientais a tóxicos, entre outros fatores que podem ocasionar prejuízo cognitivo e até mesmo a síndrome demencial propriamente dita (Ximenes; Rico; Pedreira, 2014).

O exame físico visa identificar déficits neurológicos focais, como parestias e parestesias, sinais de hidrocefalia, como alteração de marcha e incontinência urinária, alterações na motricidade, lentificação e tremores, sugestivos de parkinsonismo, sinais de hipotireoidismo, entre outras alterações consistentes com os diagnósticos diferenciais mais comuns com a demência do tipo Alzheimer (Nitzsche; Moraes; Tavares Júnior, 2015).

Segundo o Consenso Brasileiro, com relação aos exames laboratoriais, se deveria solicitar um hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina ( $T_4$ ) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (transaminases e gama-GT), vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Nitzsche; Moraes; Tavares Júnior, 2015).

Os exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, são necessários primordialmente para afastar outras causas de demência ou lesões estruturais não detectáveis. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) são técnicas que funcionam com princípio na aquisição de imagens in vivo com caráter neuroquímico, permitindo a identificação e conhecimento dos aspectos fisiopatológicos de doenças neurodegenerativas (Freitas, 2015).

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é usada principalmente para medir o fluxo sanguíneo e o grau de concentração entre o sangue arterial e o tecido cerebral, e usa a aplicação de modelos de análise cinética para calcular o fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF). Nas fases iniciais da DA tendo a amnésia como manifestação mais importante, a ressonância magnética de alta resolução pode mostrar atrofia hipocampal, principalmente do córtex entorrinal, onde se têm observado as alterações neuropatológicas mais precoces da doença (Arahamian; Martinelli; Yassuda, 2009).

Com relação aos biomarcadores para DA, eles detectam o peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta_{42}$ ) e a proteína Tau, com a redução e o aumento, respectivamente, dessas substâncias no LCR comparados a um idoso normal. Os pacientes que apresentam esses biomarcadores na fase de comprometimento cognitivo leve têm chance de desenvolver DA 17 vezes mais do que aqueles sem alterações nos padrões desses marcadores líquóricos. O uso dos biomarcadores ainda está em pesquisa, mas já é possível delinear um futuro promissor no diagnóstico da DA, principalmente nas fases iniciais. Seu uso na clínica não está indicado ainda, pela falta de padronização entre os laboratórios, pela falta de definições sobre os pontos de corte e pela dificuldade de acesso a essa nova tecnologia (Nitzsche; Moraes; Tavares Júnior, 2015).

### 3 OBJETIVOS

#### 2.4 OBJETIVO GERAL

Identificar biomarcadores urinários relevantes no diagnóstico da DA, explorando sua viabilidade para detecção precoce. Além de avaliá-los como uma abordagem não invasiva e acessível, fundamental para o diagnóstico eficaz da doença.

#### 2.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, em estudos clínicos e experimentais, quais biomarcadores são analisados a partir da amostra de urina para detectar e/ou prever a DA;
- Examinar as vantagens e limitações da utilização de biomarcadores urinários em comparação com outros métodos diagnósticos, considerando aspectos como custo, acessibilidade, invasividade e confiabilidade;
- Analisar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores encontrados em comparação com outros biomarcadores já empregados no diagnóstico;
- Analisar as lacunas de conhecimento e áreas de pesquisa emergentes com relação aos biomarcadores não invasivos para a doença, com o propósito de propor direções futuras para investigações que visem aprimorar a compreensão e o seu uso clínico.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.3 DELINEAMENTO DA PESQUISA

A presente revisão foi realizada a partir da pergunta norteadora: “Quais os possíveis biomarcadores que podem ser utilizados para o rastreio e diagnóstico de pacientes com a doença de Alzheimer, através da análise da urina?”, visando realizar um levantamento desses possíveis biomarcadores. Foi realizada uma revisão de literatura através de análises experimentais, bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativas e qualitativas), destacando informações e percepções. Esse levantamento obedeceu a seguinte execução: 1) escolha do tema, 2) busca na literatura, 3) coleta de informações e dados, 4) Avaliação dos resultados, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão.

A revisão de literatura integrativa foi realizada por meio de buscas eletrônicas nas seguintes plataformas: Scopus, PubMed e Medline por artigos científicos publicados entre os anos de 2019 a 2024, nos idiomas português e inglês.

#### 3.4 BANCO DE DADOS

Para todos os bancos de dados, foram utilizados os seguintes descritores “Doença de Alzheimer”, “Urina”, “Biomarcadores” e “Diagnóstico precoce”, com suas respectivas traduções para o inglês “Alzheimer Disease”, “Urine”, “Biomarkers” e “Early diagnosis”. Os critérios de buscas feitos no idioma inglês para bancos de dados internacionais, organizados de acordo com os operadores booleanos “AND” e “OR”, e em bases nacionais “E” e “OU”, no qual os descritores presentes no título, corpo do resumo ou nas palavras chaves. As combinações foram feitas por “Doença de Alzheimer e Urina” (Alzheimer Disease and Urine), “Doença de Alzheimer e Biomarcadores” (Alzheimer Disease and Biomarkers), “Doença de Alzheimer e Diagnóstico precoce” (Alzheimer Disease and Early diagnosis), “Urina e Biomarcadores” (Urine and Biomarkers), “Urina e Diagnóstico precoce” (Urine and Early diagnosis) e “Biomarcadores e Diagnóstico precoce” (Biomarkers and Early diagnosis).

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os artigos nos idiomas inglês ou português, publicados no período de 2019 a 2024 que possuíam informações relevantes sobre o tema, sendo excluídos os artigos que estavam em desacordo com o período proposto, artigos repetidos em mais de uma base de dados; artigos que não apresentam nenhum marcador urinário para a doença; materiais sem acesso gratuito; resumos; teses e artigos de revisão. Com o intuito de aprimorar a sensibilidade da pesquisa, foram incorporados sinônimos, indexações e expressões correlatas ao tópico, abrangendo suas variações e derivações.

### 3.6 TRIAGEM DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS

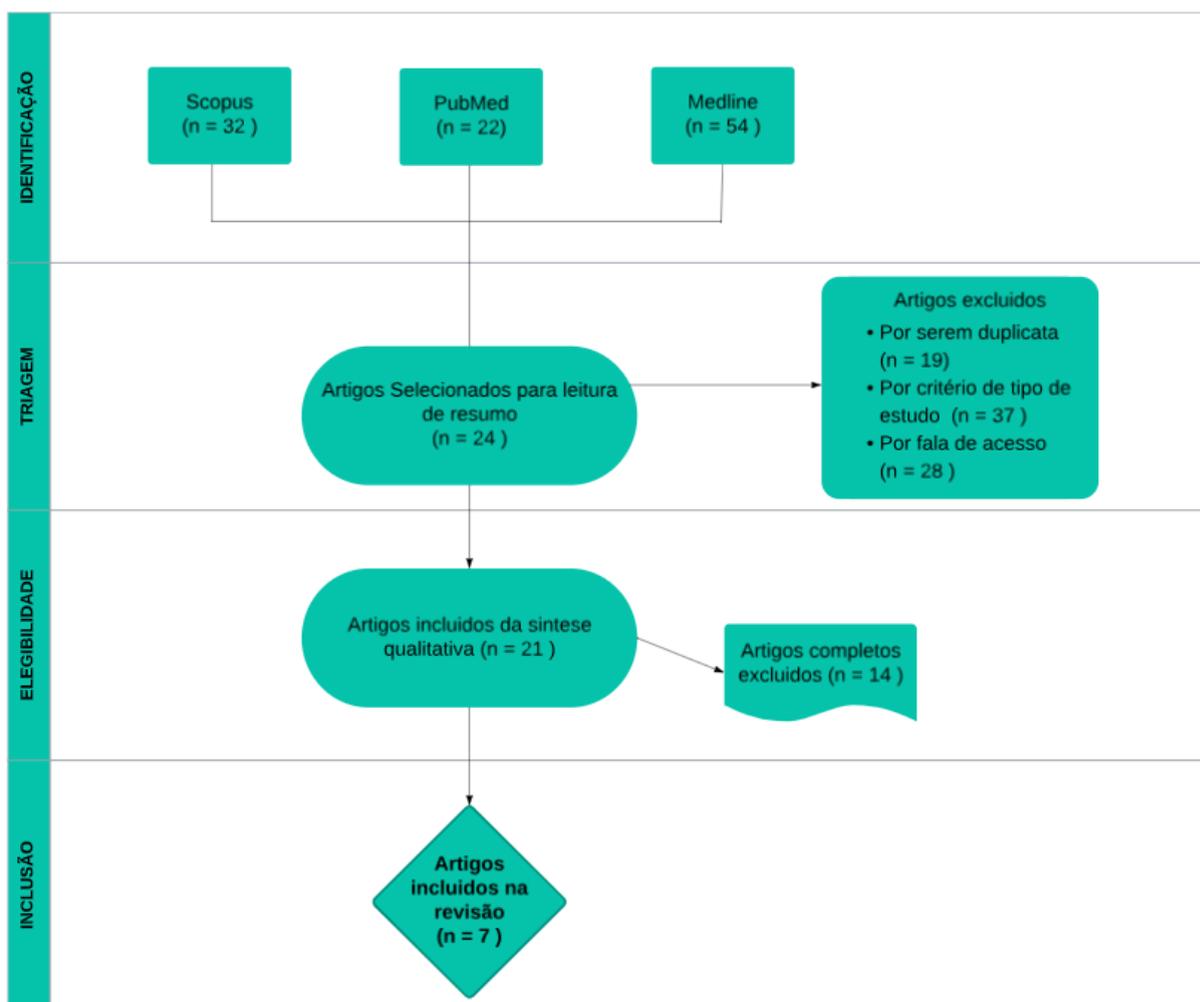
Foram excluídos os estudos que não estavam disponíveis integralmente, estudos duplicados, relatos de caso, revisões narrativas, teses e artigos que não abordam diretamente a DA e biomarcadores urinários para seu diagnóstico. Além disso, foram desconsiderados os trabalhos que não apresentem dados experimentais relevantes ou que se concentrem em outras doenças neurológicas ou biomarcadores urinários sem relação direta com a DA e seu diagnóstico.

Uma revisão bibliográfica foi realizada utilizando os descritores resultando na identificação de 233 artigos. Desses, 73 foram encontrados na base de dados PubMed, 105 na base de dados Scopus e 55 na base de dados Medline. Após aplicação de especificações e filtros previamente definidos como período e idioma, por exemplo, permaneceram 108 artigos. Desses, 19 foram reconhecidos como duplicatas e, por isso, eliminados, 28 foram excluídos por falta de acesso e 37 excluídos por critério de tipo de estudo, pois tratava-se de resumos, teses e revisões. Restaram 24 estudos, que foram submetidos a uma triagem inicial através da leitura de títulos e resumos.

Dos 24 trabalhos que foram analisados após essa etapa, 21 foram considerados altamente relevantes para uma análise mais detalhada e leitura integral do texto. No entanto, a maioria desses artigos não pôde ser recomendada, seja pela baixa qualidade das evidências, pela falta de suporte conclusivo ou pela

apresentação de resultados insuficientes em diversos ensaios. Após a leitura integral dos textos e análise das informações fornecidas pelos mesmos, foram selecionados 7 estudos essenciais para o desenvolvimento deste trabalho (figura 4).

**Figura 4.** Fluxograma de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autor (2024).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos mais significativos encontrados na pesquisa foram cuidadosamente analisados, revelando uma diversidade de metodologias e resultados. No **Quadro 1**, estão apresentadas as principais características de cada estudo, incluindo autoria, ano de publicação, título e contexto dos artigos de estudos que demonstraram a utilidade do monitoramento dos biomarcadores na urina.

**Quadro 1.** Artigos selecionados para a revisão integrativa.

AUTOR/ANO	TÍTULO	CONTEXTO
Peã-Bautista <i>et al.</i> , 2019.	New screening approach for Alzheimer's disease risk assessment from urine lipid peroxidation compounds.	Estudo apresenta modelos de regressão (Elastic Net e Random Forest) para discriminar entre pacientes com Alzheimer precoce e participantes saudáveis através da análise de compostos de peroxidação lipídica na urina.
Wang <i>et al.</i> , 2019.	Application of artificial neural network model in diagnosis of Alzheimer's disease.	Foram realizadas análises de dados em urina e sangue, funções neuropsicológicas e fatores epidemiológicos para identificar biomarcadores do modelo de rede neural artificial sensíveis para o diagnóstico precoce da DA.
Song <i>et al.</i> , 2020.	Comprehensive Proteomic Profiling of Urinary Exosomes and Identification of Potential Non-invasive Early Biomarkers of Alzheimer's Disease in 5XFAD Mouse Model.	O estudo investiga biomarcadores precoces, através da análise do proteoma de exossomos urinários presentes em modelos de camundongos 5XFAD, antes que ocorra a deposição da placa beta-amiloide.
Wang <i>et al.</i> , 2022.	Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease.	Apresenta uma investigação da relação entre ácido fórmico urinário e biomarcadores plasmáticos pré-definidos no diagnóstico da DA.
Wang <i>et al.</i> , 2023.	Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: findings based on urine proteomics and machine learning.	Estudo investiga novos painéis de diagnóstico através da análise proteômica da urina, com base em aprendizado de máquina, incluindo LASSO e SVM, relevantes na DA.

Hällqvist <i>et al.</i> , 2023.	A Multiplexed Urinary Biomarker Panel Has Potential for Alzheimer's Disease Diagnosis Using Targeted Proteomics and Machine Learning.	Busca avaliar a possibilidade de desenvolver um teste de urina baseado em espectrometria de massa, através de análise proteômica direcionada como uma ferramenta de triagem de alto rendimento para diagnosticar DA.
Wang <i>et al.</i> , 2023.	Urine metabolomics phenotyping and urinary biomarker exploratory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.	O estudo realizou uma análise de fenotipagem metabolômica da urina, visando obter uma compreensão abrangente e um diagnóstico conveniente de MCI e DA de outra perspectiva.

Fonte: Autor (2024).

Os estudos analisados fornecem uma visão abrangente dos biomarcadores já pré-estabelecidos associados a DA, destacaram a importância da elaboração e investigação de biomarcadores não invasivos e avaliaram a urina como um potencial biofluido para fornecer essas moléculas.

Segundo Peã-Bautista *et al.* (2019), a peroxidação lipídica desempenha um papel importante no desenvolvimento da DA, devido à alta composição lipídica do cérebro, bem como seu alto consumo de oxigênio. Ao analisar a urina por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em “tandem” de 70 indivíduos com DA (grupo caso) e de 29 indivíduos saudáveis (grupo controle) chegou ao resultado de que os níveis urinários de alguns compostos de peroxidação lipídica (5-F 2t -IsoP, 2,3-dinor-15-epi-15-F 2t -IsoP, 15-E 2t -IsoP, PGE 2 , PGF 2 $\alpha$  , 10- *epi* -10-F 4t -NeuroP, 4( *RS* )-4-F 4t -NeuroP, *ent* -7( *RS* )-7-F 2t -dihomo-IsoP) obtidos para cada grupo apresentaram níveis mais altos em pacientes com DA inicial do que em controles saudáveis, e alguns analitos (15-ceto-15-E 2t-IsoP, 15-ceto-15-F 2t -IsoP) apresentaram valores mais baixos no grupo caso do que no grupo controle.

Um certo grau de elevação de AD7c-NTP (proteína de fio neuronal urinário associada ao Alzheimer urinário) existente no tecido cerebral, fluido cefalorraquidiano e urina pode ser encontrado em pacientes com DA em estágios iniciais e intermediários, e o conteúdo de AD7c-NTP está positivamente correlacionado com a gravidade da doença. Em seu estudo Wang *et al.* (2019), demonstrou que a sensibilidade e especificidade do AD7c-NTP urinário podem atingir mais de 90% ao rastrear DA. O AD7c-NTP aumentado no tecido cerebral pode entrar no sangue através da barreira hematoencefálica e, eventualmente, ir para a urina por filtração

glomerular. A amostra de urina tem as vantagens de ser não invasiva, relativamente barata e facilmente disponível, em comparação com o tecido cerebral e fluido cefalorraquidiano, então o AD7c-NTP urinário pode ser utilizado como um biomarcador molecular potencial e valioso para o diagnóstico precoce de DA. A concentração de AD7c-NTP na urina foi testada em estrita conformidade com o kit ELISA (Hanke, Hainan, China) e mostraram valores significativamente maiores no grupo DA do que no grupo sem DA ( $2,01 \pm 1,06$  vs  $1,03 \pm 0,43$ ).

Seguindo com a utilização de proteômica urinária, WANG *et al.* (2023) utilizaram a espectrometria de massa (LC-MS/MS) para análise de amostras urinárias 57 pacientes com DA, 43 pacientes com MCI e 62 indivíduos cognitivamente normais foram incluídos na análise final. Foram encontradas 33 proteínas diferencialmente expressas entre os grupos AD e CN. Embora este estudo não forneça uma lista completa das 33 proteínas, menciona algumas que foram significativas que incluía DDC, CTSC, EHD4, GSTA3, SLC44A4, GNS, GSTA1, ANXA4, PLD3, CTSH, HP, RPS3 e CPVL, elucidando a valiosa contribuição da utilização de amostras urinárias para rastreamento de biomarcadores para a doença.

Ao comparar a urina de indivíduos com DA e controles, Hällqvist *et al.* (2023) através de um painel de proteínas incluindo novas proteínas como MIEN1, TNF-beta, VCAM1, REG1B e ABCA7 obtiveram uma precisão de classificação de 86%. Houve proteínas, REG1B, VCAM1, TNF-beta e MIEN1, que foram observadas em concentrações mais baixas na urina de DA. A proteína, ABAC7, foi o único biomarcador potencial a ser elevado, com um aumento médio de 1,5 vezes na concentração no grupo DA em comparação com os controles. No entanto, de todos os biomarcadores, MIEN1, conhecido por ser um regulador negativo da apoptose e um regulador positivo da migração celular, foi a proteína que demonstrou uma mudança estatisticamente mais significativa na concentração em comparação com o grupo controle. Ao relacionar os biomarcadores MIEN1/ABAC7, fomos capazes de aumentar ainda mais a significância estatística entre o DA e os controles, os resultados obtidos por Hällqvist *et al.* (2023) são extremamente promissores, para entender o potencial do ensaio como uma ferramenta de triagem pré-sintomática da DA.

A caracterização bioquímica e proteômica de exossomos urinários altamente purificados identificou 88 proteínas expressas diferencialmente pela comparação de camundongos 5XFAD, que são animais modificados geneticamente para

apresentarem sinais e sintomas da DA rapidamente, e camundongo controles. Entre elas, 22 proteínas foram validadas por western blot (WB), e 15 proteínas mostraram mudanças significativas entre elas proteínas como Anexina 2 e Clusterina mostraram uma diminuição significativa nos camundongos 5XFAD ao longo do desenvolvimento da doença, sendo promissoras como biomarcadores para o diagnóstico, outros exemplos de proteínas que mostraram alterações significativas foram AOA (Aciloxiacil Hidrolase), Ly86 (antígeno linfocitário 86), Ceruloplasmina (Cp), Catepsina B (Ctsb), Ectonucleotídeo Pirofosfatase/ Fosfodiesterase 2 (ENPP2), as amostras dos camundongos 5XFAD foram avaliadas em períodos diferentes das doenças, entre elas antes que ocorresse a deposição da placa beta-amiloide, comprovando mais uma vez não só a validade da análise de biomarcadores urinário para a DA, como também sua possível detecção precoce (Song *et al.*, 2020).

Wang *et al.* (2023) sugerem que a fenotipagem metabolômica urinária pode ser uma ferramenta valiosa para a identificação de biomarcadores que ajudem no diagnóstico e monitoramento de MCI e AD. Seu estudo que foi focado na identificação dos metabólitos e na construção de painéis diagnóstico, e não na apresentação de dados quantitativos específicos para cada metabólito, identificou, através da análise da urina de Cinquenta e sete pacientes com DA e 62 pacientes do grupo controle cognitivo normal (CN), 125 metabólitos significativamente diferentes entre o grupo DA e o grupo de controle cognitivo normal (CN). Entre esses metabólitos foram citados a Atropina, é um antagonista colinérgico que pode interferir na disfunção colinérgica associada à DA, a Manose-6-fosfato (M6P), que é uma modificação pós-traducional importante e a Piridoxal 5'-fosfato (PLP), uma forma ativa da vitamina B6, que está envolvida na biossíntese de neurotransmissores e foi sugerida como benéfica para melhorar capacidades de aprendizado e memória.

O ácido fórmico urinário, também é apresentado, como um potencial novo biomarcador para o diagnóstico precoce da DA. Com a progressão da doença, os níveis de ácido fórmico urinário mostraram uma tendência geral ascendente. O ácido fórmico urinário foi significativamente correlacionado com as pontuações do *Mini-Mental State Examination* (MMSE), a versão chinesa das pontuações do *Addenbrooke's Cognitive Examination III* (ACE-III) e o tempo do *Montreal Cognitive Assessment-Basic* (MoCA-B). Os níveis de formaldeído urinário apresentados foram

significativamente maiores em pacientes com DA, como o ácido fórmico é um produto metabólico do formaldeído, foi comparado os níveis de ácido fórmico mais formaldeído em diferentes estágios de DA, e os resultados também mostraram que os níveis de ácido fórmico juntamente com formaldeído foram significativamente maiores em DA do que em NC. Também foi avaliado os níveis desses analitos em diferentes estágios da doença com diferentes estágios de comprometimento cognitivo e concluiu-se que o uso de níveis de ácido fórmico urinário e formaldeído junto com o uso de biomarcadores plasmáticos pode melhorar a precisão para determinar o estágio da DA (Wang *et al.*, 2022).

## 6 CONCLUSÃO

Em suma, este estudo procurou investigar e comparar diferentes biomarcadores urinários associados ao diagnóstico e prognóstico da DA, abordando diferentes estágios da doença. Através da análise de vários estudos e investigações na área, foi possível identificar uma variedade de biomarcadores com um potencial significativo para melhorar a detecção precoce e a monitorização da doença.

A análise proteômica da urina se mostrou com uma maior variedade de biomarcadores, apresentando um painel de proteínas com uma elevada sensibilidade e especificidade na previsão do diagnóstico. No entanto, não exclusivamente proteínas apresentaram essa capacidade, o formaldeído e o seu produto metabólico ácido fórmico também apresentaram bons resultados como biomarcadores, assim como alguns compostos de peroxidação lipídica. Porém, todos os estudos realizados destacaram a necessidade da contínua e mais profunda pesquisa na área, para corroborar seus resultados.

Portanto, este estudo realça a necessidade contínua de investigação e desenvolvimento de biomarcadores mais eficazes e confiáveis para esta doença, a fim de melhorar a precisão do diagnóstico de forma não invasiva e precoce. Espera-se que estes resultados incentivem futuras investigações e avanços neste domínio, com o objetivo final de obter uma ferramenta diagnóstica para detecção e monitoramento da DA.

## REFERÊNCIAS

- AMANDA BELLARDT CAMPI; NAYARA LEVI SILVA. Reflexo epidemiológico e fatores de risco associados à doença de Alzheimer. **Editora e-Publicar eBooks**, p. 184–191, 24 abr. 2023.
- APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, p. 27–35, 2009.
- ARMENTA-CASTRO, A. *et al.* Urine biomarkers for Alzheimer’s disease: A new opportunity for wastewater-based epidemiology?. **Environment International**, v. 184, p. 108462, 1 fev. 2024.
- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Biomarkers - A General Review. **Current Protocols in Pharmacology**, v. 76, n. 1, mar. 2017.
- BARROS, A. C. *et al.* Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, n. 1, p. 16–24, 2009.
- CAI, Y. *et al.* Surface protein profiling and subtyping of extracellular vesicles in body fluids reveals non-CSF biomarkers of Alzheimer’s disease. **Journal of extracellular vesicles**, v. 13, n. 4, 1 abr. 2024.
- CARVALHO, A. Biomarcadores em Medicina. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, 2024.
- CAYTON, Harry. Tudo sobre doença de Alzheimer. **Editora Andrei**, 2000.
- DANTAS, P.; FERREIRA, G. Novas bases terapêuticas na prevenção demencial baseadas na prevenção dos fatores de risco modificáveis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 1, n. 2, p. 507–512, 2018.
- DOMÍNGUEZ, Y. L. La dieta en la enfermedad de Alzheimer. **Revista Cubana de Salud Pública**, v. 35, p. 55-64, 2009.
- FERNANDES, J. S. G.; ANDRADE, M. S. Review on Alzheimer’s disease: diagnosis, evolution and cares. **Psicologia, Saúde & Doença**, v. 18, n. 1, p. 131–140, 14 mar. 2017.
- FERREIRA, S. R. D. F. *et al.* Doença de Alzheimer: Quais as novidades diagnósticas e terapêuticas?. **Perspectivas e desafios do cuidado em saúde na contemporaneidade**, 2024.
- FREITAS, R. V. DE. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer utilizando biomarcadores e tomografia PET-CT. **repositorio.uniceub.br**, 2015.
- GRIFFITHS, H. Biomarkers. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 23, n. 1-3, p. 101–208, fev. 2002.

GUIMARÃES, C. H. S.; MALENA, L. M. A.; LIMBORÇA-FILHO, M.; MARTINS, F. R. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, p. 942-955, 2018.

GUIMARÃES, L. F. DE O.; PINTO, C. T.; TEBALDI, J. B. Alzheimer: diagnóstico precoce auxiliando na qualidade de vida do cuidador. **Memorialidades**, v. 12, n. 23 e 24, p. 11–30, 2015.

GUNES, S. *et al.* Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4962, 29 abr. 2022.

HÄLLQVIST, J. *et al.* A Multiplexed Urinary Biomarker Panel Has Potential for Alzheimer's Disease Diagnosis Using Targeted Proteomics and Machine Learning. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 18, p. 13758–13758, 6 set. 2023.

JUNG, D. *et al.* Non-Invasive Nasal Discharge Fluid and Other Body Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease. **Pharmaceutics** v. 14, n. 8, p. 1532–1532, 22 jul. 2022.

KURBATOVA, N. *et al.* Urinary metabolic phenotyping for Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 21745, 10 dez. 2020.

LIU, J. *et al.* The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 43, 8 fev. 2019.

MANGIALASCHE, F. *et al.* Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Ageing Research Reviews**, v. 8, n. 4, p. 285–305, 1 out. 2009.

MARINS, A. M. DA F.; HANSEL, C. G.; SILVA, J. DA. Behavioral changes of elderly with Alzheimer's Disease and the burden of care for the caregiver. **Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, 2016.

MAYEUX, R. Biomarkers: Potential uses and limitations. **NeuroRX**, v. 1, n. 2, p. 182–188, abr. 2004.

MIRANDA, A.; GÓMEZ-GAETE, C.; MENNICKENT, S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 4, p. 501–507, abr. 2017.

MONTEIRO A. R. *et al.* Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. **Biochemical Pharmacology**, v. 211, p. 115522–115522, 1 mar. 2023.

NITZSCHE, B. O.; MORAES, H. P. DE; TAVARES JÚNIOR, A. R. Alzheimer's disease: new guidelines for diagnosis. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 2, 2015.

PEÑA-BAUTISTA, C. *et al.* New screening approach for Alzheimer's disease risk assessment from urine lipid peroxidation compounds. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2 out. 2019.

PHILIPSON, O. *et al.* Animal models of amyloid- $\beta$ -related pathologies in Alzheimer's disease. **FEBS Journal**, v. 277, n. 6, p. 1389–1409, 3 fev. 2010.

QUEREMEL, D. A.; JIALAL, I. Urinalysis. [s.l.] **StatPearls Publishing**, 2023.

RAJENDRAN, K.; UMA M. K. Biomarkers in Alzheimer's disease. **Clínica Chimica Acta**, p. 119857–119857, 1 jul. 2024.

RIDGE, P. G.; EBBERT, M. T. W.; KAUWE, J. S. K. Genetics of Alzheimer's Disease. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–13, 2013.

ROCHA, C. A.; CALMON, A. B. N. G. P. Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 54–60, 16 mar. 2022.

SANT'ANA, N. J. *et al.* Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 2, p. 127–131, 13 ago. 2018.

SAVELIEFF, M. G. *et al.* Development of Multifunctional Molecules as Potential Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Last Decade. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 1221–1322, 23 jan. 2019.

SCHERER, S.; CARRETTA, M. B. Perspectivas atuais na prevenção da doença de Alzheimer. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 17, n. 1, 20 dez. 2011.

SEOL, W.; KIM, H.; SON, I. Urinary Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. **Experimental Neurobiology**, v. 29, n. 5, p. 325–333, 31 out. 2020.

SILVA NETO, G. C. E *et al.* O nível de concentração de alumínio na água como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 15324–15339, 2020.

SILVA, JPDO da; BRITO, WGF de. Novas bases terapêuticas na prevenção demencial baseada na prevenção dos fatores de risco modificáveis. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 2, pág. 507–512, 2018.

SOBRAL, M.; PAÚL, C. Reserva cognitiva, envelhecimento e demências. **Revista E-Psi**, 2013. v. 5, p. 113-134.

SOFIATTI, S. DE L.; OLIVEIRA, M. M. DE; VIEIRA, K. V. S. A eficácia da cinesioterapia na redução da perda funcional em pacientes portadores de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade Quirinópolis**, v. 2, n. 12, p. 57–71, 4 nov. 2022.

SONG, Z. *et al.* Comprehensive Proteomic Profiling of Urinary Exosomes and Identification of Potential Non-invasive Early Biomarkers of Alzheimer's Disease in 5XFAD Mouse Model. **Frontiers in Genetics**, v. 11, 5 nov. 2020.

SOUZA, E. S. DE; SANTOS, A. M. DA S.; SILVA, A. DE J. D. Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia. **www.arca.fiocruz.br**, 2021.

SUN, R. *et al.* A Pilot Study of Urinary Exosomes in Alzheimer's Disease. **Neurodegenerative Diseases**, v. 19, n. 5-6, p. 184–191, 2019.

TALMELLI, L. F. DA S. *et al.* Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 219–225, 2013.

VAZ, M.; MARTINS T. S.; HENRIQUES A. G. Extracellular vesicles in the study of Alzheimer's and Parkinson's diseases: Methodologies applied from cells to biofluids. **Journal of neurochemistry**, v. 163, n. 4, p. 266–309, 22 out. 2022.

WANG, H. *et al.* Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. **Clinical Epigenetics**, v. 10, n. 1, 23 abr. 2018.

WANG, N. *et al.* Application of artificial neural network model in diagnosis of Alzheimer's disease. **BMC Neurology**, v. 19, n. 1, 8 jul. 2019.

WANG, Y. *et al.* Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: findings based on urine proteomics and machine learning. **Alzheimer's research & therapy**, v. 15, n. 1, 4 nov. 2023.

WANG, Y. *et al.* Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, 30 nov. 2022.44

WANG, Y. *et al.* Urine metabolomics phenotyping and urinary biomarker exploratory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, 22 dez. 2023.

XIE, H. *et al.* Rapid cell death is preceded by amyloid plaque-mediated oxidative stress. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 19, p. 7904–7909, 22 abr. 2013.

XIMENES, M. A.; RICO, B. L. D.; PEDREIRA, R. Q. Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado. **Revista Kairós : Gerontologia**, v. 17, n. 2, p. 121–140, 30 jun. 2014.

ZHENG, Y. *et al.* Urinary and faecal metabolic characteristics in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease with and without cognitive decline. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 604, p. 130–136, maio 2022.