



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

BIOMARCADORES DE DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS EM ANÁLISE LIQUÓRICA

MICHELE FERNANDA FELÍCIO BELO
STÉFANNY GUIMARÃES BORGES

GOIÂNIA - GO

2023

MICHELE FERNANDA FELÍCIO BELO
STÉFANNY GUIMARÃES BORGES

**BIOMARCADORES DE DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS EM ANÁLISE LIQUÓRICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Pontifícia Universidade Católica de Goiás como
requisito para a conclusão do curso de Ciências
Biológicas - Modalidade Médica.

Orientador: Prof. Me. Amarildo Lemos

GOIÂNIA - GO

2023

SUMÁRIO

1. RESUMO	4
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUÇÃO	5
4. METODOLOGIA	6
5. DESENVOLVIMENTO	6
5.1 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	6
5.1.1 Proteína β -amilóide.....	7
5.1.2 Proteínas tau (P-tau).....	8
5.2 DOENÇA DE PARKINSON.....	8
5.2.1 Sistema complemento	8
5.2.2 α -sinucleína.....	9
5.2.3 Proteína Deglicase DJ-1	9
5.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	9
5.3.1 Citocinas e quimiocinas.....	10
5.3.2 Fetuína A	10
5.3.3 Neurofilamentos	10
5.4 ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	11
5.5 DOENÇA DE HUNTINGTON	11
6. DISCUSSÃO.....	12
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
8. REFERÊNCIAS.....	14

1. RESUMO

Segundo estimativas da OPAS, em 2030, 1 em cada 6 pessoas terá 60 anos ou mais, sendo que o número de indivíduos com doenças neurodegenerativas é diretamente proporcional ao crescimento desta população. No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano. Diante disto, o presente artigo trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nas plataformas Scielo e PubMed, que tem por objetivo apresentar e discutir os processos fisiopatológicos das doenças neurodegenerativas, correlacionando-os com as principais alterações físico-químicas do líquido cefalorraquidiano, como meio de promoção da saúde e a precocidade diagnóstica, enfatizando os biomarcadores existentes no líquido cefalorraquidiano (LCR). Nesta busca foram evidenciados os possíveis biomarcadores, Doença de Alzheimer (DA): proteínas beta-amiloide ($A\beta$ -42), a tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau); Doença de Parkinson (DP): sistema complemento, α -sinucleína e Proteína Deglicase; Esclerose Múltipla (EM): citocinas e quimiocinas, fetuína A e neurofilamentos; Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): dosagens de pNFH e NFL; Doença de Huntington (DH): mHTT. Pudemos evidenciar que o LCR é o fluido biológico mais indicado para a identificação de marcadores biológicos precisos e específicos relacionados às doenças neurodegenerativas, contudo possui um limitado contingente de pesquisa e evidências ligadas ao mesmo, que de modo geral pode ocorrer principalmente por se tratar de uma coleta invasiva. Considerando que os biomarcadores são ferramentas em potencial para diagnóstico e acompanhamento dessas doenças, torna-se evidente a necessidade de incentivos a novas pesquisas nesta área promissora.

Palavras chave: Biomarcadores; Diagnóstico diferencial; LCR; Demência; Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson; Esclerose Múltipla; Esclerose Lateral Amiotrófica; Doença de Huntington.

2. ABSTRACT

According to PAHO estimates, in 2030, 1 in 6 people will be 60 years old or older, and the number of individuals with neurodegenerative diseases is directly proportional to the growth of this population. In Brazil, about 1.2 million people live with some form of dementia and 100,000 new cases are diagnosed each year. In view of this, this article is a systematic review of the literature carried out on the Scielo and PubMed platforms, which aims to present and discuss the pathophysiological processes of neurodegenerative diseases, correlating them with the main physicochemical changes in the cerebrospinal fluid, as a means of health promotion and early diagnosis, emphasizing the existing biomarkers in the cerebrospinal fluid (CSF). In this search, possible biomarkers were highlighted, Alzheimer's disease (AD): beta-amyloid proteins ($A\beta$ -42), total tau (T-tau) and phosphorylated tau (P-tau); Parkinson's disease (PD): complement system, α -synuclein and Protein Deglycase; Multiple Sclerosis (MS): cytokines and chemokines, fetuin A and neurofilaments; Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): pNFH and NFL dosages; Huntington's disease (HD): mHTT. We could show that the CSF is the most suitable biological fluid for the identification of precise and specific biological markers related to neurodegenerative diseases, however it has a limited contingent of research and evidence related to it, which in general can occur mainly because it is a invasive collection. Considering that biomarkers are potential tools for diagnosing and monitoring these diseases, the need to encourage further research in this promising area becomes evident.

Keywords: Biomarkers; Differential diagnosis; LCR; Insanity; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Multiple sclerosis; Amyotrophic lateral sclerosis; Huntington's Disease.

3. INTRODUÇÃO

Desde o início do século XX, a população mundial vem demonstrando um aumento da expectativa de vida, com crescimento da população idosa de 5,1% para 8,6% entre os anos de 1970 e 2000 [1]. Segundo estimativas da OPAS, em 2030, 1 em cada 6 pessoas terá 60 anos ou mais [2]. O aumento da população da terceira idade está diretamente proporcional à incidência de doenças neurodegenerativas, principalmente em indivíduos acima de 65 anos. As doenças neurodegenerativas correspondem às enfermidades causadas pela perda progressiva de neurônios nas estruturas do sistema nervoso, resultando em alterações funcionais gradativas [3].

No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano [4]. A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, responsável por cerca de 60 - 80% de todos os casos, e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população idosa [5]. De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tem a Doença de Parkinson [6], sendo que no Brasil, cerca de 200 mil pessoas sofrem com esta doença.

Estima-se que em 2018 os gastos públicos com custeio de pacientes com quadros demenciais foram em torno de 14 milhões de reais. A síndrome demencial muitas vezes demora a ser percebida e diagnosticada, produzindo assim gastos ainda maiores pela progressão da gravidade da doença[7]. Ciente deste perfil epidemiológico, o uso de biomarcadores pode se mostrar uma boa ferramenta para prevenção, controle e diagnóstico de tais patologias.

Os biomarcadores compreendem toda substância ou seu produto de biotransformação, assim como qualquer alteração bioquímica precoce, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde [8]. São entidades que podem ser medidas experimentalmente e indicam a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica de um organismo ou uma resposta a um agente farmacológico.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um ultrafiltrado produzido pelos plexos coróides, presente nos ventrículos cerebrais e no espaço subaracnóideo, constituído de pequenas concentrações de proteína, glicose, lactato, enzimas, potássio, magnésio e concentrações relativamente elevadas de cloreto de sódio. É um fluido biológico que está relacionado com o sistema nervoso central (SNC) e seus envoltórios (meninges). O exame do LCR constitui um método de grande valor para o diagnóstico e o acompanhamento de diversas afecções neurológicas, sobretudo as doenças neurodegenerativas [9].

Diante deste cenário, estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de viabilizar a prevenção, diagnóstico e triagem de tais patologias, buscando identificar diferentes marcadores biológicos presentes no líquido.

Este trabalho tem como objetivo apresentar e discutir os processos fisiopatológicos das doenças neurodegenerativas, correlacionando-os com as principais alterações físico-químicas do líquido cefalorraquidiano, como meio de promoção da saúde e a precocidade diagnóstica, enfatizando os biomarcadores existentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), no intuito de facilitar a prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Esclerose Múltipla (EM), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Doença de Huntington (DH).

4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada entre os meses de março a novembro de 2022, nas plataformas de dados Scielo e PubMed. Foram admitidos artigos científicos publicados entre os anos de 2005 e 2022, nos idiomas inglês e português, localizados através dos descritores “biomarcadores”, “diagnóstico diferencial”, “LCR”, “demência”, “Doença de Alzheimer”, “Doença de Parkinson”, “Esclerose Múltipla”, “Esclerose Lateral Amiotrófica”, “Doença de Huntington” e suas combinações.

O critério de inclusão adotado foi de publicações que abordassem biomarcadores presentes no LCR e sua aplicabilidade frente às doenças neurodegenerativas e de estudos relacionados à prevalência dessas patologias. Inicialmente, foi realizada uma análise de títulos e resumos dos artigos, assimilando os que compreendem o tema a ser abordado na pesquisa. Posteriormente, discorreu-se com uma leitura minuciosa e análise dos dados encontrados. Foram excluídos os artigos que não atendiam estes requisitos, além dos textos que não possuíam livre acesso na íntegra para leitura. Seguimos o referencial teórico, em que foi incluída leitura exploratória, interpretativa e seletiva do material coletado.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A Doença de Alzheimer é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença neurodegenerativa severa e progressiva de etiologia desconhecida e que causa

declínio dos processos cognitivos de memória trazendo prejuízos à qualidade de vida do paciente e seus familiares [10].

No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano. Em todo o mundo, o número chega a 50 milhões de pessoas [11]. A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, responsável por cerca de 60 - 80% de todos os casos (Morley et al., 2018). A prevalência da doença de Alzheimer aumenta com a idade, variando de 0,16% entre indivíduos com 65 - 69 anos a 23,4% em indivíduos com mais de 85 anos (Eratne et al., 2018) [5].

Na análise histopatológica do tecido cerebral, as alterações predominantes da DA, são: perdas neuronais nas camadas piramidais do córtex, degeneração sináptica em área hipocampal e neocortical, com aparecimento de placas senis contendo proteína b-amilóide e emaranhados neurofibrilares. Contudo, este diagnóstico histopatológico definitivo poderá ser realizado apenas *post-mortem* [10].

Com objetivo de promover um diagnóstico preciso e diferencial da DA, estudos vêm sendo realizados em relação às proteínas como marcadores biológicos. Elas representam um tipo de “assinatura patológica” da DA e são encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR), onde as principais proteínas evidenciadas como biomarcadores, são: a beta-amilóide (A β -42), a tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau) [10].

5.1.1 Proteína β -amilóide

A proteína β -amilóide é produzida a partir da clivagem anormal de uma proteína transmembrana chamada proteína precursora de amilóide (PPA) e a principal constituinte das placas senis presentes na DA. Sua função fisiológica não é totalmente conhecida, no entanto, estudos indicam funções biológicas como: regulação de cálcio intracelular, crescimento e adesão celular, plasticidade sináptica e homeostase de íons metálicos como o cobre. A concentração dessa proteína no líquido em quadros não patológicos para indivíduos acima de 51 anos é de 562,00 - 1027,00 ng/L [12]. Em pacientes com DA, ocorre a hiper fragmentação da PPA pela ação da enzima α -secretase, o processo proteolítico normal fica comprometido e, conseqüentemente, ocasionando o aumento da enzima β -secretase, responsável pela secreção do peptídeo A β levando à sua deposição e toxicidade. Fisiologicamente, pacientes com DA exibem menores níveis de A β 42 no LCR e isto parece ocorrer devido à deposição de moléculas

nas placas amiloides ou também pode ser correlacionado com uma limpeza deficiente de A β 42 do parênquima cerebral destes pacientes [13].

5.1.2 Proteínas tau (P-tau)

As proteínas tau (P-tau) pertencem ao grupo de proteínas associadas aos microtúbulos e encontram-se nas células neuronais e não neuronais (revisão sobre o assunto por Buee et al., 2000) [14]. Dentro dos neurônios ela é responsável pela estabilização dos microtúbulos no sistema de transporte neuronal [10], promover a estabilidade da estrutura dos microtúbulos neuronais, a nucleação, o crescimento e a agregação dos microtúbulos em feixes. Em quadros de DA observa-se a formação de emaranhados neurofibrilares intracelular (ENF) devido a hiperfosforilação e concentração da P-tau, desencadeando morte neuronal e posterior liberação no LCR, onde se encontrará aumentada. O número de emaranhados neurofibrilares correlaciona-se estreitamente com a gravidade da demência [14].

5.2 DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia progressiva e crônica do sistema nervoso caracterizada por degeneração progressiva e primordial de neurônios dopaminérgicos com subsequente diminuição do neurotransmissor dopamina nos circuitos nigroestriatais cerebrais, gliose astrocítica e presença de neuritos e corpos de Lewy nas células sobreviventes [3]. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tem a doença, e no Brasil, estima-se que 200 mil pessoas sofram com o problema [6]. Atualmente, os principais critérios para o diagnóstico clínico da DP são: tremor de repouso, rigidez, acinesia, instabilidade postural e bloqueios da marcha. O diagnóstico diferencial conta com o auxílio de exames de imagem, contudo, a certeza diagnóstica é dada somente através da análise evolutiva do quadro clínico, podendo ser necessária a avaliação em período de 2 meses a 18 anos.

5.2.1 Sistema complemento

Em 2005 foi publicado um estudo de Finehout et al. relacionando as alterações da concentração de fatores do sistema complemento como biomarcador para diagnóstico de

doenças neurodegenerativas. Sistema complemento é parte integrante do sistema imune inato, que participa da defesa do organismo contra patógenos, sendo composto por aproximadamente 30 proteínas solúveis e ligadas à membrana, podendo ser ativado por duas vias, a clássica e a alternativa [15]. Nos resultados dessa análise foi evidenciado menor concentração das isoformas C3b, C4b, fator B e fator H em pacientes com DP e Esclerose Múltipla (EM), quando comparada a outras doenças neurodegenerativas e amostra de pacientes normais, com potencial de serem assimiladas como marcadores biológicos. Contudo, estas isoformas não possuem especificidade suficiente para diagnóstico diferencial entre DP e EM.

5.2.2 α -sinucleína

A α -sinucleína (α -sin) é uma pequena proteína de 140 aminoácidos expressa em elevadas quantidades nas células neuronais, que foi identificada como o principal componente dos agregados intraneuronais, corpos de Lewy. Os níveis de oligômeros de α -sin estão aumentados nos estágios iniciais da DP podendo ser biomarcadores precoces no diagnóstico pré-sintomático de DP. A acuidade no diagnóstico diferencial de DP com outras doenças neurodegenerativas parece aumentar ao utilizar a razão oligômeros de α -sin/ α -sin total [3].

5.2.3 Proteína Deglicase DJ-1

A DJ-1 é uma pequena proteína que apresenta função neuroprotetora que possui grande relevância no diagnóstico de DP, pois funciona como um sensor de estresse oxidativo na qual tem sido associada à DP esporádica [16]. Segundo estudos de Costa et al., a proteína DJ-1 pode ser utilizada como potencial marcador biológico da DP, visto que esta se mostrou em concentrações elevadas nas dosagens realizadas no LCR de pacientes com DP.

5.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central, subdividida em Esclerose Múltipla Remitente-Recorrente (EMRR), caracterizado pelo processo de inflamação/desmielinização, e Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS), quadro evoluído da doença que apresenta degeneração axonal, onde a diferenciação ocorre através da identificação dos processos anatomopatológicos. Os critérios de diagnóstico da EM baseiam-se em avaliações clínicas e paraclínicas e enfatizam a

necessidade de demonstrar lesões em diferentes locais do sistema nervoso central (disseminação espacial), que ocorrem em tempos distintos (disseminação temporal), e excluir diagnósticos alternativos. As lesões podem ser detectadas tanto pelo exame clínico quanto por ressonância magnética (RM) [17]. O quadro da doença e as formas diagnósticas atuais evidenciam a necessidade de biomarcadores específicos para diagnóstico e acompanhamento.

5.3.1 Citocinas e quimiocinas

As moléculas de citocina e quimiocinas que atuam como moduladoras de recrutamento e migração celular para os sítios de inflamação na resposta inflamatória, vêm sendo estudadas como potenciais marcadores biológicos de atividade da EM, onde pode haver aumento das citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e diminuição das anti-inflamatórias durante as exacerbações da EM [17]. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (Il-6) e o ligante de quimiocina 13 (CXCL13) são as moléculas mais pesquisadas neste intuito até o momento. Contudo os números de pesquisas e achados ainda são ínfimos, tornando inviável o uso destes na rotina de controle e diagnóstico.

5.3.2 Fetuína A

A Fetuína A (alfa-2-HS-glicoproteína) é uma glicoproteína encontrada por análise das proteínas no LRC. Esta glicoproteína encontra-se com sua concentração elevada em pacientes com EMPS e pacientes com EMRR ativa, tornando-a um potencial marcador biológico.

5.3.3 Neurofilamentos

Os neurofilamentos são componentes do citoesqueleto axonal compostos por três cadeias: leve (NFL), intermediária (NFI) e pesada (NFH), que aparecem em altas concentrações no LCR em situações de lesão axonal ou degeneração neuronal. Na EM, as concentrações de NFL no LCR aumentam após recidivas, atingindo o seu pico 2 semanas após o início dos sintomas e permanecendo elevadas durante pelo menos 15 semanas após o surto. Portanto, a fração leve dos neurofilamentos pode ser tida como possível biomarcador da EM em situações de recidivas.

5.4 ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que promove a morte de neurônios motores superiores e inferiores, localizados no córtex motor e medula espinhal, respectivamente (HARDMANET al., 2017). A perda destes neurônios resulta em sintomas motores da doença, como atrofia muscular, câibras, fasciculação, alterações na marcha, diminuição do tônus muscular e dificuldades na fala, podendo avançar para paralisia motora, insuficiência respiratória e morte (BEGHI et al., 2010; CAVACO, 2016) [18]. O uso de marcadores biológicos sensíveis e específicos da ELA reduziria o tempo para diagnóstico e concomitantemente minimizaria diagnósticos errôneos, visto que segundo ROSSI et al. 2017, cerca de 7% dos diagnósticos de ELA na verdade são outras doenças [19]. Diante disso, os biomarcadores mais propensos ao diagnóstico e acompanhamento da ELA são os neurofilamentos fosforilados de cadeia pesada (pNFH) e os neurofilamentos de cadeia leve (NFL), sendo estes os principais componentes do citoesqueleto neuronal [20].

Estudos pregressos enfatizam a título diagnóstico que as dosagens de pNFH e NFL no LCR de pacientes com ELA encontram-se consideravelmente elevadas em relação aos controles de pacientes com outras doenças neurológicas. Enquanto as amostras de pacientes em terapia, o NFL do LCR pode aumentar, e os níveis de pNFH no sangue podem diminuir com o tempo, tem potencial de serem utilizados como biomarcadores farmacodinâmicos.

5.5 DOENÇA DE HUNTINGTON

A Doença de Huntington (DH) é uma patologia neurodegenerativa caracterizada pela tríade de distúrbios de movimentos, problemas psiquiátricos (alteração de personalidade, depressão) e declínio cognitivo [21]. O fator autossômico dominante da DH está diretamente ligado à proteína HTT. Esta é encontrada em sua maioria no citoplasma dos neurônios corticopiramidais associada a organelas e ao citoesqueleto. Embora a HTT não tenha sua função completamente esclarecida, essa proteína parece exercer importante papel na sobrevivência celular por controlar vias de apoptose, regular o transporte intracelular, o tráfego e a secreção de vesículas, mediar processos de endocitose, promover a sinalização celular e regulação transcricional. [23]

A etiologia da DH é dada pela alteração genética que leva a expansão de repetição CAG no gene *HTT* que codifica a proteína huntingtina (HTT), levando ao depósito da proteína huntingtina mutante clinicamente [22]. A Huntingtina mutante (mHTT) contém um trato de

poliglutamina expandido que promove a disfunção e morte neuronal. Diante disto, a mHTT tem sido estudada como possível marcador biológico na DH.

O estudo realizado por Wild et al. (2015) demonstrou a presença de mHTT no LCR de quase todos os portadores da mutação HTT, tornando-a possível marcador biológico para o diagnóstico desta mutação. A concentração da mHTT foi significativamente maior, aproximadamente 3 vezes, em participantes com DH manifesta do que em portadores de mutação pré-manifestas, revelando ainda que a concentração de mHTT no LCR aumenta de acordo com a progressão da doença, podendo ser também utilizada como marcador farmacodinâmico da possível progressão da DH. Além disso, o nível de mHTT foi associado com as concentrações de tau e cadeia leve de neurofilamento no LCR, sugerindo uma origem neuronal para o mHTT detectado [23].

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, podemos evidenciar que o LCR é o fluido biológico mais indicado para a identificação de marcadores biológicos precisos e específicos relacionados às doenças neurodegenerativas, contudo possui um limitado contingente de pesquisa e evidências ligadas ao mesmo, que de modo geral pode ocorrer principalmente por se tratar de uma coleta invasiva restringindo as análises líquóricas em sua maioria à pacientes já diagnosticados.

Relacionados a DA, foram descritas as proteínas beta-amiloide ($A\beta$ -42), a tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau) como possíveis biomarcadores para o diagnóstico. De modo que a proteína $A\beta$ -42 tem se mostrado bastante sensível e específica quando pesquisada no LCR, com acuidade ainda maior se analisada juntamente com a proteína tau, possibilitando a diferenciação entre a DA e outros tipos de demências.

Foram identificados como prováveis biomarcadores ligados a DP o sistema complemento, α -sinucleína e a proteína deglicase (DJ-1), que são analisadas através de técnicas imunológicas, e a ceruloplasmina, a cromogranina B e a apoH quantificados por análise proteômica. Contudo, em amostras de LCR, o α -sin e DJ-1 têm sido confirmados como os marcadores biológicos mais fidedignos ao diagnóstico precoce da DP, no entanto sua aplicabilidade ainda não é satisfatória devido à escassez de avanço nessa área de pesquisa e o alto custo.

Pesquisas relacionadas ao LCR da EM apontam para o uso da quimiocina 13, fetuína A e os neurofilamentos de cadeia leve como marcadores biológicos relacionados com a resposta

terapêutica e evolução clínica do tratamento. No entanto, a baixa quantidade de pesquisa dentro da proposta de biomarcadores de EM o que impossibilita sua utilização.

As análises líquóricas realizadas em amostras de pacientes com ELA sinalizaram pNfH e NfL como marcadores biológicos preditivos ao diagnóstico, sendo pNfH o marcador mais sensível para ELA ao se apresentar no LCR em níveis superiores a 618 pg/mL. A título de diagnóstico precoce, o estudo de Gille et al. (2017), revela que indivíduos com dosagens de pNfH acima de 768 pg/ml têm a probabilidade de desenvolver ELA aumentada em até 7,6%. Contudo, utilização dos neurofilamentos como marcadores biológicos novas pesquisas devem ser realizadas comprovando sua aplicabilidade.

Associada a DH, em avaliação do LCR a mHTT não é identificada em amostras controle, é localizada em quase todos os portadores da mutação do gene *HTT*, e possui concentração aproximadamente três vezes maior em pacientes com DH manifesta do que em portadores de mutações pré-manifestas. Portanto, sua concentração na análise líquórica o predispõe como marcador biológico de diagnóstico e progressão da doença.

Com o desenvolvimento deste trabalho podemos identificar ainda a atual escassez de marcadores biológicos validados e com bom custo-benefício que viabilizem o diagnóstico das doenças neurodegenerativas. Este fato pode ocorrer por vários motivos, dentre eles, questões éticas relacionadas à punção lombar para coleta e análise de LCR de indivíduos saudáveis, o número reduzido de profissionais especialistas na área de doenças neurodegenerativas, a deficiência de políticas públicas e ausência de incentivos financeiros em pesquisas voltadas a esta área da saúde. Contudo, vale ressaltar que o estudo prospectivo de Melo (2011) estima que no ano de 2030 os gastos com internação da população idosa poderão ultrapassar a faixa de R\$ 11,3 bilhões, o que representa um crescimento de 288,8% em relação ao gasto realizado em 2009, evidenciando que o número de pessoas acometidas por doenças neurodegenerativas possui crescimento proporcional ao aumento da população idosa.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos realizados mostraram que os biomarcadores presentes no LCR tem potencial de serem excelentes ferramentas utilizadas no enfrentamento das doenças neurodegenerativas. No entanto, a escassez de verbas a essa área e a coleta líquórica invasiva são atualmente os maiores entraves à realização de novas pesquisas para a viabilização do uso dos marcadores em larga escala.

Considerando que o diagnóstico correto e precoce através de biomarcadores poderia reduzir em grandes números os gastos públicos com pacientes de doenças neurodegenerativas, traria a possibilidade de oferecer um tratamento eficaz e assim melhor qualidade de vida aos mesmos, fica evidente a necessidade de incentivos a novas pesquisas nesta área promissora.

8. REFERÊNCIAS

1. BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; BOTTINO, C. M. C. Revisão Sistemática Sobre Prevalência de Demência Entre a População Brasileira. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 154-161, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p154-161>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/108745/107179>
2. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/envelhecimento-saudavel>
3. COSTA, A. G.; GAGO, M. F.; GARRETT, C. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano: Para o Diagnóstico Precoce de Doença de Parkinson. **Acta Médica Portuguesa**, Porto, v. 24, n.54, p. 761-768, 2011. Disponível em: https://www.academia.edu/10077831/BIOMARCADORES_NO_L%C3%8DQUIDO_CEFALORRAQUIDIANO_Para_o_Diagn%C3%B3stico_Precece_de_Doen%C3%A7a_de_Parkinson
4. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – Setembro, Mês Mundial do Alzheimer. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/#:~:text=No%20Brasil%2C%20cerca%20de%201,a%2050%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas>
5. ARAÚJO, S. R. M.; CUNHA, E. R.; MARQUES, I. L.; PAIXÃO, S. A.; et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 12, n.2, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40345/32975>
6. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dia Mundial de Conscientização da Doença de Parkinson. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/#:~:text=No%20Brasil%2C%20cerca%20de%201,a%2050%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas>
7. ZALLI, M.; FARAH, H. O.; ANTUNES, M. D. Aspectos epidemiológicos e gastos em saúde por demências no Brasil. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 6, p. 563-567, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i6p563-567>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/163251/168045>. Acesso em:
8. AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Belo Horizonte, v. 6, n.2, 2003.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2003000200009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/KBS5JKWwW9CfhPT5MTfpbQv/?lang=pt>
9. DIMAS, L. F.; PUCCIONI-SOHLER, M. Exame do líquido cefalorraquidiano: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.44, n. 2, p. 97-106, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbplm/a/GXw9q7VLbW9ssTL3bpYPq6H/?format=pdf&lang=pt>
10. BILLMANN, A.; PEZZINI, M. F.; POETA, J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, Campo

Grande, v. 12, n. 2, p. 141-153, maio/ago, 2020. DOI: <https://doi.org/10.20435/pssa.v0i0.927>. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rpsaude/v12n2/v12n2a10.pdf>

11. BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento - Setembro, Mês Mundial do Alzheimer. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/#:~:text=No%20Brasil%2C%20cerca%20de%201,a%2050%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas>

12. SENNE LIQUOR. Biomarcadores Alzheimer, Liquor. Disponível em: <https://senneli liquor.com.br/exame/biomarcadores-para-alzheimer-painel-proteina-tau-fosfo-tau-e-proteina-beta-amiloide-dosagem-de/>

13. TORRES, K. C. L.; SANTOS, R. R.; MAPA, F. C.; et al. Biomarcadores na doença de Alzheimer. **Revista SBGG - Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Belo Horizonte. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v6n3a07.pdf>

14. WILTFANG, J.; LEWCZUK, P.; RIEDERER, P.; et al. Trabalho de consenso de força-tarefa da WFSBP sobre marcadores biológicos das demências: Contribuição da análise do LCR e do sangue para o diagnóstico precoce e diferencial das demências. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 1, p. 1-16, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/gCQ9TKXCcMpwc4s8FbLZpPv/?format=pdf&lang=pt>

15. FINEHOUT, E. J.; FRANCK, Z.; LEE, K. H. Isoformas de proteínas do complemento no LCR como possíveis biomarcadores para doenças neurodegenerativas. **Escola de Engenharia Química e Biomolecular**, Ithaca, EUA, p. 93-101, 2005. DOI: [10.1155/2005/806573](https://doi.org/10.1155/2005/806573)
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920296/>

16. JACINTO, D. F. F. Análise do Papel Neuroprotetor da Proteína DJ-1 na Doença de Parkinson. **Repositório Digital da UBI**, Covilhã, 2015. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/6005>

17. DOMINGUES, R. B.; FERNANDES, G. B. P.; et al. O líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla: muito além das bandas. **Revista Einstein**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 100-104, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/tWPz8KGzVVvBfT4NkNZZytN/?format=pdf&lang=pt>

18. ORSINI, M.; FREITAS, M. R. G.; et al. Medidas de avaliação na Esclerose Lateral Amiotrófica. **Revista Neurociência**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 144 - 151, 2008. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8652/6186>

19. ROSSI, D.; VOLANTIZ, P.; et al. Proteínas de neurofilamentos do LCR como biomarcadores diagnósticos e prognósticos para Esclerose Lateral Amiotrófica. **Revista de Neurologia**, v. 265, n. 3, p. 510-521, 2018. DOI: [10.1007/s00415-017-8730-6](https://doi.org/10.1007/s00415-017-8730-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322259/>

20. GILLE, B.; MUCKOVA, P.; et al. Marcadores de neurofilamentos para ELA correlacionam-se com a extensão da doença do neurônio motor superior e inferior. **Revista de Neurologia**, v. 88, n. 24, p. 2302 - 2309, 2017. DOI: [10.1212/WNL.0000000000004029](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004029). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500227/>

21. PINHEIRO, H. A.; FONSECA, A. M. M.; et al. Perfil e capacidade funcional em sujeitos com Doença de Huntington. **Revista de Saúde e Ciências Biológicas**, v. 8, n. 1, p. 1 - 5, 2020. DOI: [10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.2699](https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.2699). Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/2699/1071>

22. WILD, E. J.; BOGGIO, R.; et al. Quantificação da proteína huntingtina mutante no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Doença de Huntington. **O Jornal da Investigação Clínica**, v. 125, n. 5, p. 1979 - 1986, 2015. DOI: [10.1172/JCI80743](https://doi.org/10.1172/JCI80743). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844897/>

23. COLLE, D. Avaliação do potencial efeito protetor do probucol em modelos experimentais da Doença de Huntington. Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/96258>
24. NETO, J. G.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico Diferencial das demências. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119 - 130, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/vDWWPRwxcyLdXzvSqy5NSSx/?format=pdf&lang=pt>
25. SANTOS, G. A. A., PARDI, P. C. Biomarcadores na Doença de Alzheimer: Avaliação de Plaquetas, Hemoglobina e Vitamina B12. **Dementia & Neuropsicologia**, v. 14, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/VrQhSgcSkPjXRGVJPxBnH7x/?format=html>
26. LEWCZUK, P.; RIEDERER, P.; et al. Líquido cefalorraquidiano e biomarcadores sanguíneos para demências neurodegenerativas: uma atualização do Consenso da Força-Tarefa sobre Marcadores Biológicos em Psiquiatria da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica, **Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica**, v. 19, n. 4, p. 244 - 328. DOI: [10.1080/15622975.2017.1375556](https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1375556). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076399/>
27. SANTOS, T. B.; PERACINI, T.; et al. Facilitação neuromuscular proprioceptiva na Doença de Parkinson: relato de eficácia terapêutica. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, n. 2, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-51502012000200005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fm/a/mYyXzcChc6zqVVVTBxGTH9q/?format=html&lang=pt>
28. SILVA, A. J. G.; ROCHA, R. W. G.; ARAÚJO, J. M. M. M. Impactos do exercício físico sobre o estresse oxidativo e Esclerose Lateral Amiotrófica. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 14531 - 14542, 2021. DOI: [10.34117/bjdv7n2-194](https://doi.org/10.34117/bjdv7n2-194). Disponível em: [https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/24525/19589#:~:text=Al%C3%A9m%20disso%2C%20pacientes%20com%20ELA,no%20%20C3%ADquido%20cefalorraquidiano%20\(LCR\).](https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/download/24525/19589#:~:text=Al%C3%A9m%20disso%2C%20pacientes%20com%20ELA,no%20%20C3%ADquido%20cefalorraquidiano%20(LCR).)
29. MELO, A. F. A saúde do idoso em 2030: Uma análise prospectiva de gastos públicos na Saúde no Brasil, Recife, 2011. Disponível em: <https://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2011melo-af.pdf>