



CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES LIQUÓRICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Palavras-Chave: DOENÇA DE ALZHEIMER, NEUROPSIQUIATRIA, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE, DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO, BIOMARCADORES LIQUÓRICOS

Autores(as):

ANA LUIZA GONÇALVES ROCHETTI, FCM – UNICAMP

ISADORA CRISTINA RIBEIRO, FCM – UNICAMP

ÍTALO KARMANN AVENTURATO, FCM – UNICAMP

MARJORIE CRISTINA ROCHA DA SILVA, FCM – UNICAMP

BRENDA COSTA GONÇALVES, FCM – UNICAMP

LIARA RIZZI, FCM – UNICAMP

Prof^(a). Dr^(a). MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR (orientador), FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O envelhecimento populacional é uma tendência mundial, sendo um fator de risco para doenças neurodegenerativas. Assim, a ocorrência desta síndrome vem aumentando no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2018), sendo a Doença de Alzheimer (DA) a mais prevalente (WHO, 2020).

Fisiopatologicamente, ela pode ser caracterizada pela presença de placas do peptídeo beta-amiloide no córtex cerebral e de agregados neurofibrilares da proteína tau-hiperfosforilada, biomarcadores que podem ser mensurados pelo líquido. Clinicamente, a DA tem como apresentação típica quadros de comprometimento cognitivo, como o prejuízo da memória, e perda da independência em atividades cotidianas. Os estágios de Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) são potenciais precedentes do estágio demencial da DA. (JACK Jr et al., 2018).

A presença dos sintomas neuropsiquiátricos no continuum da DA vem sendo observada (WOLINSKY et al., 2018), embora sua relação com a fisiopatologia da doença ainda não seja completamente clara e os dados da literatura sobre o assunto sejam contraditórios, principalmente quando se trata dos estágios prodrômicos da doença. Desse modo, o presente trabalho visa estudar se há correlação entre os biomarcadores liquóricos da DA e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DCS e CCL.

METODOLOGIA:

Os voluntários foram recrutados para participar da pesquisa por meio de um formulário divulgado virtualmente, que continha perguntas para uma triagem inicial, a partir da qual foram chamados para a avaliação médica e neuropsicológica no Centro de Pesquisa Clínica da Unicamp. A partir da consulta, foram selecionados os pacientes aptos para participar, a partir dos critérios de inclusão e exclusão: Ter 55 anos ou mais, apresentando ou não queixa de memória, ausência de histórico de traumatismo crânio-encefálico com perda de consciência por mais de 30 minutos, ausência de doenças descompensadas que afetem a cognição ou outras doenças neurológicas ou transtornos psiquiátricos prévios como depressão maior, transtorno afetivo bipolar, transtorno de ansiedade generalizado ou esquizofrenia, não realizar uso de drogas ou etilismo e ausência de histórico de exposição crônica a substâncias neurotóxicas. Foram aplicados testes para avaliação neuropsiquiátrica e estabelecido o diagnóstico cognitivo de cada paciente incluído, paralelamente à coleta de líquido para avaliação dos biomarcadores líquóricos.

Foram incluídos dados de pacientes entre 2019 e 2022, diagnosticados com declínio cognitivo subjetivo ou comprometimento cognitivo leve, de acordo com os critérios estabelecidos pelo NIA-AA (JACK JR. et al., 2018) que tivessem ao menos um biomarcador líquórico mensurado (peptídeo beta amiloide, proteína tau hiperfosforilada e/ou proteína tau total). e que tivessem respondido a pelo menos um dos questionários de avaliação de sintomas neuropsiquiátricos em sua versão brasileira a seguir: Escala de Depressão Geriátrica, Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão, Mild Behavioral Impairment Checklist, Escala de Depressão de Beck e/ou Escala de Ansiedade de Beck. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido devidamente aprovado pelo comitê de ética da Unicamp.

Para a análise estatística, realizou-se inicialmente o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição da amostra. A distribuição mostrou-se normal, por isso aplicou-se o teste t de student para análise estatística entre os grupos de pacientes com DCS e CCL, considerando idade, escolaridade, o resultado dos testes neuropsiquiátricos e os valores absolutos dos biomarcadores líquóricos. Em seguida, foi feita uma correlação de Pearson para verificar se havia correlação entre os questionários neuropsiquiátricos e os biomarcadores do líquido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos 71 participantes, sendo 54 diagnosticados com CCL e 17 com DCS, não sendo significativamente diferentes em idade e escolaridade, conforme descrito na tabela a o lado:

Estatísticas de grupo						
GRUPOS		N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média	p
IDADE	DCS	17	62,53	6,539	1,586	0,771
	CCLA	54	65,74	5,947	,809	
ESCOLARIDADE	DCS	17	14,06	4,085	,991	0,244
	CCLA	54	13,02	4,720	,642	

Tabela 1: Análise descritiva da idade e escolaridade dos grupos. Elaborada pela autora.

Também não houve diferença significativa no perfil de biomarcadores. A única diferença significativa foi observada nos resultados dos testes neuropsiquiátricos, no domínio E do MBI-C, com $p=0,001$.

Estatísticas de grupo						
GROUPS		N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média	p
MBICE	DCS	12	0,00	0,000	0,000	0,001
	CCLA	45	,36	,802	,120	

Tabela 2 Análise descritiva dos resultados do domínio E do MBI-C dos grupos. Elaborada pela autora.

		MBICC	MBICE
AMILOID	Correlação de Pearson	-.302*	
	Sig. (bilateral)	,026	
	N	54	
TTAU	Correlação de Pearson		.295*
	Sig. (bilateral)		,026
	N		57

Tabela 3 Correlações observadas entre biomarcadores Beta amiloide e Tau-Total e os domínios do MBI-C. Elaborada pela autora.

A partir do teste de Correlação de Pearson, foi observada uma correlação negativa de média força entre a concentração líquórica do peptídeo beta amiloide e o escore do domínio C do MBI-C ($p=0,026$, $r= -0,302$, $n=54$) e uma correlação positiva de baixa força entre a concentração líquórica da proteína tau total e o score do domínio E do MBI-C ($p=0,026$, $r= 0,295$, $n=57$).

Os resultados das análises do presente estudo demonstraram correlações entre o domínio C do MBI-C e o peptídeo beta amiloide e entre o domínio E do MBI-C e a proteína tau total. Convém, portanto, esclarecer o que a literatura já relata a respeito desse teste neuropsiquiátrico e suas correlações com os biomarcadores da Doença de Alzheimer.

O Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) é um questionário que tem se mostrado útil para auxiliar no diagnóstico de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DCS e CCL. Cada um de seus cinco domínios (A a E) visa mapear, respectivamente, um conjunto de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais: diminuição da motivação, desregulação emocional, descontrole dos impulsos, inadequação social e anormalidades na percepção ou conteúdo de pensamento. (ISMAIL et al., 2017).

O domínio C do MBI-C avalia sintomas como agitação, impulsividade, agressividade, imprudência e anormalidade dos sistemas de reforço e recompensa, que estão presentes em pacientes com DCS e CCL (PAN et al., 2021), embora sua relação com os biomarcadores da DA ainda seja pouco esclarecida (BATEMAN et al., 2020). Entretanto, Showraki et al. (2019) demonstrou em sua revisão sistemática que os sintomas de agressividade e agitação foram os mais consistentemente relacionados com a fisiopatologia da DA entre os sintomas analisados pelos estudos coletados. Contudo, os estudos abrangiam apenas pacientes com CCL e demência, portanto os dados sobre estes sintomas em pacientes com DCS ainda são escassos.

Por sua vez, o domínio E do MBI-C avalia sintomas como desconfiança, grandiosidade e alucinações auditivas e visuais, que também estão presentes nos estágios prodrômicos da DA (PAN et al., 2021), porém em menor prevalência quando comparado aos outros domínios. A revisão de Showraki

et al. (2019) também traz resultados conflitantes sobre a relação de sintomas de alucinações, delírios e psicose com os biomarcadores do líquido, em que 5 estudos mostraram ausência de relação e 2 estudos mostraram presença de relação com a patologia da DA. Contudo, não há na literatura estudos que abordem o domínio E do MBI-C propriamente dito e também não há pesquisas que avaliem a relação dos biomarcadores com tais sintomas em pacientes com DCS.

O presente estudo se mostra importante para reforçar a hipótese da relação de sintomas de impulsividade com a patologia amiloide e de sintomas de anormalidade de pensamento com a neurodegeneração e taupatia. Além disso, não há relatos na literatura de estudos que avaliam a correlação entre os biomarcadores da DA e o MBI-C em sua versão brasileira, de modo que esta pesquisa também se mostra relevante para os avanços dos estudos sobre o tema no Brasil. Ademais, esta pesquisa estuda sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com DCS, tema ainda escasso na literatura atual. Entretanto, a metanálise de PAN et al. (2021) também demonstrou que os sintomas de desregulação afetiva avaliados pelo domínio B são os mais prevalentes entre pacientes com DCS e CCL, por isso convém realizar estudos posteriores sobre sua relação com os biomarcadores liquóricos. Convém também repetir as análises com o MBI-C sendo respondido pelos acompanhantes dos pacientes, além de estudar uma amostra maior e com mais pacientes diagnosticados com DCS. É pertinente a realização posterior de testes estatísticos para avaliar a predição dos biomarcadores para sintomas neuropsiquiátricos nos grupos em questão.

CONCLUSÕES:

O estudo identificou correlações entre o domínio C do MBI-C e o peptídeo beta amilóide e entre o domínio E do MBI-C e a proteína tau total, analisando pacientes com DCS e CCL.

BIBLIOGRAFIA

BATEMAN, Daniel R. et al. Agitation and impulsivity in mid and late life as possible risk markers for incident dementia. **Journal Of Alzheimer's Disease**, v. 6, n. 1, p. 1-22, set. 2020.

ISMAIL, Z.; AGÜERA-ORTIZ, L.; BRODATY, H.; CIESLAK, A. et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A ratinho scale for neuropsychiatric symptoms um pre-dementia populations. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, 56, n. 3, Oct 2017.

JACK Jr, C. R.; BENNETT, D. A.; BLENNOW, K.; CARRILLO, M. C. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, 14, n. 4, 2018 Apr 2018

PAN, Yining et al. Prevalence of mild behavioural impairment domains: a metanalysis. **The Official Journal Of The Japanese Psychogeriatric Society**, v.22, p. 84-98, out. 2021.

SHOWRAKI, Alireza; MURARI, Geetanjali; ISMAIL, Zahinoor et al. Cerebrospinal Fluid Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease/Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, p. 1-25. jul. 2019.

WHO, World Health Organization - **Ageing and Health**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 5 abr. 2021.

WHO, World Health Organization - **Dementia**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 5 abr. 2021.

WOLINSKY, D.; DRAKE, K.; BOSTWICK, J. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. **Current psychiatry reports**, 20, n. 12, Oct 2018.