

Biomarcadores no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer: avanços, aplicações clínicas e perspectivas futuras

Biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease: advances, clinical applications, and future perspectives

Ana Livia Araújo Mendes ¹,
Sarah de Aguiar Morais¹,
Luzia Alana Ferreira Costa¹,
Mikael Thieres Albuquerque Gaspar ¹,
Valdir Vinícius Damasceno Almeida ¹,
Antonia Georgia Oliveira França ¹;
Isaac Brito Ricardo ¹,
Marcus Vinicius Santos de Oliveira ¹,
Francisco das Chagas Oliveira Gomes ¹,
Ygor José Cunha da Silva ¹
Ricardo Lira Araújo²

1. Acadêmico do curso Medicina da Faculdade Afya Parnaíba; analiviabxks@gmail.com; sarahaguiarmorais10@gmail.com; luzialanal@hotmail.com; mikaelthieres5@gmail.com; vldrdamasceno@gmail.com; georgia_ff@hotmail.com; isaacbritoricardo@gmail.com; marcusvso85@gmail.com; fg191746@gmail.com; ygorjcsilva@gmail.com.
2. Professor do curso Medicina da Faculdade Afya Parnaíba; ricardolira.fmusp@gmail.com.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, e suas alterações neuropatológicas podem preceder os sintomas clínicos por anos. Nesse contexto, os biomarcadores surgem como ferramentas promissoras para o diagnóstico precoce e a caracterização biológica da doença. **Objetivo:** Analisar os principais biomarcadores empregados no diagnóstico precoce da DA, destacando avanços, aplicações clínicas, limitações e perspectivas futuras. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as recomendações PRISMA. A busca contemplou as bases PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS e Cochrane Library, considerando estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram utilizados descritores relacionados à DA, biomarcadores e diagnóstico precoce, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. **Resultados e Discussão:** Os achados demonstraram destaque para os biomarcadores plasmáticos, especialmente a p-tau217, que apresentou elevado desempenho na identificação da patologia Alzheimer. A p-tau181 também apresentou resultados consistentes, enquanto A β 42/A β 40, GFAP e NfL demonstraram potencial complementar na avaliação da amiloidose, ativação glial e neurodegeneração. Apesar dos avanços, persistem limitações relacionadas à padronização dos testes, definição de pontos de corte, heterogeneidade metodológica e validação em diferentes populações. **Conclusão:** Os biomarcadores, particularmente os sanguíneos, apresentam potencial para tornar o diagnóstico da DA mais precoce, acessível e preciso, embora sejam necessários estudos prospectivos e multicêntricos para consolidar sua aplicação clínica.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Biomarcadores; Diagnóstico precoce; Tau; β -amiloide.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia, and its neuropathological changes can precede clinical symptoms by years. In this context, biomarkers emerge as promising tools for early diagnosis and the biological characterization of the disease. **Objective:** To analyze the main biomarkers used in the early diagnosis of AD, highlighting advances, clinical applications, limitations, and future perspectives. **Methods:** A systematic literature review was conducted following PRISMA guidelines. The search covered PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, and the Cochrane Library, considering studies published between 2015 and 2025. Descriptors related to AD, biomarkers, and early diagnosis were used, combined with the Boolean operators AND and OR. **Results and Discussion:** Findings highlighted plasma biomarkers, particularly p-tau217, which showed high performance in identifying AD pathology. p-tau181 also yielded consistent results, while A β 42/A β 40, GFAP, and NfL demonstrated complementary potential in assessing amyloidosis, glial activation, and neurodegeneration. Despite advances, limitations persist regarding test standardization, the definition of cut-off points, methodological heterogeneity, and validation across different populations. **Conclusion:** Biomarkers—particularly blood-based ones—have the potential to make AD diagnosis earlier, more accessible, and more accurate, although prospective, multicenter studies are needed to consolidate their clinical application.

Keywords: Alzheimer's disease; Biomarkers; Early diagnosis; Tau; β -amyloid.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência e se tornou um grande problema de saúde pública, especialmente com o envelhecimento da população e o aumento das doenças neurodegenerativas. Caracterizada pela perda progressiva das funções cognitivas e pela redução da autonomia. O acúmulo de β -amiloide (A β), as mudanças na proteína tau e a neurodegeneração que vem na sequência são os pontos centrais da doença.^{1,2} Por isso, identificar essas alterações biológicas cedo virou peça-chave para melhorar o diagnóstico e permitir intervenções mais precoces.

Os critérios de diagnóstico foram alterados ao longo dos anos. Antes, a DA era definida quase só pelos sintomas clínicos; atualmente, ela pode ser identificada com base em alterações biológicas específicas. A classificação atual dos biomarcadores inclui principalmente os ligados à deposição de A β , à proteína tau e à neurodegeneração, usando exames de líquido cefalorraquidiano (LCR) e técnicas de neuroimagem.^{1,3} Contudo, apesar de serem muito úteis, métodos como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a análise do LCR têm limitações: custo alto, pouca disponibilidade, necessidade de infraestrutura especializada e, no caso da punção lombar, o procedimento é invasivo.^{3,4}

Nesse contexto, os biomarcadores sanguíneos ganharam espaço, eles aparecem como alternativas menos invasivas, mais acessíveis e mais fáceis de aplicar em larga escala. Entre os mais estudados estão a razão plasmática A β 42/A β 40, as formas fosforiladas da proteína tau (principalmente p-tau181 e p-tau217), o neurofilamento de cadeia leve (NfL) e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP).⁵⁻⁸ A p-tau217 se destaca porque está ligada tanto à patologia amiloide quanto à tau e consegue diferenciar bem a DA de outras doenças neurodegenerativas.⁹ A

padronização e a validação dos biomarcadores sanguíneos não estão completas, e a aplicação clínica ainda enfrenta desafios. A variabilidade entre plataformas laboratoriais, as diferenças nos pontos de corte, as características das populações estudadas e a influência de fatores clínicos e demográficos podem atrapalhar a interpretação dos resultados.¹⁰ Por isso, é preciso avaliar com cuidado as evidências, principalmente diante da rápida evolução tecnológica e da chegada desses marcadores à rotina clínica.

Nesse cenário, estudar os biomarcadores para o diagnóstico precoce da DA tem relevância científica e social. Assim, o objetivo desta revisão é analisar os principais biomarcadores usados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, com foco nos marcadores de β -amiloide, proteína tau, neurofilamento de cadeia leve, marcadores gliais e biomarcadores sanguíneos emergentes, discutindo seus avanços, aplicações clínicas, limitações e perspectivas futuras.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as diretrizes PRISMA, com o objetivo de analisar criticamente as evidências sobre biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, incluindo β -amiloide, proteína tau, NfL, GFAP, marcadores do líquido cefalorraquidiano e biomarcadores sanguíneos. A pergunta norteadora busca identificar os principais avanços, aplicações clínicas, limitações e perspectivas futuras desses marcadores.

A busca será realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS e Cochrane Library, considerando estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2025. Serão utilizados descritores relacionados à doença de Alzheimer, biomarcadores e diagnóstico precoce, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Serão incluídos estudos originais, observacionais, de acurácia diagnóstica, coorte, transversais e ensaios clínicos, publicados em português, inglês ou espanhol e com texto completo disponível. Serão excluídos duplicatas, editoriais, cartas, protocolos, resumos sem texto completo e estudos fora do período ou sem relação direta com o tema.

A seleção ocorreu mediante remoção de duplicatas, triagem de títulos e resumos e leitura integral dos estudos elegíveis, sendo o processo apresentado em fluxograma PRISMA. As informações serão extraídas de forma padronizada, considerando características dos estudos, população, biomarcadores avaliados, métodos utilizados, resultados e limitações. Os

achados serão organizados por categorias de biomarcadores e submetidos a síntese narrativa e análise crítica, permitindo comparar seu desempenho diagnóstico, aplicabilidade clínica, limitações e perspectivas futuras.

RESULTADOS

A literatura demonstra que os biomarcadores modificaram significativamente o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA), permitindo identificar alterações biológicas antes do desenvolvimento de quadros demenciais avançados. Entre os principais marcadores estão β -amiloide, proteína tau, neurofilamento de cadeia leve (NfL) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP), avaliados por sangue, líquido cefalorraquidiano e neuroimagem. Destaca-se a p-tau217, que apresentou os resultados mais consistentes, com sensibilidade de 88,1%, especificidade de 88,7% e AUROC de 91,1% em metanálise de 2025.¹ Esses resultados reforçam o potencial dos biomarcadores para antecipar o diagnóstico e favorecer intervenções em fases mais precoces da doença.

Entre os biomarcadores sanguíneos, a p-tau217 demonstrou forte associação com alterações de amiloide e tau identificadas por PET e LCR, apresentando sensibilidade de aproximadamente 82% e especificidade de 86% para amiloidose cerebral.² A p-tau181 também apresenta desempenho relevante, embora geralmente inferior, enquanto GFAP e NfL exercem funções complementares, relacionados, respectivamente, à ativação astrocitária e à neurodegeneração.³⁻⁶ A utilização desses marcadores pode reduzir a dependência de métodos mais invasivos ou dispendiosos, como PET e análise do LCR, ampliando a acessibilidade ao diagnóstico.

Apesar dos avanços, persistem limitações relacionadas à padronização dos testes, definição de pontos de corte, diferenças entre plataformas analíticas e validação em populações diversas. A diretriz da Alzheimer's Association de 2025 reconhece o potencial de determinados testes sanguíneos para triagem e, em contextos específicos, substituição de métodos tradicionais, desde que apresentem desempenho diagnóstico adequado.⁷ Entretanto, esses testes não devem ser interpretados isoladamente, sendo necessária sua integração à avaliação clínica. Dessa forma, a p-tau217 apresenta-se atualmente como o biomarcador sanguíneo de maior potencial, enquanto A β 42/A β 40, GFAP e NfL podem fornecer informações complementares. A consolidação dessas ferramentas poderá favorecer um

diagnóstico mais precoce, preciso e acessível, embora estudos prospectivos e padronizados ainda sejam necessários para sua ampla implementação clínica.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que os biomarcadores apresentam papel crescente no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, com destaque para a **p-tau217**, que demonstrou elevado desempenho na identificação da patologia amiloide e tau, enquanto A β 42/A β 40, GFAP e NfL mostraram potencial complementar na avaliação da amiloidose, ativação glial e neurodegeneração. A principal contribuição desta revisão consiste em sistematizar as evidências recentes sobre diferentes biomarcadores e demonstrar a transição de métodos predominantemente invasivos ou de alto custo, como a análise do líquido cefalorraquidiano e a PET, para alternativas sanguíneas mais acessíveis e escaláveis. Na prática clínica, esses avanços podem favorecer a identificação de indivíduos em fases iniciais da doença, aprimorar a estratificação diagnóstica e auxiliar na seleção de pacientes para terapias modificadoras da doença.

Apesar dos resultados promissores, persistem desafios relacionados à padronização dos ensaios, definição de pontos de corte, diferenças entre plataformas analíticas e validação dos biomarcadores em populações mais diversificadas e em cenários clínicos reais. Dessa forma, futuras pesquisas devem priorizar estudos multicêntricos e longitudinais que avaliem o desempenho dos biomarcadores ao longo do continuum da doença, além de investigar a combinação de diferentes marcadores e sua capacidade prognóstica e terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
2. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1470-1481.
3. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and future perspectives. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-663.

4. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers in Alzheimer's disease—current status and future perspectives. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-663.
5. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance study. *Nat Med*. 2020;26(7):1003-1010.
6. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019;93(17):e1647-e1659.
7. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Neurology*. 2017;88(9):930-937.
8. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podewils F, Zetterberg H, et al. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):71. doi:10.1186/s13195-018-0404-9.
9. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Teunissen CE, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(11):3505-3516. doi:10.1093/brain/awab223.
10. Wang YT, et al. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;86:101878.
11. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*. 2020;26(3):379-386.
12. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*. 2020;26(3):387-397.
13. Saez-Calero I, et al. P-tau217 in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2022;269:6287-6301.
14. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and future perspectives. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-663.
15. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169. doi:10.1002/alz.13859.

16. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, et al. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement.* 2025;21:e70535. doi:10.1002/alz.70535.