

BIOMARCADORES SANGUÍNEOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BLOOD-BASED BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF
ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

Ciências da Saúde • 15/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789452327](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789452327)

Kelson Palhari Cruz¹

Kleber Vinicius Rodrigues dos Santos²

Abrantes Vieira de Paiva Junior³

Wilton Pereira dos Santos⁴

Gabriel Mendes Nascimento⁵

Aline Christina Mendanha Medeiros⁶

Anna Flávia Rodrigues Mendonça⁷

Luiz Teixeira Pinto Neto⁸

Kelly Schlote⁹

Ennely Mendonça Gutzeit¹⁰

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência em todo o mundo, prejudicando a vida de milhões de pessoas. A doença tende a afetar pessoas mais idosas, e está ligada a fatores genéticos, bem como baixo nível de escolaridade e estímulo cognitivo. A DA limita a autonomia, reduz a qualidade de vida, e coloca um fardo sobre as famílias das pessoas afetadas, além de gerar milhões em gastos para os sistemas de saúde, sendo uma séria preocupação no âmbito da saúde global.

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências científicas acerca do uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, destacando sua acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, aplicabilidade clínica, mecanismos biológicos, limitações e potencial contribuição para a identificação da doença em fases iniciais. **Resultados:** Os estudos analisados demonstram uma evolução significativa na investigação dos biomarcadores sanguíneos como ferramentas para o diagnóstico precoce e a caracterização biológica da doença de Alzheimer. Em conjunto, as evidências apontam para uma transição de marcadores predominantemente associados à neurodegeneração, como o neurofilamento de cadeia leve (NfL), para biomarcadores mais diretamente relacionados às alterações fisiopatológicas da doença de Alzheimer, especialmente as formas fosforiladas da proteína tau, como p-tau181, p-tau217 e p-tau231. **Considerações Finais:** A presente revisão integrativa evidenciou que os biomarcadores sanguíneos representam uma estratégia promissora para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, apresentando potencial para complementar e, em determinados contextos, reduzir a necessidade inicial de métodos diagnósticos mais invasivos ou de

maior complexidade.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Biomarcadores sanguíneos; Diagnóstico precoce; Biomarcadores plasmáticos; Proteína tau.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a leading cause of dementia worldwide, affecting the lives of millions of people. The disease tends to affect older adults and is linked to genetic factors, as well as low levels of education and cognitive stimulation. AD limits autonomy, reduces quality of life, and places a burden on the families of affected individuals, in addition to generating millions in healthcare costs, making it a serious global health concern.

Methodology: This is a descriptive, qualitative integrative literature review aimed at analyzing scientific evidence regarding the use of blood-based biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease. It highlights their diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, clinical applicability, biological mechanisms, limitations, and potential contribution to identifying the disease in its early stages.

Results: The studies analyzed demonstrate significant progress in the investigation of blood-based biomarkers as tools for the early diagnosis and biological characterization of Alzheimer's disease. Collectively, the evidence points to a shift from markers predominantly associated with neurodegeneration—such as neurofilament light chain (NfL)—to biomarkers more directly related to the pathophysiological changes of Alzheimer's disease, particularly phosphorylated forms of the tau protein, such as p-tau181, p-tau217, and p-tau231. **Final Considerations:** This integrative review demonstrated that blood-based biomarkers represent a promising strategy for the early diagnosis of Alzheimer's disease, offering the potential to complement—and, in certain contexts, reduce—the initial need for more invasive or complex diagnostic

methods.

Keywords: Alzheimer's disease; Blood biomarkers; Early diagnosis; Plasma biomarkers; Tau protein.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência em todo o mundo, prejudicando a vida de milhões de pessoas. A doença tende a afetar pessoas mais idosas, e está ligada a fatores genéticos, bem como baixo nível de escolaridade e estímulo cognitivo. A DA limita a autonomia, reduz a qualidade de vida, e coloca um fardo sobre as famílias das pessoas afetadas, além de gerar milhões em gastos para os sistemas de saúde, sendo uma séria preocupação no âmbito da saúde global (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Os avanços na genética molecular têm proporcionado uma compreensão mais profunda das bases genéticas da doença de Alzheimer. A identificação de variantes genéticas associadas ao risco de desenvolvimento da DA tem proporcionado insights significativos. Como destacado por Roses (2010), "a genética desempenha um papel crucial na susceptibilidade à DA, e a identificação de biomarcadores neurogenéticos pode abrir caminho para estratégias de diagnóstico mais precisas e personalizadas." A presença de mutações em genes como o APP, PSEN1 e PSEN2 tem sido associada a formas familiares de DA, enquanto estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm identificado polimorfismos comuns relacionados ao risco esporádico (Bertram et al., 2010).

Essas descobertas genéticas têm proporcionado uma base sólida para explorar biomarcadores neurogenéticos específicos que podem

ser detectados precocemente, antes mesmo do início dos sintomas clínicos. O diagnóstico precoce da DA é importantíssimo para iniciar intervenções terapêuticas o quanto antes, a fim de maximizar os resultados e possibilitar maiores chances de retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, esse diagnóstico precoce da DA tem sido um desafio por vários motivos, como a variabilidade e inespecificidade nos sintomas iniciais, que leva a uma demora da suspeita clínica (JUGANAVAR et al., 2023). Até recentemente, os métodos de diagnóstico da DA dependiam principalmente da avaliação clínica, testes neuropsicológicos e neuroimagem, que muitas vezes só eram capazes de detectar a doença em estágios avançados, quando as mudanças no cérebro já eram significativas e irreversíveis (LAYNO; BRONSTHER, 2021).

Nesse contexto, surgem os biomarcadores sanguíneos, moléculas presentes no sangue que refletem processos fisiológicos e patológicos, sendo amplamente utilizados no diagnóstico, avaliação e estadiamento de diversas doenças (BODAGHI et al., 2023). Os biomarcadores séricos têm o potencial de serem facilmente acessíveis, menos invasivos e mais econômicos em comparação com os métodos de diagnóstico convencionais. Contudo, apesar do seu potencial, ainda existem desafios a serem superados, a exemplo da heterogeneidade da população estudada, da falta de padronização nos métodos de medição dos biomarcadores e da influência de fatores externos nos níveis dessas substâncias (BODAGHI et al., 2023).

Dessa forma, diante da crescente produção científica acerca dos biomarcadores sanguíneos e dos avanços recentes na investigação

diagnóstica da doença de Alzheimer, torna-se relevante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o potencial dessas ferramentas no diagnóstico precoce da doença. Nesse sentido, o presente estudo busca analisar as evidências científicas atuais acerca do uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, com ênfase em sua acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, aplicabilidade clínica, limitações das evidências disponíveis e perspectivas futuras para o aprimoramento da detecção precoce e do manejo dos pacientes.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências científicas acerca do uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, destacando sua acurácia diagnóstica, sensibilidade, especificidade, aplicabilidade clínica, mecanismos biológicos, limitações e potencial contribuição para a identificação da doença em fases iniciais. A revisão integrativa possibilita reunir, analisar e interpretar resultados de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, contribuindo para uma compreensão ampla e atualizada do conhecimento produzido sobre a temática.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar, por serem amplamente reconhecidas na área da saúde e concentrarem estudos científicos nacionais e internacionais. Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo: "doença de Alzheimer", "diagnóstico precoce", "biomarcadores", "biomarcadores

sanguíneos", "marcadores séricos", "marcadores plasmáticos", "proteína beta-amiloide", "proteína tau", "tau fosforilada", "neurofilamento de cadeia leve", "Alzheimer's disease", "early diagnosis", "biomarkers", "blood biomarkers", "blood-based biomarkers", "plasma biomarkers", "amyloid beta", "phosphorylated tau", "p-tau", "neurofilament light chain" e "NfL".

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2018 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem o uso de biomarcadores sanguíneos relacionados ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, avaliando sua capacidade diagnóstica, sensibilidade, especificidade, acurácia, associação com alterações neuropatológicas, aplicabilidade clínica e potencial utilização na identificação da doença em estágios iniciais. Foram considerados estudos clínicos, estudos observacionais, estudos de validação diagnóstica, estudos experimentais em humanos, revisões sistemáticas e metanálises. Foram excluídos artigos duplicados, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, dissertações, teses, estudos exclusivamente experimentais em animais e publicações que não apresentassem relação direta com o objetivo da pesquisa.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas, contemplando inicialmente a leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Posteriormente, os estudos incluídos foram organizados em um quadro sinóptico contendo informações como autores, ano de publicação, objetivo, delineamento metodológico, população estudada, biomarcador avaliado, tipo de amostra sanguínea utilizada, método de análise, principais resultados e conclusões.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva, comparativa e interpretativa, permitindo a identificação das principais evidências relacionadas ao uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Foram analisados desfechos como sensibilidade, especificidade, acurácia diagnóstica, valores preditivos, capacidade de diferenciação entre doença de Alzheimer e outras condições neurodegenerativas, associação com biomarcadores estabelecidos no líquido cefalorraquidiano e exames de neuroimagem, além da capacidade de identificar alterações relacionadas à doença em fases pré-clínicas ou iniciais. Também foram analisados diferentes biomarcadores sanguíneos, com ênfase na proteína beta-amiloide ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$), tau fosforilada (p-tau), especialmente p-tau181 e p-tau217, e neurofilamento de cadeia leve (NfL), considerando seus mecanismos biológicos, desempenho diagnóstico, limitações metodológicas, disponibilidade, padronização dos métodos de análise e aplicabilidade na prática clínica. Além disso, foram consideradas as perspectivas futuras relacionadas à validação e padronização dos biomarcadores, desenvolvimento de métodos laboratoriais mais acessíveis e precisos, utilização de painéis combinados de biomarcadores, identificação de indivíduos em risco e incorporação dessas ferramentas às estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

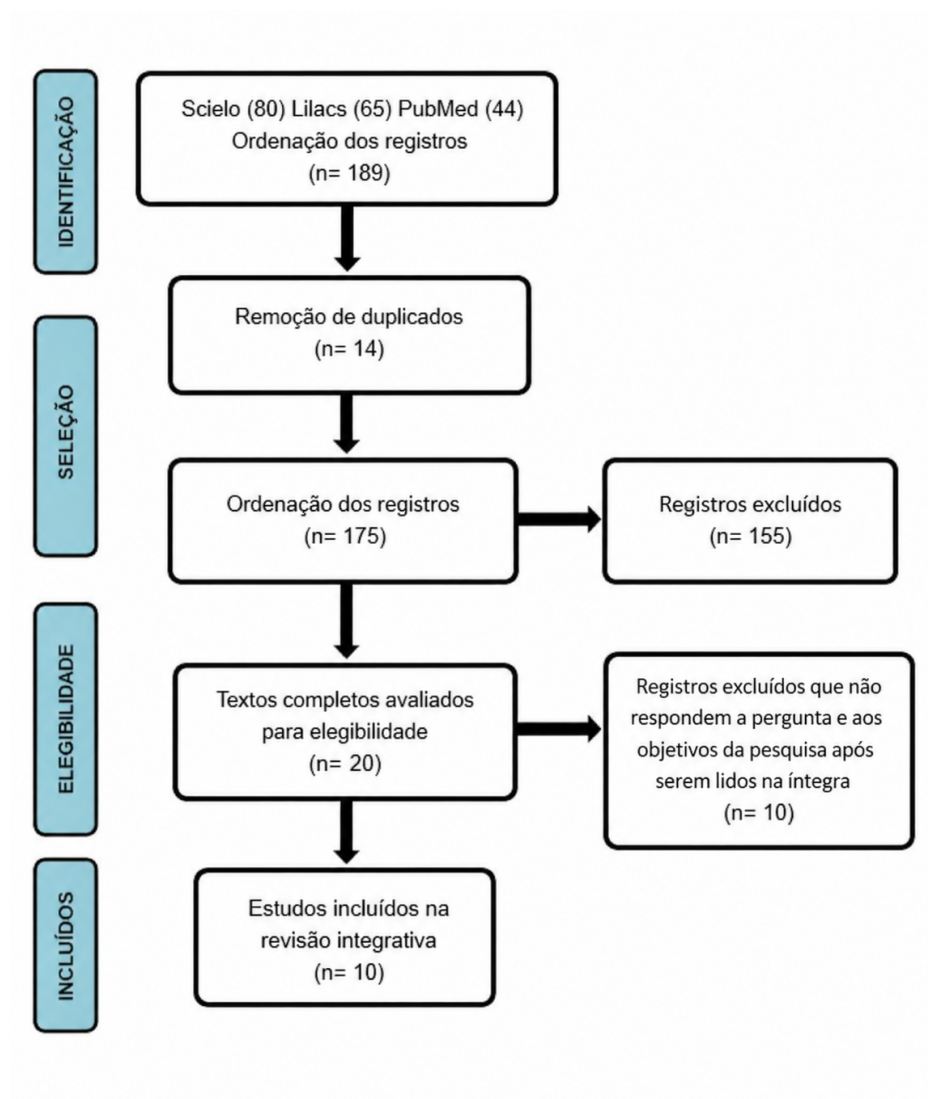


Figura 1. Síntese dos estudos selecionados para compor a revisão.

Fonte: Autores, 2026.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com a finalidade de instrumento de coleta, foi formulado uma matriz de síntese, com as seguintes variáveis: autor, título, tipo de estudo, e considerações clínicas dos respectivos estudos (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados conforme autores, tipo de estudo, título e considerações clínicas dos respectivos estudos.

Autor/Ano	Título	Tipo de Estudo	Considerações clínicas

Benedet et al. (2019)	Plasma neurofilament light associates with Alzheimer's disease metabolic decline in amyloid-positive individuals	Estudo observacional Indivíduos avaliados no contexto do ADNI NfL	O NfL plasmático apresentou associação com alterações metabólicas cerebrais em indivíduos com positividade para β -amiloide. O NfL apresenta potencial como marcador de neurodegeneração associado à progressão da doença, embora não seja específico para Alzheimer.
Janelidze et al. (2020)	Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia	Estudo observacional longitudinal 589 indivíduos, incluindo cognitivamente normais, MCI, demência por Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas	O p-tau181 aumentou desde a fase pré-clínica, apresentou correlação com p-tau181 no LCR e identificou alterações relacionadas à tau-PET. O p-tau181 plasmático apresenta potencial para diagnóstico diferencial e identificação precoce da doença de Alzheimer.

Thijssen et al. (2020)	Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration	Estudo observacional diagnóstico Indivíduos com Alzheimer, degeneração lobar frontotemporal e controles	O p-tau181 foi 3,5 vezes maior no Alzheimer e apresentou AUC de 0,894 para diferenciação clínica e 0,878 para diferenciação neuropatológica.
Palmqvist et al. (2020)	Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders	Estudo transversal multicêntrico 1.402 participantes provenientes de três coortes	O p-tau217 apresentou elevada acurácia diagnóstica e potencial para identificação da patologia de Alzheimer.
Ashton et al. (2021)	Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology	Estudo observacional Indivíduos cognitivamente preservados e com comprometimento cognitivo	O biomarcador apresentou associação com alterações relacionadas à deposição de β -amiloide e mostrou potencial para detectar alterações iniciais da doença.
Therriault et al. (2024)	Comparison of two plasma p-tau217 assays to detect and monitor Alzheimer's pathology	Estudo observacional comparativo 294 indivíduos p-tau217	Os dois ensaios apresentaram forte associação com PET amiloide e tau-PET; AUC de 0,95 e 0,96 para diferenciação do Alzheimer de outras doenças neurodegenerativas

			as. Os dois ensaios apresentaram excelente desempenho diagnóstico, reforçando o potencial do p-tau217 para aplicação clínica.
--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Discussão

Os estudos analisados demonstram uma evolução significativa na investigação dos biomarcadores sanguíneos como ferramentas para o diagnóstico precoce e a caracterização biológica da doença de Alzheimer. Em conjunto, as evidências apontam para uma transição de marcadores predominantemente associados à neurodegeneração, como o neurofilamento de cadeia leve (NfL), para biomarcadores mais diretamente relacionados às alterações fisiopatológicas da doença de Alzheimer, especialmente as formas fosforiladas da proteína tau, como p-tau181, p-tau217 e p-tau231. Essa evolução é relevante porque amplia a possibilidade de identificar alterações relacionadas à doença antes da instalação de quadros demenciais mais avançados.

Benedet et al. (2019) demonstraram que concentrações elevadas de NfL plasmático estavam associadas à redução da captação de FDG em regiões cerebrais vulneráveis à doença de Alzheimer, particularmente entre indivíduos com positividade para β -amiloide. Além disso, a associação entre NfL e hipometabolismo cerebral tornou-se mais evidente durante o acompanhamento longitudinal

de indivíduos com comprometimento cognitivo e positividade para β -amiloide. Esses resultados sugerem que o NfL pode funcionar como um indicador periférico de neurodegeneração relacionada à doença.

Entretanto, a utilização isolada do NfL apresenta uma importante limitação para o diagnóstico etiológico da doença de Alzheimer. Por representar um marcador de lesão axonal e neurodegeneração, sua elevação pode ocorrer em diferentes doenças neurológicas, reduzindo sua especificidade. Dessa maneira, os achados de Benedet et al. (2019) devem ser interpretados principalmente sob a perspectiva do NfL como biomarcador complementar, capaz de indicar a presença e a intensidade de processos neurodegenerativos, mas menos adequado para confirmar isoladamente a etiologia da doença. Essa limitação contribuiu para o interesse crescente em biomarcadores diretamente relacionados à patologia amiloide e tau.

Nesse contexto, Janelidze et al. (2020) demonstraram resultados mais diretamente relacionados à fisiopatologia da doença de Alzheimer ao investigar o p-tau181 plasmático. O estudo evidenciou associação entre o biomarcador, outros marcadores da doença, alterações neuropatológicas e progressão longitudinal para demência por Alzheimer. Esses resultados são particularmente relevantes para o diagnóstico precoce, uma vez que indicam que alterações na proteína tau fosforilada podem ser detectadas no sangue em momentos anteriores à manifestação plena da demência.

Os achados de Thijssen et al. (2020) reforçam essa perspectiva ao demonstrar o potencial diagnóstico do p-tau181 na diferenciação entre doença de Alzheimer e degeneração lobar frontotemporal. A

capacidade de diferenciar condições neurodegenerativas clinicamente semelhantes constitui uma característica fundamental de um biomarcador diagnóstico, uma vez que a apresentação clínica isolada pode não permitir uma definição etiológica precisa. Assim, enquanto o NfL apresenta maior relação com o processo geral de neurodegeneração, o p-tau181 demonstra maior proximidade com a fisiopatologia específica da doença de Alzheimer, fortalecendo sua utilidade como marcador diagnóstico.

Apesar dos resultados favoráveis para o p-tau181, os estudos posteriores sugerem que o p-tau217 pode apresentar desempenho ainda mais expressivo. Palmqvist et al. (2020), em estudo envolvendo 1.402 participantes de três coortes, observaram que o p-tau217 plasmático apresentou elevada capacidade de discriminar indivíduos com doença de Alzheimer daqueles com outras doenças neurodegenerativas. A área sob a curva foi de 0,89 na coorte com confirmação neuropatológica e de 0,96 na coorte clinicamente definida, superando significativamente o desempenho de p-tau181, NfL e determinadas medidas de ressonância magnética.

A superioridade observada para o p-tau217 em relação ao NfL e ao p-tau181 é particularmente importante para a discussão do diagnóstico precoce. Enquanto o NfL sinaliza principalmente neurodegeneração e o p-tau181 apresenta associação com a patologia tau, o p-tau217 parece apresentar maior capacidade de refletir alterações relacionadas à doença de Alzheimer e de diferenciá-las de outros processos neurodegenerativos. Palmqvist et al. (2020) também observaram que o desempenho do p-tau217 não diferiu significativamente de importantes biomarcadores do líquido cefalorraquidiano e da tau-PET, embora os autores ressaltem a

necessidade de validação em populações mais diversas e não selecionadas.

Outro aspecto de grande relevância foi observado na coorte de indivíduos portadores de mutação autossômica dominante associada à doença de Alzheimer. Nessa população, os níveis plasmáticos de p-tau217 foram maiores nos portadores da mutação a partir de aproximadamente 25 anos de idade, cerca de duas décadas antes da idade estimada de início do comprometimento cognitivo leve. Esse resultado amplia o potencial do biomarcador, sugerindo que alterações detectáveis no sangue podem anteceder consideravelmente o aparecimento dos sintomas clínicos.

Os resultados de Janelidze et al. (2021) complementam essa evidência ao relacionarem diretamente os níveis plasmáticos de p-tau217 à tau-PET em indivíduos com doença de Alzheimer em estágio inicial. A relevância desse estudo está na possibilidade de demonstrar que um marcador obtido por meio de uma coleta sanguínea relativamente simples acompanha alterações relacionadas à deposição de tau no cérebro. Dessa forma, o p-tau217 não se limita a uma associação com manifestações clínicas, mas apresenta relação com um dos principais processos neuropatológicos envolvidos na doença de Alzheimer.

Em comparação com os estudos sobre p-tau181 e p-tau217, a investigação de Ashton et al. (2021) sobre o p-tau231 amplia ainda mais a perspectiva de diagnóstico em fases muito iniciais da doença. O estudo avaliou o p-tau231 como possível marcador da patologia incipiente da doença de Alzheimer, mostrando seu potencial para identificar alterações relacionadas à deposição de β -amiloide. Essa característica torna o p-tau231 particularmente relevante para

estratégias de detecção pré-clínica, nas quais o objetivo não é apenas reconhecer indivíduos que já apresentam comprometimento cognitivo, mas identificar alterações biológicas antes do estabelecimento de manifestações clínicas significativas.

Quando os seis estudos são analisados conjuntamente, observa-se, portanto, uma hierarquia funcional entre os biomarcadores. O NfL apresenta maior utilidade como indicador de neurodegeneração e acompanhamento de alterações relacionadas à progressão da doença; o p-tau181 apresenta maior especificidade para processos relacionados à doença de Alzheimer; e os estudos com p-tau217 e p-tau231 apontam para uma capacidade ainda mais refinada de identificar alterações relacionadas à patologia da doença em fases iniciais. Essa diferenciação é importante porque demonstra que os biomarcadores não devem necessariamente ser compreendidos como ferramentas concorrentes, mas como componentes potencialmente complementares de uma estratégia diagnóstica baseada em diferentes aspectos da fisiopatologia da doença.

Outro ponto convergente entre os estudos é a possibilidade de redução da dependência de métodos atualmente mais invasivos, caros ou de menor disponibilidade, como a análise do líquido cefalorraquidiano e determinados exames de neuroimagem. O sangue apresenta vantagens relacionadas à facilidade de coleta, menor invasividade e potencial maior acessibilidade, características que podem favorecer sua utilização em diferentes níveis de atenção à saúde. Entretanto, os resultados disponíveis não justificam a interpretação de que os biomarcadores sanguíneos já substituem universalmente os métodos tradicionais. O desempenho diagnóstico pode sofrer influência da plataforma analítica utilizada, dos pontos

de corte, das características da população estudada e da presença de outras doenças.

Essa questão é particularmente importante ao interpretar os resultados de Palmqvist et al. (2020), pois, apesar da elevada acurácia observada para o p-tau217, os próprios autores destacaram a necessidade de validação em populações não selecionadas e mais diversificadas, além da otimização dos ensaios laboratoriais. Dessa forma, a incorporação dos biomarcadores sanguíneos à prática clínica exige não apenas demonstração de elevada acurácia em coortes de pesquisa, mas também padronização dos métodos, estabelecimento de pontos de corte confiáveis e avaliação do desempenho em diferentes grupos populacionais.

Além disso, a análise conjunta dos estudos evidencia que diagnóstico precoce não deve ser confundido exclusivamente com diagnóstico clínico antecipado. Os achados relacionados ao p-tau217 e ao p-tau231 sugerem a possibilidade de identificar alterações biológicas que antecedem o comprometimento cognitivo, aproximando o diagnóstico de uma concepção baseada na identificação da patologia e não apenas dos sintomas. Essa mudança possui importantes implicações para a pesquisa e para a prática clínica, especialmente diante do desenvolvimento de terapias direcionadas à fisiopatologia da doença, nas quais a identificação dos pacientes em estágios iniciais pode ser determinante para o potencial benefício terapêutico.

Apesar do avanço observado, permanecem limitações importantes. Os estudos apresentam diferenças quanto às características das populações, critérios diagnósticos, métodos laboratoriais, biomarcadores avaliados e padrões utilizados como referência. Além

disso, algumas coortes são provenientes de centros especializados ou populações selecionadas, o que pode limitar a generalização dos resultados para a população geral. Assim, embora os achados sustentem o potencial dos biomarcadores sanguíneos, especialmente das formas fosforiladas da tau, ainda são necessários estudos multicêntricos, longitudinalmente acompanhados e conduzidos em populações mais heterogêneas para determinar sua real utilidade no rastreamento e diagnóstico rotineiro.

Em síntese, os seis estudos analisados sustentam uma evolução do conhecimento acerca dos biomarcadores sanguíneos na doença de Alzheimer, passando de marcadores predominantemente relacionados à neurodegeneração, como o NfL, para marcadores com maior especificidade para alterações neuropatológicas características da doença, especialmente p-tau181, p-tau217 e p-tau231. Entre eles, o p-tau217 destaca-se pelos resultados de elevada acurácia diagnóstica e pela associação com alterações de tau detectadas por métodos de referência, enquanto o p-tau231 apresenta perspectiva particularmente relevante para a identificação de processos patológicos incipientes. Dessa maneira, os biomarcadores sanguíneos representam uma estratégia promissora para tornar a investigação da doença de Alzheimer mais precoce, acessível e menos invasiva, embora sua incorporação definitiva à prática clínica dependa de maior padronização, validação externa e definição de protocolos diagnósticos.

4. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que os biomarcadores sanguíneos representam uma estratégia promissora para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, apresentando

potencial para complementar e, em determinados contextos, reduzir a necessidade inicial de métodos diagnósticos mais invasivos ou de maior complexidade. Entre os biomarcadores analisados, destacaram-se as formas fosforiladas da proteína tau, especialmente o p-tau181, p-tau217 e p-tau231, que demonstraram maior relação com a fisiopatologia da doença e elevada capacidade de identificação da patologia de Alzheimer, inclusive em fases iniciais e pré-clínicas.

Os estudos também demonstraram diferenças importantes entre os biomarcadores. Enquanto o NfL apresenta maior associação com processos de neurodegeneração e pode contribuir para o acompanhamento da progressão da doença, os biomarcadores relacionados à proteína tau fosforilada apresentam maior potencial de especificidade para a doença de Alzheimer. O p-tau217 destacou-se entre os marcadores investigados por apresentar elevada acurácia diagnóstica e associação consistente com alterações neuropatológicas relacionadas à doença, enquanto o p-tau231 demonstrou potencial relevante para a identificação de alterações muito precoces.

Apesar dos resultados promissores, a utilização dos biomarcadores sanguíneos na prática clínica ainda apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade das populações estudadas, diferenças entre métodos laboratoriais, definição de pontos de corte e necessidade de validação em diferentes cenários clínicos. Dessa forma, sua implementação deve ocorrer de maneira criteriosa e integrada à avaliação clínica e, quando necessário, a outros métodos diagnósticos.

Conclui-se, portanto, que os biomarcadores sanguíneos apresentam potencial significativo para transformar a abordagem diagnóstica da doença de Alzheimer, possibilitando uma identificação mais precoce, acessível e menos invasiva da patologia. Entretanto, são necessários estudos multicêntricos, com populações mais amplas e diversificadas, além da padronização dos métodos analíticos e dos critérios de interpretação, para consolidar sua utilização na prática clínica e ampliar sua contribuição para o diagnóstico e manejo precoce da doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHTON, N. J. et al. Plasma p-tau₂₃₁: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathologica*, v. 141, n. 5, p. 709-724, 2021. DOI: 10.1007/s00401-021-02275-6.

BENEDET, A. L. et al. Plasma neurofilament light associates with Alzheimer's disease metabolic decline in amyloid-positive individuals. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, v. 11, p. 679-689, 2019. DOI:10.1016/j.dadm.2019.08.002.

HANSSON, O. et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 18, n. 12, p. 2669-2686, 2022. DOI: 10.1002/alz.12756.

JANELIDZE, S. et al. Associations of plasma phospho-tau₂₁₇ levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, v. 78, n. 2, p. 149-156, 2021. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4201.

JANELIDZE, S. et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature Medicine*, v. 26, p. 379-386, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0755-1.

KARIKARI, T. K. et al. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Molecular Psychiatry*, v. 26, p. 429-442, 2021. DOI: 10.1038/s41380-020-00923-z.

LANTERO RODRIGUEZ, J. et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathologica*, v. 140, p. 267-278, 2020. DOI: 10.1007/s00401-020-02195-x.

MATTSSON-CARLGREN, N. et al. A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease. *Science Advances*, v. 6, n. 16, eaaz2387, 2020. DOI: 10.1126/sciadv.aaz2387.

PALMQVIST, S. et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA*, v. 332, n. 15, p. 1245-1257, 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.13855.

PALMQVIST, S. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, v. 11, n. 12, e11170, 2019. DOI: 10.15252/emmm.201911170.

PALMQVIST, S. et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. JAMA, v. 324, n. 8, p. 772-781, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12134.

SCHINDLER, S. E. et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology, v. 93, n. 17, p. e1647-e1659, 2019. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008081.

SUÁREZ-CALVET, M. et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected. EMBO Molecular Medicine, v. 12, n. 12, e12921, 2020. DOI: 10.15252/emmm.202012921.

TELSER, J. et al. P-tau217 in Alzheimer's disease. Clinica Chimica Acta, v. 531, p. 100-111, 2022. DOI: 10.1016/j.cca.2022.03.018.

THIJSEN, E. H. et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. Nature Medicine, v. 26, p. 387-397, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0762-2.

¹ Médico e Cirurgião Dentista Graduado pela UNIG/RJ e UNIMEP/SP.

E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes:

<http://lattes.cnpq.br/8602239882050959>

² Doutorando. FORP USP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0564091790263150>

³ Bacharel em Medicina, formado pela UNIRG (Universidade de Gurupi). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ PUC-GO. Medicina. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8315969571134246>

⁶ Medicina. Universidade de Franca (UNIFRAN). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Médica. UNIFOA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2563476925022911>

⁸ Médico ortopedista. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6667323118411188>

⁹ Medicina. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-1377>

¹⁰ Ortopedista e Traumatologista. Formação no Hospital de Base Dr.Ary Pinheiro. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7690261047559623>