REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 01/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793403144

Ana Brenda da Costa Valente
Ingrid Yasmin Borges Aguiar

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo comprometimento das funções cognitivas e pela perda gradual da autonomia, representando uma das principais causas de demência na população idosa. O diagnóstico precoce constitui um desafio clínico, uma vez que as alterações neuropatológicas podem ocorrer anos antes do aparecimento dos sintomas. Nesse contexto, os biomarcadores têm demonstrado potencial para auxiliar na identificação antecipada da doença. O presente estudo tem como objetivo analisar os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, destacando sua relevância, aplicabilidade clínica e limitações. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, com busca prevista nas bases de dados PubMed e SciELO, contemplando artigos científicos publicados entre 2020 e 2026. Serão analisados biomarcadores como as proteínas tau fosforiladas (p-tau181 e p-tau217), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), o neurofilamento de cadeia leve (NfL), a relação beta-amiloide Aβ42/Aβ40 e os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano. A literatura apresentada indica que esses marcadores fornecem informações complementares sobre alterações associadas à doença, contribuindo para a investigação diagnóstica em estágios iniciais. Entretanto, limitações relacionadas à padronização laboratorial, à especificidade e ao acesso aos exames ainda dificultam sua aplicação clínica ampliada. Dessa forma, o estudo busca contribuir para a compreensão do potencial dos biomarcadores como ferramentas complementares à avaliação clínica e cognitiva.

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

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive impairment and a gradual loss of independence, representing one of the leading causes of dementia among older adults. Early diagnosis remains a clinical challenge, as neuropathological changes may occur years before the onset of symptoms. In this context, biomarkers have shown potential to support the early identification of the disease. This study aims to analyze the main biomarkers used in the early diagnosis of Alzheimer's disease, highlighting their relevance, clinical applicability, and limitations. This research is designed as a systematic literature review with a descriptive and qualitative approach, involving searches in the PubMed and SciELO databases for scientific articles published between 2020 and 2026. The biomarkers to be analyzed include phosphorylated tau proteins (p-tau181 and p-tau217), glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament light chain (NfL), the amyloid-beta Aβ42/Aβ40 ratio, and cerebrospinal fluid biomarkers. The literature discussed indicates that these biomarkers provide complementary information about disease-related alterations, supporting diagnostic investigation at early stages. However, limitations related to laboratory standardization, specificity, and access to testing still hinder their widespread clinical application. Therefore, this study seeks to contribute to understanding the potential of biomarkers as complementary tools alongside clinical and cognitive assessments.

Keywords: Alzheimer's disease; Biomarkers; Early diagnosis; Neurodegeneration; Tau protein.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa crônica e progressiva, considerada uma das principais causas de demência na população idosa. Caracteriza-se pelo comprometimento gradual das funções cognitivas, especialmente da memória, da linguagem, da orientação e da capacidade de raciocínio, ocasionando prejuízos significativos na autonomia e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Além das consequências para o paciente, a doença representa um importante desafio para os sistemas de saúde, devido à necessidade de acompanhamento contínuo, assistência especializada e suporte familiar. Com o envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida, torna-se cada vez mais relevante compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessa enfermidade e aprimorar as estratégias destinadas à sua identificação em estágios iniciais (Dage et al., 2023; Jonaitis et al., 2023).

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença de Alzheimer está relacionada a alterações complexas que comprometem progressivamente a estrutura e o funcionamento do sistema nervoso central. Entre os principais mecanismos associados à enfermidade, destacam-se o acúmulo anormal de peptídeos beta-amiloides, as alterações na fosforilação da proteína tau, a ativação de células gliais e os processos de degeneração neuronal. Essas modificações podem ocorrer de maneira silenciosa durante vários anos, antecedendo o aparecimento de manifestações cognitivas clinicamente perceptíveis. Dessa forma, a compreensão da doença ultrapassa a identificação dos sintomas característicos da demência, envolvendo também o reconhecimento das alterações biológicas que participam de sua instalação e progressão (Lantero Rodriguez et al., 2020; Chatterjee et al., 2021).

O diagnóstico da doença de Alzheimer tradicionalmente fundamenta-se na avaliação clínica, na investigação do histórico do paciente e na aplicação de testes neuropsicológicos destinados à identificação de alterações cognitivas. Entretanto, o reconhecimento da enfermidade em suas fases iniciais constitui um desafio, uma vez que os primeiros sintomas podem apresentar intensidade discreta e ser confundidos com manifestações do envelhecimento natural ou com outras condições neurológicas e psiquiátricas. Essa dificuldade evidencia a importância de métodos complementares capazes de identificar alterações relacionadas ao processo neurodegenerativo antes do comprometimento funcional mais acentuado. Nesse contexto, o diagnóstico precoce assume papel fundamental para o acompanhamento clínico, a orientação familiar e o planejamento de estratégias de cuidado adequadas às necessidades de cada indivíduo (Karikari et al., 2020; Thijssen et al., 2020).

Diante dessas dificuldades, os biomarcadores passaram a ocupar posição de destaque nas pesquisas relacionadas à identificação precoce da doença de Alzheimer. Esses indicadores biológicos permitem investigar processos fisiopatológicos associados à enfermidade por meio da análise de substâncias presentes em diferentes amostras biológicas, especialmente no sangue e no líquido cefalorraquidiano. A utilização desses recursos representa uma abordagem complementar aos métodos clínicos convencionais, uma vez que possibilita avaliar alterações moleculares relacionadas à deposição amiloide, à disfunção da proteína tau e aos mecanismos de lesão neuronal. Assim, o desenvolvimento de métodos laboratoriais voltados à identificação desses biomarcadores constitui uma importante área de investigação científica, especialmente diante da necessidade de

aperfeiçoar a precisão e a acessibilidade das estratégias diagnósticas (Janelidze et al., 2020a; Dage et al., 2023).

Entre os biomarcadores investigados, destacam-se as formas fosforiladas da proteína tau, especialmente p-tau181 e p-tau217, relacionadas às alterações neuropatológicas características da doença de Alzheimer. Também recebem atenção a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), associada à resposta astrocitária, e o neurofilamento de cadeia leve (NfL), considerado um indicador de lesão neuroaxonal. Além desses marcadores, a avaliação dos peptídeos beta-amiloides, particularmente por meio da relação Aβ42/Aβ40, integra as estratégias de investigação das alterações biológicas relacionadas à enfermidade. A análise desses diferentes componentes é relevante porque a doença envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos, tornando necessária uma compreensão abrangente dos processos envolvidos em seu desenvolvimento (Janelidze et al., 2022; Shen et al., 2023; Mazzeo et al., 2024).

Os biomarcadores presentes no líquido cefalorraquidiano possuem importância na investigação biológica da doença de Alzheimer, pois permitem avaliar alterações associadas à patologia amiloide e à proteína tau. Entretanto, a obtenção dessas amostras exige a realização de punção lombar, procedimento que demanda condições específicas de coleta e profissionais capacitados. Paralelamente, os biomarcadores plasmáticos têm despertado crescente interesse científico devido à possibilidade de utilização de amostras sanguíneas, cuja coleta é menos invasiva e potencialmente mais acessível. Essa perspectiva amplia as discussões sobre a incorporação de métodos laboratoriais na investigação diagnóstica, especialmente em serviços de saúde nos quais o acesso a

procedimentos especializados e exames de maior complexidade é limitado (Ashton et al., 2024; Palmqvist et al., 2024).

Apesar da relevância dos biomarcadores, sua utilização no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer exige a consideração de diferentes aspectos clínicos e laboratoriais. A diversidade dos métodos analíticos, a necessidade de padronização dos procedimentos, a definição de pontos de corte e as particularidades biológicas dos pacientes representam fatores importantes para a interpretação adequada dos exames. Além disso, determinados marcadores podem apresentar alterações em outras condições neurológicas, tornando indispensável sua avaliação em conjunto com o histórico clínico, os testes cognitivos e outros recursos diagnósticos. Nesse sentido, compreender as características e as limitações desses indicadores é essencial para discutir sua aplicabilidade e sua possível integração às estratégias de investigação da doença (Therriault et al., 2024; Wang et al., 2025).

Diante desse cenário, torna-se relevante aprofundar o conhecimento científico sobre os biomarcadores associados à doença de Alzheimer, considerando a necessidade de estratégias que favoreçam a identificação de alterações biológicas em fases anteriores ao comprometimento cognitivo mais grave. A análise da literatura científica permite compreender as diferentes funções desses indicadores, suas possibilidades de utilização e os desafios relacionados à implementação de métodos diagnósticos mais acessíveis e precisos. Dessa forma, **o** presente estudo tem como objetivo analisar os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, buscando compreender suas características, relevância, aplicabilidade clínica e limitações, bem como suas contribuições para a identificação

antecipada da enfermidade, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar, os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, buscando compreender sua relevância, sua aplicabilidade clínica e suas contribuições para a identificação antecipada da enfermidade.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar as características e a finalidade diagnóstica dos principais biomarcadores investigados para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

- Comparar as contribuições dos diferentes biomarcadores quanto à detecção precoce, à diferenciação diagnóstica e à previsão de progressão clínica.

- Discutir a aplicabilidade clínica e as limitações dos biomarcadores no contexto do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo

Este estudo será desenvolvido por meio de uma revisão sistemática da literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, com o

propósito de reunir, organizar e analisar criticamente as evidências científicas acerca dos biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

3.2. Base de Dados

O estudo será realizado em ambiente virtual, por meio de consulta a bases de dados científicas reconhecidas nacional e internacionalmente.

Serão priorizadas bases de dados amplamente utilizadas na área da saúde e das ciências biomédicas, como PubMed e SciELO, por reunirem estudos relevantes sobre doença de Alzheimer, biomarcadores e diagnóstico precoce.

3.3. Período de Publicação e Descritores

A estratégia de busca será elaborada com o objetivo de localizar estudos científicos diretamente relacionados aos biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Para isso, serão empregados descritores em português e inglês, considerando a ampla circulação internacional das pesquisas na área das neurociências e das demências.

Entre os descritores a serem utilizados, destacam-se expressões como “doença de Alzheimer”, “biomarcadores”, “diagnóstico precoce”, “Alzheimer’s disease”, “biomarkers” e “early diagnosis”. Também poderão ser incluídos termos específicos relacionados aos biomarcadores mais recorrentes na literatura, como “ptau181”, “p-tau217”, “GFAP”, “NfL”, “Aβ42/40” e “cerebrospinal fluid”, quando necessário para refinar a busca. Esses termos serão combinados por

meio dos operadores booleanos AND e OR, favorecendo tanto a ampliação quanto o refinamento dos resultados obtidos.

A aplicação da estratégia de busca ocorrerá de forma sistemática em todas as bases selecionadas, respeitando o recorte temporal previamente definido para a pesquisa. Serão considerados apenas estudos publicados entre 2020 e 2026, período escolhido por concentrar investigações mais recentes sobre a temática e por refletir o avanço contemporâneo das pesquisas em biomarcadores para Alzheimer. Com isso, a busca privilegiará evidências atuais, mais compatíveis com o estágio recente de desenvolvimento científico do tema.

Após a realização das buscas, os resultados encontrados serão organizados para leitura inicial de títulos e resumos, permitindo uma primeira identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Essa etapa será fundamental para separar os artigos mais aderentes ao objetivo da pesquisa e preparar o material para as fases seguintes de seleção. Assim, a estratégia de busca constituirá uma etapa central da metodologia, pois dela dependerá a qualidade e a pertinência do conjunto de estudos analisados.

3.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão serão definidos com a finalidade de selecionar estudos compatíveis com a proposta da pesquisa e com o objetivo de analisar biomarcadores voltados ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Serão incluídos artigos científicos originais, publicados entre os anos de 2020 e 2026, disponíveis na íntegra e redigidos em português, inglês ou espanhol. Também serão considerados apenas estudos que abordem de maneira direta

biomarcadores relacionados à identificação precoce da doença, seja em amostras plasmáticas, liquóricas ou em estratégias biológicas associadas ao processo diagnóstico.

Além disso, os estudos incluídos deverão apresentar clareza quanto ao objetivo, à metodologia e aos resultados, de modo que seja possível extrair informações relevantes para a análise proposta. Serão priorizadas investigações observacionais, estudos transversais, coortes e pesquisas de validação diagnóstica, uma vez que esses delineamentos são frequentes no campo dos biomarcadores e apresentam maior proximidade com o objetivo deste trabalho. A adoção desses critérios permitirá reunir um conjunto de estudos metodologicamente coerente com a proposta da revisão.

Quanto aos critérios de exclusão, serão desconsiderados artigos duplicados, estudos de revisão, editoriais, cartas ao editor, resumos simples, dissertações, teses e capítulos de livro. Também serão excluídas publicações que abordem a doença de Alzheimer de forma genérica, sem discutir especificamente biomarcadores para diagnóstico precoce. Da mesma forma, não serão incluídos estudos voltados exclusivamente ao tratamento, à intervenção terapêutica ou à reabilitação, quando não apresentarem relação direta com a temática dos biomarcadores diagnósticos.

Também serão excluídos trabalhos que, após leitura completa, não apresentarem dados suficientes para análise ou não demonstrarem aderência efetiva à questão central da pesquisa. Esse processo será importante para evitar a inclusão de estudos com foco periférico ou com informações insuficientes para a construção da discussão. Dessa forma, os critérios de inclusão e exclusão contribuirão para

garantir maior rigor metodológico e maior uniformidade ao conjunto de publicações selecionadas.

3.5. Procedimento de Busca e Seleção

O processo de seleção dos estudos será realizado em etapas sucessivas, com o objetivo de garantir maior organização, precisão e transparência metodológica. Inicialmente, todos os artigos recuperados nas bases de dados serão reunidos em uma listagem preliminar, permitindo a visualização do material bruto obtido a partir da estratégia de busca. Em seguida, será realizada a leitura dos títulos e resumos, com a finalidade de identificar quais publicações apresentam relação inicial com o tema da pesquisa.

Na segunda etapa, os artigos que demonstrarem aderência preliminar ao tema passarão por uma análise mais detalhada, considerando o resumo, os descritores, os objetivos e o tipo de estudo. Nesse momento, será verificado se as publicações realmente tratam de biomarcadores associados ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer e se atendem aos critérios previamente definidos. Esse refinamento permitirá reduzir progressivamente o número de artigos, concentrando a seleção nos estudos mais pertinentes à investigação.

Posteriormente, os artigos potencialmente elegíveis serão lidos na íntegra, etapa em que serão examinadas de forma mais aprofundada a metodologia, a população estudada, os biomarcadores investigados e a relevância dos resultados para o objetivo do trabalho. Somente após essa leitura completa será definida a amostra final da revisão. Esse procedimento será fundamental para assegurar que os estudos incluídos contribuam

efetivamente para a análise proposta e mantenham coerência com a questão central da pesquisa.

Ao final desse percurso, serão selecionados os estudos que comporão o corpus analítico do trabalho, permitindo a construção da discussão dos resultados. O processo de seleção será conduzido de forma criteriosa, de modo a reduzir vieses e assegurar maior consistência metodológica. Assim, a amostra final não resultará de uma escolha aleatória, mas de um processo estruturado de triagem e análise, compatível com os princípios da revisão sistemática da literatura.

3.6. Análise e Organização dos Dados

Após a definição dos estudos incluídos, será realizada a extração e a organização das informações consideradas mais relevantes para a pesquisa. Serão observados aspectos como autor, ano de publicação, objetivo do estudo, tipo de biomarcador investigado, características da amostra, metodologia utilizada e principais achados relacionados ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Essa etapa será importante para padronizar a coleta das informações e facilitar a comparação entre os estudos selecionados.

As informações extraídas serão organizadas em instrumento de síntese, possibilitando uma visualização mais clara dos biomarcadores mais recorrentes, dos contextos em que foram aplicados e das contribuições atribuídas a cada um deles. Esse processo favorecerá a identificação de semelhanças, diferenças e tendências na literatura recente, além de contribuir para a construção de uma análise comparativa mais consistente. A

organização sistemática dos dados permitirá transformar os artigos selecionados em um conjunto analítico coerente e funcional.

A análise dos estudos ocorrerá de forma qualitativa, interpretativa e descritiva, buscando relacionar os resultados encontrados e discutir suas contribuições para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Em vez de se limitar à apresentação isolada de cada artigo, a análise procurará articular os estudos entre si, destacando convergências, divergências e complementaridades entre os biomarcadores identificados. Esse procedimento será importante para construir uma discussão mais profunda e integrada dos achados.

Ao final, a interpretação dos dados subsidiará a elaboração da seção de resultados esperados e, posteriormente, do desenvolvimento completo da pesquisa. Assim, a análise não terá apenas função organizacional, mas também papel central na produção do conhecimento proposto pelo estudo. Dessa forma, esta etapa permitirá compreender de maneira mais ampla como os biomarcadores vêm sendo abordados na literatura recente e quais perspectivas podem ser destacadas em relação ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Doença de Alzheimer: Conceitos, Características e Progressão

A doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa crônica e progressiva, reconhecida como uma das principais causas de demência na população idosa. Sua relevância clínica e social está associada ao caráter gradual de instalação dos sintomas, ao impacto funcional provocado pelo comprometimento cognitivo e à

complexidade de seu acompanhamento ao longo do tempo. De modo geral, a doença compromete inicialmente funções relacionadas à memória episódica, mas sua evolução também atinge linguagem, atenção, orientação espacial, capacidade de julgamento e execução de atividades da vida diária. Esse processo progressivo torna a doença uma condição de grande interesse científico, especialmente porque suas alterações biológicas podem se desenvolver muito antes do quadro demencial se tornar plenamente evidente (Dage et al., 2023).

A compreensão contemporânea da doença de Alzheimer não se limita à observação de sintomas clínicos, mas envolve a identificação de processos neuropatológicos específicos. Entre eles, destacam-se a deposição de beta-amiloide, a hiperfosforilação da proteína tau, a resposta inflamatória glial e a progressiva degeneração neuronal. Esses mecanismos não atuam de forma isolada, mas em interação contínua, contribuindo para o comprometimento estrutural e funcional do cérebro. Essa perspectiva tem sido fundamental para redefinir o entendimento da doença, uma vez que demonstra que a síndrome demencial corresponde à manifestação tardia de um processo patológico iniciado anos antes do surgimento das queixas cognitivas mais marcantes (Lantero Rodriguez et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, a progressão da doença de Alzheimer costuma ser descrita como um continuum. Em fases iniciais, o indivíduo pode apresentar alterações biológicas detectáveis, embora ainda não manifeste sinais cognitivos suficientemente evidentes para caracterizar demência. Em seguida, podem surgir quadros de comprometimento cognitivo leve, nos quais já se observam alterações cognitivas discretas, mas com preservação relativa da funcionalidade global. Com o avanço da doença, instala-se a

demência propriamente dita, marcada por maior perda de independência, prejuízo em múltiplos domínios cognitivos e necessidade crescente de supervisão e cuidado. Essa progressão reforça a importância de compreender a doença para além de seus estágios finais, valorizando os momentos iniciais de sua evolução (Ebenau et al., 2022).

Outro aspecto importante diz respeito à heterogeneidade da apresentação clínica. Embora a memória seja frequentemente apontada como a função inicialmente mais afetada, diferentes indivíduos podem apresentar trajetórias distintas de comprometimento, com variações na intensidade, na velocidade de progressão e no predomínio de determinados sintomas. Essa diversidade clínica pode dificultar o reconhecimento precoce da doença, principalmente quando os sinais iniciais se confundem com alterações próprias do envelhecimento, com manifestações depressivas ou com outras condições neurodegenerativas. Por essa razão, o estudo da doença de Alzheimer exige uma abordagem ampliada, que considere tanto a expressão clínica quanto os processos biológicos subjacentes (Lei et al., 2023).

A progressão da doença também está relacionada ao agravamento gradual da perda funcional. À medida que o comprometimento cognitivo avança, tarefas cotidianas antes realizadas com autonomia passam a exigir supervisão, apoio parcial ou dependência integral. Atividades instrumentais, como administrar finanças, organizar medicações, deslocar-se de maneira segura e planejar rotinas, tendem a ser prejudicadas antes mesmo das atividades básicas de autocuidado. Posteriormente, o quadro pode incluir alterações comportamentais, sintomas neuropsiquiátricos e maior fragilidade global, o que amplia a sobrecarga familiar e assistencial. Assim, a

doença de Alzheimer não deve ser entendida apenas como um transtorno de memória, mas como uma condição complexa que afeta diferentes dimensões da vida do indivíduo (Shadyab et al., 2026).

No campo científico, o avanço do conhecimento sobre a doença de Alzheimer tem favorecido uma mudança importante na forma de conceber seu diagnóstico e sua evolução. Em vez de considerar apenas o estágio em que a demência já se encontra instalada, a literatura recente tem valorizado a identificação de marcadores que indiquem o processo patológico em momentos anteriores, incluindo fases pré-clínicas e prodrômicas. Essa mudança de enfoque está diretamente relacionada à necessidade de compreender melhor a cronologia da doença, suas diferentes manifestações e os mecanismos que sustentam sua progressão. Dessa forma, o conceito atual de doença de Alzheimer envolve não apenas a descrição de sintomas, mas a integração entre clínica, biologia e trajetória evolutiva (Jonaitis et al., 2023).

Além disso, a progressão da doença de Alzheimer possui implicações relevantes para a tomada de decisões clínicas e para a organização do cuidado. Reconhecer a enfermidade em seus estágios iniciais pode contribuir para planejamento terapêutico mais adequado, monitoramento clínico mais preciso e orientação familiar mais oportuna. Isso se torna especialmente importante diante da expansão das pesquisas sobre biomarcadores e estratégias diagnósticas capazes de ampliar a sensibilidade da detecção precoce. Assim, compreender os conceitos, as características e a progressão da doença constituem uma base indispensável para discutir os biomarcadores voltados ao diagnóstico precoce, uma vez que esses instrumentos se inserem justamente na tentativa de

identificar biologicamente a doença antes do agravamento de suas manifestações clínicas (Keshavan et al., 2026).

4.2. Diagnóstico Precoce da Doença de Alzheimer

O diagnóstico precoce da doença de Alzheimer tem adquirido destaque crescente no campo da neurologia, da geriatria e das ciências da saúde, sobretudo em razão da necessidade de identificar a enfermidade antes da instalação de déficits cognitivos mais graves e perda funcional acentuada. Durante muito tempo, o reconhecimento da doença ocorreu, em grande parte, quando os sinais clínicos já estavam suficientemente avançados para comprometer de forma evidente a autonomia do indivíduo. No entanto, o aprofundamento dos estudos sobre a fisiopatologia da doença demonstrou que suas alterações biológicas se iniciam muitos anos antes da manifestação clínica típica da demência, o que modificou de forma significativa a compreensão sobre o momento mais adequado para sua detecção (Lantero Rodriguez et al., 2020).

Essa mudança de perspectiva é relevante porque o diagnóstico precoce não se refere apenas à antecipação temporal de um rótulo clínico, mas à possibilidade de reconhecer processos patológicos em fases ainda iniciais do continuum da doença. Em outras palavras, busca-se identificar indivíduos que já apresentam alterações biológicas relacionadas à doença de Alzheimer, mesmo quando os sintomas ainda são discretos ou inexistentes. Essa abordagem amplia a compreensão da doença como um processo progressivo e silencioso, em vez de uma condição perceptível apenas quando o quadro demencial já está consolidado. Assim, o diagnóstico precoce passou a ser entendido como uma estratégia fundamental para

tornar a avaliação clínica mais precisa e coerente com os avanços científicos recentes (Jonaitis et al., 2023).

Do ponto de vista clínico, uma das principais dificuldades do diagnóstico precoce está relacionada ao caráter sutil das manifestações iniciais. Em muitos casos, os primeiros sinais podem ser confundidos com alterações esperadas do envelhecimento, lapsos de memória ocasionais ou oscilações cognitivas de outras origens. Além disso, condições como ansiedade, depressão, baixa escolaridade, outras doenças neurodegenerativas e diferentes comorbidades podem interferir na avaliação e tornar o processo diagnóstico mais complexo. Essa sobreposição de fatores contribui para que a identificação da doença em estágios iniciais exija recursos mais refinados de investigação, capazes de ultrapassar os limites da observação exclusivamente clínica (Ebenau et al., 2022).

Outro ponto importante é que o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer envolve diferentes fases de análise, que vão desde a identificação de indivíduos cognitivamente normais, mas biologicamente em risco, até aqueles com comprometimento cognitivo leve e maior probabilidade de progressão. Nesse contexto, a literatura recente tem mostrado que o reconhecimento da doença deixou de depender apenas da presença de demência e passou a considerar também estados intermediários, nos quais já pode haver evidência de alterações associadas à patologia de Alzheimer. Essa ampliação conceitual fortalece a importância de instrumentos que permitam detectar alterações antes que o comprometimento funcional esteja plenamente instalado, tornando o diagnóstico mais sensível às fases iniciais da enfermidade (Dage et al., 2023).

A relevância do diagnóstico precoce também está relacionada ao planejamento do cuidado. Quando a doença é reconhecida em estágios iniciais, torna-se possível realizar acompanhamento mais próximo da evolução cognitiva, orientar familiares de forma antecipada, organizar intervenções de suporte e favorecer decisões clínicas mais ajustadas à realidade do paciente. Além disso, a identificação precoce pode contribuir para a seleção de indivíduos em pesquisas clínicas e em estratégias terapêuticas que exigem confirmação biológica da doença em fases menos avançadas. Dessa forma, o diagnóstico precoce adquire importância não apenas pela antecipação do reconhecimento da enfermidade, mas também por seu potencial de qualificar a condução clínica e assistencial (Mattsson-Carlgren et al., 2024).

Nesse cenário, os biomarcadores passaram a ter papel decisivo, pois oferecem a possibilidade de detectar sinais biológicos da doença de Alzheimer antes da consolidação do quadro demencial. O uso desses marcadores tem sido especialmente valorizado porque possibilita maior objetividade na investigação diagnóstica, reduzindo a dependência exclusiva de manifestações clínicas tardias. Isso é particularmente importante em uma doença cujo processo neuropatológico pode se desenvolver durante anos de forma silenciosa. Assim, o diagnóstico precoce contemporâneo passou a articular avaliação clínica, testes cognitivos e biomarcadores, em uma tentativa de construir uma abordagem mais abrangente e biologicamente fundamentada (Karikari et al., 2020).

Entre os avanços mais significativos nesse campo, destaca-se o interesse crescente pelos biomarcadores sanguíneos, que têm sido estudados como alternativas mais acessíveis e menos invasivas em

comparação ao líquido cefalorraquidiano e aos exames de imagem. Essa possibilidade tem despertado grande atenção porque amplia a perspectiva de rastreio e triagem em diferentes contextos de atenção à saúde, inclusive em serviços com menor disponibilidade tecnológica. A utilização de biomarcadores plasmáticos no diagnóstico precoce representa, portanto, uma mudança importante, ao aproximar a investigação biológica da prática clínica e ampliar as possibilidades de identificação de indivíduos em fases iniciais do processo patológico (Chatterjee et al., 2021).

Entretanto, o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer ainda enfrenta desafios metodológicos e clínicos relevantes. A interpretação dos biomarcadores exige cautela, considerando aspectos como sensibilidade, especificidade, padronização dos métodos, definição de pontos de corte e influência de fatores individuais e contextuais. Além disso, o valor diagnóstico desses marcadores precisa ser analisado em conjunto com a história clínica, com a avaliação cognitiva e com outras informações relevantes do paciente, evitando reducionismos. Dessa forma, embora os avanços recentes sejam promissores, o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer continua sendo um campo em construção, que demanda integração entre evidências biológicas, julgamento clínico e análise crítica da literatura disponível (Groot et al., 2022).

A consolidação desse modelo diagnóstico mais precoce também está diretamente relacionada à necessidade de sistematizar o conhecimento produzido nos últimos anos. O crescimento das pesquisas sobre biomarcadores, sobretudo marcadores plasmáticos, demonstra que há um esforço contínuo para identificar instrumentos mais sensíveis, acessíveis e aplicáveis à prática clínica. Nesse sentido, compreender o diagnóstico precoce da doença de

Alzheimer exige reconhecer que ele se tornou uma das principais frentes de investigação contemporânea, justamente por articular a detecção antecipada da doença, a precisão diagnóstica e a possibilidade de cuidado mais oportuno. Por isso, discutir esse tema é essencial para fundamentar a análise dos biomarcadores que vêm sendo propostos como ferramentas centrais na identificação precoce da enfermidade (Therriault et al., 2024).

4.3. Principais Biomarcadores Associados à Doença de Alzheimer

Os avanços recentes na investigação da doença de Alzheimer têm evidenciado um conjunto de biomarcadores com potencial crescente para auxiliar na detecção precoce da enfermidade. Esses marcadores são relevantes porque refletem diferentes dimensões do processo fisiopatológico, permitindo observar alterações relacionadas à deposição amiloide, à disfunção da proteína tau, à degeneração neuronal e à resposta glial. No contexto da doença de Alzheimer, a importância desses biomarcadores reside no fato de que a enfermidade se desenvolve ao longo de um período prolongado e silencioso, de modo que mudanças biológicas podem anteceder em anos o aparecimento de sintomas cognitivos mais evidentes. Por isso, a identificação dos principais biomarcadores associados à doença se tornou uma etapa central tanto para a pesquisa quanto para o aperfeiçoamento da prática diagnóstica (Lantero Rodriguez et al., 2020).

4.3.1. Proteína Tau Fosforilada (P-Tau181 e P-Tau217)

A proteína tau participa da estabilidade dos microtúbulos neuronais. Na doença de Alzheimer, alterações em sua fosforilação acompanham a fisiopatologia característica da enfermidade, razão

pela qual fragmentos fosforilados mensuráveis no sangue e no líquido cefalorraquidiano são investigados como biomarcadores. Entre eles, a p-tau181 e a p-tau217 se destacam por permitirem a investigação de alterações associadas à doença antes da instalação de demência. A interpretação, contudo, deve considerar o estágio clínico e o desempenho analítico do ensaio utilizado (Karikari et al., 2020; Janelidze et al., 2020b).

Em estudo com diferentes coortes clínicas, Janelidze et al. (2020b) observaram elevação da p-tau181 plasmática já em participantes com alterações biológicas pré-clínicas, além de associação com exames de imagem para tau e com a progressão posterior para demência. Karikari et al. (2020), por sua vez, investigaram quatro coortes prospectivas e demonstraram o potencial desse marcador para a diferenciação diagnóstica e a previsão de evolução clínica. Esses resultados sustentam sua utilidade como exame de apoio, especialmente em pessoas com queixas cognitivas que necessitam de investigação especializada.

A capacidade de diferenciação da p-tau181 também foi examinada por Thijssen et al. (2020), que identificaram concentrações plasmáticas mais elevadas em pessoas com doença de Alzheimer do que naquelas com degeneração lobar frontotemporal. Esse achado é relevante porque sintomas cognitivos podem ocorrer em diferentes doenças neurodegenerativas, dificultando a definição da etiologia apenas pela apresentação clínica. Apesar disso, um resultado laboratorial isolado não determina, por si só, o diagnóstico: o desempenho depende da população estudada, do método de dosagem e da probabilidade clínica prévia.

A p-tau217 ganhou destaque por sua associação com alterações amiloides e com o depósito cerebral de tau. Palmqvist et al. (2020) demonstraram, em três coortes, que a p-tau217 plasmática diferenciou a doença de Alzheimer de outros transtornos neurodegenerativos com elevada capacidade discriminativa. Em investigação de fases pré-clínicas, Jonaitis et al. (2023) reforçaram o interesse por esse marcador para identificar mudanças biológicas anteriores ao comprometimento cognitivo mais evidente. Essas evidências indicam que a p-tau217 pode contribuir para a identificação precoce e para a seleção de indivíduos que necessitam de exames confirmatórios.

Em avaliação multicêntrica, Ashton et al. (2024) encontraram elevada acurácia de um imunoensaio plasmático de p-tau217 para identificar alterações relacionadas à patologia de Alzheimer, utilizando como referência biomarcadores de imagem e do líquido cefalorraquidiano. Em conjunto, os trabalhos apontam um desempenho promissor da p-tau217, frequentemente superior ao de marcadores plasmáticos menos específicos. Ainda assim, diferenças entre plataformas, pontos de corte e características das amostras impedem que a superioridade observada em um estudo seja automaticamente generalizada para todos os serviços clínicos.

4.3.2. Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP)

A proteína glial fibrilar ácida (GFAP) é um componente estrutural dos astrócitos e tem sido estudada como indicadora de reatividade astrocitária, fenômeno que pode acompanhar a deposição de beta-amiloide. Por representar uma dimensão glial da fisiopatologia, difere dos marcadores ligados diretamente à tau e à amiloide. Essa característica a torna potencialmente complementar aos

biomarcadores mais específicos de Alzheimer, principalmente na investigação de alterações iniciais que antecedem a demência clínica (Chatterjee et al., 2021).

Chatterjee et al. (2021) avaliaram idosos cognitivamente preservados classificados conforme a presença de depósito cerebral de amiloide e observaram concentrações plasmáticas de GFAP mais elevadas no grupo com positividade amiloide. Em pesquisa posterior, Chatterjee et al. (2022) compararam GFAP, tau total, formas fosforiladas de tau e NfL em pessoas sem comprometimento cognitivo, identificando desempenho favorável da GFAP na diferenciação de grupos com e sem amiloidose. Tais achados sugerem relevância para estudos de fases pré-clínicas, embora não indiquem que toda elevação de GFAP corresponda à doença de Alzheimer.

A GFAP deve ser compreendida como marcador de resposta astrocitária e não como confirmação isolada de patologia específica. Na prática diagnóstica, sua interpretação pode se beneficiar da associação com p-tau e Aβ42/Aβ40, já que cada medida retrata aspectos distintos do processo patológico. Seu valor clínico ainda depende de padronização dos ensaios, definição de pontos de corte e validação em populações mais amplas e heterogêneas (Shen et al., 2023; Chatterjee et al., 2022).

4.3.3. Neurofilamento de Cadeia Leve (NfL)

O neurofilamento de cadeia leve (NfL) é uma proteína do citoesqueleto axonal cuja liberação para fluidos biológicos aumenta em contextos de lesão neuroaxonal. Na doença de Alzheimer, pode fornecer informações sobre dano neuronal e evolução da neurodegeneração. Diferentemente da tau fosforilada e de alguns

marcadores amiloides, entretanto, não é específico dessa enfermidade, pois alterações do NfL podem ocorrer em outras doenças neurológicas e em diferentes situações de dano ao sistema nervoso (Janelidze et al., 2022).

Em estudo transversal e longitudinal envolvendo indivíduos com declínio cognitivo subjetivo e comprometimento cognitivo leve, Mazzeo et al. (2024) investigaram a associação do NfL plasmático com evidências biológicas de Alzheimer e com a evolução cognitiva. Os autores observaram potencial prognóstico em grupos clinicamente selecionados. Esses resultados indicam utilidade complementar para o acompanhamento do comprometimento neuroaxonal, sem transformar o NfL em marcador suficiente para confirmar a etiologia do declínio cognitivo.

A principal contribuição do NfL, portanto, é ampliar a avaliação da intensidade e da trajetória do dano neuronal quando interpretado em conjunto com a história clínica e com marcadores amiloides e de tau. Sua baixa especificidade etiológica e a influência de características individuais limitam seu uso como exame isolado para rastreamento de Alzheimer. Em estratégias com múltiplos biomarcadores, sua função pode ser mais voltada à caracterização da neurodegeneração do que à identificação da patologia característica da doença (Chatterjee et al., 2022; Mazzeo et al., 2024).

4.3.4. Beta-Amiloide e Relação Aβ42/Aβ40

Os peptídeos beta-amiloide, especialmente Aβ42 e Aβ40, estão relacionados à formação de depósitos amiloides cerebrais, uma das alterações neuropatológicas centrais da doença de Alzheimer. A relação Aβ42/Aβ40 é investigada porque a comparação entre esses

peptídeos pode oferecer informação mais útil do que a avaliação isolada de suas concentrações. No sangue, a mensuração exige métodos analíticos sensíveis, visto que as diferenças entre indivíduos com e sem patologia amiloide podem ser discretas (Janelidze et al., 2022).

Janelidze et al. (2022) avaliaram a relação plasmática Aβ42/Aβ40, a p-tau217 e o NfL em duas coortes independentes, envolvendo indivíduos sem comprometimento cognitivo e pessoas com comprometimento cognitivo leve. A combinação de Aβ42/Aβ40 com p-tau217 apresentou capacidade de identificar positividade amiloide, com resultados que variaram conforme o estágio clínico. Desse modo, a relação entre os peptídeos pode ser especialmente útil quando integrada a marcadores que expressem outra dimensão da fisiopatologia.

Posteriormente, Palmqvist et al. (2024) avaliaram testes sanguíneos que incorporavam p-tau217 e Aβ42/Aβ40 em pacientes com sintomas cognitivos atendidos na atenção primária e secundária. Os resultados reforçaram o potencial de métodos plasmáticos para apoiar a investigação diagnóstica em cenários clínicos reais. Contudo, a aplicabilidade de cada teste depende de critérios de interpretação previamente validados; não é adequado transferir pontos de corte de uma plataforma para outra sem demonstração de equivalência analítica.

4.3.5. Biomarcadores do Líquido Cefalorraquidiano

Os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) ocupam posição consolidada na caracterização biológica da doença de Alzheimer. Entre as medidas mais utilizadas estão Aβ42, a relação

Aβ42/Aβ40, a tau total e as formas fosforiladas de tau. Em conjunto, esses exames permitem investigar sinais de deposição amiloide, alterações relacionadas à tau e lesão neuronal. Embora a coleta por punção lombar seja mais invasiva que a coleta sanguínea, o LCR continua importante para a avaliação especializada e como referência de comparação em pesquisas de validação de biomarcadores plasmáticos (Dage et al., 2023).

Janelidze et al. (2020a) compararam p-tau217 e p-tau181 no líquido cefalorraquidiano e observaram, nas amostras estudadas, associações mais fortes da p-tau217 com indicadores de patologia de Alzheimer. Esse resultado mostra que a distinção entre variantes de tau também é relevante no LCR e pode contribuir para o aperfeiçoamento de painéis diagnósticos. Entretanto, a interpretação deve considerar a finalidade do exame e o desempenho da plataforma utilizada, sem presumir superioridade uniforme em todas as populações.

A avaliação liquórica é particularmente relevante quando os achados clínicos e cognitivos não esclarecem suficientemente a causa do comprometimento observado. Ao mesmo tempo, as exigências relacionadas à punção lombar, à infraestrutura e à disponibilidade dos testes justificam o investimento em alternativas plasmáticas. Assim, a expansão de exames de sangue não elimina o papel do LCR; ambos podem ocupar etapas diferentes do percurso diagnóstico, conforme a complexidade do caso e os recursos disponíveis (Dage et al., 2023; Janelidze et al., 2020a).

4.3.6. Análise Integrada e Complementaridade dos Biomarcadores

A comparação dos biomarcadores evidencia que cada um responde a uma questão biológica específica. A relação Aβ42/Aβ40 fornece informações relacionadas à patologia amiloide; p-tau181 e p-tau217 refletem alterações associadas à tau e à doença de Alzheimer; GFAP indica resposta astrocitária; e NfL sinaliza dano neuroaxonal de modo menos específico. Essa diversidade justifica a investigação de painéis combinados, sobretudo quando a finalidade é reduzir incertezas em pessoas com sintomas cognitivos iniciais (Janelidze et al., 2022; Chatterjee et al., 2022).

Os resultados de Janelidze et al. (2022) apontaram benefício potencial da combinação entre Aβ42/Aβ40 e p-tau217 para caracterizar a positividade amiloide, embora o ganho dependesse da população analisada. Palmqvist et al. (2024), ao estudarem testes de sangue em diferentes níveis de atenção, também destacaram a importância de critérios de decisão e de validação prospectiva. Portanto, combinar marcadores não significa que todos os painéis serão automaticamente superiores: é necessário demonstrar o ganho diagnóstico em relação a testes individuais, custos e condições de uso.

No contexto do diagnóstico precoce, a maior contribuição desses instrumentos está em apoiar decisões clínicas baseadas em evidências, sem substituir a anamnese, os testes cognitivos, a avaliação funcional e a investigação de diagnósticos alternativos. A análise conjunta dos biomarcadores permite reconhecer com maior precisão diferentes processos biológicos, ao mesmo tempo em que exige cautela quanto à padronização laboratorial, às características da população e à interpretação dos resultados. Essa perspectiva fundamenta a discussão sobre aplicabilidade clínica e limitações

apresentada na seção seguinte (Ashton et al., 2024; Palmqvist et al., 2024).

4.4. Limitações dos Biomarcadores no Diagnóstico

A aplicabilidade clínica dos biomarcadores no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer tem sido amplamente discutida em razão do potencial que essas ferramentas apresentam para tornar a identificação da doença mais objetiva, mais sensível e biologicamente mais fundamentada. Em um cenário no qual os sinais clínicos iniciais podem ser discretos, inespecíficos ou confundidos com alterações do envelhecimento, os biomarcadores passaram a representar uma possibilidade concreta de ampliar a precisão diagnóstica, especialmente nas fases pré-clínicas e prodrômicas da enfermidade. Essa relevância clínica se torna ainda maior quando se considera que a doença de Alzheimer é resultado de um processo neuropatológico que pode permanecer em curso durante anos antes da manifestação de sintomas mais evidentes, exigindo instrumentos capazes de detectar essas alterações com antecedência (Karikari et al., 2020).

Nesse contexto, os biomarcadores contribuem para complementar a avaliação clínica tradicional, não com a finalidade de substituí-la, mas de fortalecê-la. A associação entre história clínica, exame cognitivo, análise funcional e dados biológicos permite uma compreensão mais ampla do quadro do paciente, reduzindo a dependência exclusiva de sinais clínicos tardios. Dessa maneira, a utilização de biomarcadores tem potencial para qualificar o processo diagnóstico, principalmente em situações nas quais há incerteza clínica, comprometimento cognitivo leve ou necessidade de diferenciar a doença de Alzheimer de outras condições

neurodegenerativas. Assim, a aplicabilidade clínica desses marcadores está diretamente relacionada à possibilidade de aumentar a consistência diagnóstica em cenários nos quais a avaliação clínica isolada pode ser insuficiente (Ebenau et al., 2022).

Entre os aspectos que reforçam essa aplicabilidade, destaca-se o avanço dos biomarcadores sanguíneos, que vêm sendo vistos como alternativas mais viáveis para uso ampliado. Em comparação aos biomarcadores obtidos por líquido cefalorraquidiano e a determinados métodos de neuroimagem, os marcadores plasmáticos apresentam vantagens importantes, como menor invasividade, maior praticidade de coleta e potencial de incorporação a contextos clínicos mais diversos. Esse fator é particularmente relevante em serviços com limitações estruturais, onde métodos mais complexos e onerosos podem não estar facilmente disponíveis. Por essa razão, a literatura recente tem valorizado o desenvolvimento de biomarcadores plasmáticos como uma possibilidade concreta de aproximar a investigação biológica da rotina clínica, favorecendo estratégias de triagem, rastreio e apoio diagnóstico (Chatterjee et al., 2021).

A aplicabilidade clínica também se relaciona ao uso desses biomarcadores em diferentes momentos do continuum da doença. Em indivíduos cognitivamente normais, mas com risco aumentado, eles podem contribuir para a identificação de alterações biológicas iniciais. Em pacientes com comprometimento cognitivo leve, podem auxiliar na estimativa da probabilidade de que esse quadro esteja relacionado à doença de Alzheimer. Já em ambientes especializados, esses marcadores podem apoiar a classificação biológica do paciente e contribuir para decisões diagnósticas mais refinadas. Dessa forma, sua utilidade clínica não está restrita a uma

única fase, mas se distribui ao longo de diferentes estágios da evolução da doença, o que amplia seu interesse tanto para a prática assistencial quanto para a pesquisa clínica (Jonaitis et al., 2023).

Outro ponto importante diz respeito à possibilidade de integração entre diferentes biomarcadores. A literatura tem sugerido que a combinação de marcadores relacionados à tau fosforilada, à resposta glial, à neurodegeneração e à patologia amiloide pode oferecer uma avaliação mais robusta do que a utilização de um único marcador isolado. Essa aplicabilidade combinada é relevante porque a doença de Alzheimer envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos, e a análise integrada pode melhorar a sensibilidade diagnóstica e a estratificação de risco. Em termos clínicos, isso significa que os biomarcadores podem ser utilizados não apenas como instrumentos de identificação da doença, mas também como ferramentas para compor perfis biológicos mais completos e coerentes com a complexidade do quadro neurológico (Wang et al., 2025).

Entretanto, apesar dessas possibilidades, a utilização clínica dos biomarcadores ainda encontra limitações importantes. Uma das principais está relacionada à padronização dos métodos laboratoriais e à comparabilidade entre diferentes plataformas analíticas. Variações nos ensaios, nos equipamentos utilizados, nos procedimentos de coleta e no processamento das amostras podem influenciar os resultados e dificultar a definição de parâmetros universais. Essa heterogeneidade metodológica compromete a reprodutibilidade e pode limitar a interpretação clínica dos achados, especialmente quando se busca aplicar esses marcadores fora de contextos altamente controlados de pesquisa (Groot et al., 2022).

Outra limitação significativa envolve a definição de pontos de corte adequados para cada biomarcador. A interpretação clínica de um marcador depende da existência de referências confiáveis que permitam distinguir resultados compatíveis com normalidade, risco aumentado ou presença de patologia. No entanto, esses pontos de corte podem variar de acordo com a população estudada, com o método empregado e com as características clínicas do grupo avaliado. Esse aspecto se torna particularmente relevante quando se considera a diversidade de faixas etárias, comorbidades, contextos assistenciais e perfis populacionais existentes. Portanto, a consolidação do uso clínico dos biomarcadores depende não apenas de sua capacidade biológica de refletir a doença, mas também de critérios interpretativos sólidos e aplicáveis a diferentes realidades (Therriault et al., 2024).

Além disso, é importante considerar que muitos biomarcadores, embora promissores, não são exclusivos da doença de Alzheimer. Marcadores de neurodegeneração, por exemplo, podem refletir lesão neuronal em diferentes doenças neurológicas, o que reduz sua especificidade quando interpretados isoladamente. Mesmo alguns biomarcadores mais diretamente associados à fisiopatologia da doença precisam ser analisados com cautela, já que fatores clínicos e biológicos diversos podem interferir em seu desempenho. Isso demonstra que a aplicabilidade clínica desses instrumentos depende de uma leitura contextualizada, integrada ao conjunto de informações clínicas, cognitivas e funcionais do paciente, evitando interpretações simplificadas ou excessivamente deterministas (Shen et al., 2023).

Também devem ser considerados os limites relacionados à acessibilidade e à implementação prática. Embora os biomarcadores

plasmáticos ofereçam maior viabilidade em comparação a métodos mais invasivos, sua incorporação rotineira ainda depende de infraestrutura laboratorial, validação institucional, disponibilidade tecnológica e capacitação profissional para correta interpretação dos resultados. Em muitos contextos, principalmente fora de centros especializados, esses recursos ainda não estão plenamente consolidados. Assim, existe uma distância entre o avanço científico e a aplicação ampla desses marcadores na rotina assistencial, o que reforça a necessidade de cautela ao discutir seu uso clínico em larga escala (Brodini et al., 2026).

Outro desafio importante está relacionado à diversidade das populações estudadas. Muitos biomarcadores têm sido investigados em amostras específicas, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações com diferentes características sociodemográficas, genéticas e clínicas. A validação desses marcadores em contextos variados é fundamental para garantir que seu desempenho seja consistente e clinicamente relevante em realidades distintas. Sem essa ampliação, corre-se o risco de adotar parâmetros diagnósticos que funcionam bem em determinados grupos, mas que apresentam desempenho reduzido em outros, o que comprometeria a confiabilidade de sua utilização clínica (Kubota et al., 2025).

5. CONCLUSÃO

A doença de Alzheimer constitui um importante desafio para a saúde pública, devido ao seu caráter neurodegenerativo progressivo e às dificuldades relacionadas à identificação da enfermidade em seus estágios iniciais. Considerando que as alterações biológicas podem ocorrer muitos anos antes do surgimento dos sintomas

cognitivos mais evidentes, torna-se necessário ampliar o conhecimento sobre métodos capazes de auxiliar no reconhecimento precoce da doença. Nesse contexto, os biomarcadores representam uma importante perspectiva para o aprimoramento das estratégias diagnósticas, permitindo investigar diferentes processos fisiopatológicos associados ao desenvolvimento e à progressão do Alzheimer.

O presente estudo tem como propósito analisar os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, com destaque para as proteínas tau fosforiladas, a proteína glial fibrilar ácida, o neurofilamento de cadeia leve, a relação beta-amiloide Aβ42/Aβ40 e os biomarcadores presentes no líquido cefalorraquidiano. Por meio da revisão sistemática da literatura, busca-se compreender suas características, finalidades diagnósticas e possibilidades de aplicação clínica, considerando a importância desses indicadores para a identificação de alterações relacionadas à doença antes do comprometimento cognitivo mais acentuado.

Apesar dos avanços científicos relacionados ao desenvolvimento de biomarcadores, sua utilização na prática clínica ainda apresenta desafios importantes, especialmente quanto à padronização dos métodos laboratoriais, à definição de valores de referência, à especificidade dos exames e à acessibilidade nos serviços de saúde. Dessa forma, destaca-se a necessidade de avaliar esses indicadores de maneira integrada, considerando as condições clínicas e cognitivas de cada paciente. A associação entre diferentes biomarcadores e métodos convencionais de avaliação poderá contribuir para uma investigação diagnóstica mais abrangente,

respeitando as particularidades individuais e as limitações de cada recurso.

Diante disso, espera-se que esta pesquisa contribua para a ampliação do conhecimento científico sobre a importância dos biomarcadores no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, reunindo informações relevantes acerca de suas potencialidades e limitações. Além disso, pretende-se destacar a participação da Biomedicina no desenvolvimento e no aperfeiçoamento de métodos laboratoriais voltados à identificação de alterações neurodegenerativas. Assim, o estudo poderá fornecer subsídios para futuras investigações e para o aprimoramento das estratégias diagnósticas, reforçando a importância da detecção precoce para o acompanhamento clínico, o planejamento dos cuidados e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Além disso, a realização desta pesquisa poderá contribuir para a compreensão da necessidade de investimentos contínuos em estudos voltados à validação e à implementação de biomarcadores na rotina dos serviços de saúde. A ampliação do acesso a métodos diagnósticos menos invasivos, especialmente aqueles realizados por meio de amostras sanguíneas, representa uma perspectiva importante para o fortalecimento da assistência aos indivíduos com suspeita de Alzheimer. Nesse sentido, a integração entre o conhecimento científico, os avanços tecnológicos e a atuação dos profissionais da saúde torna-se fundamental para promover estratégias diagnósticas mais acessíveis, seguras e adequadas às diferentes realidades da população, favorecendo a identificação precoce da doença e a realização de intervenções clínicas oportunas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHTON, N. J. et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology. JAMA Neurology, v. 81, n. 3, p. 255-263, 2024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.

CHATTERJEE, P. et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, v. 18, n. 6, p. 1141-1154, 2022. DOI: 10.1002/alz.12447.

CHATTERJEE, P. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein is elevated in cognitively normal older adults at risk of Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry,** [s. l.], v. 11, p. 27, 2021. DOI: 10.1038/s41398-020-01137-1.

DAGE, J. L. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study. **Alzheimer's & Dementia,** Hoboken, v. 19, 2023. DOI: 10.1002/alz.13399.

JANELIDZE, S. et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. Nature Communications, v. 11, art. 1683, 2020a. DOI: 10.1038/s41467-020-15436-0.

JANELIDZE, S. et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma Aβ42/Aβ40 and p-tau. Alzheimer's & Dementia, v. 18, n. 2, p. 283-293, 2022. DOI: 10.1002/alz.12395.

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, 2020b. DOI: 10.1038/s41591-020-0755-1.

JONAITIS, E. M. et al. Plasma phosphorylated tau 217 in preclinical Alzheimer's disease. **Brain Communications,** Oxford, v. 5, fcad057, 2023. DOI: 10.1093/braincomms/fcad057.

KARIKARI, Thomas K. et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. **The Lancet Neurology,** v. 19, n. 5, p. 422-433, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30071-5

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,** [s. l.], v. 140, p. 267-278, 2020. DOI: 10.1007/s00401-020-02195-x.

MAZZEO, S. et al. Plasma neurofilament light chain predicts Alzheimer's disease in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a cross-sectional and longitudinal study. European Journal of Neurology, v. 31, n. 1, e16089, 2024. DOI: 10.1111/ene.16089.

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. 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.

SHEN, X.-N. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the Alzheimer disease continuum: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and prediction of clinical progression. **Clinical Chemistry,** Washington, v. 69, n. 4, p. 411-421, 2023. DOI: 10.1093/clinchem/hvad018

THERRIAULT, J. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. **Nature Aging,** London, v. 4, p. 1529-1537, 2024. DOI: 10.1038/s43587-024-00731-y.

THIJSSEN, 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.

WANG, J. et al. Diagnostic accuracy of plasma p-tau217/Aβ42 for Alzheimer's disease in clinical and community cohorts. **Alzheimer's & Dementia,** Hoboken, v. 21, e70038, 2025. DOI: 10.1002/alz.70038.

Projeto de Trabalho Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário Fametro como requisito para obtenção de nota na disciplina de Trabalho De Conclusão De Curso I. Orientador: Gabriel De Oliveira Rezende.