



## **Biomarcadores para detecção precoce de Doença de Alzheimer: uma revisão atualizada**

Natália Rivoli Rossi<sup>1</sup>; 0000-0003-1707-9651

Larissa Vidal Cler<sup>1</sup>; 0009-0006-5045-0212

Julia Groetaers Mendonça<sup>1</sup>; 0009-0008-0067-4175

Vinícius Martins de Albuquerque<sup>1</sup>; 0009-0005-2145-8824

Berenice da Silva Ribeiro<sup>1</sup>; 0009-0006-4874-2662

Walkiria Silva Soares Marins<sup>1</sup>; 0000-0001-8468-4419

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

[ntlrossi@gmail.com](mailto:ntlrossi@gmail.com)

**Resumo:** A doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais prevalente que ocorre pelo acúmulo de beta-amiloide ( $\beta$ A) e tau hiperfosforilada, respectivamente, no lobo temporal medial e na estrutura neocortical, gerando placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. Foi relatado que a ocorrência de DA na população mundial era de aproximadamente 35,6 milhões em 2010. Apesar de possuir dados alarmantes quanto a prevalência da doença, até 92% dos pacientes com a demência não recebem diagnóstico ou recebem diagnóstico incorreto na atenção primária, sendo eles, muitas vezes tardios. Estudos identificaram biomarcadores precoces nos pacientes assintomáticos no estágio pré-clínico. Assim, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre biomarcadores para detecção precoce de DA, destacando sua importância, consequências e desafios na prática clínica. Trata-se de uma revisão de literatura narrativa descritiva que retrata a importância da detecção precoce da doença de Alzheimer por biomarcadores. A base de dados utilizada foi o Pubmed e os termos de busca foram “Doença de Alzheimer”, “Biomarcadores”, “Demência” em inglês. Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados. Foi encontrado um total de 1.129 artigos. Assim foram selecionados nove artigos após leitura prévia de títulos e resumos. A  $\beta$ A é um biomarcador importante na detecção precoce de DA. Outro biomarcador importante para detecção precoce do DA é a proteína tau. O fluido cerebrospinal, o sangue, a urina e demais fluidos do corpo são locais de possível detecção dos biomarcadores. Foi possível concluir que os biomarcadores são de extrema importância para a detecção precoce de DA e novos estudos devem ser realizados com o intuito de facilitar o uso dos biomarcadores na prática clínica diária.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Biomarcadores. Demência.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais prevalente, sendo uma desordem neurodegenerativa progressiva (Dubois et al., 2023; Khan; Barve; Kumar, 2020). Ocorre pelo acúmulo de beta-amiloide ( $\beta$ A) e tau hiperfosforilada, respectivamente, no lobo temporal medial e na estrutura neocortical, gerando placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares (Krishnamurthy et al., 2025). Essas proteínas são os precursores da perda de conexões entre as células nervosas e da morte das células nervosas e perda de tecido cerebral (Khan; Barve; Kumar, 2020). O fenômeno gera, clinicamente, a deterioração da memória, estando associada a afasia, a agnosia, ao comprometimento das habilidades visoespaciais, a dificuldades no pensamento abstrato e a resolução de problemas, podendo gerar alterações de personalidade e comportamento (Liu; Zhang; Wang, 2024).

Foi relatado que a ocorrência de DA na população mundial era de aproximadamente 35,6 milhões em 2010. A incidência de demência aumenta com a idade e a prevalência de DA em homens foi menor do que em mulheres. Os nove países do mundo com maior incidência de DA foram, em ordem crescente, Brasil, França, Rússia, Alemanha, Japão, Índia, EUA e China (Khan; Barve; Kumar, 2020). Se projeta que a doença afete até 115 milhões de pessoas até 2050 (Altuna-Azkargorta; Mendioroz-Iriarte, 2021).

Apesar de possuir dados alarmantes quanto a prevalência da doença, até 92% dos pacientes com a demência não recebem diagnóstico ou recebem diagnóstico incorreto na atenção primária, sendo eles, muitas vezes tardios (Mielke et al., 2024). Assim, o diagnóstico precoce se faz fundamental para aliviar os sintomas e retardar o início da DA, otimizando os benefícios dos medicamentos sintomáticos disponíveis (Dubois et al., 2023). É extremamente importante prevenir o dano sináptico e a perda neuronal com intervenções prévias estando relacionado ao diagnóstico precoce, ou seja, em estágios pré-sintomáticos. Com isso, utilizar os biomarcadores se torna uma alternativa viável para o diagnóstico precoce de DA na atenção primária (Altuna-Azkargorta; Mendioroz-Iriarte, 2021).

Estudos identificaram biomarcadores precoces nos pacientes assintomáticos no estágio pré-clínico. O acúmulo de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares no hipocampo e no córtex se inicia nesse momento, podendo o estágio pré-clínico durar

anos sem comprometimento nas atividades cotidianas (Krishnamurthy et al., 2025). Para facilitar o diagnóstico precoce, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) detecta a ligação amiloide gerada pelo acúmulo de  $\beta$ A. Já a punção lombar do líquido cefalorraquidiano mede as concentrações de  $\beta$ A e tau, importantes para a confirmação da DA. Além de serem detectados nesses exames, foi relatado que os biomarcadores podem se encontrar no sangue, saliva, e em outros fluidos do organismo (Mielke et al., 2024; Ossenkoppele; Van der Kant; Hansson, 2022; Rajendran; Krishnan, 2024). Foi descrito que os biomarcadores parecem desempenhar um papel essencial na compreensão da base biológica da DA, além de facilitar o diagnóstico e melhorar o prognóstico da doença (Hroudova; Fisar, 2024). Dessa forma, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre biomarcadores para detecção precoce de DA, destacando sua importância, consequências e desafios na prática clínica.

## **MÉTODOS**

A presente pesquisa é uma revisão de literatura narrativa descritiva que retrata a importância da detecção precoce da doença de Alzheimer por biomarcadores. A base de dados utilizada foi o Pubmed e os termos de busca foram “Doença de Alzheimer”, “Biomarcadores”, “Demência” em inglês. Para refinar as buscas foram utilizados os critérios “and”, “or” e “not”. Os critérios de inclusão foram: artigos entre 2020 a 2025, ensaio clínico, ensaio controlado randomizado, revisão sistemática com metanálise e revisão de literatura. Já os critérios de exclusão foram: artigos não relacionados a temática, artigos duplicados, carta ao editor e livros.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi encontrado um total de 1.129 artigos. Assim foram selecionados nove artigos após leitura prévia de títulos e resumos, elegendo os que tinham maior pertinência a temática proposta pelo estudo. Os artigos podem ser visualizados na tabela 1.



Tabela 1 – Artigos selecionados

Autor	Ano	Título
Altuna-Azkargorta et al.	2021	Blood biomarkers in Alzheimer's disease
Dubois et al.	2023	Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants
Hroudova et al.	2024	Alzheimer's disease approaches - Focusing on pathology, biomarkers and clinical trial candidates
Khan et al.	2020	Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's Disease
Krishnamurthy et al.	2025	An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease
Liu et al.	2024	Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies
Mielke et al.	2024	Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease
Ossenkoppele et al.	2022	Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials
Rajendran et al.	2024	Biomarkers in Alzheimer's disease

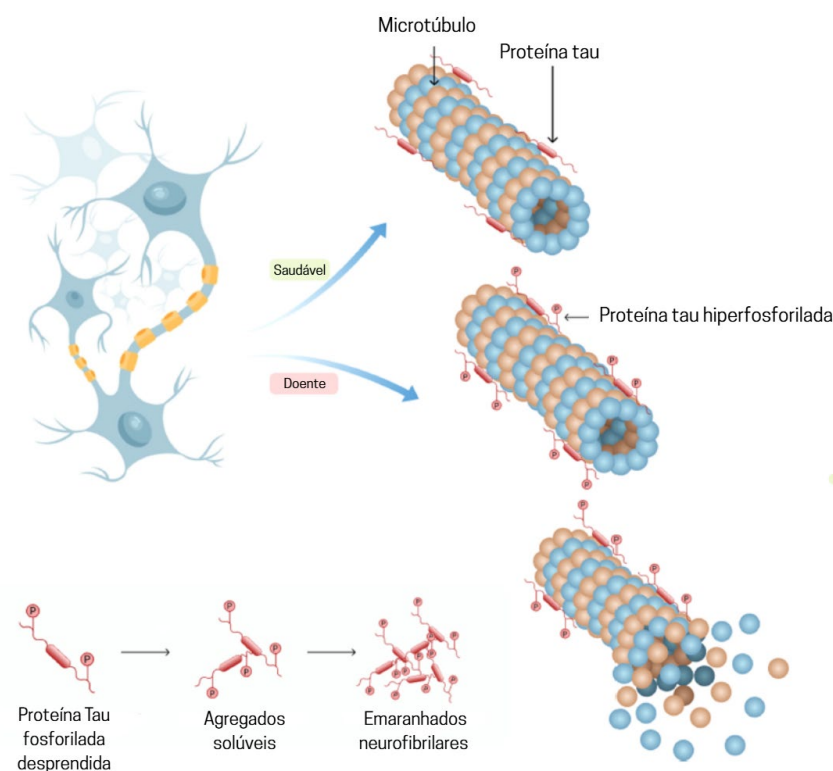
Fonte: Autoria própria

A  $\beta$ A é um biomarcador importante na detecção precoce de DA. Em condições normais e saudáveis, a proteína precursora do amiloide é processada pela via não amiloidogênica havendo um equilíbrio na produção de  $\beta$ A que preserva a depuração no cérebro humano (Krishnamurthy et al., 2025). Quando esse mecanismo é alterado, há uma neurodegeneração causada pelo acúmulo de  $\beta$ A que é gerada pela deposição de placas em diferentes regiões do cérebro (Khan; Barve; Kumar, 2020). Isso acontece por condições patológicas onde o equilíbrio é perturbado pois a proteína precursora do amiloide é clivada pela via amiloidogênica, levando ao acúmulo de  $A\beta$  em forma de placas no cérebro (Krishnamurthy et al., 2025). O cérebro por sua vez, reconhece essas placas como material estranho, gerando uma resposta inflamatória e imunológica pela ativação da micróglia, liberando citocinas que podem levar a morte celular e neurodegeneração. A composição dessa placa  $\beta$ A é dada por peptídeos  $\beta$ A que são originados de uma proteína precursora amiloide através da clivagem gerada por enzimas da via das secretases ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). Após uma série de reações de clivagem, há uma agregação em forma de placas gerando um prejuízo na plasticidade sináptica e morte celular neuronal (Khan; Barve; Kumar, 2020).



Outro biomarcador importante para detecção precoce do DA é a proteína tau. A principal função da tau é manter a estrutura e a montagem dos microtúbulos, que fazem parte do citoesqueleto da célula e são essenciais para a manutenção de sua estrutura e do seu formato, estando, também, envolvidos no transporte intracelular, na divisão celular e no movimento celular (Krishnamurthy et al., 2025). Em condições patológicas, a tau pode ser fosforilada, sendo uma característica da DA e de outras doenças neurodegenerativas (tauopatias) como, por exemplo, doença de Pick, demência pugilística, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, degeneração corticobasal e paralisia supranuclear progressiva (Krishnamurthy et al., 2025). A hiperfosforilação diminui a afinidade das proteínas tau aos microtúbulos. Assim, a tau hiperfosforilada forma emaranhados neurofibrilares e se deposita no citosol, gerando uma alteração na estrutura celular. Ainda, afeta a função normal celular, como por exemplo, a transmissão sináptica, o transporte axonal e a transdução de sinal, gerando uma degeneração gradual celular (Khan; Barve; Kumar, 2020). A proteína tau hiperfosforilada pode ser vista na Figura 1.

Figura 1– Hiperfosforilação da Tau.



Fonte: (Krishnamurthy et al., 2025) adaptado.

Como dito, é importante para o diagnóstico precoce a detecção dos níveis de  $\beta$ A e de tau hiperfosforilada. A coleta pode ser realizada em diferentes locais sendo o principal o fluido cerebrospinal. É uma fonte ideal para marcadores de DA já que está em contato direto com a matriz extracelular do cérebro tendo uma sensibilidade e especificidade acima de 80% (Krishnamurthy et al., 2025). Contudo, a coleta no fluido cerebrospinal por punção lombar é altamente invasiva e possui altos custos. Causa náusea, dor nas costas e fraqueza em idosos, dificultando a aplicação da técnica na prática clínica (Khan; Barve; Kumar, 2020). Assim, também foi descrito que sangue, saliva, urina, lágrimas, suor, líquido seminal e outros fluidos são locais possíveis de coleta. O sangue, por sua vez, pode ser acessível para triagem e diagnóstico de DA, sendo mais econômicos e eficazes (Altuna-Azkargorta; Mendioroz-Iriarte, 2021). A tau hiperfosforilada pode ser encontrada também no sangue, possibilitando uma avaliação prognóstica e diagnóstica. Alguns estudos relacionaram o nível de tau hiperfosforilada no sangue periférico com a gravidade da amiloidose e os níveis de tau determinados no fluido cerebrospinal (Rajendran; Krishnan, 2024).

Fármacos foram direcionados para ter seus efeitos sobre a proteína tau. Os fármacos tem diferentes mecanismos de ação, sendo eles: estabilização dos microtúbulos, inibição da expressão de tau, inibição da fosforilação de tau, ativadores de fosfatases, inibidores da agregação de tau, modificadores de tau e que promovem a depuração de tau (Hroudova; Fisar, 2024). Esses diferentes fármacos anti-tau estão em estudos para desenvolvimento de medicamentos contra a DA (Ossenkoppele; Van der Kant; Hansson, 2022).

## **CONCLUSÕES**

Foi possível concluir que os biomarcadores são de extrema importância para a detecção precoce de DA. Porém, seu uso através da punção lombar do fluido cerebrospinal ainda é limitado devido a ser invasivo e aos altos custos. Novos locais podem ser fonte de biomarcadores, como sangue e outros fluidos, facilitando a detecção de tau hiperfosforilada. Assim, novos estudos devem ser realizados com o intuito de facilitar o uso dos biomarcadores na prática clínica diária.



## REFERÊNCIAS

ALTUNA-AZKARGORTA, M.; MENDIOROZ-IRIARTE, M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. **Neurologia**, v. 36, n. 9, p. 704–710, 2021. Disponível em: [10.1016/j.nrleng.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.03.006). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

DUBOIS, Bruno *et al.* Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 175, 13 out. 2023. Disponível em: [10.1186/s13195-023-01314-6](https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

HROUDOVA, Jana; FISAR, Zdeněk. Alzheimer's disease approaches - Focusing on pathology, biomarkers and clinical trial candidates. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 134, p. 111069, 30 ago. 2024. Disponível em: [10.1016/j.pnpbp.2024.111069](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111069). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. Disponível em: [10.2174/1570159X18666200528142429](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KRISHNAMURTHY, Hari Krishnan *et al.* An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 104, p. 102599, fev. 2025. Disponível em: [10.1016/j.arr.2024.102599](https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102599). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

LIU, Enjie; ZHANG, Yao; WANG, Jian-Zhi. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. **Translational Neurodegeneration**, v. 13, n. 1, p. 45, 4 set. 2024. Disponível em: [10.1186/s40035-024-00432-x](https://doi.org/10.1186/s40035-024-00432-x). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MIELKE, Michelle M. *et al.* Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 20, n. 11, p. 8216–8224, nov. 2024. Disponível em: [10.1002/alz.14184](https://doi.org/10.1002/alz.14184). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

OSSENKOPPELE, Rik; VAN DER KANT, Rik; HANSSON, Oskar. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. **The Lancet. Neurology**, v. 21, n. 8, p. 726–734, ago. 2022. Disponível em: [10.1016/S1474-4422\(22\)00168-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00168-5). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

RAJENDRAN, Kayalvizhi; KRISHNAN, Uma Maheswari. Biomarkers in Alzheimer's disease. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 562, p. 119857, 15 ago. 2024. Disponível em: [10.1016/j.cca.2024.119857](https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119857). Acesso em 20 de agosto de 2025.