



## **BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

### **BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE**

*Aline Costa da Silva<sup>1</sup>  
Meire Ellen Pereira<sup>2</sup>*

#### **Resumo**

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, que afeta as funções cognitivas, devido ao acúmulo de placas de  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e os emaranhados tau neurofibrilares intraneuronais (NFTs). O diagnóstico é muitas vezes tardio e apenas quando há sintomas cognitivos aparentes, quando a perda neuronal já se encontra em estágios avançados. O objetivo deste trabalho é apresentar os biomarcadores que melhor identifique a DA foi realizado através de buscas em artigos de revisão de literatura dos últimos 10 anos identificar quais biomarcadores são mais específicos diante da formação das placas, e sua aparição precoce nos exames clínicos como Líquido Cefalorraquidiano (LCR), Ressonância Magnética (RM) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), na neuroinflamação e no sangue. Nesse artigo apresenta também possíveis novos exames para a busca desse diagnóstico, como em exames de sangue, mesmo que ainda seja apenas um estudo, pode apresentar um avanço sendo uma forma mais simples e fácil de se obter a amostra, sendo menos invasiva para o paciente. Ao decorrer do artigo mostra como os níveis de A $\beta$  e Tau podem estar relacionados com a DA, como ela impacta e a sua trajetória até a possível identificação nos exames. Sabe-se que no LCR apresenta uma melhor resposta em relação à identificação dos biomarcadores, é mais sensível em comparação aos outros exames aqui apresentados. RM e PET apresentam boa identificação em relação a DA, mas apenas quando já está em um período mais avançado, pois vai apresentar a neurodegeneração presente no cérebro. Mesmo não apresentando cura, identificar as placas responsáveis pela neurodegeneração pode ajudar a definir se o paciente tem realmente a DA de outras doenças neurodegenerativas, buscando tratamento adequado para o paciente.

*Palavra-chave:* Sangue. Beta-amilóide. Alzheimer.

#### **Abstract**

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that affects cognitive functions, especially in the elderly. Diagnosis is often late and only when there are apparent cognitive symptoms. However, it is known that A $\beta$  plaques and Tau neurofibrillary tangles are formed long before symptoms appear, so this work sought to identify, in literature review articles from the last 10 years, which biomarkers are more specific to plaque formation, and their early appearance in clinical exams such as CSF, MRI and PET, in neuroinflammation and in the blood. This article also presents possible new tests to search for this diagnosis, such as blood tests, even though it is still just a study, it can present an advance as a simpler and easier way to obtain the sample, being less invasive for the patient. Throughout the article, it shows how A $\beta$  and Tau levels may be related to Alzheimer's disease, how it impacts, and its trajectory until possible identification in exams. It is known that CSF presents a better response in terms of biomarker identification and is more sensitive compared to the other tests presented here. MRI and PET scans offer good identification of Alzheimer's, but only in more advanced stages, as they will reveal neurodegeneration present in the brain.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: [alinesilva.98costa@gmail.com](mailto:alinesilva.98costa@gmail.com)

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: [meire.pereira@utp.br](mailto:meire.pereira@utp.br)



Although there is no cure, identifying the plaques responsible for neurodegeneration can help determine whether a patient truly has Alzheimer's disease or other neurodegenerative diseases, enabling appropriate treatment.

*Keywords:* Blood. Beta-amyloid. Alzheimer's.

## 1 Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva manifestada pela deterioração cognitiva e da memória foi retratada em 1907 pelo alemão neuropatologista Alois Alzheimer, afetando principalmente pessoas com idade superior a 60 anos, sua característica principal é o acúmulo de placa A $\beta$  e a presença da proteína Tau nos emaranhados neurofibrilares afetando as funções cognitivas, raciocínio, memória e o humor desses pacientes (Basil, 2025; Pereira et al., 2022; Schilling et al., 2022).

Para o auxílio do diagnóstico da DA existem os biomarcadores específicos que podem diferenciar de outras doenças neurodegenerativas, segundo a estrutura de pesquisa A/T/N do National Institute on Aging an Alzheimer's Association (NIA-AA) busca definir com base nas anormalidades amiloides (A), alterações na proteína Tau (T) e suas evidências da neurodegeneração (N) manifestando a presença da patologia mas sem diagnosticar clinicamente como DA, ressaltando que essa classificação é apenas para fins de pesquisa (Dubois et al., 2023).

A busca por biomarcadores específicos é uma forma de contribuir com um diagnóstico mais rápido e preciso, trazendo a possibilidade de buscar terapias especializadas para os pacientes (Vasconcelos et al., 2024). Segundo Ausó, Gómez-Vicente e Esquiva, 2020 novas técnicas não invasivas podem contribuir para um diagnóstico precoce, assim como os procedimentos de neuroimagem que permitem visualizar estruturas in vivo como a RM e a PET.

O objetivo deste trabalho é apresentar quais são os biomarcadores mais relevantes, suas possíveis limitações e um comparativo entre os biomarcadores para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

## 2 Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi conduzida de abril de 2025 a dez. de 2025 buscando analisar na revisão de literatura os biomarcadores que favorecem o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, nas bases de dados SciELO, Google Acadêmico, PubMed entre outros, aplicando filtros de tempo para as buscas de artigos publicados nos últimos 10 anos nas línguas português e inglês, utilizando as seguintes palavras chaves: "biomarcador", "Alzheimer", "diagnóstico precoce", "biomarker", "early diagnosis".



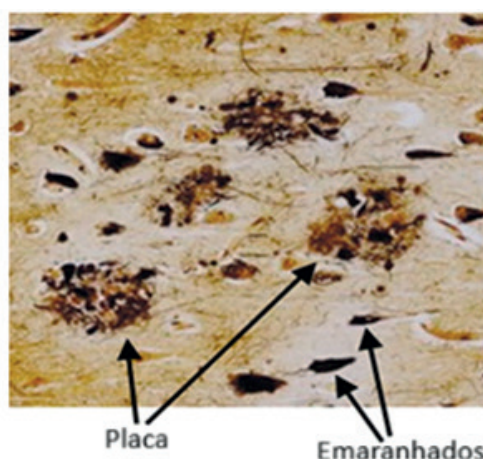
## 3 Discussão

### Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativo progressivo manifestado pela deterioração cognitiva e da memória, foi relatado em 1907 por Alois Alzheimer que caracterizou a DA como uma perda severa e progressiva da memória apresentando também declínio progressivo e sequencial da cognição (Pereira *et al.*, 2022; Brasil, 2025). Não se sabe ao certo a causa para a DA, mas alguns estudos apontam que a baixa escolaridade, traumatismo craniano, depressão, sedentarismo, sexo feminino, hipertensão, obesidade, diabetes e fatores genéticos podem estar correlacionados com o aumento do risco da DA. O sedentarismo é considerado um risco adicional, uma vez que a prática de exercícios físicos traz maior plasticidade sináptica, e reduz o aparecimento da demência em idosos que se exercitam (Starling, 2012).

A DA é caracterizada por duas lesões: acúmulo de placas senis contendo A $\beta$  nos espaços entre as células nervosas, e a formação de emaranhados neurofibrilares contendo proteína Tau que se acumula no interior das células nervosas (Figura 1) (Schilling *et al.*, 2022).

Figura 1 – Presença de placas e emaranhados no interior de células nervosas



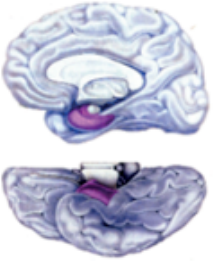
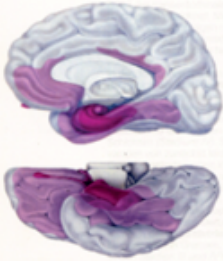
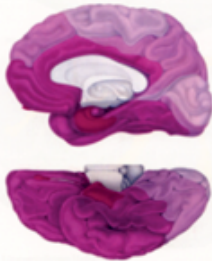
Fonte: Fulgêncio, 2017, pág. 33 (modificado)

Sua fisiopatologia em casos típicos, começa com a deposição A $\beta$  com origem aparente nos lobos frontal e temporal, hipocampo e sistema límbico (córtex entorrinal, subículo, amígdala, córtex temporopolar), podem emergir de outras regiões - menos comum- como nos lobos parietal e occipital com certa preservação relativa do hipocampo. Os emaranhados neurofibrilares (ENFs) têm início nos lobos temporais mediais e no hipocampo se espalhando progressivamente para áreas do neocórtex (Perluxe, Barreto e Cardoso, 2025). A DA é constituída por três fases sendo pré-clínica (inicial) nessa fase corresponde com o aumento de densidade de ENFs no sistema límbico, também



aparecem nas regiões de córtex pré-frontal, retrosplênico e parietal posterior, a segunda fase é a intermediária (moderado) corresponde com alta densidade de ENFs e PNs (placas senis/neuríticas) nas regiões neocorticais (inclusive as de associação unimodais – visuais, auditivas e somestésicas) e multimodais da junção parieto-têmporo-occipital e frontal dorsolateral e na fase final da doença (severa) observa-se as áreas de associação incluindo os núcleos de base atingidos densamente por ENFs e PNs, evitando relativamente os córtices motor e sensorial (Quadro 1) (Schilling *et al.* 2022; Fulgêncio, 2017).

Quadro 1 - Fases da doença de Alzheimer

 <p>Estágio leve</p>	 <p>Estágio moderado</p>	 <p>Estágio grave</p>
Inicial	Moderada	Severa
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Esquecimento de nomes, número de telefone;</li> <li>-Dificuldade de acompanhar uma conversa;</li> <li>-Dificuldade de manter atenção;</li> <li>-Perda de objetos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lapsos de memória;</li> <li>-Alteração de personalidade e mudança comportamental;</li> <li>-Problema de reconhecimento de familiares ou amigos;</li> <li>-Dificuldade de recordar informações pessoais e o seu endereço;</li> <li>-Alteração do sono.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dificuldade de comunicação;</li> <li>-Não apresenta controle sobre o intestino e bexiga;</li> <li>-Dificuldade com a deglutição;</li> <li>-Apresenta limitações ao sentar-se e caminhar;</li> <li>-Perda de peso;</li> <li>-Aumento do sono;</li> <li>-Auxílio 24 horas para execução de tarefas diárias.</li> </ul>

Fonte: Fulgêncio, 2017, McGill University

## Hipóteses da doença de Alzheimer

Descrita em 1922 por Hardy e Higgins a hipótese da cascata amiloide indica o acúmulo de placas A $\beta$  no cérebro como o principal causador da DA, a clivagem da proteína precursora amilóide (APP) pela  $\beta$  e  $\gamma$ -secretases pode levar a superprodução da proteína A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42, esse acúmulo desencadeia processos neurodegenerativos como inflamação, estresse oxidativo e acúmulo da proteína Tau que pode levar aos sintomas de demência (Nasb, Tao e Chen, 2024; Starling, 2012),



a alta taxa cumulativa de AB afeta o equilíbrio do cálcio e induzirá a fosforilação da tau, por ser neurotóxica formará filamentos helicoidais pareados se acumulando na forma de emaranhados neurofibrilares intraneuronais (Yadollahikholes e Rojas, 2023), as placas se formam perto das sinapses no espaço intersticial do cérebro por conta da contínua deposição desses peptídeos (Stuart-Neto *et al.*, 2024), já a neurodegeneração em relação a placa A $\beta$  refere-se à formação e presença de placas em diferentes regiões do cérebro, sendo reconhecidas como um corpo estranho, o cérebro vai iniciando uma resposta inflamatória levando a morte celular e a neurodegeneração (Khan, Barve e Kumar, 2020).

Segundo Ribeiro, Santos e Souza 2021, a Presenilina 1 (PSEN1) tem papel importante na manutenção e promoção da memória e da sobrevivência dos neurônios, quando temos a perda funcional de PSEN1 temos a diminuição da memória e sua disfunção neuronal, a troca de leucina por prolina aumenta significativamente a produção do peptídeo A $\beta$ , porém a Presenilina 2 (PSEN2) contribui com o acúmulo intracelular de A $\beta$ , podendo estar associada com a neuroinflamação e neurodegeneração, podendo alterar o metabolismo da APP estimulando maior produção dos peptídeos  $\beta$ -amilóide que formarão de forma precoce no tecido cerebral placas senis (Khan, Barve e Kumar, 2020).

A identificação do alelo E4 uma variante do gene APOE é um fator genético de risco para a DA, sendo um mediador de transporte que está envolvido na estrutura neural, funções, lesões e reparos, a presença do alelo E4 causa um acúmulo do peptídeo A $\beta$  que formará placas mais densas, isso ocorre por causa da rápida ligação a esse peptídeo (Liu, Zhang e Wang, 2024; Ribeiro, Santos e Souza, 2021). O APOE4 é reconhecido como de alto risco para a DA, no sistema nervoso central ele é produzido por vários tipos de células em diferentes condições dificultando a diferenciação de seu papel na patogênese da DA, sua evidência como um fator de risco é que aumenta o início precoce e tardio da doença nos seus indivíduos (Liu, Zhang e Wang, 2024), visto que a presença do alelo não causa a DA, mas sim o risco aumentado de desenvolvimento da mesma (Ribeiro, Santos e Souza, 2021).

A neurodegeneração neurofibrilar são proteínas conhecidas como Tau, essas proteínas tornam-se hiperfosforiladas e acontece a dissociação dos microtúbulos (Guimarães *et al.*, 2018). Com estruturas intraneuronais de filamentos helicoidais pareados, os emaranhados neurofibrilares são formados por proteínas P-tau e ubiquitina. A proteína Tau está associada a microtúbulos (MAP) e está envolvida na estabilização e associação do mesmo no interior dos neurônios, é mais específica e não apresenta ser influenciável em relação a idade ou pelo declínio cognitivo em comparação com a t-tau total (Starling, 2012).

Sua forma pode ser solúvel ou insolúvel sendo que insolúvel é a forma encontrada nos filamentos helicoidais pareados (PHF), sendo o principal componente apresentado nos emaranhados neurofibrilares, sua hiperfosforilação vai afetar as funções biológicas e morfológicas dos neurônios (Starling, 2012), o motivo da hiperfosforilação é por consequência da mutação nos genes Tau ou a desregulação das cinases (Khan, Barve, Kumar, 2020) essa proteína se acumula dentro dos



microtúbulos comprometendo a estabilidade e a sua capacidade de ligação, fazendo os neurônios entrarem em colapso e sua transmissão de moléculas ficar comprometida (Matanó, Zemlenoi e Pacheco, 2023).

### 3.1 Classificação dos biomarcadores

Os biomarcadores podem ser classificados como fisiopatológico e topográficos ambos podem auxiliar no reconhecimento, diferenciação e diagnosticar os fenótipos da DA. Os fisiopatológicos estão associados as lesões da DA, incluem a tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide, concentrações das proteínas amiloide e tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) e as concentrações plasmáticas dos biomarcadores amiloide e tau, já os topográficos estão relacionados com as consequências regionais incluem o hipometabolismo regional na PET com fluorodesoxiglicose (FDG) e na ressonância magnética PET com tau e atrofia local (Dubois *et al.*, 2023).

Para monitoramento da progressão da DA utilizar exames de imagem pode otimizar o diagnóstico correlacionando o grau do comprometimento cognitivo com os achados radiológicos. Os exames de imagem são classificados em três categorias sendo: imagens estruturais (no uso da exclusão de outras doenças), imagem funcional (analisa o metabolismo cerebral) e imagens histológicas (analisa as características histopatológico da DA como placa AB e emaranhados neurofibrilares) (Cabraia *et al.*, 2024).

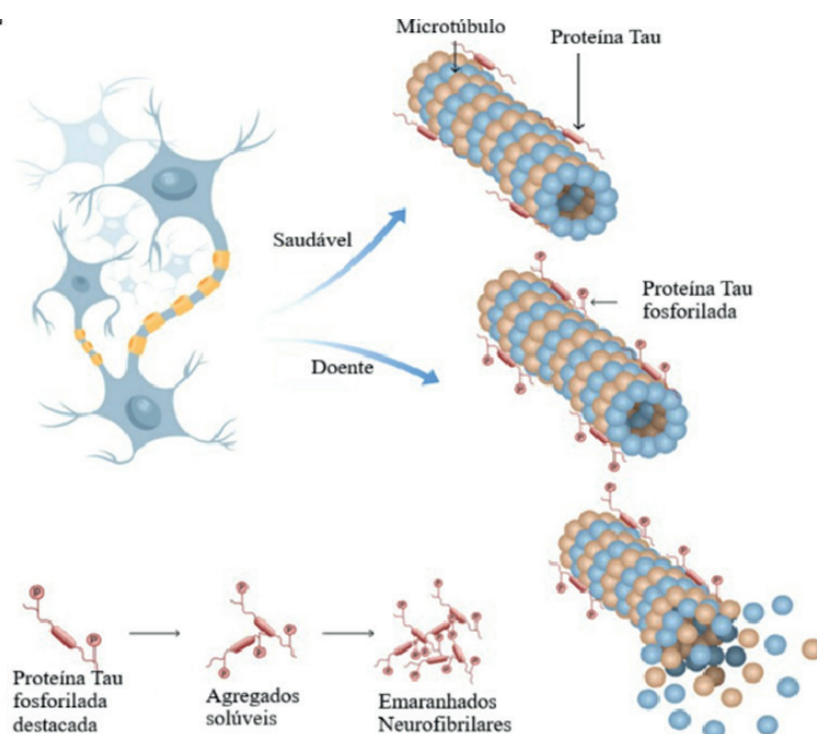
O critério estabelecido pela NIA-AA para a classificação dos biomarcadores sugere um sistema Amyloid-Tau-Neurodegeneration (A/T/N), onde a positividade de certos biomarcadores pode definir a presença da DA, a positividade em A e T define a patologia da doença, independente da presença ou ausência da neurodegeneração. Quando temos apenas A positivo e T negativo temos uma alteração patológica de DA que estará representando os estágios iniciais do espectro patológico da doença isso de acordo com a hipótese da cascata amiloide, por fim quando apresenta T e N positivo e negatividade para A o diagnóstico deve ser excluído sendo denominado como suspeita de fisiopatologia não Alzheimer (Stuart-Neto *et al.*, 2024; Ferrari, Sorbi, 2021).

### 3.2 Líquido cefalorraquidiano (LCR)

O LCR reflete todas as mudanças bioquímicas que ocorrem no cérebro já que está em contato direto com o mesmo, seus biomarcadores estão relacionados com a patologia da DA podendo demonstrar os diferentes aspectos da patogênese sobre a doença, os principais biomarcadores que podem apresentar alterações relacionadas a DA são A $\beta$ 42 (apresenta níveis baixos), P-tau e T-tau (apresentam níveis elevados) sendo os três validados para a patologia, conversão e progressão da doença (Dhiman *et al.*, 2019; Leite *et al.*, 2025; Caprioglio *et al.*, 2022). Entretanto, a medição dos níveis dos biomarcadores não é tão prático já que é uma punção invasiva com certo custo (Krishnamurthy *et al.*, 2025).

Os biomarcadores do LCR são A $\beta$ 42, P-tau181 (elevado antes do início do comprometimento cognitivo), P-tau 217 (nível aumentado durante o estágio pré-clínico) e tau total (T-tau) (nível elevado nos pacientes que apresentam a DA) identificando as alterações e o declínio cognitivo que são associadas à DA. A presença de P-tau no LCR apresenta uma relação com a gravidade da doença, pois sua hiperfosforilação é a disfunção mais comum dessa proteína (figura 2). O biomarcador P-tau 217 pode detectar a DA melhor que o P-tau 181 isso no estágio pré-clínico, já o P-tau 181 usando o método de ELISA sanduíche (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - Ensaio Imunoenzimático) demonstrou níveis altos desse biomarcador em pacientes com a DA, sugerindo sua especificidade para pacientes com a doença (Starling, 2012; Krishnamurthy *et al.*, 2025). A relação de A $\beta$ 42 e P-tau 181 fornece sensibilidade e especificidade de aproximadamente 90% para distinção da DA de outras patologias (Graff- Radford *et al.*, 2021; Engelmann, 2021).

Figura 2 - Proteína tau hiperfosforilada



Fonte: Krishnamurthy *et al.*, 2025

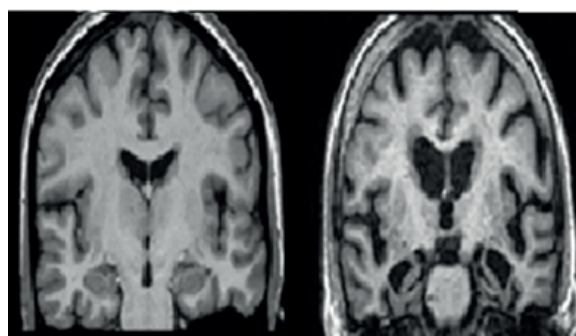
### 3.3 Ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) tem como finalidade focar na volumetria do hipocampo, onde está ligado à memória e emoção, que podem ser usados como biomarcadores tanto para detecção como para acompanhamento da DA. As alterações presentes em pacientes com DA mostraram atrofia da substância cinzenta e a perda de volume indicando a neurodegeneração (figura 3) (Silva



*et al.*, 2023). Na RM, pacientes que apresentam a DA demonstram frequentemente camadas de proteína densas na intra e extracelular de células nervosas e mostram também danificações nas áreas de fibras nervosas e emaranhados dentro do neurônio. O córtex cerebral vai estar menor e os ventrículos apresentaram uma expansão (Silva *et al.*, 2022).

Figura 3 – Ressonância magnética cerebral comparando um paciente saudável e um paciente com DA



RM - Esquerda cérebro de um paciente saudável, a Direita de um paciente com Alzheimer.

Fonte: Silva *et al.* 2023, pág. 21 (modificado)

O biomarcador mais reconhecido na RM é a atrofia do hipocampo que está relacionado com o déficit cognitivo progressivo, já a atrofia dos lobos parietais e frontal está relacionada com a perda neuronal que induz ao distúrbio de fala, de comportamento e nas funções visuo-espaciais (Silva *et al.*, 2022). Sua atrofia típica começa no lobo temporal medial e se espalha para os córtices temporal lateral e parietal (Graff- Radford *et al.*, 2021). Esse marcador é utilizado para avaliar a progressão da doença e avaliar a eficácia das terapias uma vez que esse método apresenta uma resolução anatômica melhor sendo possível a diferenciação de atrofia cerebral que indique a DA (Silva *et al.*, 2023).

Este exame é utilizado para diferenciar a DA de outras patologias que apresentam sintomas semelhantes, mas que precisam de tratamento diferentes, este método avalia forma, posição e volume do tecido cerebral. Na RM é possível visualizar um padrão de diminuição da massa cinzenta no hipocampo, amígdala, no córtex da associação posterior e nos núcleos subcorticais, no pro encéfalo basal colinérgico (Fulgêncio, 2017).

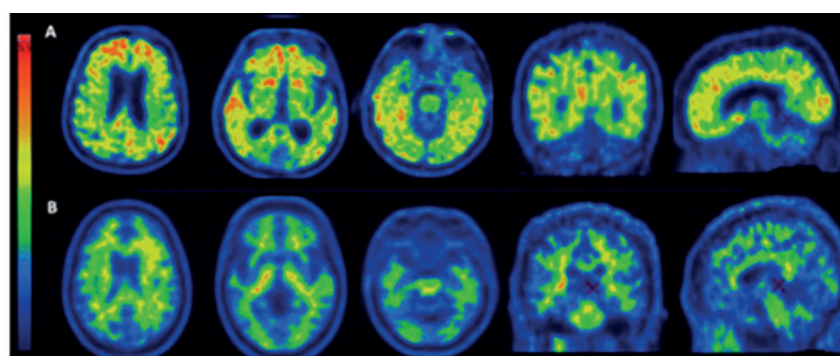
### 3.4 PET

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), com o passar dos anos foi sendo utilizada para a diferenciação de doenças neurodegenerativas, buscando detectar de maneira precoce suas alterações metabólicas cerebrais e acompanhando a evolução e desenvolvimento da doença, bem como a eficácia de tratamentos (Ferreira, 2021).



A técnica de PET é realizada em conjunto com a tomografia computadorizada (TC), pois oferece maior qualidade e especificidade para o exame (figura 4). A PET é responsável pelas partes das alterações funcionais, bioquímica e metabólitos do organismo, já a tomografia computadorizada (CT) fica responsável pelas informações anatômicas como o tamanho, formas das lesões, localização (Ferreira, 2021; Freitas, 2015). A interpretação das imagens PET amiloide vai depender do conhecimento da progressão de deposição amiloide, inicialmente se forma as placas no neocórtex sendo frontal, parietal, temporal e occipital, seguindo o próximo é no allocórtex como córtex entorrinal, subiculum e hipocampo, depois os afetados são o núcleo base, tálamo e hipotálamo e por fim o mesencéfalo, ponte e cerebelo (Studart-Neto *et al.*, 2024).

Figura 4- PET amiloide cerebral de um paciente saudável e um paciente com da



Linha superior exame positivo, na linha Inferior exame negativo.

Fonte: Studart-Neto *et al.*, 2024, pág. 11 (modificado)

O marcador PET amiloide é utilizado para visualizar as placas A $\beta$  fibrilares, mesmo sendo clinicamente aprovada é usada em ambientes de pesquisa (Graff- Radford *et al.*, 2021). Interação entre tau e AB sugere que o  $\beta$ -amiloide pode acelerar o acúmulo de tau para fora do lobo temporal medial (Scheltens *et al.*, 2021). O exame de PET Tau ainda não faz parte das práticas clínicas de rotina, mas os resultados indicam que pode ser adicionado a essa prática por seu potencial de substituir exames mais antigos. Nos estudos realizados comparando P-tau nos fluidos mostra que o aumento é significativo no LCR e no plasma antes mesmo da PET tau se tornar positiva (Studart-Neto *et al.*, 2024).

### 3.5 Sangue

Por ser menos invasivo e mais acessível, esse fluido pode ser um biomarcador em potencial para a DA, já que apresenta concentrações dos peptídeos A $\beta$  e P-tau, as mesmas concentrações presente no LCR e a positividade na PET (Dubois *et al.*, 2023; Azkargorta, Iriarte, 2021). O P-tau 181 sanguíneo consegue distinguir a DA de outras doenças neurodegenerativas de alta performance

e prevê o declínio cognitivo e atrofia hipocampal no período de um ano, sendo sugestivo que na análise sanguínea de P-tau 181 pode apresentar a progressão da doença. Essa marcação ocorre nos estágios iniciais do acúmulo de tau, porém em estágios moderado e grave não apresenta maior elevação, assim o plasma e soro são igualmente apropriados para sua análise (Gomes, Silva e Guerra, 2023; Arslan, Zetterberg, Ashton, 2024). Em contrapartida, o P-tau 217 demonstrou distinguir a DA com maior precisão diagnóstica em relação ao plasma P-tau 181, (Tabela 1) (Colaço *et al.*, 2025).

Tabela 1 – Comparação biomarcadores plasmáticos

Biomarcador	Responsividade	Especificidade da DA	Performance diagnóstica (AUC)*	Aplicabilidade clínica
NfL	Alta	Baixa (não específica)	0,80-0,85	Alta sensibilidade; útil em triagem; porém inespecífico
p-Tau181	Alta	Moderada	0,90-0,92	Detecta alterações precoces; já validado em vários estudos
p-Tau217	Muito Alta	Muito Alta	0,94-0,96	Excelente acurácia; ideal para diagnóstico precoce
Aβ42/Aβ40	Moderada	Moderada	0,82-0,88	Útil como marcador inicial; requer métodos analíticos sensíveis

Fonte: Colaço *et al.* 2025 (adaptado)

## Conclusão

As proteínas Aβ e Tau são os principais biomarcadores encontrados nos exames clínicos. Estão relacionados principalmente com o estágio inicial da DA, em exames como LCR, RM e PET são os que apresentam maior especificidade dos biomarcadores em relação à doença. O principal exame que apresenta Aβ e Tau e o mais utilizado para diagnosticar a DA é o LCR, pois podem ser identificados primeiro, sendo que o P-tau elevado pode indicar a patologia, os biomarcadores AB42 e P-tau 181 fornecem maior especificidade e sensibilidade (90%) para a distinção da doença, mas apresenta a desvantagem que a coleta do LCR para o exame gera desconforto. Nesse sentido pesquisas por um exame menos invasivo como uma amostra de sangue tem aumentado, sabe-se que no sangue também apresenta esses biomarcadores (Aβ e Tau), porém, o biomarcador Aβ ainda apresenta limitações quanto à correlação com o diagnóstico, uma vez que suas concentrações no sangue são muito baixas, o que dificulta a detecção e compromete a eficiência das técnicas analíticas. O aumento do biomarcador P-tau tem sido associado de forma mais específica à DA, o que reforça o potencial das pesquisas com amostras de sangue no desenvolvimento e padronização de métodos diagnósticos menos invasivos. Na RM apresenta como um possível avanço a ressonância magnética funcional (RMf) que pode avaliar as funções cerebrais durante tarefas ou em estado



de repouso mapeando suas alterações cerebrais com base na hemodinâmica cerebral e por fim a FDG-PET pode mapear os padrões de hipometabolismo que está associado às manifestações clínicas, todos esses avanços buscam a confirmação e também a monitorização mais eficaz em relação a progressão da doença.

## Referências

- ARSLAN, Burak; ZETTERBERG, Henrik; ASHTON, Nicholas J. Blood-based biomarkers in Alzheimer's disease – Moving towards a new era of diagnostics. *Clin Chem Lab Med* 2024; 62(6): 1063-1069. Disponível em: [10.1515/cclm-2023-1434](https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1434). Acesso em: 08 maio de 2025,
- AZKARGORTA, M. Altuna-; IRIARTE, M. Mendioroz-. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* Vol. 36. Núm. 9. Páginas 704-710 (noviembre - diciembre 2021). Disponível em: [10.1016/j.nrl.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.006). Acesso em: 06 abril de 2025.
- BITENCOURT, Eduarda Machado *et al.* Doença de Alzheimer: Aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Revista Inova Saúde*, Criciúma, vol. 8, n. 2, jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18616/inova.v8i2.3573>. Acesso em: 08 maio de 2025.
- BURGOS, Ivonne Carolina Bolaños. Análise da relação entre citocinas, biomarcadores da doença de Alzheimer e declínio cognitivo no líquido cefalorraquidiano de uma amostra de pessoas idosas Brasileiras. Universidade Federal de Minas Gerais, 2024. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/78052>. Acesso em: 30 maio de 2025.
- BRASIL. Alzheimer: condição afeta 1,2 milhão de pessoas no Brasil. 2023. Disponível em: <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202310/alzheimer-condicao-afeta-1-2-milhao-de-pessoas-no-brasil> Acesso em: 02 abril 2025.
- CAMBRAIA, Audrey Tue Domingos Diniz *et al.* Avanços e desafios no diagnóstico da Doença de Alzheimer: biomarcadores e técnicas de imagem. *Brazilian Journal of Health and Biological Science*, 1(1), e40. Disponível em: <https://bjhbs.com.br/index.php/bjhbs/article/view/40>. Acesso em: 14 maio de 2025.
- CAPRIOGLIO, Camilla *et al.* The Clinical Use of Alzheimer's Disease Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment: A European Alzheimer's Disease Consortium Survey. *J Alzheimers Dis.* 2022 Sep 13;89(2):535–551. Disponível em: [10.3233/JAD-220333](https://doi.org/10.3233/JAD-220333). Acesso em: 01 out 2025.
- COLAÇO, João Armando Mikael de Brito *et al.* Biomarcadores Plasmáticos Na Detecção Precoce Da Doença De Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. *Cognitus Interdisciplinary Journal*, volume 2, n. 2, 2025). Disponível em: <https://doi.org/10.71248/22q77383>. Acesso em: 30 maio de 2025.
- CORTICAL atrophy in Alzheimer's. McGill University. Disponível em: [https://www.thebrain.mcgill.ca/flash/i/i\\_08/i\\_08\\_cr/i\\_08\\_cr\\_alz/i\\_08\\_cr\\_alz.html](https://www.thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_cr/i_08_cr_alz/i_08_cr_alz.html). Acesso em: 04 out 2025.
- DHIMAN, Kunal *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers for understanding multiple aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *Cell Mon Life Sci.* 2019 Feb 15;76(10):1833–1863. Disponível em: [10.1007/s00018-019-03040-5](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03040-5). Acesso em: 01 out 2025.
- DOENÇA DE Alzheimer. Brasil. Acesso em: 09 abril de 2025. Disponível: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>
- DUBOIS, Bruno, *et al.* Biomarkers in alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Oct 13;15:175. Disponível em: [10.1186/s13195-023-01314-6](https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6). Acesso em 07 abril de 2025.
- ENGELMANN, Tomé Oliveira. Os Biomarcadores Tau, AB e NFL na Progressão da Doença de Alzheimer. *Estudos Avançados Sobre Saúde e Natureza*, V 1, 2021. Disponível em: <https://periodicojs.com.br/index.php/easn/article/view/302>. Acesso em: 07 maio de 2025.



FERRARI, Camila; SORBI, Sandro. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev.* 2021 Jul 1;101(3):1047-1081. Disponível em: [10.1152/physrev.00015.2020](https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2020). Acesso em: 30 jun de 2025.

FERREIRA, Giovana Cristina Sanches. Biomarcadores da doença de Alzheimer. Anhanguera, Bauru, 2021. Disponível em: [https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/38755/1/giovana\\_cristina\\_sanches.pdf](https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/38755/1/giovana_cristina_sanches.pdf) Acesso em: 14 maio de 2025.

FREITAS, Rafaela Vitória. Diagnóstico Precoce na Doença de Alzheimer Utilizando Biomarcadores e Tomografia PET-CT. Centro Universitário de Brasília – UNICEUB, Brasília, 2015. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jsui/handle/235/6868>. Acesso em: 14 maio de 2025.

FULGÊNCIO, Joana Filipa Antão da Silva. Evolução dos Métodos de Diagnóstico na Doença de Alzheimer. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/20056>. Acesso em: 08 maio de 2025.

GOMES, Eduarda Mirelle de Moraes; SILVA, Adrielle Antonia da; GUERRA, Beatriz Santiago. Biomarcadores Sanguíneos Aplicados ao Diagnóstico Precoce da Doença de Alzheimer. Editora e Publicar – Ciências da saúde: Inovação, pesquisa e demandas populares, Volume 4. 2023. Disponível em: [10.47402/ed.ep.c2023423014655](https://doi.org/10.47402/ed.ep.c2023423014655). Acesso em: 08 maio de 2025.

GRAFF-RADFORD, Jonathan, *et al.* New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):222-234. Disponível em: [10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3). Acesso em: 09 maio de 2025.

GUIMARÃES, Cassio Henrique Souza *et al.* Demência e a doença de alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Revista Saúde em Foco – Edição nº 10 – Ano: 2018.* Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/108\\_DEM%C3%8ANCIA-E-A-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/108_DEM%C3%8ANCIA-E-A-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf). Acesso em: 30 maio de 2025.

KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H; KUMAR, Maushmi S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020 Nov;18(11):1106–1125. Disponível em: [10.2174/1570159X18666200528142429](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429). Acesso em: 06 abril de 2025.

KLYUCHEREV, Timofey O. *et al.* Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, v 11, article number 25, 2022. Disponível em: [10.1186/s40035-022-00296-z](https://doi.org/10.1186/s40035-022-00296-z). Acesso em 15 maio de 2025.

KRISHNAMURTHY, Hari Krishnan *et al.* An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, volume 104, February 2025, 102599. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102599>. Acesso em: 01 out 2025.

LEITE, Júlia Raissa Souza, *et al.* Fisiopatologia da Doença de Alzheimer e o uso dos principais biomarcadores para o diagnóstico precoce. *Revista Caderno Pedagógico – Studies Publicações e Editora Ltda., Curitiba*, v. 22, n. 1, p. 01-17. 20215. Disponível em: <https://doi.org/10.54033/cadpedv22n1-038>. Acesso em: 15 maio de 2025.

LIU, Enjie; ZHANG, Yao; WANG, Jian-Zhi. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl Neurodegener.* 2024 Sep 4;13(1):45. Disponível em: [10.1186/s40035-024-00432-x](https://doi.org/10.1186/s40035-024-00432-x). Acesso em: 30 jun de 2025.

MANTZAVINOS, Vasileios; ALEXIOU, Athanasios. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res* 2017;14(11):1149-1154. Disponível em: [10.2174/1567205014666170203125942](https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942). Acesso em: 08 maio de 2025.

MATANO, Beatriz Regina de Sousa; ZEMLENOI, Laryssa Greggio; PACHECO, Thaisy. Prognóstico da doença de alzheimer a partir da identificação de biomarcadores. *Ensaio USF*, 7(2). Disponível em: <https://doi.org/10.24933/e-usf.v7i2.361>. Acesso em: 09 maio 2025.

NASB, Mohammad; TAO Wei Chu; CHEN Ning. Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. *Aging Dis.* 2024 Feb 1;15(1):43-73. Disponível em: [10.14336/AD.2023.0608](https://doi.org/10.14336/AD.2023.0608). Acesso em: 17 set 2025.



PERLUXO, EVELLYN, BARRETO, JULIA PEREIRA, CARDOSO, RAFAELLA DE CARVALHO. Biomarcadores-chave na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.11, n.4, p. 01-18, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv11n4-032> Acesso em: 05 out 2025.

PEREIRA, ME, LIMA, LS, SOUZA, JV *et al.* Avaliação do efeito neuroprotetor de compostos orgânicos de selênio: um modelo in vitro da doença de Alzheimer. *Biol Trace Elem Res* 202 , 2954–2965 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03893-9>. Acesso em: 11 set 2025.

PEREIRA, MEIRE ELLEN *et al.* Effects of Selenium Supplementation in Patients with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022, 14(15), 3205; <https://doi.org/10.3390/nu14153205>. Acesso em: 09 set 2025.

RIBEIRO, HELEM F.; SANTOS, JÉSSICA SCARLET F. DOS; SOUZA, JULYANNE N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Rev Neuropsiquiatr.* 2021; 84(2): 113-127. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v84i2.3998>. Acesso em: 08 maio de 2025.

SCHELTENS, PHILIP, *et al.* Alzheimer’s disease. *Lancet*, 2021. Apr 24;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667416; PMCID: PMC8354300. Disponível em: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Acesso em: 09 maio de 2025.

SCHILLING, LUCAS PORCELLO, *et al.* Diagnóstico da Doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol* 2022 Setembro; 16(3 Suppl. 1):25-39. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>. Acesso em: 07 abr 2025.

SILVA, ÁVILA HENRIQUE DA *et al.* Ressonância Magnética no Diagnóstico da Alzheimer Precoce. *Rev Bras Interdiscip Saúde [Internet]*. 2023; 5(1): 16-23. Disponível em: <https://revistateste2.rebis.com.br/index.php/revistarebis/article/view/283>. Acesso em 08 maio de 2025.

SILVA, GABRIELA, *et al.* Uso da inteligência artificial na ressonância magnética para o diagnóstico da doença de Alzheimer: um artigo de revisão. *Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde*. V. 9, n. 17, 2022. Disponível em: <https://revistas.icesp.br/index.php/RBPeCS/article/view/1505>. Acesso em: 16 maio de 2025.

SPILLERE, LEONARDO. Doença de Alzheimer: fisiopatologia e novas abordagens terapêuticas. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 2015. URI: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/6868>. Acesso em: 30 maio de 2025.

STARLING, DANIELA SIQUEIRA VELOSO. Investigação de biomarcadores diagnósticos para a doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano, na saliva e na mucosa oral. Universidade Federal de Minas Gerais, 2012. Link: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-8YNQJSJ> . Acesso em: 30 maio de 2025.

STUDART-NETO, ADALBERTO, *et al.* Diretrizes para o uso e interpretação dos biomarcadores da doença de Alzheimer na prática clínica no Brasil: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2024-C001>. Acesso em 15 maio de 2015.

TOBBIN, ISABELLA ARANTES, *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.3, p. 14232-14244 may./jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-355>. Acesso em: 07 maio de 2025.

VASCONCELOS, JOSÉ LUCAS MOURA, *et al.* Caminhos para o Diagnóstico Precoce: Biomarcadores Neurogenéticos na Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. Volume 6, Issue 1 (2024), page 2298-2305. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p2298-2305>. Acesso em: 18 mar 2025.

YADOLLAHIKHALES G, ROJAS JC. Anti-Amyloid Immunotherapies for Alzheimer’s Disease: A 2023 Clinical Update. *Neurotherapeutics*. 2023 Jul;20(4):914-931. Disponível em: 10.1007/s13311-023-01405-0. Acesso em: 01 out 2025.