



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE
ALZHEIMER

RAFAELA REMIGIO RODRIGUES

GOIÂNIA – GO

2025

RAFAELA REMIGIO RODRIGUES

**BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE
ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Pontifícia
Universidade Católica de Goiás como requisito para a conclusão
do curso de Ciências Biológicas – Modalidade Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Marques Cardoso.

GOIÂNIA – GO

2025

BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE ALZHEIMER

BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

RODRIGUES, Rafaela Remigio¹

CARDOSO, Alessandra Marques^{2*}

1. Acadêmica de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil. Contato telefônico: (62) 99414-5554. E-mail: rafaelarero@gmail.com
2. Biomédica, Mestre e Doutora em Medicina Tropical com área de concentração em Microbiologia, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Servidora da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

*Autora correspondente: Dra. Alessandra Marques Cardoso. Endereço: Escola de Ciências Médicas e da Vida, PUC Goiás, Área IV, Avenida Universitária, N° 1440, Setor Universitário, CEP 74.605-010, Goiânia-GO, Brasil. Contato telefônico: (62) 98469-1569, E-mail: alemarquespuc@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, caracterizada por processos neurodegenerativos progressivos que comprometem cognição, comportamento e funcionalidade. O diagnóstico precoce permanece desafiador, pois os métodos tradicionais, como análise de líquido cefalorraquidiano e exames de imagem, embora considerados referência, são invasivos, caros e pouco acessíveis em larga escala. Nesse contexto, os biomarcadores periféricos emergem como alternativas promissoras por aliarem menor invasividade, maior viabilidade clínica e potencial para refletir alterações neuropatológicas precoces. **Objetivo:** O presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre os principais biomarcadores aplicados ao diagnóstico e prognóstico do Alzheimer, incluindo também estudos que avaliem intervenções, como o uso de probióticos, desde que estejam diretamente relacionados à modulação de biomarcadores associados à fisiopatologia, progressão ou detecção precoce da doença. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com base no modelo PRISMA, com seleção de estudos nas bases de dados Portal de Periódicos da PubMed/Medline, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, empregando os descritores: Alzheimer, biomarcadores, probióticos, em português e inglês, no período de 2019 a 2024. **Resultados:** Esta revisão evidencia que os biomarcadores representam ferramentas fundamentais para o diagnóstico precoce e o prognóstico da DA. Enquanto os exames do líquido e de imagem permanecem como padrão, avanços em marcadores periféricos, como p-tau, NfL, GFAP e citocinas inflamatórias, ampliam as possibilidades de aplicação clínica por serem menos invasivos e mais acessíveis. Além disso, estratégias como a suplementação com probióticos e kefir mostram potencial em modular processos relacionados à neuroinflamação e ao estresse oxidativo, sugerindo caminhos promissores para futuras intervenções terapêuticas. **Conclusão:** A integração entre biomarcadores clássicos, periféricos e inovadores, aponta para um modelo de medicina personalizada e preventiva, essencial para o enfrentamento da DA.

Palavras-chave: Biomarcadores; Alzheimer; Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, characterized by progressive neurodegenerative processes that impair cognition, behavior, and functionality. Early diagnosis remains challenging, as traditional methods, such as cerebrospinal fluid analysis and imaging tests, while considered the gold standard, are invasive, expensive, and poorly accessible on a large scale. In this context, peripheral biomarkers emerge as promising alternatives because they combine less invasiveness, greater clinical viability, and the potential to reflect early neuropathological changes. **Objective:** The present study aimed to carry out a literature review on the main biomarkers applied to the diagnosis and prognosis of Alzheimer's, also including studies that evaluate interventions, such as the use of probiotics, as long as they are directly related to the modulation of biomarkers associated with the pathophysiology, progression or early detection of the disease. **Methods:** This is an integrative review of the literature based on the PRISMA model, with selection of studies from the PubMed/Medline Periodicals Portal, Scielo and Virtual Health Library databases, using the descriptors: Alzheimer's, biomarkers, probiotics, in Portuguese and English, from 2019 to 2024. **Results:** This review highlights that biomarkers represent fundamental tools for the early diagnosis and prognosis of AD. While cerebrospinal fluid (CSF) and imaging tests remain the standard, advances in peripheral markers such as p-tau, NfL, GFAP, and inflammatory cytokines expand the possibilities for clinical application because they are less invasive and more accessible. Furthermore, strategies such as probiotic and kefir supplementation show potential for modulating processes related to neuroinflammation and oxidative stress, suggesting promising avenues for future therapeutic interventions. **Conclusion:** The integration between classic, peripheral and innovative biomarkers points to a personalized and preventive medicine model, essential for tackling AD.

Keywords: Biomarkers; Alzheimer's; Prognosis.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	05
METODOLOGIA.....	06
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	08
Limitações dos biomarcadores clássicos e emergência de novos painéis.....	11
Influência genética e estratificação de risco.....	12
Integração de biomarcadores moleculares inovadores (miRNAs e exossomos).....	12
Aplicabilidade clínica e desafios de padronização.....	13
Eixo intestino-cérebro: a microbiota como biomarcador indireto.....	14
Biomarcadores urinários e salivares como alternativas não invasivas.....	14
Modelos multimodais e biomarcadores no prognóstico e estadiamento da doença.....	15
Avanços tecnológicos e perspectivas futuras.....	16
CONCLUSÃO.....	17

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, responsável por 60 a 70% dos casos em todo o mundo¹. Trata-se de uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, perda de memória, alterações comportamentais e prejuízos funcionais, afetando profundamente a autonomia dos indivíduos e a qualidade de vida de familiares e cuidadores. Além do impacto individual, a DA representa um grave problema de saúde pública, com custos crescentes relacionados ao tratamento, reabilitação e assistência social².

A etiologia da doença é multifatorial e envolve mecanismos complexos, como o acúmulo de placas de β -amiloide, a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, disfunções sinápticas, neuroinflamação crônica, estresse oxidativo e comprometimento mitocondrial^{3,4}. Os métodos atuais de diagnóstico incluem avaliação clínica, testes neuropsicológicos, análise do líquido cefalorraquidiano (A β 42, tau total e tau fosforilada) e exames de imagem, como PET-amiloide⁵. Embora sejam considerados padrões de referência, apresentam limitações por serem invasivos, de alto custo e de difícil aplicabilidade em larga escala, sobretudo em países em desenvolvimento⁶.

Nesse contexto, cresce o interesse por biomarcadores periféricos, obtidos em fluidos como sangue, saliva e urina, capazes de refletir alterações neuropatológicas precoces. Esses marcadores apresentam vantagens por serem menos invasivos, mais acessíveis e com potencial para monitorar tanto a progressão da doença quanto a resposta terapêutica^{7,8}. Entre os mais promissores destacam-se a tau fosforilada (p-tau181, p-tau217), a cadeia leve de neurofilamentos (NfL) e a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), que refletem processos de neurodegeneração, dano axonal e astrogliosis^{7,9}. Além deles, biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo vêm sendo associados à progressão da DA, ampliando as possibilidades de investigação^{10,11}.

Assim, a utilização de biomarcadores periféricos representa uma alternativa prática e menos invasiva em relação ao líquido e às técnicas de imagem, favorecendo o rastreamento precoce, a estratificação prognóstica e o acompanhamento clínico. A integração entre diferentes marcadores configura-se, portanto, como estratégia essencial para um diagnóstico mais sensível e específico, além de contribuir para a avaliação terapêutica e o avanço da medicina personalizada no Alzheimer¹².

Neste contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os principais biomarcadores aplicados ao diagnóstico e prognóstico da Doença de Alzheimer, incluindo estudos que avaliem intervenções, como o uso de probióticos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, seguindo os critérios do *Preferred Reporting Items for Systemtic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), através de uma seleção sistematizada em quatro etapas, sendo elas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

Foram utilizadas as bases de dados: PubMed/Medline, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS) com combinações múltiplas por meio dos operadores booleanos “AND” entre os termos: biomarcadores, Alzheimer, probióticos e os correlatos em inglês.

Foram adotados como critérios de inclusão: texto completo, nos idiomas português e inglês, no período de 2019 a 2024, artigos de pesquisa, ensaios clínicos e estudos observacionais, com o tema principal: biomarcadores para diagnóstico e prognóstico de Alzheimer. Os critérios de exclusão adotados foram: trabalhos com animais e meta-análises.

Inicialmente foram identificados 1.700 artigos nas bases de dados virtuais Pubmed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem aplicação de filtros. Posteriormente, aplicaram-se os critérios de inclusão utilizando o DeCS e palavras-chave, o recorte temporal de 2019 a 2024 e estudos publicados nos idiomas português e inglês, resultando na exclusão de 874 artigos.

Na sequência, foram aplicados os critérios de exclusão, abrangendo trabalhos realizados com animais, estudos sobre outras patologias, revisões narrativas e meta-análises, restando 119 publicações. Em seguida, foram removidos os artigos duplicados e sem acesso ao texto completo, restando 64 estudos para leitura integral. Desses, 58 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e aos objetivos desta pesquisa, sendo incluídos na presente revisão. O processo de seleção dos artigos encontra-se sumarizado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos científicos.



Fonte: Próprias autoras.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 2 esquematiza os principais biomarcadores plasmáticos e séricos estudados na DA, destacando suas funções e relevância clínica, representando alternativas menos invasivas para os pacientes.

Figura 2. Biomarcadores plasmáticos, séricos e inflamatórios na Doença de Alzheimer.

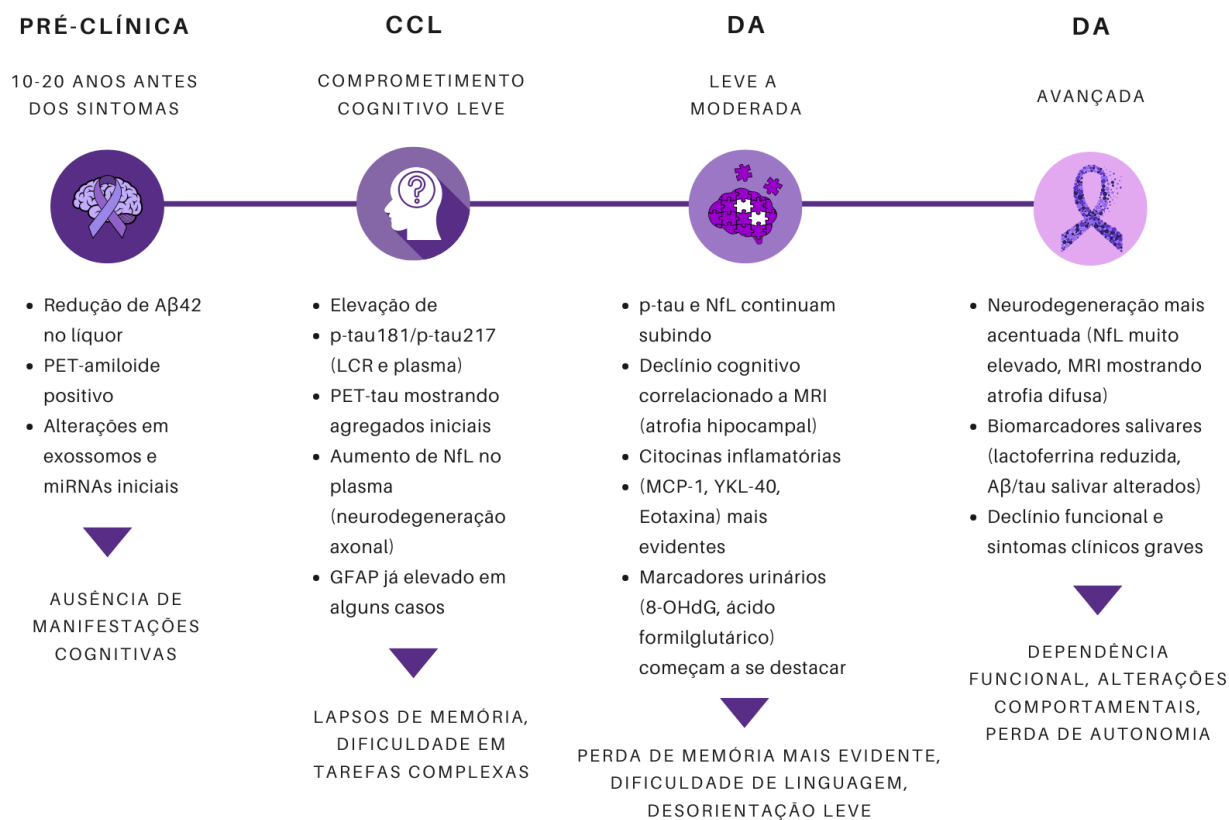
	1	2	3	4
BIOMARCADOR	Função/Origem	Achados na DA	Relevância Diagnóstica/Prognóstica	Observações
GFAP	Proteína estrutural dos astrócitos; marcador de astrogliosis	Elevado em plasma e LCR; detectado precocemente	Marcador precoce; prediz risco de conversão para DA	Pode estar alterado em outras doenças neurodegenerativas
NfL	Proteína da estrutura axonal; marcador de dano neuroaxonal	Elevado em plasma e LCR; acompanha progressão	Reflete intensidade da neurodegeneração; marcador prognóstico robusto	Sensível, mas pouco específico isoladamente
p-tau181/ p-tau217	Isoformas fosforiladas da proteína tau	Elevadas em plasma e LCR; associadas a depósitos de tau	Alta especificidade para DA; diferenciam de outras demências	Maior evidência atual para diagnóstico e prognóstico
Aβ42/40	Peptídeo β-amiloide; marcador de deposição de placas	Redução em plasma e LCR; reflete acúmulo cerebral	Marcador clássico da fisiopatologia da DA	Exige padronização entre métodos de dosagem
YKL-40	Glicoproteína expressa em astrócitos; marcador de inflamação glial	Elevado no LCR de pacientes com DA	Marcador independente de tau e Aβ; útil para neuroinflamação	Correlação moderada com progressão clínica
MCP-1	Quimiocina reguladora de migração celular e inflamação	Associado a pior desempenho de memória em CCL e DA	Relevância clínica ainda limitada	Resultados inconsistentes entre estudos
Eotaxina-1	Quimiocina envolvida na resposta imune e memória	Aumentada em DA; correlaciona-se ao declínio cognitivo	Pode discriminar controles de pacientes com CCL e DA	Potencial promissor, mas pouco explorado

Fonte: Próprias autoras.

Legenda: **GFAP** = proteína ácida fibrilar glial; **LCR** = Líquido Cefalorraquidiano; **NfL** = Neurofilamento de cadeia leve; **P-TAU181** = proteína tau fosforilada na treonina 181; **P-TAU217** = proteína tau fosforilada na posição 217; **A β 42** = beta-amiloide 42 aminoácidos; **A β 40** = beta-amiloide 40 aminoácidos; **YKL-40** = proteína semelhante à quitinase-3; **MCP-1** = proteína quimiotática de monócitos-1; **CCL** = Comprometimento cognitivo leve; **DA** = Doença de Alzheimer.

A figura 3 ilustra o ciclo de progressão da Doença de Alzheimer, desde a fase pré-clínica até os estágios avançados, destacando a sequência temporal dos principais biomarcadores envolvidos no diagnóstico e prognóstico.

Figura 3. Ciclo de progressão da DA e manifestações clínicas.



Fonte: Próprias autoras.

Limitações dos biomarcadores clássicos e emergência de novos painéis

O uso de biomarcadores no diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA) trouxe avanços significativos, especialmente com a introdução dos marcadores de líquido cefalorraquidiano (LCR): A β 42, t-tau e p-tau181, considerados os padrões-ouro durante as últimas duas décadas. A redução do A β 42 no LCR reflete a deposição cerebral de placas amiloides, enquanto o aumento de t-tau indica neurodegeneração e os níveis elevados de p-tau181 associam-se à presença de emaranhados neurofibrilares. Embora amplamente utilizados em pesquisa e aplicados em alguns centros clínicos, esses biomarcadores enfrentam limitações relevantes. O exame exige punção lombar, procedimento invasivo que ainda gera resistência entre pacientes e limita sua aplicação em larga escala. Além disso, há falta de padronização laboratorial nos métodos, o que dificulta a comparação de resultados em diferentes contextos clínicos^{5,2}.

Outra limitação se refere ao PET-amiloide e PET-tau, exames de imagem que permitem visualizar diretamente os depósitos patológicos no cérebro. Apesar de seu valor diagnóstico e prognóstico, esses métodos apresentam custo elevado, baixa disponibilidade e a necessidade de infraestrutura tecnológica, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, restringindo seu uso principalmente a contextos de pesquisa ou hospitais de referência⁶.

Diante dessas dificuldades, observa-se a emergência de novos biomarcadores plasmáticos, que oferecem alternativas menos invasivas, mais acessíveis e promissoras para aplicação clínica. O p-tau217 plasmático tem se destacado por apresentar desempenho semelhante ao p-tau no LCR e ao PET na identificação da DA, inclusive em fases pré-clínicas, além de diferenciar Alzheimer de outras demências^{13,14}. Outros candidatos emergentes incluem o p-tau231 e o MTBR-tau243, este último associado diretamente à carga de emaranhados neurofibrilares³.

Além disso, biomarcadores como o neurofilamento de cadeia leve (NfL) e a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), tanto no plasma quanto no LCR, vêm sendo estudados como indicadores complementares. O NfL reflete lesão axonal e apresenta forte valor prognóstico, enquanto a GFAP correlaciona-se com a presença de amiloide cerebral e pode funcionar como marcador precoce da fase pré-clínica^{6,15}.

Portanto, embora os biomarcadores clássicos permaneçam fundamentais como referência diagnóstica, suas limitações metodológicas e de aplicabilidade impulsionaram a

busca por novos painéis biomarcadores plasmáticos, que combinam maior acessibilidade, menor custo e capacidade de aplicação em larga escala. Essa abordagem favorece não apenas o diagnóstico precoce e a diferenciação de outras demências, mas também a estratificação prognóstica e o monitoramento terapêutico, abrindo novas perspectivas para a medicina personalizada no Alzheimer⁶.

Influência genética e estratificação de risco

A predisposição genética é um dos pilares na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA). Em casos familiares de início precoce, mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 estão diretamente associadas ao acúmulo anormal de β -amiloide e à manifestação clínica em idade mais jovem¹⁶. Já no início tardio, o alelo APOE ϵ 4 é o fator genético de risco mais robusto identificado até o momento, aumentando significativamente a probabilidade de desenvolvimento da doença e antecipando sua manifestação¹⁷.

Além desses genes clássicos, estudos de associação genômica ampliada (GWAS) e o uso do sequenciamento de nova geração (NGS) permitiram a identificação de outros genes relacionados à DA que modulam processos como tráfego endossômico (SORL1), metabolismo lipídico (ABCA7) e resposta imune (TREM2)^{15,18}. Essa multiplicidade de variantes permitiu compreender melhor a heterogeneidade clínica observada e reforça a necessidade de modelos de estratificação de risco baseados em perfis genéticos.

Na prática clínica, a análise genética ainda é pouco utilizada como ferramenta isolada, mas sua integração com biomarcadores de fluídos e imagem pode contribuir para identificação precoce da DA. O reconhecimento de indivíduos com maior suscetibilidade genética, aliado ao monitoramento de p-tau217, NfL e GFAP plasmáticos, permite não apenas prever o risco, mas também personalizar condutas terapêuticas^{14,19}.

Integração de biomarcadores moleculares inovadores (miRNAs e exossomos)

Os exossomos e os miRNAs vêm sendo amplamente estudados como biomarcadores inovadores e complementares na DA. Os exossomos são vesículas extracelulares que transportam proteínas, lipídios, RNAs e miRNAs, refletindo o estado fisiopatológico das células de origem, incluindo neurônios e astrócitos²². Exossomos neuronais isolados do plasma apresentam níveis elevados de A β 42, p-tau e NfL, que se correlacionam com o estadiamento clínico da doença^{23,24}. Evidências sugerem que perfis

exossomais podem anteceder os sintomas clínicos, tornando-se ferramentas ideais para detecção precoce e monitoramento longitudinal²⁵. A integração dos exossomos em painéis de biomarcadores é promissora, pois reúne informações moleculares e celulares, oferecendo uma visão mais abrangente dos mecanismos da doença²⁶.

Paralelamente, os miRNAs têm emergido como reguladores cruciais da expressão gênica em processos associados à DA, como neuroinflamação, apoptose e metabolismo da proteína tau e do β -amiloide²⁷. A redução de miR-29a/b está ligada ao aumento da produção de β -amiloide, enquanto alterações em miR-132 e miR-146a modulam a fosforilação da tau e a ativação microglial^{28,29}. A detecção de miRNAs circulantes no plasma, soro e líquido cefalorraquidiano não apenas diferencia pacientes com DA de controles saudáveis, mas também permite discriminar estágios de progressão clínica³⁰. Esse potencial diagnóstico e prognóstico fortalece o papel dos miRNAs como ferramentas de triagem não invasivas e como possíveis alvos terapêuticos, uma vez que sua modulação pode impactar vias moleculares centrais da doença³¹.

Aplicabilidade clínica e desafios de padronização

Diferentes ensaios laboratoriais para dosagem de A β e tau ainda produzem variações significativas, o que compromete tanto a comparabilidade entre estudos quanto a confiabilidade clínica³². Para enfrentar essa limitação, iniciativas internacionais, como o Alzheimer's Association Global Biomarker Standardization Consortium (GBSC), vêm buscando estabelecer padrões analíticos universais³³. Outro desafio importante é a diversidade populacional: fatores genéticos e ambientais influenciam a concentração basal de biomarcadores, exigindo validação em diferentes etnias e contextos socioculturais¹. A predominância de estudos em coortes da América do Norte e Europa reforça essa limitação, dificultando a generalização dos achados para outras regiões¹⁵.

No Brasil, diretrizes recentes recomendam que os biomarcadores sejam solicitados de forma criteriosa, especialmente em casos atípicos, em pacientes jovens ou quando o diagnóstico clínico permanece incerto⁶. Isso ressalta a importância de uma integração equilibrada entre avaliação clínica e biomarcadores, evitando interpretações isoladas e o uso indiscriminado desses exames. Além disso, a incorporação desses testes ao sistema de saúde ainda levanta o dilema sobre custo-efetividade, já que não há consenso se os

biomarcadores plasmáticos reduzirão despesas em comparação aos exames invasivos e de imagem^{8,34}.

Eixo intestino-cérebro: a microbiota como biomarcador indireto

Alterações na microbiota intestinal afetam diretamente processos neuroinflamatórios, metabólicos e imunológicos, podendo atuar como biomarcadores indiretos da progressão da doença³⁵. Estudos mostram que pacientes com DA apresentam redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como *Faecalibacterium* spp. e *Roseburia* spp., acompanhada de menor produção de butirato, composto com propriedades neuroprotetoras³⁶. Também há diminuição de derivados do triptofano, como indóis e serotonina, que influenciam a integridade da barreira hematoencefálica e a plasticidade sináptica¹¹.

Paralelamente, observa-se aumento de espécies bacterianas pró-inflamatórias, como *Escherichia* spp. e *Shigella* spp.³⁶, além da maior presença de moléculas microbianas como lipopolissacarídeos (LPS), que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e intensificar a deposição de β -amiloide e a fosforilação da tau, e do trimetilamina N-óxido (TMAO), associado a maior risco de conversão de CCL para demência^{37,38}. Dessa forma, a caracterização do perfil metabólico microbiano desponta como alternativa promissora, permitindo a identificação precoce de indivíduos em risco antes do aparecimento dos sintomas clínicos^{39,40}.

A relevância do eixo intestino-cérebro nesta revisão estende-se ao potencial terapêutico, uma vez que o estudo incluiu pesquisas que avaliaram intervenções como o uso de probióticos, desde que diretamente relacionadas à modulação de biomarcadores da DA. Neste contexto, a suplementação com probióticos e kefir demonstra potencial significativo, pois revela a capacidade de modular os processos de neuroinflamação e estresse oxidativo¹¹. Essa modulação dos biomarcadores periféricos associados à fisiopatologia da doença não só amplia as perspectivas de investigação, mas também abre novas possibilidades para o desenvolvimento de futuras intervenções terapêuticas que visem retardar a progressão da DA³.

Biomarcadores urinários e salivares como alternativas não invasivas

A saliva tem se destacado como fluido biológico de interesse na busca por biomarcadores não invasivos para a DA. Entre as proteínas investigadas, a lactoferrina salivar demonstrou forte potencial diagnóstico, já que níveis reduzidos dessa glicoproteína foram associados à presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares em pacientes com DA⁴¹. Também foram identificadas concentrações alteradas de A β 42 e tau total na saliva, sugerindo utilidade na diferenciação entre indivíduos com demência e controles saudáveis^{42,43}. Apesar dos resultados encorajadores, a variabilidade metodológica e a influência de fatores como idade, dieta e condições bucais ainda limitam sua aplicação clínica imediata⁴⁴.

A urina também vem sendo explorada como fonte alternativa de biomarcadores para a DA, devido à facilidade de coleta e à possibilidade de obtenção em grande volume. Evidências apontam que níveis elevados de produtos de estresse oxidativo, como o 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), estão associados à progressão da doença por refletirem dano oxidativo ao DNA^{4,10}. Outro marcador avaliado é o ácido formilglutárico, encontrado em maior concentração na urina de pacientes com DA, indicando seu potencial como biomarcador metabólico⁴⁵. Além disso, fragmentos de A β e tau já foram detectados em amostras urinárias, embora sua confiabilidade ainda não seja consenso⁴⁶. Apesar de ser pouco utilizada em estudos clínicos, a urina apresenta simplicidade e baixo custo de coleta, configurando uma via promissora para rastreamento não invasivo em larga escala⁴⁷.

Modelos multimodais e biomarcadores no prognóstico e no estadiamento da doença

A associação de diferentes classes de biomarcadores é fundamental para aumentar a acurácia diagnóstica e prognóstica da DA. O modelo AT(N), que considera a presença de amiloide (A), tau (T) e neurodegeneração (N), tornou-se referência para definir a história natural da doença⁵. Estudos recentes propõem sua expansão com marcadores de inflamação e gliose, como GFAP e YKL-40, além de biomarcadores genéticos e epigenéticos, como miRNAs^{48,12}.

A integração de p-tau plasmático, A β 42/40, NfL e GFAP com exames de imagem (PET-amiloide, PET-tau e ressonância magnética) tem se mostrado superior ao uso isolado de cada técnica, permitindo diferenciar melhor a DA de outras demências e prever a progressão clínica, especialmente em pacientes com perfis A+T+N+, conforme ilustrado

na Figura 4^{20,8,49}. Informações genéticas, como o alelo APOE $\epsilon 4$ e variantes em TREM2 e SORL1, também aumentam a sensibilidade dos modelos e favorecem a identificação de indivíduos em risco antes da manifestação clínica⁵⁰.

Além do diagnóstico, o uso de biomarcadores também se estende ao prognóstico e estadiamento clínico da DA. Pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentam alterações biomoleculares anos antes da manifestação clínica da demência. Estudos demonstram que níveis elevados de p-tau181, p-tau217 e NfL plasmáticos estão associados à maior probabilidade de conversão de CCL para DA em períodos de 2 a 5 anos^{7,20}.

O NfL, em particular, reflete a intensidade da neurodegeneração e é considerado um marcador prognóstico robusto, sendo que níveis séricos elevados estão relacionados ao declínio cognitivo acelerado, atrofia cerebral progressiva e perda funcional precoce²¹. Por sua vez, a GFAP mostra-se promissora como marcador precoce, já apresentando elevação em indivíduos cognitivamente normais, mas com positividade para amiloide no PET⁹.

Figura 4. Perfis biológicos do modelo AT(N) e sua relação com os estágios da Doença de Alzheimer.

A-T-N-	A+T-N-	A+T+N-	A+T+N+	A-T-N+
A- Ausência de depósito amiloide T- Ausência de acúmulo anormal de p-tau N- Ausência de neurodegeneração	A+ Presença de depósito amiloide T- Ausência de acúmulo anormal de p-tau N- Ausência de neurodegeneração	A+ Presença de depósito amiloide T- Presença de acúmulo anormal de p-tau N- Ausência de neurodegeneração	A+ Presença de depósito amiloide T- Presença de acúmulo anormal de p-tau N+ Presença de neurodegeneração	A- Ausência de depósito amiloide T- Ausência de acúmulo anormal de p-tau N+ Presença de neurodegeneração
Nenhuma evidência biológica da DA	Fase pré-clínica de DA (acúmulo inicial de amiloide)	Fase intermediária (patologia amiloide e tau, sem atrofia)	Alzheimer plenamente desenvolvido	Outra demência não amiloide (por exemplo, degeneração frontotemporal)

Fonte: Próprias autoras.

Avanços tecnológicos e perspectivas futuras

Os avanços tecnológicos têm ampliado de forma significativa o campo dos biomarcadores na DA. Ferramentas de proteômica, metabolômica e transcriptômica permitem identificar painéis moleculares sensíveis, capazes de refletir precocemente

alterações cerebrais⁵¹. A integração desses dados a algoritmos de inteligência artificial (IA) e *machine learning* possibilita a construção de modelos preditivos robustos, capazes de classificar indivíduos quanto a risco, estágio e probabilidade de progressão⁵². O uso do sequenciamento de nova geração (NGS) também contribuiu para identificar novos genes de risco, como SORL1, ABCA7 e TREM2, e para desenvolver escores poligênicos, úteis na estratificação populacional e no acompanhamento clínico personalizado⁵³.

Esses avanços se conectam diretamente ao desenvolvimento de terapias modificadoras da doença, como os anticorpos monoclonais anti-amiloide aducanumabe e lecanemabe, que demandam biomarcadores sensíveis para monitorar eficácia e segurança^{54,55}. Nesse cenário, biomarcadores plasmáticos como p-tau217, NfL e GFAP vêm sendo aplicados como marcadores substitutos em ensaios clínicos, permitindo monitoramento longitudinal menos invasivo⁵⁶. De forma complementar, técnicas de neuroimagem de última geração, como PET com novos ligantes para tau e amiloide, oferecem maior precisão no acompanhamento da progressão patológica⁵⁷.

As perspectivas futuras apontam para a consolidação de painéis multimodais, que integrem biomarcadores líquidos, genéticos e de imagem com suporte de IA, favorecendo o diagnóstico precoce, a estratificação prognóstica e o acompanhamento terapêutico. Essa integração reforça a transição para uma medicina preventiva, na qual o tratamento será orientado pelo perfil biológico individual de cada paciente^{34,58}.

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra que os biomarcadores são ferramentas fundamentais para o diagnóstico precoce, estadiamento e prognóstico da Doença de Alzheimer. Os marcadores clássicos de líquido e imagem ainda representam padrões de referência, mas apresentam limitações de custo e aplicabilidade. Nesse cenário, biomarcadores periféricos como p-tau181, p-tau217, NfL, GFAP e citocinas inflamatórias se destacam por serem menos invasivos e mais acessíveis, favorecendo o rastreio em larga escala e o acompanhamento clínico.

Biomarcadores emergentes, como microRNAs, exossomos, metabólitos da microbiota, além de saliva e urina, ampliam as perspectivas de investigação e contribuem para modelos diagnósticos mais sensíveis. Ademais, estratégias como a suplementação

com probióticos e kefir revelam potencial em modular processos de neuroinflamação e estresse oxidativo, abrindo novas possibilidades terapêuticas.

Assim, a integração entre biomarcadores clássicos, periféricos e inovadores aponta para um modelo de medicina personalizada e preventiva, essencial para o enfrentamento da Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

1. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
2. Vermesan D, Popescu BO. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *J Med Life*. 2020;13(2):223-7.
3. Zhang X, Li Y, Wang Z. Tau em doenças neurodegenerativas: mecanismos moleculares, biomarcadores e estratégias terapêuticas. *Front Neurol*. 2024;15:1-15.
4. Kosenko EA, Solomadin IN, Tikhonova LA, Reddy VP, Aliev G, Kaminsky YG. Pathogenesis of Alzheimer disease: role of oxidative stress in the amyloid cascade. *Neurochem Int*. 2014;62(5):719-32.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
6. Studart-Neto A, et al. Uso e interpretação de biomarcadores da doença de Alzheimer na prática clínica no Brasil. *Dement Neuropsychol*. 2024;18(1):12-26.
7. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*. 2020;26(3):379-86.
8. Leuzy A, Cullen N, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2022;14(1):e14408.
9. Benedet AL, Ashton NJ, Pascoal TA, Leuzy A, Mathotaarachchi S, Kang MS, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(12):3505-16.
10. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(22):7497-504.
11. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol*. 2020;11:25.
12. Hampel H, Vergallo A, Aguilar LF, Benda N, Broich K, Cuellar AC, et al. Precision medicine and the future of individualized Alzheimer's disease therapy: integrating proteomics, genomics, and biomarkers into clinical practice. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):593-609.

13. Janelidze S, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Zetterberg H, Hansson O. Plasma P-tau217 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance study. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):422-33.
14. Hanseeuw BJ, et al. Longitudinal plasma p-tau217 and Alzheimer disease progression. *Nat Med.* 2022;28(1):154-63.
15. Bellenguez C, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022;54:412-36.
16. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991;349:704-6.
17. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-3.
18. Palomino A, Karch CM. Genetic risk factors for Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(4):a039602.
19. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016;18(5):421-30.
20. Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, Karikari TK, Lantero-Rodriguez J, Snellman A, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain.* 2021;144(1):325-39.
21. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019;25(2):277-83.
22. Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, Igarashi Y. Sphingolipid-modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid- β by microglia. *J Biol Chem.* 2012;287(14):10977-89.
23. Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of exosomal biomarkers. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(3):633-44.
24. Goetzl EJ, Mustapic M, Kapogiannis D, Eitan E, Lobach IV, Goetzl L, et al. Neuronal-derived exosome biomarkers track cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2016;12(5):644-53.

25. Kapogiannis D, Boxer A, Schwartz JB, Abner EL, Biragyn A, Masharani U, et al. Dysfunctionally phosphorylated tau as a potential biomarker for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Front Neurol*. 2019;10:132.
26. Kojima R, Bojar D, Rizzi G, Hamri GC-E, El-Baba MD, Saxena P, et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2018;9:1305.
27. Delay C, Mandemakers W, Hébert SS. MicroRNAs in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46(2):285-90.
28. Lau P, Bossers K, Janky R, Salta E, Frigerio CS, Barbash S, et al. Alteration of the microRNA network during the progression of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2013;5(10):1613-34.
29. Kiko T, Nakagawa K, Tsuduki T, Furukawa K, Arai H, Miyazawa T. MicroRNAs in plasma and cerebrospinal fluid as potential markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):253-9.
30. Sheinerman KS, Umansky SR. Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:150.
31. Cha DJ, Mengel D, Mustapic M, Liu W, Selkoe DJ, Kapogiannis D, et al. miRNA-mediated neurodegeneration and exosome-based biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2019;74:226-34.
32. Hansson O, Mikulskis A, Fagan AM, Teunissen C, Zetterberg H, Vanderstichele H, et al. The impact of pre-analytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a review. *Alzheimers Dement*. 2018;14(10):1313-33.
33. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4):386-95.
34. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019;93(17):e1647-59.
35. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
36. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2017;9(377):eaao5774.

37. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain–gut–microbiome connections in Alzheimer’s disease. *BMC Syst Biol.* 2016;10(Suppl 3):63.
38. Zhan X, Stamova B, Jin LW, Wu Y, Zheng H, Ander BP, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2016;87(22):2324-32.
39. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *Sci Rep.* 2017;7:1351.
40. Chen C, Ahn EH, Kang SS, Liu X, Alam A, Ye K. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling pathway in Alzheimer’s disease mouse model. *Sci Adv.* 2020;6(31):eaba0466.
41. Carro E, Bartolome F, Bermejo-Pareja F, Villarejo-Galende A, Molina JA, Ortiz P, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;8:131-8.
42. Sabbagh MN, Shi J, Lee M, Arnold L, Al-Hasan Y, Roher AE, et al. Salivary tau species are potential biomarkers for Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(1):1085-93.
43. Bermejo-Pareja F, Antequera D, Vargas T, Molina JA, Carro E. Saliva levels of Abeta1-42 as potential biomarker of Alzheimer’s disease: a pilot study. *BMC Neurol.* 2010;10:108.
44. Gleerup HS, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Biomarkers for Alzheimer’s disease in saliva: a systematic review. *Dis Markers.* 2019;2019:4761054.
45. Tsuruoka M, Tsuruoka T, Suzuki T, Nagao K, Ohkawa H, Ito S, et al. Urinary formic acid is a potential marker of Alzheimer’s disease. *Clin Chim Acta.* 2021;514:32-8.
46. Gao Y, Tan L, Yu JT, Tan L. Biomarkers for Alzheimer’s disease: urine and beyond. *J Mol Neurosci.* 2018;64(4):572-9.
47. Xiang Y, Bu XL, Liu YH, Zhu C, Shen LL, Jiao SS, et al. Physiological amyloid-beta clearance in the periphery and its therapeutic potential for Alzheimer’s disease. *Acta Neuropathol.* 2015;130(4):487-99.
48. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):673-84.
49. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Predicting future rates of tau accumulation and neurodegeneration based on β -amyloid and baseline tau burden. *Brain.* 2020;143(11):3136-50.

50. Escott-Price V, Sims R, Bannister C, Harold D, Vronskaya M, Majounie E, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(12):3673-84.
51. Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, Ping L, Zhou M, Yin L, et al. Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation. *Nat Med*. 2020;26(5):769-80.
52. Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, Trivedi H, Harnish R, Jenkins NW, et al. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using 18F-FDG PET of the brain. *Radiology*. 2019;290(2):456-64.
53. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*. 2019;51(3):414-30.
54. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.
55. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
56. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma p-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-81.
57. Leuzy A, Pascoal TA, Strandberg O, Savitcheva I, Svedberg MM, Karikari TK, et al. 18F-RO948 tau PET in the Alzheimer's disease spectrum: pathophysiological staging and diagnostic utility. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(9):2045-56.
58. Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar ME, Zhong K, Fonseca J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9(1):e12385.