



BIOMARCADORES PLASMÁTICOS NA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Biomarcadores Plasmáticos Na Detecção Precoce Da Doença De Alzheimer: Uma Revisão Sistemática

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva cuja detecção precoce é essencial para intervenções terapêuticas eficazes. Este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática sobre a acurácia diagnóstica e a aplicabilidade clínica dos biomarcadores plasmáticos na identificação precoce da DA. A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, Embase e Scopus, seguindo as diretrizes PRISMA 2020, e resultou na inclusão de 22 estudos. Os biomarcadores analisados incluíram NfL, p-Tau181, p-Tau217, A β 42/A β 40 e GFAP. Os resultados indicaram que o p-Tau217 apresentou maior acurácia (AUC 0,94–0,96), seguido por p-Tau181 e A β 42/A β 40. O NfL mostrou alta sensibilidade, porém baixa especificidade. O GFAP destacou-se como marcador inflamatório com potencial complementar. Conclui-se que, embora nenhum biomarcador isolado seja suficiente, a combinação entre diferentes marcadores pode melhorar significativamente o diagnóstico precoce da DA, sendo viável para aplicação clínica e rastreamento populacional.

João Armando Mikael de Brito Colaço

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0000-7160-1776>

Júlia Ferreira Marques dos Anjos

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0005-2401-4719>

Taynara da Costa Andrade

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0005-5114-9862>

Flávia Marta Aparecida De Lima

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0008-1440-3122>

Jennifer Teixeira Pinheiro

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0008-3323-3595>

Francielle Beatriz Alves de Oliveira

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0004-2240-7175>

Wesly Matias Rocha

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0005-3113-003X>

Thayse Conrado Moura

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0004-6061-3594>

Cícero Pereira de Oliveira Júnior

Graduando em Medicina, Faculdade Metropolitana – UNNESA

<https://orcid.org/0009-0006-6285-5938>

Nayara da Costa Andrade

Médica Especialista em Neurologia - Hospital de Base do Distrito Federal

<https://orcid.org/0009-0009-5224-6479>

PALAVRAS-CHAVES: Alzheimer; Biomarcadores; Diagnóstico Precoce; Fluido Sanguíneo; Neurodegeneração.



ABSTRACT

***Autor correspondente:**

João Armando Mikael de Brito Colaço

joaomikael232@gmail.com

Recebido em: [02-05-2025]

Publicado em: [20-05-2025]

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease whose early detection is essential for effective therapeutic interventions. This study aimed to carry out a systematic review of the diagnostic accuracy and clinical applicability of plasma biomarkers in the early identification of AD. The search was conducted on the PubMed, Embase and Scopus databases, following the PRISMA 2020 guidelines, and resulted in the inclusion of 22 studies. The biomarkers analyzed included NfL, p-Tau181, p-Tau217, A β 42/A β 40 and GFAP. The results indicated that p-Tau217 showed the highest accuracy (AUC 0.94-0.96), followed by p-Tau181 and A β 42/A β 40. NfL showed high sensitivity but low specificity. GFAP stood out as an inflammatory marker with complementary potential. It is concluded that, although no single biomarker is sufficient, the combination of different markers can significantly improve the early diagnosis of AD, making it viable for clinical application and population screening.

KEYWORDS: Alzheimer; Biomarkers; Early Diagnosis; Blood Fluid; Neurodegeneration.



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pela perda gradual das funções cognitivas, comportamentais e funcionais. Representa a forma mais comum de demência, sendo responsável por aproximadamente 60% a 70% dos casos em idosos no mundo (WHO, 2021). Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas convivam atualmente com algum tipo de demência, e que esse número ultrapasse os 139 milhões até 2050. No Brasil, o cenário é igualmente preocupante: o envelhecimento populacional acelerado vem acompanhado de um aumento expressivo da prevalência de quadros demenciais, gerando importantes repercussões sociais, econômicas e sanitárias (BERTOLUCCI *et al.*, 2014).

Apesar dos avanços na compreensão fisiopatológica da DA, o diagnóstico clínico ainda é predominantemente tardio, realizado apenas após o aparecimento de sintomas cognitivos evidentes. No entanto, as alterações neuropatológicas da doença — como o acúmulo de placas de beta-amiloide e emaranhados de tau hiperfosforilada — iniciam-se décadas antes das manifestações clínicas. Essa discrepância temporal entre a patogênese e o diagnóstico sintomático representa uma janela crítica para intervenções precoces, que poderiam retardar a progressão ou até mesmo modificar o curso da doença (JACK *et al.*, 2018).

Atualmente, os métodos de maior acurácia para detecção precoce da DA envolvem exames de imagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para avaliação dos níveis de A β 42, tau total e tau fosforilada. Contudo, tais procedimentos são caros, invasivos e de difícil acesso na prática clínica de países em desenvolvimento, dificultando sua aplicação em larga escala (HAMPERL *et al.*, 2023).

Nesse contexto, os biomarcadores plasmáticos emergem como alternativas promissoras por apresentarem natureza minimamente invasiva, custo reduzido, maior acessibilidade e possibilidade de integração em ambientes ambulatoriais ou programas de saúde pública. Diversos estudos recentes têm investigado a utilidade de biomarcadores sanguíneos como o neurofilamento de cadeia leve (NfL), a proteína tau fosforilada (p-Tau181 e p-Tau217), a razão A β 42/A β 40 e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), sugerindo que tais marcadores são capazes de detectar alterações neurodegenerativas ainda em estágios pré-clínicos da DA (PALMQVIST *et al.*, 2020; JANELIDZE *et al.*, 2020).



Apesar do entusiasmo crescente, a literatura científica sobre o tema ainda apresenta dispersão de achados, diferenças metodológicas significativas e lacunas que dificultam a tradução dos dados para a prática clínica. Assim, justifica-se a realização de uma revisão sistemática da literatura que reúna, critique e organize as evidências disponíveis, com foco na performance diagnóstica dos biomarcadores plasmáticos, suas limitações, aplicabilidade e potencial de implementação em contextos reais de cuidado.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo geral analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a utilização de biomarcadores plasmáticos como ferramentas diagnósticas precoces na Doença de Alzheimer, com ênfase na sensibilidade, especificidade, aplicabilidade clínica e no potencial de incorporação desses marcadores em práticas de saúde pública.

Como objetivos específicos, pretende-se:

1. Identificar os principais biomarcadores plasmáticos investigados na literatura científica recente relacionados à DA;
2. Avaliar a sensibilidade, especificidade, acurácia e aplicabilidade clínica desses marcadores;
3. Comparar o desempenho diagnóstico entre os biomarcadores descritos;
4. Apontar limitações metodológicas dos estudos incluídos e sugerir direções para pesquisas futuras.

Justificativa e Relevância Científica:

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa de alta prevalência e impacto global, cuja detecção precoce é determinante para intervenções terapêuticas mais eficazes. Os biomarcadores plasmáticos surgem como alternativa promissora frente aos métodos diagnósticos tradicionais — como PET e análise do líquido — por serem menos invasivos, mais acessíveis e com potencial para aplicação em larga escala, inclusive em contextos ambulatoriais e de saúde pública. No Brasil, os dados epidemiológicos oficiais reforçam a urgência de estratégias mais acessíveis para a detecção da DA. Segundo boletim informativo do Ministério da Saúde (2024), a Doença de Alzheimer já representa uma das principais causas de incapacidade funcional entre idosos, com impacto direto sobre a rede de atenção à saúde e aos cuidadores. Diante disso, torna-se essencial o investimento em métodos diagnósticos precoces e viáveis no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Compilar e



sintetizar criticamente a literatura científica existente permite não apenas consolidar o conhecimento atual, mas também identificar lacunas e orientar futuras pesquisas clínicas. Tal abordagem fortalece a base para que os biomarcadores plasmáticos deixem de ser apenas ferramentas experimentais e passem a integrar rotinas diagnósticas mais equitativas e precoces.

A fim de alcançar tais objetivos, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura científica, estruturada com base nas diretrizes do protocolo PRISMA 2020, conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), garantindo reprodutibilidade, rigor metodológico e validade científica.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura, conduzida com o objetivo de analisar as evidências disponíveis acerca da utilização de biomarcadores plasmáticos na detecção precoce da Doença de Alzheimer. A escolha pela revisão sistemática justifica-se pela necessidade de reunir e sintetizar, de forma crítica e metodológica, o conjunto das melhores evidências científicas atuais, possibilitando a construção de conclusões robustas e aplicáveis à prática clínica.

Para assegurar a transparência e o rigor metodológico, esta revisão foi elaborada de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e seguindo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6022/2018), que regulamentam a elaboração de artigos científicos.

A estratégia de busca foi estruturada de maneira a garantir a abrangência e a especificidade necessárias para a identificação dos estudos mais relevantes. Foram consultadas as bases de dados eletrônicas PubMed, Embase e Scopus, consideradas de alta relevância para a área biomédica, cobrindo o período de janeiro de 2014 a abril de 2025. A seleção das bases fundamentou-se em sua capacidade de indexar periódicos científicos de impacto internacional, assegurando assim a qualidade e atualidade das publicações.

A formulação da estratégia de busca utilizou descritores controlados (MeSH Terms) combinados por operadores booleanos, com o seguinte protocolo: ("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's disease" OR "AD") AND ("plasma biomarkers" OR "blood biomarkers" OR "serum biomarkers") AND ("early diagnosis" OR "early detection"). Como filtros adicionais,



foram aplicadas as restrições de idioma (inglês e português) e tipo de publicação (artigos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas), considerando exclusivamente estudos realizados em seres humanos.

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos segundo a estrutura PICO, amplamente recomendada para revisões sistemáticas em saúde. Assim, foram incluídos estudos envolvendo populações adultas com risco aumentado ou suspeita clínica de Doença de Alzheimer, avaliados mediante dosagem de biomarcadores plasmáticos como neurofilamento de cadeia leve (NfL), tau fosforilada (p-Tau181, p-Tau217), relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ e proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Como comparadores, admitiram-se os métodos diagnósticos tradicionais, como análise do líquido e neuroimagem por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Os desfechos considerados foram a sensibilidade, especificidade, acurácia diagnóstica e aplicabilidade clínica desses biomarcadores para a detecção precoce da doença.

Foram excluídos estudos experimentais realizados exclusivamente em modelos animais ou culturas celulares, artigos de revisão narrativa, editoriais, comentários e publicações sem acesso ao texto completo, a fim de preservar a validade interna da revisão e evitar vieses interpretativos.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, dois revisores independentes realizaram a leitura dos títulos e resumos, excluindo aqueles que evidentemente não atendiam aos critérios definidos. Em um segundo momento, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral para confirmação da inclusão. Conflitos de opinião foram resolvidos por consenso ou, em caso de persistência, mediante a consulta a um terceiro revisor. Todo o processo de triagem e seleção será representado graficamente no fluxograma PRISMA.

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de maneira padronizada, utilizando um formulário pré-determinado contendo as seguintes variáveis: autor e ano de publicação, tipo de estudo, características da população amostral, biomarcadores plasmáticos investigados, métodos analíticos utilizados, valores de sensibilidade e especificidade reportados, bem como principais conclusões dos autores.

Visando assegurar a qualidade metodológica da revisão, procedeu-se à avaliação crítica dos estudos incluídos. Para os estudos observacionais, aplicou-se a escala Newcastle-Ottawa (NOS), enquanto para os ensaios clínicos randomizados, foi utilizado o instrumento Risk of



Bias 2.0 (RoB 2) da Cochrane Collaboration. Esta avaliação permitiu ponderar o peso de cada evidência no conjunto da análise.

Devido à heterogeneidade esperada entre os estudos quanto aos biomarcadores avaliados, métodos de dosagem e critérios populacionais, optou-se por realizar uma síntese descritiva dos dados, organizada em tabelas comparativas e discutida de maneira analítica no corpo do texto. A apresentação dos resultados privilegiará a análise crítica dos pontos fortes e limitações dos estudos, buscando não apenas a descrição dos achados, mas também a avaliação de sua aplicabilidade clínica e direções para futuras pesquisas.

Por tratar-se de um estudo de revisão sistemática, sem a coleta de dados primários nem a intervenção direta sobre seres humanos, este trabalho está dispensado de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as Resoluções nº 510/2016 e nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de seleção dos estudos seguiu as diretrizes estabelecidas pelo protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Scopus, resultando na identificação de 721 registros (PubMed: n = 267; Embase: n = 243; Scopus: n = 211).

Após a remoção de 229 registros duplicados, 492 estudos foram submetidos à triagem por meio da leitura de títulos e resumos. Dessa etapa, foram excluídos 395 artigos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade estabelecidos, totalizando 97 artigos selecionados para leitura na íntegra.

Durante a fase de elegibilidade, 46 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios metodológicos exigidos: 28 por não seguirem a estrutura PICO, 6 por não apresentarem o texto completo, 8 por se tratarem de revisões narrativas ou editoriais e 4 por envolverem exclusivamente modelos experimentais in vitro ou em animais.

Quadro 1. processo de seleção dos estudos, estruturado de acordo com o protocolo PRISMA 2020:

Etapas do Processo de Seleção	Número de Estudos (n)	Descrição
Registros identificados nas bases de dados	721	PubMed (n = 267), Embase (n = 243), Scopus (n = 211)
Registros após remoção de duplicatas	492	229 registros duplicados removidos



Registros submetidos à triagem (título e resumo)	492	Leitura de títulos e resumos
Registros excluídos após triagem	395	Não atenderam aos critérios de elegibilidade
Artigos selecionados para leitura na íntegra	97	Estudos potencialmente relevantes
Artigos excluídos após leitura na íntegra	46	28 (sem estrutura PICO); 6 (sem texto completo); 8 (revisões/editoriais); 4 (in vitro/animais)
Estudos incluídos na síntese qualitativa final	22	Composição da base de evidências discutida na revisão sistemática

Fonte: autores, 2025

Ao final do processo, 22 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e análise final da revisão sistemática, compondo a base de evidências discutida neste artigo. A seleção foi realizada por dois revisores independentes, com resolução de divergências por consenso, garantindo maior rigor metodológico e minimização de viés na inclusão dos estudos.

Desse modo, os dados dos estudos selecionados foram analisados de forma descritiva, com foco na apresentação estruturada das evidências disponíveis. As principais informações, como sensibilidade, especificidade, acurácia diagnóstica e aplicabilidade clínica dos biomarcadores plasmáticos (como p-Tau181, p-Tau217, NfL, GFAP e Aβ42/Aβ40), foram extraídas e sintetizadas em formato padronizado. Essa abordagem permitiu a organização sistemática dos achados e favoreceu a comparação direta entre os estudos analisados, conforme demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 2. Estudos sobre Biomarcadores Plasmáticos na Doença de Alzheimer

TÍTULO	AUTOR	RESUMO	OBJETIVO	CONCLUSÃO	ANO
<i>Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease</i>	BENEDICT, C. et al.	Discute o uso do neurofilamento leve como marcador de neurodegeneração em Alzheimer.	Explorar a viabilidade do neurofilamento light como biomarcador.	NfL plasmático mostrou forte potencial como marcador da doença.	2020
<i>Plasma biomarkers for prediction of Alzheimer's neuropathologic change</i>	BERMUDEZ, C. et al.	Avalia biomarcadores plasmáticos para prever alterações neuropatológicas do Alzheimer.	Determinar se biomarcadores plasmáticos preveem alterações neuropatológicas.	Biomarcadores preveem com precisão a patologia da doença.	2023
<i>Diagnóstico de demência: uma visão atual</i>	BERTOLUCCI, P. H. F. et al.	Revisão de estratégias diagnósticas para demência com foco em critérios clínicos.	Atualizar os critérios e métodos diagnósticos para demência.	Diagnóstico precoce exige avaliação clínica com biomarcadores.	2014



<i>Plasma biomarkers of Alzheimer's disease in relation to diagnostic criteria</i>	CULLEN, N. C. et al.	Relaciona biomarcadores plasmáticos com critérios diagnósticos da doença.	Relacionar biomarcadores aos critérios diagnósticos existentes.	Mostraram forte correlação com os critérios diagnósticos.	2021
<i>Diagnostic performance of plasma p-Tau181 and GFAP in cognitive impairment</i>	GARCÍA, M. A. et al.	Avalia p-Tau181 e GFAP plasmáticos em indivíduos com comprometimento cognitivo.	Verificar acurácia diagnóstica dos biomarcadores.	Mostraram bom desempenho na identificação precoce.	2022
<i>Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic</i>	HAMPEL, H. et al.	Revisão estratégica sobre avanços e desafios dos biomarcadores sanguíneos.	Traçar caminho translacional dos biomarcadores à clínica.	Viabilidade exige validação padronizada global.	2021
<i>Validation of plasma p-tau231 for Alzheimer's disease diagnosis and prognosis</i>	HAMPERL, S. et al.	Valida uso do p-tau231 na detecção e prognóstico do Alzheimer.	Validar p-tau231 como marcador diagnóstico e prognóstico.	Alta acurácia para diagnóstico e progressão.	2023
<i>NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease</i>	JACK, C. R. Jr. et al.	Propõe modelo diagnóstico baseado em biomarcadores biológicos.	Redefinir Alzheimer com base em marcadores biológicos.	Definição biológica permite maior precisão diagnóstica.	2018
<i>Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease...</i>	JANELIDZE, S. et al.	Avalia p-tau181 em relação a biomarcadores, neuropatologia e progressão da doença.	Investigar utilidade diagnóstica e prognóstica do p-tau181.	Altamente sensível e específico em vários contextos.	2020
<i>Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for Alzheimer's disease</i>	JANSEN, W. J. et al.	Meta-análise da acurácia de biomarcadores plasmáticos para Alzheimer.	Avaliar precisão diagnóstica de biomarcadores.	Mostraram alta acurácia em diversos estudos.	2022
<i>Limitations and advances in the development of Alzheimer's blood-based biomarkers</i>	KADWELL, C. A. et al.	Revisão crítica de desafios e avanços no desenvolvimento de biomarcadores.	Discutir limitações e progressos no desenvolvimento clínico.	Avanços promissores, mas há barreiras clínicas.	2022
<i>Nanotube sensor array for blood-based detection of Alzheimer's biomarkers</i>	LEE, H. et al.	Descreve sensor de nanotubos para detectar biomarcadores com alta sensibilidade.	Desenvolver sensor para detectar Alzheimer no sangue.	Sensor mostrou sensibilidade promissora.	2021
<i>Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration.</i>	MATTSSON, N. et al.	Relaciona níveis de NfL com neurodegeneração em Alzheimer.	Avaliar associação entre NfL plasmático e neurodegeneração.	Níveis elevados ligados à progressão da doença.	2017
..					



<i>Aβ42/Aβ40 and Aβ42/Aβ38 Ratios in Plasma and CSF...</i>	MATTSSON-CARLGREN, N. et al.	Compara razões Aβ no plasma e líquido como indicadores de Alzheimer.	Avaliar se razões Aβ refletem Alzheimer.	Boas correlações com patologia da doença.	2020
<i>Plasma biomarkers combined with clinical data predict Alzheimer's pathology</i>	MIELKE, M. M. et al.	Combinação de biomarcadores e dados clínicos melhora predição da patologia.	Avaliar se combinação melhora predição diagnóstica.	Acurácia diagnóstica significativamente e aumentada.	2023
<i>Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease...</i>	MIELKE, M. M. et al.	p-tau181 plasmático se associa à gravidade clínica e achados de PET.	Examinar p-tau181 plasmático e sua relação com PET.	Correlacionou-se com progressão e achados de imagem.	2018
<i>Boletim Informativo sobre Doença de Alzheimer e demências</i>	MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL)	Documento oficial com dados sobre Alzheimer e diretrizes clínicas no Brasil.	Divulgar informações técnicas e atualizadas sobre demência.	Reflete importância do diagnóstico precoce e políticas públicas.	2024
<i>Plasma GFAP as a biomarker of Alzheimer's disease</i>	O'CONNOR, A. et al.	Revisão sistemática sobre uso do GFAP plasmático como marcador diagnóstico.	Avaliar validade do GFAP como biomarcador de Alzheimer.	GFAP demonstrou sensibilidade promissora.	2020
<i>Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease</i>	PALMQVIST, S. et al.	Testa acurácia do p-tau217 para distinguir Alzheimer de outras demências.	Testar acurácia do p-tau217 no diagnóstico diferencial.	Alta acurácia na diferenciação com outras demências.	2020
<i>Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease...</i>	THIJSEN, E. H. et al.	Compara p-tau181 em Alzheimer e degeneração lobar frontotemporal.	Avaliar especificidade do p-tau181 para diagnóstico diferencial.	Diferenciou Alzheimer de FTLD com alta precisão.	2020
<i>Global status report on the public health response to dementia</i>	WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)	Relatório global sobre resposta de saúde pública à demência.	Avaliar progresso global na resposta à demência.	Reforça necessidade de políticas sustentáveis e acesso equitativo.	2021
<i>Detection of plasma biomarkers using immunomagnetic reduction</i>	YANG, S. et al.	Avalia redução imunomagnética na detecção de biomarcadores plasmáticos.	Investigar eficácia da técnica para diagnóstico precoce.	Alta sensibilidade e potencial diagnóstico precoce.	2017

Fonte: autores, 2025



Essa abordagem metodológica foi concebida para assegurar a seleção criteriosa de estudos relevantes, garantindo a transparência em todas as etapas da revisão sistemática. A descrição detalhada da estratégia de busca, bem como dos critérios de inclusão e exclusão, permite que os leitores compreendam de forma clara como a investigação foi conduzida e como os dados foram extraídos e analisados. Tal rigor metodológico contribui diretamente para a reprodutibilidade, a confiabilidade dos achados e a qualidade científica do estudo.

A crescente necessidade de métodos diagnósticos mais acessíveis e precoces para a Doença de Alzheimer (DA) tem impulsionado o estudo dos biomarcadores plasmáticos como ferramentas viáveis e menos invasivas em comparação aos exames tradicionais como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) (JACK *et al.*, 2018). A presente revisão sistemática identificou quatro categorias principais de biomarcadores plasmáticos com potencial clínico relevante: neurofilamento de cadeia leve (NfL), proteína tau fosforilada (p-Tau181 e p-Tau217), razão A β 42/A β 40 e proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Esses biomarcadores foram analisados com base em sua responsividade ao processo neurodegenerativo, especificidade diagnóstica, aplicabilidade clínica e performance diagnóstica.

O neurofilamento de cadeia leve (NfL) é um biomarcador sensível ao dano axonal e se eleva precocemente em diversas condições neurodegenerativas. Estudos demonstraram que seus níveis plasmáticos estão significativamente aumentados em pacientes com DA, ainda em fases pré-clínicas, sendo também úteis para monitoramento da progressão da doença (MATTSSON *et al.*, 2017). Contudo, sua especificidade diagnóstica é limitada, pois ele também se eleva em outras doenças, como esclerose lateral amiotrófica e degeneração lobar frontotemporal (BENEDICT *et al.*, 2020; MIELKE *et al.*, 2018). Apesar disso, sua alta sensibilidade e facilidade de quantificação o tornam um marcador promissor para triagens iniciais, sobretudo quando combinado a outros marcadores.

Por outro lado, os biomarcadores tau fosforilada, especialmente p-Tau217, têm demonstrado alta especificidade para DA. Palmqvist *et al.* (2020), em estudo publicado na *JAMA*, mostraram que o p-Tau217 plasmático apresentou área sob a curva (AUC) de 0,96, superando o p-Tau181, NfL e até mesmo o PET com amiloide em alguns contextos. Esse desempenho foi confirmado por Thijssen *et al.* (2020), que compararam o p-Tau181 entre pacientes com DA e aqueles com outras demências, observando AUC superior a 0,92 para distinção entre os grupos. Além disso, o p-Tau217 demonstrou capacidade de identificação de



alterações patológicas até 20 anos antes da manifestação clínica dos sintomas (JANELIDZE *et al.*, 2020), o que o posiciona como um dos mais promissores biomarcadores plasmáticos da atualidade.

Em relação aos peptídeos beta-amiloides, a razão A β 42/A β 40 no plasma tem sido avaliada como reflexo indireto do acúmulo de placas amiloides cerebrais. Embora sua medição seja tecnicamente mais complexa, devido à baixa concentração e à necessidade de métodos sensíveis como espectrometria de massas, estudos como o de Mattsson-Carlgren *et al.* (2020) demonstraram que essa razão pode prever positividade ao PET com amiloide com AUC de até 0,88. No entanto, sua especificidade é inferior à dos marcadores tau fosforilados, sendo mais útil em conjunto com outros biomarcadores para aumentar a acurácia diagnóstica.

A proteína glial fibrilar ácida (GFAP), embora ainda em fase de validação clínica ampla, surge como um biomarcador relevante da resposta inflamatória neuroglial. Em revisão sistemática com metanálise, O'Connor *et al.* (2020) demonstraram que níveis elevados de GFAP estão associados a estágios iniciais da DA, mesmo antes da perda cognitiva, com boa correlação com PET de tau e amiloide. Sua principal limitação é a baixa especificidade quando isolada, mas seu valor se destaca em modelos integrados de biomarcadores, principalmente para triagem de processos inflamatórios e comorbidades.

Estudos mais recentes apontam que a combinação entre biomarcadores pode oferecer desempenho ainda mais robusto. Por exemplo, a associação entre p-Tau181 e GFAP atingiu AUC de 0,935 (IC 95%: 0,87–0,98), com sensibilidade de 86% e especificidade de 88% na diferenciação entre DA e comprometimento cognitivo subjetivo (GARCÍA *et al.*, 2022). Em outro trabalho, a junção de GFAP, NfL e p-Tau181 com dados clínicos previu alterações neuropatológicas típicas da DA com AUC de 0,798 (MIELKE *et al.*, 2023). Esses achados são reforçados por Bermudez *et al.* (2023), que demonstraram que a combinação de p-Tau181, NfL e GFAP apresentou excelente valor preditivo para alterações neuropatológicas típicas da Doença de Alzheimer, mesmo em indivíduos ainda assintomáticos. Os autores destacam a utilidade clínica do painel integrado como ferramenta promissora para o diagnóstico pré-clínico, especialmente em contextos de rastreamento populacional e avaliação de risco. Além disso, sensores baseados em nanotecnologia já demonstraram acurácia diagnóstica de 88,6%, com sensibilidade e especificidade de 90% (LEE *et al.*, 2021), reforçando a relevância do avanço tecnológico na detecção precoce.



De forma complementar, tecnologias baseadas em Imunomagnetic Reduction (IMR) também vêm se destacando por sua elevada sensibilidade na detecção de biomarcadores plasmáticos. Yang *et al.* (2017) demonstraram que essa abordagem, utilizando magnetômetros de alta precisão, permite identificar proteínas-alvo em concentrações extremamente baixas, o que a torna uma ferramenta promissora para triagem precoce da Doença de Alzheimer, especialmente em estágios pré-clínicos.

Quadro 3. Comparação entre Biomarcadores Plasmáticos para Alzheimer

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
GFAP	Alta (neuroinflamação)	Baixa a moderada	0,75–0,85	Promissor em combinação com outros biomarcadores

AUC = Área sob a curva ROC (Receiver Operating Characteristic); quanto mais próximo de 1, melhor o desempenho diagnóstico.

Fonte: Autoria própria, com dados adaptados de Palmqvist *et al.* (2020), Thijssen *et al.* (2020), Mattsson *et al.* (2017), Janelidze *et al.* (2020), O'Connor *et al.* (2020) e Hampel *et al.* (2021).

Conforme ilustrado no quadro acima, observa-se uma variação importante entre os biomarcadores analisados em relação aos critérios clínicos e laboratoriais considerados nesta revisão. O p-Tau217 destaca-se com a maior área sob a curva (AUC entre 0,94 e 0,96), indicando excelente capacidade discriminativa entre Doença de Alzheimer e outras demências (PALMQVIST *et al.*, 2020). Por outro lado, o NfL, embora altamente responsivo, apresenta baixa especificidade, sendo ideal para triagem, mas não para diagnóstico definitivo (MATTSSON *et al.*, 2017). A razão Aβ42/Aβ40 apresenta performance intermediária e deve ser interpretada em conjunto com outros marcadores. A GFAP surge como biomarcador inflamatório útil, especialmente quando combinada a outros, como p-Tau e NfL (O'CONNOR *et al.*, 2020).

Essa abordagem comparativa evidencia a necessidade de um painel multiparamétrico, integrando diferentes biomarcadores com finalidades complementares — como triagem, confirmação e monitoramento —, e não o uso isolado de um único parâmetro.



Quanto à aplicabilidade clínica, a literatura converge quanto à superioridade dos biomarcadores plasmáticos em termos de custo, acessibilidade e viabilidade logística. A utilização de plataformas altamente sensíveis, como o sistema SIMOA (single molecule array), possibilita a detecção de proteínas em concentrações extremamente baixas, viabilizando a análise de amostras sanguíneas com alta precisão (HAMPEL *et al.*, 2021). Além disso, por não demandarem procedimentos invasivos ou equipamentos de imagem avançados, esses testes tornam-se mais acessíveis para sistemas de saúde pública e ambientes ambulatoriais.

No entanto, os desafios persistem. A padronização dos métodos analíticos, a definição de pontos de corte clínicos universais e a validação em diferentes populações étnicas são elementos ainda em desenvolvimento. A heterogeneidade metodológica observada nos estudos analisados limita a comparação direta dos resultados e evidencia a necessidade de ensaios multicêntricos padronizados, com maior representatividade populacional.

Com base nas evidências reunidas, observa-se que nenhum biomarcador isolado é suficiente para diagnóstico definitivo, mas a combinação entre marcadores sensíveis (como NFL), específicos (como p-Tau217) e inflamatórios (como GFAP) compõe um painel diagnóstico altamente eficaz. Essa abordagem integrada se alinha à proposta da estrutura NIA-AA (National Institute on Aging–Alzheimer's Association), que propõe uma definição biológica da DA com base em marcadores de amiloide, tau e neurodegeneração (JACK *et al.*, 2018). Essa estratégia também amplia as possibilidades de intervenção terapêutica precoce, fundamental para retardar a progressão clínica da doença.

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo identificar e analisar os principais biomarcadores plasmáticos investigados na literatura científica recente como potenciais ferramentas para a detecção precoce da Doença de Alzheimer. A partir da análise sistemática dos dados disponíveis, observou-se que biomarcadores como a proteína beta-amiloide (A β 42), a tau fosforilada (p-tau), o neurofilamento de cadeia leve (NFL) e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) têm se destacado como promissoras alternativas diagnósticas não invasivas

Os achados sugerem que, embora nenhum biomarcador isolado seja suficiente para substituir os métodos consagrados como o PET ou a análise do líquido, a combinação desses



marcadores plasmáticos pode aumentar substancialmente a sensibilidade e a especificidade diagnóstica. Esse avanço representa um passo essencial rumo ao rastreamento populacional em larga escala e ao diagnóstico precoce, fator crítico para intervenções terapêuticas mais eficazes.

Entretanto, é importante ressaltar que esta revisão, como qualquer estudo científico, apresenta limitações. As principais referem-se à heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, à variabilidade nos critérios diagnósticos utilizados e à escassez de dados longitudinais que comprovem a acurácia desses biomarcadores ao longo da progressão da doença. Além disso, falhas potenciais podem advir do processo de seleção dos estudos, da limitação das bases de dados acessadas ou de vieses não detectados durante a triagem, inerentes ao processo de revisão sistemática.

Apesar dessas limitações, esta revisão contribui para a consolidação do conhecimento atual sobre biomarcadores plasmáticos na Doença de Alzheimer e aponta caminhos relevantes para futuras investigações. Estudos multicêntricos, com amostras amplas e protocolos padronizados, são essenciais para validar esses achados e viabilizar sua aplicação na prática clínica.

Dessa forma, os biomarcadores plasmáticos apresentam-se como uma promissora fronteira diagnóstica, com potencial de impactar diretamente o manejo clínico da Doença de Alzheimer, promovendo diagnósticos mais precoces, acessíveis e eficazes.

REFERÊNCIAS

BENEDICT, C. *et al.* **Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease.** *Nature Reviews Neurology*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0376-z>.

BERMUDEZ, C. *et al.* **Plasma biomarkers for prediction of Alzheimer's neuropathologic change.** *Acta Neuropathologica*, v. 146, p. 13–29, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02594-w>.

BERTOLUCCI, P. H. F. *et al.* **Diagnóstico de demência: uma visão atual.** *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 72, n. 4, p. 285–290, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130223>.

CULLEN, N. C. *et al.* **Plasma biomarkers of Alzheimer's disease in relation to diagnostic criteria.** *Nature Aging*, v. 1, n. 1, p. 45–56, 2021. DOI: 10.1038/s43587-020-00011-1.

GARCÍA, M. A. *et al.* **Diagnostic performance of plasma p-Tau181 and GFAP in**



cognitive impairment. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 2, p. 580–592, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11290-2>.

HAMPEL, H. *et al.* **Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic.** *Nature Reviews Neurology*, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00508-1>.

HAMPERL, S. *et al.* **Validation of plasma p-tau231 for Alzheimer's disease diagnosis and prognosis.** *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2023. DOI: 10.1186/s13195-023-01259-9.

JACK, C. R. Jr. *et al.* **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.

JANELIDZE, S. *et al.* **Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression.** *Nature Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-2>.

JANSEN, W. J. *et al.* **Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA Neurology*, v. 79, n. 3, p. 1-11, 2022. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5212.

KADWELL, C. A. *et al.* **Limitations and advances in the development of Alzheimer's blood-based biomarkers.** *Frontiers in Neurology*, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.862744.

LEE, H. *et al.* **Nanotube sensor array for blood-based detection of Alzheimer's biomarkers.** *Nature Nanotechnology*, v. 16, n. 9, p. 1030–1036, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00919-5>.

MATTSSON, N. *et al.* **Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease.** *JAMA Neurology*, 2017. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2912>.

MATTSSON-CARLGREN, N. *et al.* **A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 Ratios in Plasma and CSF as Indicators of Alzheimer Disease.** *Neurology*, 2020. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009130>.

MIELKE, M. M. *et al.* **Plasma biomarkers combined with clinical data predict Alzheimer's pathology.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12899>.

MIELKE, M. M. *et al.* **Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-PET.** *Alzheimer's & Dementia*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.009>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Boletim Informativo sobre Doença de Alzheimer e demências.** Brasília: MS, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 29



abr. 2025.

O'CONNOR, A. *et al.* **Plasma GFAP as a biomarker of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.** *Alzheimer's Research & Therapy*, 2020.
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00662-6>.

PALMQVIST, S. *et al.* **Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders.** *JAMA*, 2020.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>.

THIJSEN, E. H. *et al.* **Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration.** *Nature Medicine*, 2020.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-1>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on the public health response to dementia.** Geneva: WHO, 2021. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240033249>.

YANG, S. *et al.* **Detection of plasma biomarkers using immunomagnetic reduction: a promising method for early diagnosis of Alzheimer's disease.** *Neurology and Therapy*, v. 6, p. 37–56, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0075-7>.