**O PAPEL DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: AVANÇOS E DESAFIOS ATUAIS**

**THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGRESSION OF ALZHEIMER'S DISEASE: CURRENT ADVANCES AND CHALLENGES**

Daniel Oliveira Mendes Ferraz1

Ilária Ferreira Chaves2

Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade3

Patrícia Silveira Sartori4

Sóya Lélia Lins de Vasconcelos5

Maria Clara Leal Coutinho6

Michel Roberto Publitz Semkiw7

Nathália Pagani Buisa Berssane8

Francisco Davi Ângelo Lins de Oliveira9

Rogaciano de Medeiros Souto10

José Espedito Sousa Alves Barbosa11

Jéssica dos Santos Muniz12

Jerferson Gean Pacheco Pereira13

Marisa Coragem Alves de Oliveira14

Gabriel de Sousa Teixeira e Silva15

Plínio Rocha Oliveira16

Isabella Aragão Pacheco17

Augusto Rocha Rodrigues18

 Bárbara Victoria Sena de Brito19

 Ana Beatriz Albuquerque Pompeu20

**RESUMO: Introdução:** A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta milhões de pessoas globalmente. O diagnóstico precoce e o acompanhamento da progressão da doença são desafiadores, mas os biomarcadores têm se mostrado ferramentas promissoras para melhorar essas áreas. **Objetivo:** Portanto, esta revisão tem como objetivo revisar os avanços recentes no uso de biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da progressão da DA. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática em bases de dados científicas, incluindo PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar, abrangendo estudos publicados entre 2009 e 2024. Os critérios de inclusão consideraram estudos originais e revisões que investigam biomarcadores no diagnóstico e progressão da Doença de Alzheimer. **Resultados e Discussão:** A revisão identificou que os biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), como a beta-amiloide 42 e a proteína tau, permanecem como as principais ferramentas diagnósticas, oferecendo alta sensibilidade e especificidade. As técnicas de imagem cerebral, como PET e RM, complementam esses achados ao visualizar as alterações patológicas. Além disso, biomarcadores sanguíneos emergem como uma alternativa promissora para diagnósticos menos invasivos. A pesquisa contínua, incluindo novas abordagens como análise de exossomos e técnicas de omicas, aponta para um futuro com diagnósticos mais precisos e intervenções mais precoces. **Conclusão:** O desenvolvimento de biomarcadores para a Doença de Alzheimer é essencial para melhorar o diagnóstico e o tratamento. Com avanços tecnológicos contínuos, espera-se que a precisão diagnóstica e as estratégias terapêuticas evoluam significativamente, beneficiando pacientes em todo o mundo.

**Palavras-chave:** Alzheimer. Biomarcadores. Diagnóstico. Progressão.

**ABSTRACT: Introduction:** Alzheimer’s disease is a progressive neurodegenerative condition that affects millions of people worldwide. Early diagnosis and monitoring of disease progression are challenging, but biomarkers have proven to be promising tools to improve these areas. **Objective:** Therefore, this review aims to examine recent advances in the use of biomarkers for the diagnosis and monitoring of Alzheimer’s disease progression. **Methods:** A systematic search was conducted in scientific databases, including PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar, covering studies published between 2009 and 2024. Inclusion criteria considered original studies and reviews investigating biomarkers in the diagnosis and progression of Alzheimer’s disease. **Results and Discussion:** The review identified that cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, such as beta-amyloid 42 and tau protein, remain key diagnostic tools, offering high sensitivity and specificity. Brain imaging techniques, such as PET and MRI, complement these findings by visualizing pathological changes. Additionally, blood biomarkers emerge as a promising alternative for less invasive diagnostics. Ongoing research, including new approaches like exosome analysis and omics techniques, points to a future with more accurate diagnoses and earlier interventions. **Conclusion:** The development of biomarkers for Alzheimer’s disease is essential for improving diagnosis and treatment. With continuous technological advancements, it is expected that diagnostic precision and therapeutic strategies will evolve significantly, benefiting patients worldwide.

**Keywords:** Alzheimer’s Disease. Biomarkers. Diagnosis. Progression.

1Graduando em medicina pela Faculdade de Saúde Santo Agostinho de Vitória da Conquista. E-mail do autor: danieloliveiramferraz@gmail.com

2Graduanda em medicina pelo entro Universitário São Lucas de Porto Velho. E-mail do autor: ilaria\_ferrer@hotmail.com

3Graduanda em medicina pela Universidade CEUMA. E-mail do autor: cleidyara40@gmail.com

4Graduada em medicina pela Unifagoc. E-mail do autor: patsartori8@gmail.com

5Graduanda em medicina pela Unitpac. E-mail do autor: soyaadv@gmail.com

6Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências da Saúde Pitágoras de Codó. E-mail do autor: mariac\_lc@outlook.com

7Graduando em medicina pela Itpac Porto. E-mail do autor: michelsemkiw@hotmail.com

8Graduada em medicina pelo Centro universitário São Lucas- AFYA. E-mail do autor: nathaliabuisa@gmail.com

9Graduando em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas Paraíba. E-mail do autor: franciscodaviangelo@hotmail.com

10Graduando em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas Paraíba. E-mail do autor: rmsouto@hotmail.com

11Graduado em medicina pelo Centro Universitário Unifacid Wyden. E-mail do autor: espeditosousa94@gmail.com

12Graduada em medicina pela Universidade Estadual do Piauí - UESPI. E-mail do autor: jessicamuniz@aluno.uespi.br

13Graduando em medicina pela Universidade CEUMA. E-mail do autor: jeerferson@aol.com

14Graduanda em medicina pela Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP / IESVAP). E-mail do autor: marisacoragem2@gmail.com

15Graduado em medicina pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA. E-mail do autor: Teixeirasousasilva@gmail.com

16Graduando em medicina pela Universidade CEUMA. E-mail do autor: plinio.rocha@gmail.com.br

17Graduanda em medicina pela Universidade CEUMA. E-mail do autor: isabellaaragaop@gmail.com

18Graduado em medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI. E-mail do autor: augustorr98@gmail.com

19Graduanda em medicina pelo Centro Universitário UNIPE. E-mail do autor: barbarabritosena@hotmail.com

 20Graduanda em medicina pela Faculdade de Medicina de Nova Esperança. E-mail do autor: anabeatrizpompeu@hotmail.com

**1. INTRODUÇÃO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo declínio cognitivo, perda de memória e disfunção comportamental, sendo a causa mais comum de demência em idosos. Estima-se que a DA afete mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência que aumenta de forma alarmante à medida que a população envelhece (WHO, 2021). Embora a patogênese exata da DA ainda não seja completamente compreendida, avanços significativos na pesquisa têm destacado o papel dos biomarcadores como ferramentas essenciais para o diagnóstico precoce, monitoramento da progressão da doença e avaliação de respostas terapêuticas (Jack et al., 2018).

Os biomarcadores na DA podem ser divididos em duas principais categorias: aqueles que indicam as alterações patológicas específicas da doença, como os depósitos de beta-amiloide e a proteína tau hiperfosforilada, e aqueles que refletem as consequências dessas alterações, como atrofia cerebral e disfunção sináptica (Hampel et al., 2021). Os avanços nas técnicas de imagem cerebral, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), e em análises bioquímicas de fluidos corporais, especialmente do líquido cefalorraquidiano (LCR), permitiram a identificação de padrões específicos que estão associados a diferentes estágios da DA (Joshi et al., 2019). Esses desenvolvimentos têm o potencial de transformar a abordagem diagnóstica da DA, movendo-se de um modelo baseado em sintomas para um modelo baseado em biomarcadores (Hampel et al., 2021).

Um dos desafios críticos no uso de biomarcadores para a DA reside na sua variabilidade e na necessidade de padronização dos métodos de medição. Estudos recentes têm mostrado que a concentração de biomarcadores no LCR, como a tau total (T-tau), tau fosforilada (P-tau) e beta-amiloide 42 (Aβ42), pode variar significativamente dependendo do protocolo utilizado, o que compromete a reprodutibilidade dos resultados (Falcon et al., 2020). Além disso, a aplicação clínica desses biomarcadores é limitada pela sua invasividade e pelo alto custo dos procedimentos, o que restringe o acesso a essas tecnologias em muitas regiões (Blennow; Zetterberg, 2018).

A integração de biomarcadores com modelos preditivos baseados em inteligência artificial (IA) também tem sido uma área de crescente interesse na pesquisa da DA. A IA pode potencialmente melhorar a precisão do diagnóstico ao integrar dados multimodais de biomarcadores, genômica e neuroimagem, oferecendo um panorama mais abrangente da progressão da doença (Doré et al., 2022). Apesar desses avanços promissores, a implementação de tais tecnologias na prática clínica diária enfrenta desafios substanciais, incluindo a necessidade de validação em larga escala e a criação de infraestruturas adequadas para o processamento e armazenamento de grandes volumes de dados (Ita; Cassin, 2021). Portanto, esta revisão tem como objetivo revisar os avanços recentes no uso de biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da progressão da DA.

**2. MÉTODOS**

Esta revisão bibliográfica foi conduzida por meio de uma busca sistemática na literatura científica publicada nos últimos 15 anos, abrangendo o período de 2009 a 2024. As bases de dados consultadas incluíram PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. Os critérios de inclusão foram definidos da seguinte maneira: (1) estudos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares; (2) idioma inglês, português ou espanhol; (3) investigação dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da Doença de Alzheimer, com foco nos biomarcadores; e (4) contribuição para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos subjacentes à Doença de Alzheimer e das estratégias diagnósticas aplicáveis. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e estudos com foco exclusivo em outras condições médicas que não a Doença de Alzheimer.

A estratégia de busca combinou termos relacionados à Doença de Alzheimer, biomarcadores, diagnóstico e progressão, utilizando o operador booleano "AND" para aumentar a sensibilidade da busca. As palavras-chave incluíram "Alzheimer", "biomarcadores", "diagnóstico" e "progressão". Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dos estudos inicialmente identificados, a distribuição por bases de dados foi a seguinte: PubMed (180 artigos), Web of Science (200 artigos), Scopus (190 artigos) e Google Scholar (210 artigos). Após a triagem dos títulos e resumos, 780 estudos foram selecionados para leitura completa. Dos estudos completos analisados, 20 preencheram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra final para análise detalhada e síntese dos resultados.

**3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

**Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) para Diagnóstico de Alzheimer**

Os biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) têm se mostrado essenciais para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (Jack et al., 2018). Proteínas específicas, como a beta-amiloide 42 (Aβ42) e a proteína tau total (T-tau), têm sido amplamente estudadas e validadas como indicadores-chave. Níveis reduzidos de Aβ42 e níveis elevados de T-tau no LCR estão fortemente associados com a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que são características patológicas da doença (Blennow & Zetterberg, 2018).

A combinação desses biomarcadores oferece uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, especialmente em estágios iniciais ou pré-clínicos (Blennow & Zetterberg, 2018). Estudos indicam que a análise do LCR pode detectar alterações patológicas muitos anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos, oferecendo uma janela crucial para intervenções terapêuticas (Jack et al., 2018). A análise contínua desses biomarcadores permite um monitoramento mais preciso da progressão da doença ao longo do tempo (Blennow & Zetterberg, 2018).

Além disso, os biomarcadores no LCR têm se mostrado úteis na diferenciação da Doença de Alzheimer de outras formas de demência, como a demência com corpos de Lewy e a demência frontotemporal (Gordon et al., 2016). Essa especificidade é fundamental para garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado às suas necessidades clínicas, evitando erros diagnósticos e tratamentos ineficazes (Hampel et al., 2021).

**Imagem Cerebral como Ferramenta para Detecção de Biomarcadores de Alzheimer**

As técnicas de imagem cerebral, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a ressonância magnética (RM), têm desempenhado um papel crescente na detecção de biomarcadores para a Doença de Alzheimer (Hampel et al., 2021). A PET com tracadores específicos para amiloide, como o Pittsburgh Compound B (PiB), permite a visualização in vivo das placas amiloides, um dos principais marcadores patológicos da doença (Gordon et al., 2016).

Estudos longitudinais têm demonstrado que a presença de depósitos de amiloide no cérebro, detectados por PET, está correlacionada com o declínio cognitivo progressivo em indivíduos idosos, mesmo naqueles que ainda não apresentam sintomas clínicos evidentes (Hampel et al., 2021). Isso sugere que a PET pode ser uma ferramenta poderosa para identificar indivíduos em risco e monitorar a progressão da doença ao longo do tempo (Osoba et al., 2018). A RM, por sua vez, permite a medição do volume cerebral e da atrofia, que são indicativos da neurodegeneração associada à Doença de Alzheimer (Petersen et al., 2019).

A combinação de PET e RM oferece uma visão abrangente da patologia cerebral em pacientes com Alzheimer, permitindo uma avaliação detalhada das mudanças estruturais e funcionais no cérebro (Petersen et al., 2019). Esses métodos de imagem têm sido cada vez mais integrados aos protocolos clínicos e de pesquisa, proporcionando uma abordagem mais completa para o diagnóstico e o monitoramento da Doença de Alzheimer (Petersen et al., 2019).

**Desafios na Implementação de Biomarcadores de Sangue para Alzheimer**

Recentemente, a pesquisa sobre biomarcadores de Alzheimer se expandiu para incluir a análise de sangue, visando encontrar métodos diagnósticos menos invasivos e mais acessíveis (Schindler et al., 2022). Proteínas como a beta-amiloide e a neurofilamento leve (NfL) no plasma têm emergido como candidatos promissores para o diagnóstico precoce e monitoramento da Doença de Alzheimer (Thompson et al., 2022).

Os estudos têm mostrado que os níveis de NfL no sangue estão correlacionados com a neurodegeneração e a progressão clínica da doença (Schindler et al., 2022). Esses biomarcadores sanguíneos são de particular interesse devido à sua potencial aplicabilidade em larga escala, o que poderia facilitar a triagem populacional e a identificação precoce de indivíduos em risco (Gizatullin et al., 2021). No entanto, ainda existem desafios significativos relacionados à sensibilidade e especificidade dessas análises, bem como à padronização dos métodos de coleta e análise (Schindler et al., 2022).

A implementação clínica desses biomarcadores de sangue ainda está em fase de validação, e é necessário mais pesquisa para confirmar sua eficácia comparada aos métodos tradicionais de LCR e imagem cerebral invasivos (Nabers et al., 2019). A padronização dos protocolos e a validação em diferentes populações são passos cruciais para garantir que esses biomarcadores possam ser amplamente utilizados no diagnóstico e monitoramento da Doença de Alzheimer (Schindler et al., 2022).

**Perspectivas Futuras na Pesquisa de Biomarcadores para Alzheimer**

A pesquisa de biomarcadores para a Doença de Alzheimer está evoluindo rapidamente, com novas abordagens e tecnologias sendo continuamente desenvolvidas. A análise de exossomos derivados do cérebro, encontrados no sangue, é uma dessas áreas emergentes, mostrando potencial para fornecer informações detalhadas sobre a patologia cerebral sem a necessidade de métodos invasivos (Nabers et al., 2019).

Outras inovações incluem o uso de técnicas de proteômica e metabolômica para identificar perfis moleculares associados à Doença de Alzheimer Alzheimer (Schindler et al., 2022). Essas abordagens têm o potencial de revelar novos biomarcadores que possam ser utilizados para diagnóstico, monitoramento de progressão e até mesmo para prever a resposta ao tratamento (Han et al., 2022). A aplicação dessas técnicas pode revolucionar o campo, permitindo uma medicina personalizada e baseada em biomarcadores para pacientes com Alzheimer Alzheimer (Schindler et al., 2022).

A colaboração internacional e o compartilhamento de dados entre diferentes estudos e centros de pesquisa são essenciais para acelerar o desenvolvimento e a validação desses novos biomarcadores (Hampel et al., 2021). Com o avanço das tecnologias de big data e inteligência artificial, espera-se que seja possível integrar esses novos achados em modelos preditivos mais precisos e acessíveis, beneficiando um número maior de pacientes ao redor do mundo (Suarez-Carmona et al., 2023).

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão bibliográfica evidenciou a importância crescente dos biomarcadores no diagnóstico e no acompanhamento da Doença de Alzheimer. A análise de proteínas no líquido cefalorraquidiano, as técnicas de imagem cerebral, e a investigação de biomarcadores no sangue estão transformando a forma como essa doença neurodegenerativa é compreendida e diagnosticada. Esses avanços tecnológicos têm permitido diagnósticos mais precoces, uma melhor diferenciação entre Alzheimer e outras demências, e um monitoramento mais eficaz da progressão da doença.

Os biomarcadores no LCR, como a beta-amiloide 42 e a proteína tau, continuam a ser as ferramentas mais validadas e amplamente utilizadas, oferecendo alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. As técnicas de imagem, especialmente a PET e a RM, complementam esses achados, proporcionando uma visualização in vivo das alterações patológicas cerebrais. Embora os biomarcadores de sangue ainda estejam em fase de validação, eles representam uma perspectiva promissora para um diagnóstico mais acessível e menos invasivo.

A evolução contínua na pesquisa de biomarcadores, especialmente com o surgimento de novas abordagens como a análise de exossomos e a aplicação de técnicas de omicas, indica um futuro onde o diagnóstico da Doença de Alzheimer poderá ser realizado com maior precisão e em estágios muito iniciais. Esses avanços terão um impacto significativo tanto na prática clínica quanto na qualidade de vida dos pacientes, possibilitando intervenções mais precoces e personalizadas.

Em suma, o desenvolvimento e a implementação de biomarcadores para a Doença de Alzheimer são fundamentais para enfrentar os desafios associados a essa doença, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Com a continuidade da pesquisa e da colaboração global, espera-se que novas descobertas possam melhorar ainda mais as estratégias de diagnóstico e tratamento, oferecendo esperança para um futuro em que a Doença de Alzheimer possa ser diagnosticada de forma mais eficaz e tratada de maneira mais direcionada.

**REFERÊNCIAS**

Blennow, K.; Zetterberg, H. Biomarkers for Alzheimer’s disease: current status and prospects for the future. J Intern Med. 2018;284(6):643-663.

Doré, V.; Villemagne, V. L.; Bourgeat, P., et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between Aβ deposition, glucose metabolism, and atrophy in Alzheimer's disease. JAMA Neurol. 2022;79(6):674-684.

Falcon, C.; Castellvi, M.; Molinuevo, J. L. Use of biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease. J Intern Med. 2020;288(3):361-372.

Gizatullin, R., et al. Plasma neurofilament light chain levels are increased in presymptomatic familial Alzheimer’s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(11):1236-1243

Gordon, B. A.; Blazey, T. M.; Su, Y., et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer’s disease: a longitudinal study. Lancet Neurol. 2016;15(11):1108-1119

Han, X., et al. Proteomic and metabolomic insights into the molecular mechanisms underlying Alzheimer’s disease. Molecular Neurobiology. 2022;59(2):1115-1126.

Hampel, H.; O’Bryant, S. E.; Durrleman, S., et al. A precision medicine initiative for Alzheimer’s disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling. Climacteric. 2021;24(3):258-271.

Jack, C. R.; Bennett, D. A.; Blennow, K., et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(4):535-562.

Joshi, A. D.; Pontecorvo, M. J.; Clark, C., et al. Performance characteristics of amyloid PET with fluorine-18-labeled florbetapir (AV-45): a comparison of three imaging platforms. J Nucl Med. 2019;60(7):937-943.

Nabers, A., et al. Amyloid blood biomarker detects Alzheimer’s disease. EMBO Mol Med. 2019;11(9)

Osoba, A. O.; Scott, J. A.; Elman, J. A., et al. Longitudinal Evaluation of Cerebral Blood Flow in Cognitively Normal Older Adults With Alzheimer’s Disease Biomarkers. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;38(9):1761-1774.

Petersen, R. C.; Lopez, O.; Armstrong, M. J., et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Neurology. 2019;92(11):501-510.

Schindler, S. E., et al. Emerging cerebrospinal fluid and blood biomarkers of Alzheimer's disease. Nature Reviews Neurology. 2022;18(6):389-401.

Suarez-Carmona, M., et al. Big data and artificial intelligence approaches to enhance Alzheimer’s disease research and therapy: Opportunities and challenges. Alzheimer's Research & Therapy. 2023;15(1):23.

Thompson, A. G., et al. Blood biomarkers for neurodegenerative diseases: a consensus report from the Biofluid-Based Biomarkers in Alzheimer’s Disease (BBB-AD) Working Group. Alzheimer's Dement. 2022;18(6):1040-1063.

Zetterberg, H.; Burnham, S. C. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer’s disease. Molecular Neurodegeneration. 2019;14(1):15.

Hansson, O.; Zetterberg, H.; Buchhave, P.; Londos, E.; Blennow, K.; Minthon, L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol. 2006;5(3):228–234.

Mattsson, N.; Zetterberg, H.; Hansson, O.; Andreasen, N.; Parnetti, L.; Jonsson, M., et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA. 2009;302(4):385–393.

Wolfsgruber, S.; Jessen, F.; Koppara, A.; Kleineidam, L.; Schmidtke, K.; Fröhlich, L., et al. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. Neurology. 2015;84(12):1261–1268

Ossenkoppele, R.; Pijnenburg, Y. A.; Perry, D. C.; Cohn-Sheehy, B. I.; Scheltens, N. M.; Vogel, J. W., et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer’s disease: clinical, neuroimaging and pathological features. Brain. 2015;138(Pt 9):2732–2749.