

**MARCADORES BIOLÓGICOS APLICADOS ÀS SÍNDROMES DEMENCIAIS:
PERSPECTIVAS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE E DIFERENCIAL**
**BIOLOGICAL MARKERS APPLIED TO DEMENTIA SYNDROMES: PERSPECTIVES FOR
EARLY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**
**MARCADORES BIOLÓGICOS APLICADOS A LOS SÍNDROMES DEMENCIALES:
PERSPECTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y DIFERENCIAL**

João Lucas Gomes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6572-0240>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil

E-mail: joaolucasgomescarvalho@gmail.com

Ellen Gomes Escórcio

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5367-7699>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil

E-mail: Ellengomes29@gmail.com

João Eduardo Baquil Cardozo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8811-7567>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil

E-mail: joaoeduardobaquil0@icloud.com

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil

E-mail: luankelves11@gmail.com

Resumo

As síndromes demenciais representam um conjunto de condições neurodegenerativas progressivas, cuja detecção precoce é essencial para um manejo clínico eficaz e personalizado. No entanto, os métodos diagnósticos convencionais apresentam limitações quanto à sensibilidade e especificidade nos estágios iniciais dessas patologias. Nesse contexto, os marcadores biológicos emergem como ferramentas promissoras, capazes de fornecer subsídios objetivos para a identificação precoce e o diagnóstico diferencial entre os diversos subtipos de demência. Objetivo: Investigar, de forma aprofundada, a relevância e a aplicabilidade dos biomarcadores na identificação precoce e no diagnóstico diferencial das principais síndromes demenciais, abordando também seus mecanismos etiopatogênicos, aspectos epidemiológicos e métodos diagnósticos. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida por três autores independentes, com análise de artigos publicados entre 1994 e 2024. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciELO e LILACS, utilizando descritores específicos combinados por operadores booleanos (“AND” e “AND NOT”). Foram incluídos estudos que abordam a relação entre biomarcadores e demências, bem como trabalhos que exploram suas características clínicas, epidemiológicas e fisiopatológicas. Resultados e Considerações Finais: Os achados indicam que os biomarcadores – especialmente os plasmáticos e líquóricos, como p-tau181, Aβ42/Aβ40, NfL e GFAP – vêm desempenhando um papel crescente na acurácia diagnóstica de doenças como Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e demência vascular. A utilização combinada desses marcadores, aliada a técnicas de imagem e critérios clínicos, mostra-se eficaz para a diferenciação entre os subtipos de demência e para intervenções terapêuticas mais precoces e individualizadas. Conclui-se que a incorporação sistemática dos biomarcadores ao protocolo diagnóstico representa um avanço significativo na medicina personalizada aplicada às doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Síndromes demenciais; Diagnóstico diferencial; Diagnóstico precoce; Biomarcadores

Abstract

Dementia syndromes represent a group of progressive neurodegenerative conditions, for which early detection is essential to enable effective and personalized clinical management. However, conventional diagnostic methods still show limitations in terms of sensitivity and specificity during the early stages of these disorders. In this context, biological markers emerge as promising tools, offering objective support for the early identification and differential diagnosis of various dementia subtypes. Objective: To investigate in depth the relevance and applicability of biomarkers in the early identification and differential diagnosis of major dementia syndromes, while also addressing their etiopathogenic mechanisms, epidemiological aspects, and diagnostic methods. Methodology: This is an integrative literature review conducted by three independent authors, analyzing articles published between 1994 and 2024. The search was carried out in PubMed, SciELO, and LILACS databases using specific descriptors combined with Boolean operators ("AND" and "AND NOT"). The review included studies addressing the relationship between biomarkers and dementia, as well as clinical, epidemiological, and pathophysiological features of these conditions. Results and Final Considerations: The findings indicate that biomarkers – especially those found in plasma and cerebrospinal fluid, such as p-tau181, A β 42/A β 40, NfL, and GFAP – have increasingly contributed to diagnostic accuracy in diseases like Alzheimer's, Lewy body dementia, frontotemporal dementia, and vascular dementia. The combined use of these biomarkers, in association with neuroimaging and clinical criteria, has proven effective for distinguishing between dementia subtypes and for enabling earlier and more personalized therapeutic interventions. It is concluded that the systematic integration of biomarkers into diagnostic protocols represents a significant advance in the field of personalized medicine applied to neurodegenerative disorders.

Keywords: Dementia Syndromes; Differential diagnosis. Early Diagnosis; Biomarkers

Resumen

Los síndromes demenciales representan un conjunto de condiciones neurodegenerativas progresivas, cuya detección temprana es esencial para un manejo clínico eficaz y personalizado. Sin embargo, los métodos diagnósticos convencionales aún presentan limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad en las etapas iniciales de estas patologías. En este contexto, los marcadores biológicos surgen como herramientas prometedoras, capaces de proporcionar soporte objetivo para la identificación precoz y el diagnóstico diferencial entre los distintos subtipos de demencia. Objetivo: Investigar en profundidad la relevancia y aplicabilidad de los biomarcadores en la identificación precoz y en el diagnóstico diferencial de los principales síndromes demenciales, abordando también sus mecanismos etiopatogénicos, aspectos epidemiológicos y métodos diagnósticos. Metodología: Se trata de una revisión integrativa de la literatura, llevada a cabo por tres autores independientes, con análisis de artículos publicados entre 1994 y 2024. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, utilizando descriptores específicos combinados con operadores booleanos ("AND" y "AND NOT"). Se incluyeron estudios que abordaran la relación entre biomarcadores y demencias, así como aquellos que exploraran sus características clínicas, epidemiológicas y fisiopatológicas. Resultados y Consideraciones Finales: Los hallazgos indican que los biomarcadores —especialmente los plasmáticos y del líquido cefalorraquídeo, como p-tau181, A β 42/A β 40, NfL y GFAP— desempeñan un papel creciente en la precisión diagnóstica de enfermedades como el Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y la demencia vascular. El uso combinado de estos marcadores, junto con técnicas de imagen y criterios clínicos, ha demostrado ser eficaz para diferenciar los subtipos de demencia y permitir intervenciones terapéuticas más tempranas y personalizadas. Se concluye que la incorporación sistemática de los biomarcadores en los protocolos diagnósticos representa un avance significativo en la medicina personalizada aplicada a los trastornos neurodegenerativos.

Palabras clave: Síndromes demenciales; Diagnóstico diferencial. Diagnóstico Precoz; Biomarcadores;

1. Introdução

O sistema nervoso é uma complexa rede de estruturas especializadas responsáveis pela coordenação e regulação das funções corporais. É dividido em duas principais subdivisões anatômicas: o sistema nervoso central (SNC), composto pelo encéfalo e medula espinhal, o sistema nervoso periférico (SNP), formado por nervos e gânglios distribuídos por todo o corpo (Chang et al., 2023).

Com isso, o cérebro, como principal estrutura do SNC, desempenha um papel fundamental na cognição, abrangendo processos mentais complexos, como percepção, memória, aprendizado, raciocínio e tomada de decisões. Essas funções cognitivas são mediadas por uma intrincada rede de conexões neuronais e por regiões específicas do cérebro, cada uma especializada em diferentes aspectos do processamento cognitivo (Song et al., 2022).

Dessa forma, alterações neurológicas frequentemente desencadeiam uma ampla gama de patologias do sistema nervoso, abrangendo desde distúrbios neurodegenerativos até lesões traumáticas cerebrais. No contexto das doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, a acumulação de proteínas beta-amiloide e TAU resulta em desgaste neuronal progressivo e subsequente declínio cognitivo (Kumar et al., 2022).

Em contrapartida, traumas cerebrais, como concussões e lesões axonais difusas, podem interromper a função neuronal normal, desencadeando uma variedade de sintomas neurológicos, como déficits motores, cognitivos e sensoriais. Essas alterações, embora variadas em sua etiologia e manifestações clínicas, sublinham a complexidade do sistema nervoso e a diversidade de mecanismos subjacentes às patologias neurológicas. (Boeve et al., 2022).

Nesse plano, é importante destacar que a demência abrange um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas pela perda progressiva da função cognitiva e da capacidade de realizar atividades da vida diária, podendo ser acompanhada por sintomas neuropsiquiátricos e comportamentos desafiadores de vários tipos, e gravidade (Rostagno et al., 2022).

Desse modo, a sua patologia subjacente é geralmente degenerativa e os subtipos de demência incluem a demência da doença de Alzheimer (DDA), a demência vascular, a demência com corpos de Lewy e a demência frontotemporal, entre outras. Cada um desses subtipos tem características distintas em termos de sintomas, padrões de progressão e resposta ao tratamento, o que destaca a importância de um diagnóstico preciso e de um plano de tratamento individualizado para cada paciente. (Aytulun et al., 2022).

Além disso, a avaliação diagnóstica tradicional da demência envolve múltiplos componentes, incluindo histórico clínico, exame físico, exame neurológico, testes laboratoriais e avaliação neuropsicológica. A realização de exames neurorradiológicos, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética, é recomendada para auxiliar no diagnóstico (Litwińczuk et al., 2023).

Nesse sentido, embora ainda não exista cura para a demência, um diagnóstico precoce pode proporcionar oportunidades para tratamentos que possam retardar o declínio cognitivo e melhorar os sintomas associados. Dessa forma, sabe-se que há uma crescente necessidade de desenvolver novos meios de diagnóstico que sejam mais precoces, acessíveis e não invasivos, a fim de garantir um melhor prognóstico a pacientes portadores de síndromes demenciais (Seok et al., 2020).

2. Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica integrativa conduzida por três pesquisadores independentes. Foram selecionados artigos publicados no período de 1994 a 2024, totalizando três décadas de informações científicas pertinentes ao tema em questão. O objetivo principal desta pesquisa foi identificar estudos abrangentes que fornecessem dados claros e necessários sobre a relação entre biomarcadores e o diagnóstico precoce e diferencial de síndromes demenciais. Adicionalmente, a revisão incluiu uma análise dos dados epidemiológicos, como incidência e prevalência, além de explorar a fisiopatologia associada, características clínicas e métodos de diagnóstico dessas condições clínicas.

As bases de dados utilizadas para a coleta de informações sobre o tema incluíram: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) via National Library of Medicine (NCBI), EBSCO Databases da EBSCO Information Services, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio da base de Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Essas plataformas possuem recursos avançados que simplificam a análise bibliométrica, desempenhando um papel crucial na identificação de publicações que correspondam aos objetivos deste estudo.

A estratégia de busca será estruturada utilizando strings formuladas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): *Alzheimer Disease; Frontotemporal Dementia; Lewy Bodies; Vascular Dementia; Diagnosis of Dementia; Early Diagnosis; Differential Diagnosis; Biomarkers*, utilizando o operador booleano *AND* e *AND NOT*. Ademais, foi realizada uma busca em paralelo no *Google Scholar* (<https://scholar.google.com.br/>) com as combinações independentes de palavras-chave (*Dementia AND Diagnosis*); (*Dementia AND Biomarkers*); (*Dementia AND Early Diagnosis*).

Esta Revisão integrativa visa analisar como e onde o tema tem sido investigado, considerando os tipos de documentos, a produção científica anual, os principais autores, países e organizações contribuintes, as fontes e periódicos mais influentes, bem como as palavras-chave mais frequentes, assim serão gerados gráficos e mapas bibliográficos. Posteriormente à análise dos resultados da bibliometria, os tópicos de pesquisa serão mapeados com a criação de mapas temáticos dos artigos. Esses tópicos serão agrupados em clusters, baseados em correntes teóricas como fatores e tecnologias organizacionais, para permitir a comparação e interpretação das evidências disponíveis, respondendo à questão de pesquisa.

A abordagem científica frequentemente adota a Prática Baseada em Evidências (PBE), que se apoia na estratégia PICO para organizar problemas de pesquisa. Esta estratégia inclui os seguintes elementos: P para Paciente/População/Problema de Saúde, I para a Intervenção/Fenômeno de Interesse, C para Comparação, e O para Outcomes (resultados), ou Co para contexto em estudos não-clínicos. Esses componentes são cruciais para a formulação de perguntas de pesquisa e para o desenvolvimento de estratégias de busca bibliográfica, com o objetivo de identificar evidências pertinentes (Arvanitakis et al., 2019).

A utilização da estratégia PICO contribuiu para a delimitação de revisão integrativa em: “Qual a relação da utilização de biomarcadores no diagnóstico precoce e diferencial das principais síndromes demenciais? Analisando seu mecanismo fisiopatológico, seus dados epidemiológicos, seus diagnósticos e seu respectivo

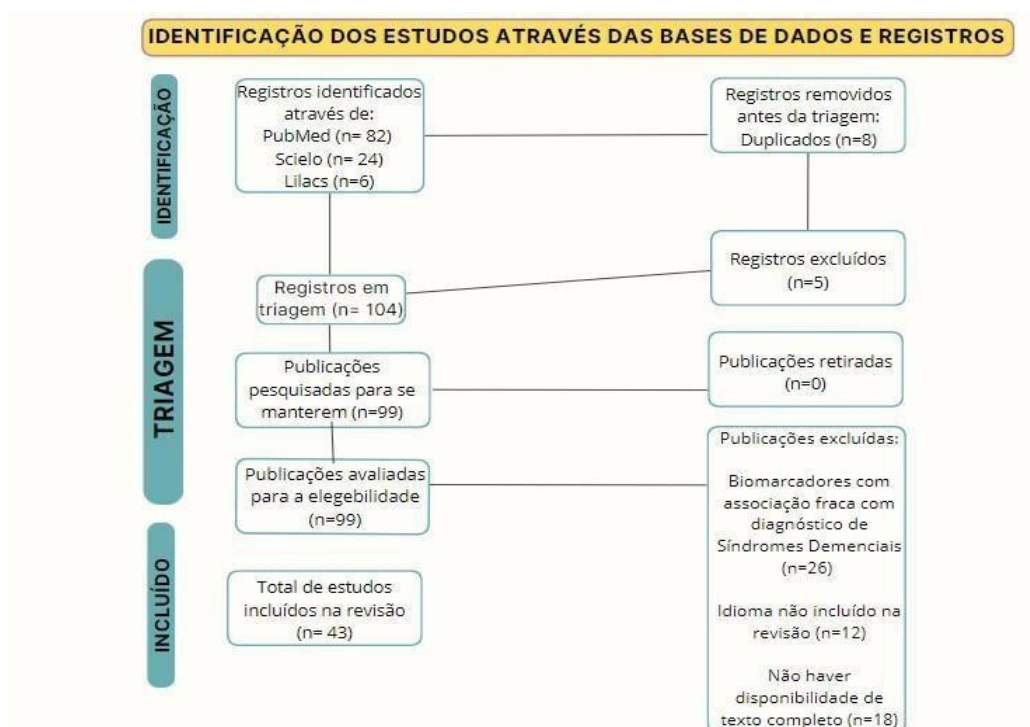
manejo”.

Serão selecionados somente trabalhos completos, sendo eles relatos de caso, série de casos ou revisões da literatura nos idiomas inglês, português, dos últimos 30 anos os quais abordam informações suficientes e claras quanto às doenças neurodegenerativas e sua associação com distúrbios do sono. Para a seleção das publicações serão seguidas as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Serão desconsiderados trabalhos incompletos, como resumos simples e resumos expandidos em anais de eventos, além de artigos que não estejam nos idiomas especificados ou que não estejam incluídos nas bases de dados selecionadas para esta pesquisa. Adicionalmente, serão excluídos estudos publicados fora do intervalo de 30 anos.

Depreende-se, portanto, que esta pesquisa visa explorar a relevância dos marcadores biológicos para diagnóstico precoce e diferenciação das síndromes demenciais. Primeiramente, será feita uma análise crítica dos principais marcadores usados, destacando suas limitações. Também será examinada a eficácia desses marcadores para diferenciar entre os tipos de demências, como Alzheimer e demência vascular. Ademais, serão propostas recomendações para melhor integrar esses marcadores ao diagnóstico clínico, enfatizando a importância da colaboração entre profissionais de saúde. Por fim, o estudo investigará novos biomarcadores emergentes e seu potencial para aprimorar a precisão diagnóstica e prognóstica.

Figura 1 - Delineamento do estudo nas bases de dados



3. Resultados e Discussão

Ao todo, um total de 118 artigos foram identificados pela triagem inicial após busca nas bases de dados. Após revisão da triagem, foram removidos 8 artigos duplicados. Após isso, foi realizada a análise crítica de título, resumo e texto dos artigos restantes. Dos artigos selecionados, apenas 43 foram mantidos, os quais tiveram todo seu texto lido para compor a pesquisa.

Na figura 1 é encontrado a ordem cronológica dos resultados extraídos após seleção dos trabalhos, bem como os critérios utilizados para realizar a exclusão e inclusão dos artigos selecionados para a revisão.

Ao todo, um total de 118 artigos foram inicialmente identificados nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Após a remoção de duplicatas (n=8), 110 registros foram submetidos à triagem. Desses, 6 artigos foram excluídos ainda na fase inicial por não atenderem aos critérios temáticos. Em seguida, 99 publicações passaram por leitura criteriosa de título, resumo e texto completo, resultando na exclusão de 56 estudos por motivos diversos: 26 artigos abordavam biomarcadores sem relação direta com síndromes demenciais, 12 estavam em idiomas não incluídos na revisão, e 18 não apresentavam acesso ao texto completo. Dessa forma, 43 estudos foram selecionados para compor a amostra final da revisão. A Figura 1 ilustra esse processo de seleção de forma esquemática e cronológica, evidenciando os critérios rigorosos aplicados na triagem e inclusão dos trabalhos.

A tabela 1 apresenta a síntese dos artigos incluídos na revisão, organizados por autor, ano de publicação, principais resultados, tipo de estudo e amostra. A análise desses estudos revelou que os biomarcadores vêm desempenhando um papel crescente e essencial no diagnóstico precoce e diferencial das síndromes demenciais, especialmente nas formas mais prevalentes, como a Doença de Alzheimer (DA), Demência com Corpos de Lewy (DLB), Demência Vascular (DV) e Demência Frontotemporal (DFT).

Diversos estudos destacaram a relevância de biomarcadores presentes no líquido, como A β 42, P-tau e T-tau, no diagnóstico precoce da DA (Blennow & Zetterberg, 2018). Além disso, avanços em ensaios laboratoriais têm aumentado significativamente a precisão desses marcadores. A combinação de biomarcadores, como a α -sinucleína e peptídeos A β , tem demonstrado eficácia na diferenciação entre DA, DLB e outras demências, conforme relatado por Mavroudis et al. (2019).

Estudos mais recentes também destacam o uso de biomarcadores sanguíneos, como NfL e GFAP, os quais vêm se consolidando como ferramentas promissoras, principalmente para detecção precoce de DFT e demência vascular (Swift et al., 2021; Hosoki et al., 2021). A inclusão de RNAs não codificantes como potenciais biomarcadores também representa um avanço no campo diagnóstico.

Outro aspecto relevante abordado nos estudos é a importância dos traçadores de imagem, como o tau-PET, que, associados a biomarcadores plasmáticos, ampliam a acurácia diagnóstica e permitem uma melhor estratificação clínica dos pacientes (Ossenkoppele et al., 2022). Ainda, o estudo de Chouliaras et al. (2022) destaca a eficácia do p-tau181 como marcador diferencial entre DA, DLB, FTD e PSP, reforçando seu papel na prática clínica.

Também foram incluídos estudos observacionais com coorte e em clínica especializada, como os realizados por Galinberti D et al. (2015) e Dubois et al. (2023), os quais forneceram evidências mais robustas ao analisar amostras significativas de pacientes, contribuindo para a validação de marcadores no ambiente clínico real.

Em síntese, os resultados desta revisão confirmam a tendência atual da neurociência clínica em incorporar biomarcadores — tanto líquidos quanto de imagem — como instrumentos centrais para o diagnóstico mais preciso e precoce das síndromes demenciais. A padronização desses biomarcadores, bem como sua integração a protocolos clínicos, representa um passo importante rumo à medicina personalizada e ao manejo mais eficaz dessas patologias complexas.

AUTOR(ES)	ANO	RESULTADOS	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA
Blennow K, Zetterberg H.	2018	Os biomarcadores do LCR da DA (A β 42, T-tau, P-tau) são fundamentais para diagnóstico precoce. O avanço na automação dos ensaios aumentou a precisão.	Revisão de Literatura e Meta-análise	Não se aplica
Mavroudis I, Petridis F, Kazis D.	2019	Estudos avaliaram biomarcadores para diferenciar DLB de DA e outras demências. A combinação de α -sinucleína, peptídeos A β e tau fosforilado melhora o diagnóstico.	Revisão de Literatura	Não se aplica
PASTRE, Jhonatan Willian	2021	Os biomarcadores são indicadores in vivo das alterações na DA. A necessidade de biomarcadores no LCR levou ao estudo de Tau total, P-Tau e peptídeo beta-amiloide como marcadores.	Revisão de Literatura	Não se aplica
Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, et al.	2021	A evolução dos biomarcadores de FTD passou de estudos isolados para coortes multinacionais. Biomarcadores sanguíneos como NfL e GFAP têm grande potencial.	Revisão de Literatura e Meta-análise	Coortes genéticas multinacionais de FTD
Hosoki S, Tanaka T, Ihara M.	2021	Biomarcadores sanguíneos são essenciais para o diagnóstico precoce da demência vascular. RNAs não codificantes são biomarcadores promissores.	Revisão de Literatura	Não se aplica
Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD.	2022	A demência frontotemporal compreende síndromes clínicas caracterizadas por mudanças progressivas no comportamento e cognição.	Revisão de Literatura	Não se aplica
Chouliaras L, Thomas A, Malpetti M, et al.	2022	Estudo comparativo entre DA, DLB, FTD e PSP usando biomarcadores plasmáticos. O p-tau181 é elevado em MCI+AD.	Estudo Observacional com Coorte	345 participantes
Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F, et al.	2022	A DA é uma das principais causas de demência e um problema de saúde pública global. Biomarcadores como A β , P-tau e neurogranina permitem um diagnóstico mais precoce.	Revisão de Literatura	Não se aplica
Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O.	2022	Taçadores tau-PET e novos ensaios bioquímicos aprimoraram a detecção precoce da DA. Biomarcadores de sangue demonstram potencial para rastreamento.	Revisão de Literatura	Não se aplica

Blanc F, Bousiges O.	2022	A demência com corpos de Lewy (DLB) é frequentemente confundida com DA e Parkinson. O estudo avaliou biomarcadores de imagem e LCR.	Revisão de Literatura e Meta-análise	Não se aplica
Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J.	2023	Foram analisados fenótipos típicos e atípicos da DA em uma clínica especializada. Biomarcadores de DA auxiliam no diagnóstico diferencial.	Estudo Observacional em Clínica	523 pacientes diagnosticados com DA
Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al.	2023	A demência vascular (VCID) é a segunda causa mais comum de demência. O estudo analisou proteínas, metabólitos, lipídios e RNA circulante.	Revisão de Literatura	Não se aplica

Tabela 1: Artigos incluídos no estudo retirados das bases de dados MEDLINE/PubMed, EBSCO, NCBI, SciELO, BVS e LILACS.

O diagnóstico de síndromes demenciais envolve um processo complexo, que requer uma abordagem multimodal, composta por diversas etapas. Inicialmente, o paciente passa por uma avaliação clínica detalhada, na qual é colhido um histórico médico completo, visando identificar sintomas cognitivos, comportamentais e funcionais (Pastore, Jhonatan Willian, 2021).

Durante essa fase, o médico pode recorrer a testes de triagem cognitiva, como o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), para avaliar múltiplos domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, atenção e funções executivas (Pérez et al., 2022). Além disso, a realização de exames laboratoriais é fundamental para descartar possíveis causas reversíveis de demência, tais como deficiências nutricionais (como a de vitamina B12), disfunções renais ou hepáticas, e hipotireoidismo. A avaliação de imagem cerebral também desempenha um papel crucial no processo diagnóstico. Técnicas como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são utilizadas para identificar alterações estruturais no cérebro, como atrofia temporal e hipocampal, que são características comuns de condições demenciais, além de servir para excluir outras patologias cerebrais (Bir SC et al., 2021).

No entanto, apesar da relevância dos critérios clínicos, exames laboratoriais e de imagem na investigação inicial de pacientes com suspeita de síndrome demencial, esses métodos apresentam limitações substanciais que podem comprometer a detecção precoce e o diagnóstico diferencial de doenças neurodegenerativas (Hermann P, Zerr I, et al. 2022). Essa dificuldade ocorre principalmente devido à falta de especificidade dos sintomas clínicos das demências, o que pode levar a diagnósticos imprecisos ou retardados, especialmente quando esses sintomas se sobrepõem com outras condições médicas ou com variações normais do envelhecimento (Lam K et al., 2019). Ademais, exames de imagem como a ressonância magnética cerebral frequentemente detectam alterações estruturais apenas em estágios mais avançados da doença, o que limita sua capacidade de identificar precocemente as alterações cerebrais, contribuindo, assim, para um prognóstico menos favorável ao paciente (Chang C et al., 2023).

Embora os biomarcadores ainda não sejam amplamente empregados na rotina clínica para diagnóstico de demências, seu uso tem mostrado crescente relevância, à medida que se tornam mais acessíveis e validados. Esses marcadores biológicos oferecem informações objetivas sobre os processos biológicos subjacentes às síndromes demenciais, proporcionando uma avaliação mais precisa e precoce, o que é fundamental para melhorar os resultados terapêuticos e prognósticos (Iovino L, Tremblay ME, Civiero L 2020).

Nesse contexto, a utilização de biomarcadores tem mostrado ser indispensável na diferenciação entre os diversos tipos de demência, facilitando a distinção entre a doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência de corpos de Lewy, a demência frontotemporal, entre outras condições neurodegenerativas. Esse processo é essencial para o desenvolvimento de

abordagens terapêuticas personalizadas e direcionadas (Hampel et al., 2023).

Doença de Alzheimer

Os biomarcadores plasmáticos têm se mostrado essenciais no diagnóstico e monitoramento da Doença de Alzheimer (DA) e outras demências, fornecendo informações valiosas sobre os processos fisiopatológicos que ocorrem no cérebro. Além dos biomarcadores já mencionados, como tau fosforilada na treonina-181 (p-tau181), beta-amiloide (A β 42), A β 40, neurofilamento leve (NfL) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP), outros biomarcadores também estão sendo investigados, ampliando a compreensão sobre a patogênese da DA (Syeda T et al., 2021).

O p-tau181, por exemplo, é um biomarcador altamente específico para a DA, com estudos indicando que sua elevação é uma indicação precoce de alterações patológicas tau, antes mesmo do aparecimento de sintomas clínicos significativos. A proteína tau, quando hiperfosforilada, forma emaranhados neurofibrilares, uma das características histológicas da DA. O p-tau181 elevado é particularmente relevante em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e em estágios iniciais de Alzheimer, auxiliando no diagnóstico precoce e na diferenciação da DA de outras formas de demência (Mahaman et al., 2022).

Por sua vez, a diminuição da razão A β 42/A β 40 é observada devido à deposição de placas de amiloide no cérebro, característica essencial da DA. O A β 42 é a forma mais tóxica e agregante da beta-amiloide, e seu declínio nos fluidos biológicos reflete o acúmulo de placas amiloides, contribuindo para a neurodegeneração. A relação A β 42/A β 40 pode ser usada não apenas para diagnosticar a DA, mas também para monitorar o progresso da doença ao longo do tempo (Krishnamurthy HK et al., 2024).

Além disso, o neurofilamento leve (NfL) tem emergido como um biomarcador sensível de lesão neuronal. Elevados níveis de NfL no plasma estão associados a diversas formas de demência, incluindo DA, sendo uma indicação de dano axonal generalizado. A medição do NfL também tem sido proposta como uma ferramenta para a monitorização do curso da doença e para a avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas (Hosoki S, Tanaka T, Ihara M, 2021).

A GFAP, por outro lado, está relacionada à ativação de células gliais, especialmente os astrócitos, em resposta à neurodegeneração. O aumento de GFAP em pacientes com CCL e DA reflete um processo de reação glial, que pode ser uma tentativa de reparo neuronal ou um indicativo de neuroinflamação. A avaliação de GFAP também está sendo estudada como uma maneira de avaliar a gravidade da neurodegeneração e a resposta do sistema nervoso central a danos (Yang L et al., 2024).

Recentemente, biomarcadores combinados, que integram p-tau181, A β 42/A β 40, NfL e GFAP, têm mostrado um potencial considerável para melhorar a acurácia diagnóstica e para a identificação de subtipos específicos de demência. A combinação desses biomarcadores pode fornecer uma imagem mais abrangente e precisa das alterações patológicas que ocorrem no cérebro, permitindo uma avaliação mais detalhada e precoce da Doença de Alzheimer e outras condições neurodegenerativas (von Arnim CAF et al., 2021).

Doença de Corpos de Lewy

Os biomarcadores plasmáticos associados à Demência do Corpo de Lewy (DCL), como p-tau181, A β 42, A β 40, neurofilamento leve (NfL) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP), desempenham um papel fundamental na identificação de alterações neurodegenerativas específicas relacionadas a essa condição. Esses biomarcadores fornecem dados valiosos sobre os processos patológicos que ocorrem no cérebro dos pacientes com DCL, mas sua capacidade de diferenciar a DCL de outras formas de demência, como a Doença de Alzheimer, ainda é limitada. (Blanc F, Bousiges O, 2022).

A elevação de p-tau181, NfL e GFAP em pacientes com DCL está associada a alterações patológicas características dessa doença. O aumento de p-tau181 sugere a presença de agregação patológica de tau, que, apesar de ser um biomarcador clássico da Doença de Alzheimer, também está envolvido na fisiopatologia da DCL. A interação entre a tau patológica e a alfa-sinucleína, que forma os corpos de Lewy, pode contribuir para o agravamento da neurodegeneração, embora a relação exata entre essas proteínas ainda seja objeto de estudo (Mavroudis et al., 2019).

O neurofilamento leve (NfL) tem se mostrado um biomarcador sensível para o dano neuronal e está frequentemente

elevado em pacientes com DCL, refletindo lesões axonais difusas e morte neuronal. NfL tem sido útil tanto para o diagnóstico precoce quanto para o monitoramento da progressão da doença. Embora o aumento de NfL seja observado em várias condições neurodegenerativas, seu valor na DCL é promissor, dado que pode servir como uma ferramenta eficaz para monitorar a evolução da doença e avaliar as respostas ao tratamento (Nobre et al., 2024).

A proteína GFAP, que indica ativação glial e neuroinflamação, também tem sido associada à DCL. A neuroinflamação, mediada principalmente pelos astrócitos, é um mecanismo comum em muitas doenças neurodegenerativas, incluindo a DCL. O aumento de GFAP sugere uma resposta glial exacerbada, que pode tanto ajudar a reparar danos neuronais quanto contribuir para a progressão da neurodegeneração (Mavroudis I, Petridis F, Kazis D, 2019). A neuroinflamação desempenha um papel importante na DCL, agravando os déficits cognitivos e motores, tornando a avaliação de GFAP relevante para o acompanhamento da doença.

No entanto, apesar da relevância dos biomarcadores como p-tau181, Aβ42, Aβ40 e NfL, a diferenciação precisa entre a Demência do Corpo de Lewy e a Doença de Alzheimer ainda é desafiadora, especialmente nos estágios iniciais, quando as manifestações clínicas podem ser semelhantes. Ambas as condições compartilham alterações patológicas, como o acúmulo de proteínas anormais (tau e beta-amiloide), o que dificulta a distinção entre elas apenas por biomarcadores plasmáticos. Isso destaca a necessidade urgente de biomarcadores mais específicos e sensíveis para a DCL, que possam identificar alterações exclusivas dessa doença (Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al, 2023).

Além disso, biomarcadores mais específicos, como aqueles associados à alfa-sinucleína, são fundamentais para a diferenciação da DCL. Embora a detecção da alfa-sinucleína no plasma ainda seja limitada, avanços em tecnologias de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ligantes específicos para alfa-sinucleína, têm mostrado grande potencial. A possibilidade de identificar a agregação de alfa-sinucleína em exames de imagem pode permitir um diagnóstico mais precoce e preciso da DCL, além de fornecer uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença (Abdi et al., 2024).

Demência Frontotemporal

Na Demência Frontotemporal (DFT), os biomarcadores plasmáticos, como p-tau181, Aβ42, Aβ40, neurofilamento leve (NfL) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP), desempenham um papel fundamental na identificação de processos neurodegenerativos específicos que caracterizam essa condição. A elevação dos níveis de NfL, por exemplo, está associada a danos neuronais, refletindo a morte celular e a degeneração axonal, características centrais da DFT. Por outro lado, o aumento de GFAP pode indicar uma ativação glial exacerbada, refletindo a resposta dos astrócitos à neurodegeneração. A neuroinflamação mediada por essas células gliais é uma característica importante da DFT, onde a resposta inflamatória contribui tanto para os processos patológicos quanto para a progressão da doença (Petracci et al., 2024).

Esses biomarcadores plasmáticos têm se mostrado úteis não apenas para o diagnóstico da DFT, mas também para a diferenciação entre diferentes tipos de demência. Embora a DFT compartilhe algumas características patológicas com outras condições neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, os biomarcadores plasmáticos podem fornecer insights essenciais sobre as alterações bioquímicas e moleculares exclusivas de cada forma de demência. A análise de p-tau181, Aβ42, Aβ40, NfL e GFAP contribui significativamente para o entendimento das alterações patológicas subjacentes à DFT, ajudando a distinguir essa síndrome de outras demências e facilitando o diagnóstico precoce (Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, 2022).

Embora a combinação desses biomarcadores ofereça uma visão mais detalhada dos mecanismos fisiopatológicos da DFT, a pesquisa continua sendo necessária para o aprimoramento da especificidade e sensibilidade desses marcadores. O desenvolvimento de biomarcadores mais específicos, que possam distinguir de maneira ainda mais precisa a DFT de outras síndromes neurodegenerativas, é essencial para a evolução do diagnóstico e das terapias direcionadas a essa condição. (Nuytemans K et al., 2024).

Demência Vascular

No contexto da demência vascular, os biomarcadores, como os níveis de proteína S100B e proteína S100A β no líquido cefalorraquidiano (LCR), juntamente com lesões de substância branca identificadas por técnicas de imagem, desempenham um papel crucial na detecção precoce, diferenciação diagnóstica e prognóstico da doença. A presença de alterações nos níveis dessas proteínas no LCR está associada à neurodegeneração e à disfunção cognitiva típicas da demência vascular. Além disso, as lesões de substância branca, visíveis por meio de ressonância magnética (RM), são indicativas de dano cerebral, frequentemente relacionado a comprometimentos cognitivos e motores observados na demência vascular (Johansen MC et al., 2024).

Esses biomarcadores são essenciais para a avaliação precoce da demência vascular, permitindo a distinção dessa condição de outras formas de demência, como a Doença de Alzheimer, e fornecendo informações prognósticas valiosas sobre a progressão da doença. O monitoramento desses biomarcadores também facilita a implementação de estratégias terapêuticas mais precisas, focadas no controle dos fatores de risco vascular, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, que são determinantes chave na evolução da patologia. A abordagem personalizada no manejo da demência vascular, com base na análise desses biomarcadores, visa retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F, et al, 2022).

Portanto, os biomarcadores plasmáticos e do LCR, juntamente com as imagens cerebrais, representam ferramentas fundamentais para a intervenção eficaz na demência vascular, permitindo não apenas a identificação precoce da doença, mas também a personalização do tratamento, direcionado à modulação dos fatores de risco e à minimização dos danos cognitivos e neurológicos. (French SR et al., 2024).

4. Conclusão

Depreende-se,então, que os biomarcadores plasmáticos desempenham um papel crucial na avaliação diagnóstica e no monitoramento da progressão de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), a Demência do Corpo de Lewy (DCL), a Demência Frontotemporal (DFT) e a Demência Vascular. Marcadores como p-tau181, A β 42, A β 40, neurofilamento leve (NfL) e proteína glial fibrilar ácida (GFAP) têm se mostrado instrumentos essenciais na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas condições, proporcionando informações valiosas sobre os processos de neurodegeneração e inflamação.

Na DA, os biomarcadores p-tau181 e a relação A β 42/A β 40 são particularmente relevantes para o diagnóstico precoce, uma vez que a elevação do p-tau181 antecede as manifestações clínicas e reflete a presença de alterações patológicas tau. Já a diminuição da razão A β 42/A β 40 está associada ao acúmulo de placas de amiloide, contribuindo para a neurodegeneração. Esses biomarcadores são úteis tanto no diagnóstico precoce quanto no monitoramento da progressão da doença. No caso da DCL, embora os biomarcadores clássicos, como p-tau181 e NfL, também sejam elevados, a diferenciação da DCL da DA permanece desafiadora, especialmente nos estágios iniciais. A identificação de alfa-sinucleína, por meio de novas tecnologias de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), surge como uma ferramenta promissora para aprimorar a acurácia diagnóstica.

Na DFT, a elevação do NfL e o aumento de GFAP refletem a degeneração neuronal e a ativação glial, ambos marcadores indicativos de neuroinflamação. Esses biomarcadores ajudam a distinguir a DFT de outras formas de demência, embora a pesquisa sobre sua especificidade e sensibilidade ainda seja necessária para um diagnóstico mais refinado. No contexto da Demência Vascular, biomarcadores como a proteína S100B no líquido cefalorraquidiano, aliados a lesões de substância branca identificadas por ressonância magnética, têm um papel significativo na detecção precoce, na diferenciação entre tipos de demência e no monitoramento da progressão da doença.

Entretanto, apesar do avanço proporcionado pelo uso desses biomarcadores, ainda existe a necessidade de melhorar sua especificidade e sensibilidade, especialmente para a distinção entre as diversas formas de demência nos estágios iniciais. O desenvolvimento de biomarcadores mais específicos, bem como a integração de tecnologias de imagem, será crucial para aprimorar o diagnóstico precoce, o monitoramento da progressão da doença e a personalização das intervenções terapêuticas. O futuro da pesquisa nessa área visa não apenas um diagnóstico mais preciso, mas também uma abordagem terapêutica mais eficaz e individualizada, com o objetivo de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- Abdi A, Alipour M, Ghanikolahloo M, Magsudy A, HojjatiPour F, Gholamrezanezhad A, Ilaghi M, Anjomrooz M, Sayehmiri F, Hajibeygi R, Fathi M, Assadsangabi R. Comparative analysis of white matter signal alterations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Radiol*. 2024.
- Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, Di Lorenzo F, Koch G. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 July.
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 2019 Oct.
- Aytulun A, Aki ŞÖE. Mild Behavioral Impairment: A New Prodromal Syndrome for Dementia. *Türk Psikiyatri Derg*. 2022.
- Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Aug;30.
- Blanc F, Bousiges O. Biomarkers and diagnosis of dementia with Lewy bodies including prodromal: Practical aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2022.
- Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018.
- Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2022.
- Chang MC, Lee BJ, Yang D, Kim CR, Park D, Kim S. The association between cognition and gait disturbance in central nervous system demyelinating disorder with mild disability. *BMC Neurol*. 2023 Apr 29.
- Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022 Jun.
- Chouliaras L, Thomas A, Malpetti M, Donaghy P, Kane J, Mak E, Savulich G, Prats-Sedano MA, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Su L, Rowe JB, O'Brien JT. Differential levels of plasma biomarkers of neurodegeneration in Lewy body dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jun.
- Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther*. 2023.
- French SR, Meyer BP, Arias JC, Levendovzsky SR, Weinkauff CC. Biomarkers of blood-brain barrier and neurovascular unit integrity in human cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Dement*. 2024.
- Galimberti D, Dell'Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry*. 2015 Nov.
- Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, Vellas B, O'Bryant S, Shaw LM, Cho M, Batrla R, Vergallo A, Blennow K, Dage J, Schindler SE. Biomarcadores sanguíneos

para a doença de Alzheimer: estado atual e uso futuro em um cenário global de saúde transformado. *Neurônio*. 2023 Set.

Hermann P, Zerr I. Demências rapidamente progressivas - etiologias, diagnóstico e tratamento. *Nat Rev Neurol*. 2022 Junho.

Hosoki S, Hansra GK, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nat Rev Neurol*. 2023.

Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *J Pharmacol Sci*. v. 144, n. 3, págs. 151-164, 2020.

Johansen MC, von Rennenberg R, Nolte CH, Jensen M, Bustamante A, Katan M. Role of Cardiac Biomarkers in Stroke and Cognitive Impairment. *Stroke*. 2024

Krishnamurthy HK, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, Bei K, Chandalath C, Rajasekaran JJ. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2024

Kumar M, Bansal N. A Revisit to Etiopathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *Curr Drug Targets*. 2022.

Lam K, Chan WSY, Luk JKH, Leung AYM. Avaliação e diagnóstico da demência: uma revisão para profissionais de saúde primários. *Hong Kong Med J*. dezembro de 2019.

Litwińczuk MC, Trujillo-Barreto N, Muhlert N, Cloutman L, Woollams A. Relating Cognition to both Brain Structure and Function: A Systematic Review of Methods. *Brain Connect*. 2023.

Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F, et al. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. *Ageing Res Rev*. 2022.

Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Cerebrospinal Fluid, Imaging, and Physiological Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019.

Nobre, Paulo Vitor Cardoso et al. Demência com corpos de Lewy: considerações fisiopatológicas e terapêuticas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 3, p. 2852-2861, 2024.

Nuytemans K, Franzen S, Broce IJ, Caramelli P, Ellajosyula R, Finger E, Gupta V, Gupta V, Illán-Gala I, Loi SM, Morhardt D, Pijnenburg Y, Rascovsky K, Williams MM, Yokoyama JS, Acosta-Urbe J, Akinyemi R, Alladi S, Ayele BA, Ayhan Y, Bourdage R, Castro-Suarez S, de Souza LC, Dacks P, de Boer SCM, de Leon J, Dodge S, Grasso S, Ghoshal N, Kamath V, Kumfor F, Matias-Guiu JA, Narme P, Nielsen TR, Okhuevbie D, Piña-Escudero S, Ruiz-Garcia R, Ryan B, Scarioni M, Slachevsky A, Suarez-Gonzalez A, Tee BL, Tsoy E, Ulugut H, Onyike CU, Babulal GM; ISTAART Frontotemporal Dementia and Related Disorders PIA, ISTAART Diversity and Disparities PIA. Gaps in biomedical research in frontotemporal dementia: A call for diversity and disparities focused research. *Alzheimers Dement*. 2024

Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol*. 2022.

Pastore, Jhonatan Willian. Biomarcadores na Doença de Alzheimer: qual seu lugar no diagnóstico? *Simpósio de Neurociência Clínica e Experimental*, 2021.

Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Comprometimento Cognitivo em Idosos: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento. *Psiquiatra Clin North Am*. 2022 dezembro.

Petracci I, Bellini S, Goljanek-Whysall K, Quinlan LR, Fiszer A, Cakmak A, Njume CM, Borroni B, Ghidoni R. Exploring the Role of microRNAs as Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 5;

Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021.

Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec.

Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr.

Seok, J.W., Cheong, C. Functional dissociation of hippocampal subregions corresponding to memory types and stages. *J Physiol Anthropol*. 2020.

Song S, Stern Y, Gu Y. Modifiable lifestyle factors and cognitive reserve: A systematic review of current evidence. *Ageing Res Rev*. 2022.

Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021.

Syeda T, Cannon JR. Exposições ambientais e etiopatogenia da doença de Alzheimer: o papel potencial do BACE1 como um alvo neurotóxico crítico. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021 abril.

von Arnim CAF, Dubois B, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther*. 2023.

Yang L, Zeng J, Li L, Zhang Y. Biomarkers and Alzheimer's disease: a bibliometric analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024 Oct 30;

Zetterberg H, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018.