

**Andréa Gonçalves
Thaís Oliveira Santos
Wanessa Beatriz de Oliveira Cruz**

**DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS
POR MEIO DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS: UMA
REALIDADE PRÓXIMA?**

**Pindamonhangaba – SP
2024**

Andréa Gonçalves
Thaís Oliveira Santos
Wanessa Beatriz de Oliveira Cruz

DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS POR MEIO DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS: UMA REALIDADE PRÓXIMA?

Monografia apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina
pelo Curso de Biomedicina do Centro Universitário
FUNVIC.

Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira pires

Pindamonhangaba – SP
2024

Gonçalves, Andréa; Pires, Jaime Moreira; Caliό, Michele Longoni; Santos, Thaís Oliveira; Cruz, Wanessa Beatriz de Oliveira.

Diagnόstico de doenęas neurodegenerativas por meio de biomarcadores sangueίnos: uma realidade prόxima? / Andręa Gonęalves; Jaime Moreira Pires; Michele Longoni Caliό; Thaίs Oliveira Santos; Wanessa Beatriz de Oliveira Cruz / Pindamonhangaba-SP : UniFUNVIC Centro Universitάrio FUNVIC, 2024.

22f. : il.

Monografia (Graduaęō em Biomedicina) UniFUNVIC-SP.

Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira Pires.

1 Biomarcadores sangueίnos. 2 Doenęas neurodegenerativas. 3 Doenęa de Parkinson. 4 Doenęa de alzheimer.

I Diagnόstico de doenęas neurodegenerativas por meio de biomarcadores sangueίnos: uma realidade prόxima? II Andręa Gonęalves; Jaime Moreira Pires; Michele Longoni Caliό; Thaίs Oliveira Santos; Wanessa Beatriz de Oliveira Cruz.

**ANDRÉA GONÇALVES
THAÍS OLIVEIRA SANTOS
WANESSA BEATRIZ DE OLIVEIRA CRUZ**

**DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS POR MEIO DE
BIOMARCADORES SANGUÍNEOS: UMA REALIDADE PRÓXIMA?**

**DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES USING BLOOD
BIOMARKERS: A NEAR REALITY?**

Monografia apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina
pelo Curso de Biomedicina do Centro Universitário
FUNVIC.

Orientador: Prof. Me. Jaime Moreira Pires

Pindamonhangaba, 22 de novembro de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr Matheus Diniz Gonçalves Coelho

Profa. Dra. Erika Flauzino

Este trabalho foi produzido em formato de artigo científico, seguindo as normas de formatação da Revista Brasileira Multidisciplinar – REBRAM, para a qual iremos submeter o manuscrito.

Diagnóstico de doenças neurodegenerativas por meio de biomarcadores sanguíneos: uma realidade próxima?

Diagnosis of neurodegenerative diseases using blood biomarkers: a near reality?

RESUMO

As doenças neurodegenerativas são condições debilitantes que resultam na degeneração progressiva e morte dos neurônios afetando o movimento e as funções cognitivas, interferindo diretamente na qualidade de vida dos portadores. Além disso, estas doenças apresentam diagnóstico complexo devido à sobreposição dos sintomas e à falta de biomarcadores periféricos específicos. Este artigo tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização de biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico preciso de doenças neurodegenerativas, em especial a doença de Alzheimer (DA) e/ou a doença de Parkinson (DP). Foi feita uma revisão sistemática realizada a partir da pesquisa em bases de dados eletrônicas. Os resultados desta consulta mostraram que os níveis de alfa-sinucleína se apresentam mais elevados em pacientes com DP em comparação aos controles. No caso da DA, os estudos que utilizam a técnica de quantificação de molécula única (SIMOA), observaram uma concentração significativamente maior da proteína Tau fosforilada (pTau-181). Adicionalmente, a Tau total (T-Tau) apresentou diferenças significativas entre pacientes com DA e controles tanto nas análises feitas por Ressonância Magnética de Imunidade (IMR) quanto no SIMOA. Embora os estudos sejam promissores, ainda é necessária a realização de testes adicionais para validar as proteínas identificadas como biomarcadores. Essa abordagem é essencial para garantir a precisão e a confiabilidade dos biomarcadores sanguíneos na detecção e monitoramento de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: biomarcadores sanguíneos; doenças neurodegenerativas; doença de parkinson; doença de alzheimer.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are debilitating conditions that lead to the progressive degeneration and death of neurons affecting movement and cognitive functions, directly impacting patients' quality of life. Moreover, these diseases present a complex diagnosis due to overlapping symptoms and the lack of specific peripheral biomarkers. This study aims to synthesize the available scientific evidence on the use of blood biomarkers for the accurate diagnosis of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's Disease (AD) and/or Parkinson's Disease (PD). A systematic review was conducted using electronic databases. The results revealed that alpha-synuclein levels were significantly elevated in PD patients compared to controls. In the case of AD, studies utilizing the Single Molecule Array (SIMOA) technique reported a significantly higher concentration of phosphorylated Tau protein (pTau-181). Additionally, total Tau (T-Tau) levels showed significant differences between AD patients and controls in both Immunomagnetic Reduction (IMR) and SIMOA analyses. While these findings are promising, further testing is required to validate the identified proteins as biomarkers. This approach is crucial to ensuring the accuracy and reliability of blood biomarkers for the detection and monitoring of neurodegenerative diseases.

Keywords: blood Biomarkers; neurodegenerative diseases; parkinson's disease; alzheimer's disease

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são condições debilitantes que afetam principalmente idosos e resultam na degeneração progressiva e/ou morte de neurônios – células responsáveis pelas funções do sistema nervoso. Esta degradação afeta tanto o controle motor quanto as funções cognitivas, levando à demência e interferindo diretamente na qualidade de vida dos seus portadores (AGNELLO *et al.*, 2024) (ZHANG *et al.*, 2023). Segundo Paz e colaboradores, entre 2010 e 2020, as internações por doenças neurodegenerativas no Brasil totalizaram quase 51 mil casos, com mais de 3 mil óbitos relacionados. (PAZ *et al.*, 2021) Estas doenças representam um dos maiores desafios socioeconômicos e de saúde pública da atualidade, uma vez que as causas e opções terapêuticas ainda não são totalmente compreendidas. (ZHANG *et al.*, 2023)

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pelo acúmulo anormal de β -amilóide ($A\beta$) e pela hiperfosforilação da proteína Tau. A deposição de $A\beta$ inicia décadas antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos da DA e

representa a primeira característica patológica detectável. Até o momento, não existem abordagens terapêuticas eficazes que impeçam o aparecimento ou a progressão desta patologia, visto que diversos ensaios clínicos utilizando tratamento farmacológico obtiveram êxito em melhorar o estado cognitivo. Como mencionado, o estágio pré-sintomático prolongado da doença, oferece uma oportunidade para intervenções precoces por meio de terapias modificadoras, tornando a caracterização e identificação dos estágios iniciais da DA fundamentais. (CHENG *et al.*, 2022)

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda condição neurodegenerativa mais prevalente, afetando mais de seis milhões de pessoas em todo o mundo. É classificada como um distúrbio neurológico do movimento, caracterizada pela presença de alfa-sinucleína (α -syn) e a formação de corpos de Lewy. Assim como na DA, a neuropatologia molecular e celular da DP se inicia décadas antes do surgimento dos sintomas motores típicos da doença. As manifestações clínicas se manifestam após a perda de 50% a 70% dos neurônios dopaminérgicos, o que dificulta a possibilidade de intervenção precoce. (ALRAFIAH *et al.*, 2019) (COSTA *et al.*, 2018)

O diagnóstico preciso de doenças neurodegenerativas como a DA e a DP é bastante desafiador devido à sobreposição de características clínicas entre as diferentes condições patológicas. Embora a utilização de biomarcadores específicos possa aprimorar a precisão diagnóstica, os métodos tradicionais, como análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e as técnicas avançadas de imagem, são invasivos, dispendiosos e muitas vezes indisponíveis. Neste sentido, há uma necessidade urgente de identificarmos biomarcadores sanguíneos que viabilizem o diagnóstico precoce, devido à sua acessibilidade, baixo custo e menor invasividade. Isso possibilitaria não somente a intervenção em estágios iniciais da doença, mas também um monitoramento mais eficaz da evolução e das intervenções terapêuticas capazes de retardar ou interromper o curso dessas condições. (COSTA *et al.*, 2018)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 8 milhões de pessoas sofram com a DP e 35,6 milhões com a DA em todo o mundo atualmente. No Brasil, estas duas patologias afetam, juntas, cerca de 1,4 milhões de indivíduos, tornando-as as doenças neurodegenerativas com maior incidência no país. Sabe-se que ambas têm um impacto devastador não apenas nos pacientes, mas também em seus familiares e na sociedade como um todo. Desta forma, a identificação de biomarcadores específicos irá

facilitar o diagnóstico precoce e também contribuir para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. (PARNETTI *et al.*, 2019) (AGUIAR; SEVERINO, 2010)

Este artigo tem como objetivo principal explorar a fisiopatologia da Doença de Parkinson e da Doença de Alzheimer, destacando os mecanismos biológicos subjacentes a essas condições neurodegenerativas. Além disso, visamos conceituar e descrever a importância dos biomarcadores sanguíneos, destacando seu papel como indicadores de alterações patológicas nas duas doenças neurodegenerativas mais prevalentes na população. Por fim, o artigo sintetiza as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre biomarcadores sanguíneos e o diagnóstico preciso de doenças como Parkinson e Alzheimer, proporcionando uma visão abrangente e atualizada deste campo de estudo em constante evolução.

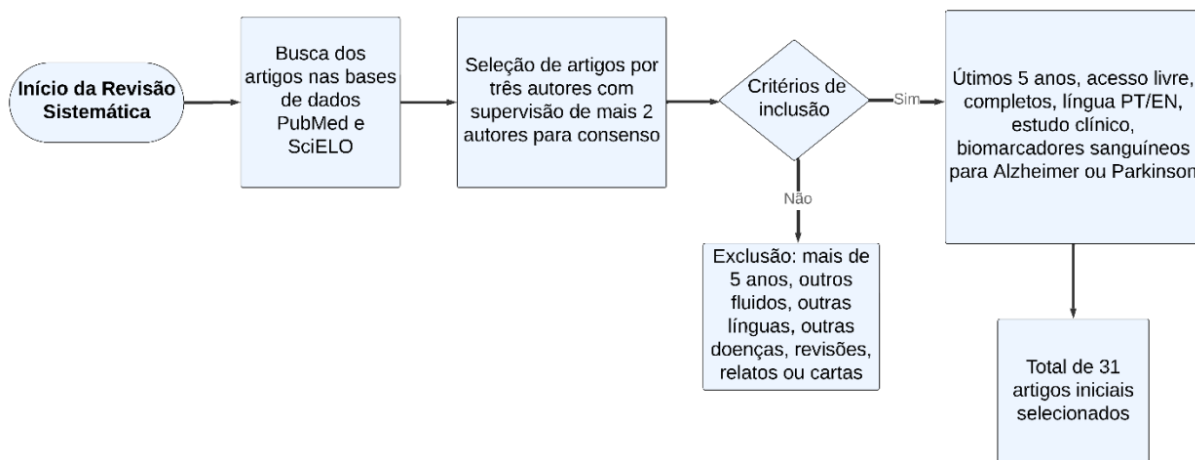
MÉTODO

Este estudo é uma revisão sistemática com caráter retrospectivo e temporal. A pesquisa foi efetivada a partir das bases de dados PubMed e SciELO, utilizando descritores em português e inglês combinados da seguinte forma: “Biomarcadores, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer” e “Biomarkers, Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease”.

A busca e a seleção dos artigos incluídos neste estudo de revisão foram realizadas por três autores de forma independente, com a supervisão do quarto e quinto autor para atingir consenso.

Os critérios de inclusão seguiram os seguintes parâmetros: artigos publicados nos últimos cinco anos (2019 – 2023), artigos de acesso livre e disponibilizados na íntegra, artigos escritos em português ou inglês, artigos do tipo estudo clínico e artigos que avaliam biomarcadores sanguíneos para a Doença de Alzheimer e/ou para Doença de Parkinson. Já os critérios de exclusão foram os seguintes: artigos publicados há mais de cinco anos, artigos que abordam biomarcadores em outros fluidos corporais, artigos em outros idiomas, artigos que avaliam biomarcadores sanguíneos em outras doenças neurodegenerativas e artigos do tipo revisão, relato de caso ou carta ao editor (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma para resultados de pesquisa e critérios de seleção



RESULTADOS e DISCUSSÃO

A pesquisa resultou em um total de 31 artigos, todos publicados nos últimos cinco anos e que abordavam os descritores mencionados anteriormente. Após análise criteriosa, 15 desses artigos foram excluídos por não estarem alinhados com os objetivos da pesquisa. Desta forma, foram selecionados 16 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos.

Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados, aqueles que mencionaram outros métodos diagnósticos associados que não biomarcadores sanguíneos foram excluídos, restando ao final da pesquisa 6 artigos.

Todos os artigos selecionados são do tipo estudo clínico focando na análise de biomarcadores sanguíneos para a Doença de Alzheimer e a Doença de Parkinson fornecendo dados relevantes sobre a relação entre biomarcadores sanguíneos e diagnóstico preciso dessas doenças.

A Tabela 1 apresenta as informações sobre os autores, tipos de estudo, resultados e conclusões.

Esses estudos fornecem uma visão abrangente sobre o potencial dos biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento das doenças neurodegenerativas, embora a necessidade de mais pesquisas para confirmar a especificidade e a sensibilidade dos biomarcadores seja evidente.

Tabela 1 – Artigos resultantes da revisão sistemática

AUTOR/AN O	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Alrafiah et al, 2019	estudos de coorte	A pesquisa busca compreender como esses biomarcadores se comportam em pacientes com Parkinson, o que pode fornecer novas pistas sobre a patogênese da doença e possíveis alvos terapêuticos.	O estudo encontrou níveis elevados de certas citocinas inflamatórias em pacientes com Parkinson, sugerindo um estado pró-inflamatório. Isso corrobora a hipótese de que a inflamação crônica desempenha um papel significativo na progressão da doença. As glicoproteínas da matriz óssea também apresentaram alterações em seus níveis, o que pode estar relacionado à maior incidência de osteoporose e fraturas em pacientes com Parkinson. Os resultados indicam que esses biomarcadores poderiam potencialmente ser utilizados como indicadores da progressão da DP ou como alvos	Marcadores inflamatórios e ósseos podem ser úteis no prognóstico da DP, mas são necessários estudos de coorte maiores para esclarecer seu papel.

			terapêuticos. Por exemplo, tratamentos que visem reduzir a inflamação sistêmica podem ter benefícios adicionais para pacientes com Parkinson. Além disso, a monitorização desses biomarcadores pode ajudar na gestão de riscos de saúde óssea em pacientes com DP, possibilitando intervenções preventivas para evitar fraturas.	
Lin et al, 2020	Meta-Analise	O objetivo central do estudo é desenvolver um modelo capaz de diferenciar entre várias doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica	O estudo demonstra que o uso de modelos de aprendizado de máquina em conjunto com biomarcadores sanguíneos multiplexados tem um grande potencial para melhorar o diagnóstico de doenças neurodegenerativas,	O artigo destaca que o uso de modelos de aprendizado de máquina com biomarcadores multiplexados podem melhorar o diagnóstico diferencial de doenças neurodegenerativas, oferecendo diagnósticos mais rápidos, precisos e menos

		(ELA), entre outras, utilizando dados de biomarcadores presentes no sangue.	oferecendo precisão e aplicabilidade clínica significativa.	invasivos, para o tratamento dessas doenças.
Gu et al., 2023	Meta-Analise	O objetivo principal do estudo é investigar se os níveis de cadeia leve de neurofilamento (NfL) no sangue podem diferenciar entre diferentes tipos de demência, como a doença de Alzheimer (DA), demência frontotemporal (DFT), demência com corpos de Lewy (DCL), entre outras	Níveis de NfL em Diferentes Demências: O estudo encontrou que os níveis de NfL no sangue eram significativamente mais elevados em pacientes com demência, comparados aos controles saudáveis. Entre as demências, os níveis de NfL eram mais altos em condições como a DFT e a DCL, em comparação com a doença de Alzheimer. Correlação com a Gravidade da Doença: Os níveis de NfL foram correlacionados com a gravidade da demência, sugerindo que esse biomarcador não apenas reflete a presença da doença, mas também pode ser usado para	Além disso, <i>oneurofilament light chain</i> (NfL) no sangue é um biomarcador promissor para identificar e monitorar a gravidade de diferentes tipos de demência com potencial para ser integrado a protocolos diagnósticos mais abrangentes que considerem múltiplos biomarcadores.

			monitorar sua progressão. Potencial Diagnóstico Diferencial: A análise indicou que, embora NfL seja um marcador sensível para neurodegeneração, sua especificidade para diferentes tipos de demência pode ser limitada. No entanto, ele pode ser usado em conjunto com outros biomarcadores	
Singh, Cheung e Xu, 2021	Revisão sistemática	O objetivo é avaliar a eficácia das abordagens e tecnologias atuais para a detecção ultrasensível de biomarcadores sanguíneos relacionados às doenças de Alzheimer (DA) e Parkinson (DP) e monitoramento da progressão dessas doenças neurodegenerativas,	A revisão identifica vários avanços tecnológicos que permitiram a detecção de concentrações extremamente baixas de biomarcadores sanguíneos. Entre esses, destacam-se técnicas baseadas em ensaios de imunologia ultrasensíveis, espectrometria de massa e o uso de nanopartículas.	A revisão conclui que a detecção ultrasensível de biomarcadores pode revolucionar o diagnóstico e o tratamento de DA e DP. No entanto, enfrenta desafios para se tornar uma prática clínica incluindo a necessidade de validação adicional, desenvolvimento de tecnologias mais acessíveis e a integração nos

		abordando também os desafios e as perspectivas futuras.	Essas tecnologias mostraram ser promissoras na detecção de biomarcadores específicos, como a beta-amiloide e a proteína tau para a DA, e alfa-sinucleína para a DP.	fluxos de trabalho clínicos padrão.
Gautam, Pulivarthi e Singh, 2022	Meta-Análise	concentra-se na análise e interpretação dos níveis da citocina pró-inflamatória IL-17 em pacientes com diferentes doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (DA), Parkinson (DP), esclerose múltipla (EM), e esclerose lateral amiotrófica (ELA). A meta-análise busca compreender se a IL-17 pode ser considerada um biomarcador relevante para essas	A análise revela que os níveis de IL-17 estão significativamente elevados tanto no soro quanto no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com doenças neurodegenerativas, comparados aos controles saudáveis. Isso sugere que a IL-17 pode desempenhar um papel importante na inflamação crônica associada a essas doenças. Para doenças como Alzheimer e Parkinson, os níveis de IL-17, embora elevados, foram menos	Enquanto a IL-17 tem potencial como biomarcador, mais pesquisas são necessárias para determinar sua aplicabilidade clínica. Estudos futuros devem focar na padronização dos métodos de detecção, na investigação da IL-17 em fases iniciais das doenças neurodegenerativas e na avaliação de como os níveis de IL-17 respondem aos tratamentos.

		condições e quais são suas implicações patológicas.	pronunciados em comparação com a EM, sugerindo que o papel da IL-17 pode variar dependendo da patologia específica.	
Nabais et al., 2021	Meta-Analise	A meta-análise realizada no estudo tem como objetivo identificar padrões comuns de metilação do DNA que possam ser compartilhados entre doenças como Alzheimer (DA), Parkinson (DP), esclerose lateral amiotrófica (ELA), e demência frontotemporal (DFT).	Os resultados sugerem que os padrões de metilação do DNA poderiam ser utilizados como biomarcadores para diagnóstico precoce ou para diferenciar entre diferentes tipos de neurodegeneração. Além disso, os genes identificados podem servir como alvos para o desenvolvimento de novas terapias.	O artigo destaca que alterações na metilação do DNA pode ser um fator comum em várias doenças neurodegenerativas sugerindo padrões epigenéticos compartilhados e vias biológicas subjacentes em comum. Abre novas possibilidades no desenvolvimento de terapias e diagnósticos. No entanto, a tradução desses achados para a prática clínica exigirá estudos adicionais para validar esses marcadores epigenéticos e para compreender sua relação com a neurodegeneração.

A contextualização deste estudo reside na crescente prevalência e impacto das doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, na população mundial, destacando a necessidade de avanços no diagnóstico e monitoramento destas condições. Nesse contexto, os biomarcadores sanguíneos têm se mostrado uma ferramenta promissora para a detecção precoce destas doenças. O avanço neste campo pode impactar diretamente o desenvolvimento de terapias e estratégias de intervenção mais eficazes.

Os estudos revisados demonstram avanços significativos na identificação de biomarcadores nas patologias supracitadas. Alrafiah et al. (2019) identificaram citocinas inflamatórias elevadas e alterações nas glicoproteínas da matriz óssea como potenciais biomarcadores para a DP, sugerindo que a inflamação crônica e problemas ósseos podem estar associados à progressão da doença. Esses achados abrem novas perspectivas para intervenções terapêuticas e monitoramento da saúde óssea em pacientes com DP.

No entanto, os métodos diagnósticos tradicionais para a DA e a DP frequentemente enfrentam problemas de baixa especificidade e altos custos, dificultando o diagnóstico precoce e a diferenciação em relação a outras condições neurológicas. Tradicionalmente, essas doenças são diagnosticadas por meio de métodos clínicos e de imagem, que podem ser invasivos, caros e, em alguns casos, imprecisos. Lin et al (2020), exploraram o uso de modelos de aprendizado de máquina em combinação com biomarcadores sanguíneos. Essa metodologia promete diagnósticos mais rápidos e precisos, embora a implementação prática desses modelos ainda enfrente desafios técnicos e clínicos.

Embora a avaliação e validação de biomarcadores sanguíneos como proteínas, possa oferecer uma alternativa menos invasiva e mais acessível, a variabilidade biológica entre pacientes torna a tarefa de classificação e diagnóstico mais complexa (Lin et al, 2020), sendo evidente a necessidade de mais estudos para validar a sua especificidade e sensibilidade.

Os estudos revisados também demonstram avanços significativos no campo. Por exemplo, Alrafiah et al. (2019) identificaram citocinas inflamatórias elevadas e alterações nas glicoproteínas da matriz óssea como potenciais biomarcadores para a DP, sugerindo que a inflamação crônica e problemas ósseos podem estar associados à progressão da doença.

Esses achados abrem novas perspectivas para intervenções terapêuticas e monitoramento da saúde óssea em pacientes com DP.

Gu et al. (2023) destacaram o potencial da cadeia leve de neurofilamento (NfL) como um biomarcador sensível para monitorar a gravidade das demências, incluindo a DA. Apesar de sua alta sensibilidade, a especificidade do NfL para diferentes tipos de demência ainda é limitada, sugerindo que sua integração com outros biomarcadores pode oferecer uma visão mais completa do estado clínico dos pacientes.

Singh, Cheung e Xu (2021) revisaram as tecnologias ultrasensíveis para a detecção de biomarcadores sanguíneos, como técnicas de imunologia, espectrometria de massa e o uso de nanopartículas. Essas tecnologias têm o potencial de transformar o diagnóstico de DA e DP, mas ainda enfrentam obstáculos na validação e implementação clínica.

Gautam, Pulivarthi e Singh (2022) investigaram a citocina pró-inflamatória IL-17, destacando sua relevância para a inflamação crônica associada a várias doenças neurodegenerativas. Embora a IL-17 mostre potencial como biomarcador, mais pesquisas são necessárias para estabelecer sua aplicabilidade clínica e como ela responde a tratamentos.

Finalmente, Nabais et al. (2021) identificaram padrões de metilação do DNA que podem ser utilizados para diagnóstico precoce e diferenciação entre diferentes tipos de neurodegeneração. A identificação desses padrões epigenéticos sugere a existência de vias biológicas comuns, oferecendo novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias e diagnósticos.

Os biomarcadores biológicos ainda não são amplamente utilizados no diagnóstico da DP e da DA devido a vários desafios. Segundo Aguiar e Severino (2010), o desafio de utilizar biomarcadores biológicos está na seleção adequada de amostras que permitam uma avaliação consistente do impacto da mutação no desenvolvimento da doença. Para confirmar esses estudos, é necessário a realização de testes adicionais para validar as proteínas identificados como biomarcadores. Essa abordagem é essencial para garantir a precisão e a confiabilidade dos biomarcadores sanguíneos na detecção e monitoramento da doença.

CONCLUSÃO

Embora os biomarcadores sanguíneos apresentem um potencial promissor para o diagnóstico e monitoramento da Doença de Alzheimer e da Doença de Parkinson, é importante notar que a precisão e a aplicabilidade clínica desses biomarcadores ainda estão sendo avaliadas. Apesar dos resultados positivos encontrados, são necessários estudos adicionais para aprimorar a sensibilidade e a especificidade dos biomarcadores, garantindo um diagnóstico precoce e mais preciso. A pesquisa contínua é crucial para validar esses biomarcadores e integrá-los de forma eficaz na prática clínica com o objetivo de oferecer o diagnóstico precoce e tratamentos mais adequados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AGNELLO, L.; GAMBINO, C. M.; CIACCIO, A. M.; MASUCCI, A.; VASSALLO, R.; TAMBURELLO, M.; SCAZZONE, C.; LO SASSO, B.; CIACCIO, M. Molecular biomarkers of neurodegenerative disorders: a practical guide to their appropriate use and interpretation in clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8, p. 4323, jan. 2024. DOI 10.3390/ijms25084323. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4323>. Acesso em: 23 nov. 2024.

AGUIAR, P. M. de C.; SEVERINO, P. Biomarkers in Parkinson Disease: global gene expression analysis in peripheral blood from patients with and without mutations in PARK2 and PARK8. *Einstein (São Paulo)*, v. 8, p. 291–297, set. 2010. DOI 10.1590/S1679-45082010AO1674. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/yxnM6Y8HtxHYKkYsdR8KmcG/?lang=en>. Acesso em: 23 nov. 2024.

ALRAFIAH, A.; AL-OFI, E.; OBAID, M. T.; ALSOMALI, N.; MUTHURAJU, S. Assessment of the levels of level of biomarkers of bone matrix glycoproteins and inflammatory cytokines from saudi parkinson patients. *BioMed Research International*, v. 2019, p. 1–6, 8 maio 2019. DOI 10.1155/2019/2690205. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/2690205>. Acesso em: 23 nov. 2024.

CHENG, L.; LI, W.; CHEN, Y.; LIN, Y.; WANG, B.; GUO, Q.; MIAO, Y. Plasma A β as a biomarker for predicting A β -PET status in Alzheimer's disease : a systematic review with meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 93, n. 5, p. 513–520, 1 maio 2022. DOI 10.1136/jnnp-2021-327864. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/93/5/513>. Acesso em: 23 nov. 2024.

COSTA, M. F. B. N. A. da; REISDORFER, E.; KEMPFER, S. S.; FERNANDES, G. C. M.; PORPORATTI, A. L.; CANTO, G. D. L. Diagnostic validity of biomarkers in Parkinson's Disease: systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 71, p. 3074–3083, dez. 2018. DOI 10.1590/0034-7167-2017-0822. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/sGQsHrzTKWXNfQzGrszzgDN/?lang=en>. Acesso em: 23 nov. 2024.

GAUTAM, A. S.; PULIVARTHI, C. B.; SINGH, R. K. Proinflammatory IL-17 levels in serum/cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative diseases: a meta-analysis study. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 396, n. 3, p. 577–588, mar. 2023. DOI 10.1007/s00210-022-02357-6. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-022-02357-6>. Acesso em: 23 nov. 2024.

GU, L.; SHU, H.; WANG, Y.; WANG, P. Blood neurofilament light chain in different types of dementia. *Current Alzheimer Research*, v. 20, n. 3, p. 149–160, mar. 2023. DOI 10.2174/1567205020666230601123123. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/217551/article>. Acesso em: 23 nov. 2024.

LIN, C.-H.; CHIU, S.-I.; CHEN, T.-F.; JANG, J.-S. R.; CHIU, M.-J. Classifications of neurodegenerative disorders using a multiplex blood biomarkers-based machine learning model. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 18, p. 6914, 21 set. 2020. DOI 10.3390/ijms21186914. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6914>. Acesso em: 23 nov. 2024.

NABAIS, M. F.; LAWS, S. M.; LIN, T.; VALLERGA, C. L.; ARMSTRONG, N. J.; BLAIR, I. P.; KWOK, J. B.; MATHER, K. A.; MELLICK, G. D.; SACHDEV, P. S.; WALLACE, L.; HENDERS, A. K.; ZWAMBORN, R. A. J.; HOP, P. J.; LUNNON, K.; PISHVA, E.; ROUBROEKS, J. A. Y.; SOININEN, H.; TSOLAKI, M.; ... MCRAE, A. F. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation identifies shared associations across neurodegenerative disorders. *Genome Biology*, v. 22, n. 1, p. 90, dez. 2021. DOI 10.1186/s13059-021-02275-5. Disponível em: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-021-02275-5>. Acesso em: 23 nov. 2024.

PARNETTI, L.; GAETANI, L.; EUSEBI, P.; PACIOTTI, S.; HANSSON, O.; EL-AGNAF, O.; MOLLENHAUER, B.; BLENNOW, K.; CALABRESI, P. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, v. 18, n. 6, p. 573–586, jun. 2019. DOI 10.1016/S1474-4422(19)30024-9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219300249>. Acesso em: 23 nov. 2024.

PAZ, E. G. D.; MENDES, D. D. J. D. S.; BRITO, S. N.; BARBOSA, W. O. Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. *Revista Neurociências*, v. 29, p. 1–11, 18 set. 2021. DOI 10.34024/rnc.2021.v29.12348. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12348>. Acesso em: 23 nov. 2024.

SINGH, K.; CHEUNG, B. M.; XU, A. Ultrasensitive detection of blood biomarkers of alzheimer's and parkinson's diseases: a systematic review. *Biomarkers in Medicine*, v. 15, n. 17, p. 1693–1708, dez. 2021. DOI 10.2217/bmm-2021-0219. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/bmm-2021-0219>. Acesso em: 23 nov. 2024.

ZHANG, W.; XIAO, D.; MAO, Q.; XIA, H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p.

1–32, 12 jul. 2023. DOI 10.1038/s41392-023-01486-5. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01486-5>. Acesso em: 23 nov. 2024.

*LINK com as normas da Revista Brasileira Multidisciplinar – REBRAM, para a qual iremos submeter o manuscrito.

<https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/about/submissions>