



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG
MEDICINA

**BIOMARCADORES EMERGENTES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**

Rafael Peixoto Maia

Manhuaçu / MG

2025

RAFAEL PEIXOTO MAIA

**BIOMARCADORES EMERGENTES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Orientador: Felipe Moura Parreira

Manhuaçu / MG

2025

RAFAEL PEIXOTO MAIA

**BIOMARCADORES EMERGENTES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Curso de Superior de Medicina do Centro
Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Médico.

Orientador: Felipe Moura Parreira

Banca Examinadora:

Data da Aprovação: DD/MM/AAAA

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO (Orientador)

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa de evolução progressiva e irreversível, sendo a forma mais frequente de demência em pessoas idosas. Sua principal característica é o comprometimento das funções cognitivas, especialmente da memória, o que acarreta diversas mudanças no comportamento do indivíduo. Assim, o presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que teve como objetivo elucidar os biomarcadores emergentes no diagnóstico precoce da DA, bem como mostrar a relevância do diagnóstico precoce frente a uma patologia que se torna cada vez mais presente na população mundial. Foram selecionados 35 artigos, publicados entre 2013 e 2025, que destacavam os diferentes avanços frente ao diagnóstico da DA, como biomarcadores, estruturas como a retina, e os principais exames de imagem na identificação da doença. Nesse viés, concluiu-se que é imprescindível o contínuo investimento em pesquisas para atrasar a progressão da doença e alcançar um estágio promissor de paralisação ou cura, além da importância do diagnóstico precoce no prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Biomarcadores. Diagnóstico precoce.

SUMÁRIO

1.	52. METODOLOGIA	6
3.	6	
7	3.1. Avanços em biomarcadores relacionados ao sistema imunológico	
	3.1.1. Micróglia	7
	3.1.2. Receptor de gatilho expresso em células mieloides 2 (TREM2)	9
	3.1.3. Galectina-3	10
	3.2. Biomarcadores no sangue e urina	12
	3.3. Imagem Cerebral na DA	14
	3.3.1 Pet <i>scan</i> amiloide	14
	3.3.2. Ressonância magnética estrutural	15
	3.4. Avanços na imagem da retina como potencial biomarcador para DA	16
	3.5. Principais biomarcadores emergentes frente ao diagnóstico precoce da DA	18
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
5.	REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e fatal, sendo a demência mais comum em idosos. Tal doença apresenta como principal característica a deterioração da cognição e da memória, implicando em uma série de alterações comportamentais. Em 2011, as estimativas indicavam 24 milhões de pessoas acometidas pela DA no mundo, e prevê-se que, até o ano de 2030, este número atinja 72 milhões. Diversos estudos estão ainda em vigência a fim de se entender sua origem e mecanismos fisiopatológicos, para possibilitar o desenvolvimento de um tratamento resolutivo para o fim da degeneração (De Falco *et al.*, 2016).

A substância beta amiloide possui uma relação central com a fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Essa substância surge a partir da clivagem anormal da proteína precursora amiloide (APP), um processo que ocorre de maneira natural no organismo e que tem como principal função a manutenção e reparação das células. Nesse contexto, esses pequenos fragmentos advindos da clivagem anormal resultam na formação das substâncias beta amiloides, que se aglomeram e formam as placas amiloides. Como resultado, a formação dessas placas contribui para a disfunção sináptica, inflamação cerebral e morte neuronal progressiva (Dineley *et al.*, 2014).

Dentre um dos fatores de risco conhecidos, tem-se o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) como um dos principais para a ocorrência da DA. Dessa forma, indivíduos que possuem DM2 têm 65% de risco superior para desenvolver a DA do que a parcela da população que não apresenta a doença crônica. O DM2 é caracterizado pela resistência à insulina e por níveis elevados de glicose no sangue. Esses fatores, quando mantidos de forma crônica, podem ter efeitos neurodegenerativos que afetam o funcionamento cerebral (Dineley *et al.*, 2014).

Além disso, o DM2 tem íntima relação com a substância beta amiloide. Isso se deve ao fato de que uma das primeiras estruturas cerebrais atingidas nos estágios iniciais da DA é o hipocampo, responsável principalmente pela memória. Essa estrutura necessita de uma alta demanda de glicose para suas funções metabólicas e possui uma alta sensibilidade a insulina, o que a torna vulnerável no DM2, que apresenta como consequência a resistência à insulina (Dineley *et al.*, 2014).

Diante da ausência de cura e da eficácia limitada dos tratamentos atuais, o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer surge como uma das principais

estratégias para diminuir e atrasar seus impactos. Avanços recentes em biomarcadores e técnicas de imagem cerebral vêm permitindo a identificação de alterações neurobiológicas ainda nas fases iniciais da doença — antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos mais evidentes. Estudar esses avanços é de extrema relevância, pois possibilita a intervenção precoce, melhora o planejamento terapêutico e contribui para o desenvolvimento de novas abordagens clínicas e farmacológicas. Assim, compreender e explorar os progressos no diagnóstico precoce da DA é essencial para enfrentar de forma mais eficaz esse desafio médico e social.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, de abordagem qualitativa e exploratória, que se propôs a analisar os biomarcadores emergentes no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

Inicialmente, foram definidos critérios específicos de busca e seleção, a fim de obter resultados relevantes para a pesquisa, por meio de uma leitura sistemática de livros, manuais, artigos científicos, documentos e dissertações. A seleção dos materiais foi realizada por meio de uma ampla busca em plataformas como *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. A amostra final incluiu 24 artigos que abordavam palavras-chave como "diagnóstico precoce", "doença de Alzheimer", "novas terapias", e "novos biomarcadores". Para critérios de exclusão, foram descartados os estudos que não abordaram a temática proposta, bem como as palavras chaves direcionadas ao estudo, além de textos não acessíveis na íntegra, duplicados e relatos de caso.

Foram selecionados conteúdos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2025, que estivessem acessíveis na íntegra e que trouxessem informações pertinentes sobre o tema em questão. Com base nessa análise, optou-se por abordar, em capítulos, os avanços recentes frente ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, bem como seus biomarcadores e exames de imagem. Além disso, foram examinadas as implicações na qualidade de vida dos pacientes e a eficácia dos tratamentos adotados. Ademais, os capítulos ressaltam a relevância do diagnóstico precoce e do conhecimento médico sobre a patologia, visando assegurar a máxima regressão da doença e retardar sua progressão degenerativa nos pacientes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Avanços em biomarcadores relacionados ao sistema imunológico

3.1.1. Micróglia

A micróglia forma a principal população de células imunocompetentes residentes no sistema nervoso central (SNC), sendo advindas de progenitores mieloides do saco vitelino durante a formação embrionária, distinguindo-se das demais células da linhagem mononuclear como os monócitos hematopoiéticos. Essa célula exerce papel fundamental na imunovigilância e na manutenção da homeostase neural, monitorando constantemente o microambiente cerebral por meio da extensão dinâmica de seus prolongamentos (Miao *et al.*, 2023).

Em resposta a estímulos patológicos, como infecção, trauma ou neurodegeneração, a micróglia sofre ativação fenotípica e funcional, caracterizada por alterações morfológicas, aumento na expressão de receptores de padrão (PRRs) e liberação de mediadores inflamatórios como IL-1 β , TNF- α e quimiocinas. Além disso, exerce atividade fagocítica, promovendo a remoção de detritos celulares, sinapses disfuncionais e células apoptóticas, sendo essencial para a resolução da inflamação e a restauração do equilíbrio tecidual (Hansen *et al.*, 2018).

Evidências recentes indicam que a micróglia desempenha duplo papel na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA). Nos estágios iniciais, essa célula pode exercer funções neuroprotetoras ao realizar a fagocitose dos peptídeos β -amiloides (A β), contribuindo para sua depuração e limitando sua deposição no tecido cerebral (Heneka *et al.*, 2015). Estudos experimentais demonstram que a estimulação da atividade microglial pode promover a redução da carga amiloide e a melhora da função cognitiva (Kipnis *et al.*, 2021). No entanto, a ativação prolongada ou exacerbada da micróglia corrobora a instalação de um ambiente inflamatório persistente, caracterizado pela liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias, o que pode resultar em morte neuronal e acelerar a progressão da doença. Alterações nos perfis de expressão gênica e morfologia microglial têm sido consistentemente observadas em regiões afetadas por depósitos de A β (Hansen *et al.*, 2018).

A ativação microglial constitui uma característica histopatológica comum em cérebros com DA e frequentemente está associada a níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e

TNF- α . Nesse contexto, biomarcadores solúveis relacionados à micróglia vêm ganhando importância na detecção e monitoramento da DA. Dentre os marcadores mais estudados destacam-se o receptor de gatilho expresso em células mieloides 2 (TREM2) e a galectina-3 (Gal-3), ambos relacionados à regulação da resposta imune inata e ao controle da neuroinflamação (Heneka *et al.*, 2015).

Em síntese, está claro que a microglia exerce um papel fundamental no desenvolvimento da doença de Alzheimer, e ampliar nosso entendimento sobre suas múltiplas funções e a forma como interage com outras células cerebrais será essencial para criar abordagens terapêuticas mais eficazes. Contudo, apesar dos avanços significativos alcançados nos últimos anos, ainda persistem importantes lacunas no conhecimento sobre a biologia microglial — especialmente no que se refere à sua diversidade funcional, aos mecanismos exatos que regulam sua atuação e à complexa rede de vias de sinalização com as quais interage.

Um dos principais impactos clínicos da microglia como biomarcador é sua capacidade de indicar a presença de inflamação cerebral em fases iniciais da DA, muitas vezes antes do surgimento de sintomas cognitivos evidentes. Biomarcadores derivados da microglia, como Galectina-3, TREM2 (e sua forma solúvel, sTREM2), além de exames de imagem como PET com traçadores específicos para inflamação (por exemplo, TSPO), têm sido úteis na detecção precoce da atividade microglial. Isso possibilita a identificação de indivíduos em risco de desenvolver a doença e favorece uma abordagem preventiva ou mais precoce do tratamento.

Além disso, a ativação microglial se correlaciona com o acúmulo de placas de beta-amiloide (A β), a agregação da proteína tau e a atrofia cerebral progressiva. Dessa forma, biomarcadores microgliais contribuem para a avaliação da gravidade e da progressão da DA, servindo como ferramentas para acompanhar o curso da doença ao longo do tempo. Eles também podem ser utilizados para monitorar a resposta a intervenções terapêuticas, especialmente aquelas que visam modular a inflamação ou interferir diretamente na atividade microglial. Mudanças no perfil inflamatório cerebral, observadas por meio desses biomarcadores, podem indicar a eficácia ou a necessidade de ajuste do tratamento (Hempel *et al.*, 2020).

Uma limitação importante nas pesquisas atuais é a ausência de critérios padronizados para caracterizar os diferentes fenótipos e estados funcionais da microglia, o que pode gerar divergências entre estudos e dificultar o desenvolvimento de terapias específicas. Além disso, muitos trabalhos se concentram em aspectos

isolados da função microglial, o que pode não refletir adequadamente a complexidade das suas interações no contexto da doença (Miao *et al.*, 2020).

Pesquisas futuras devem continuar a esclarecer a complexidade da biologia das células microgliais, investigando os mecanismos moleculares que sustentam suas múltiplas funções e avaliando o potencial da modulação de sua atividade para interromper ou até reverter o avanço da doença. Além disso, será essencial o desenvolvimento de modelos experimentais, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que reproduzem com maior fidelidade os aspectos da doença humana, facilitando a validação de novos alvos terapêuticos e a testagem de possíveis fármacos. Tecnologias avançadas, como o sequenciamento de célula única e as abordagens de biologia de sistemas, certamente vão contribuir para um entendimento mais aprofundado da diversidade microglial e de seus estados funcionais na doença de Alzheimer.

3.1.2. Receptor de gatilho expresso em células mieloides 2 (TREM2)

O receptor TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*) é uma molécula transmembrana expressa principalmente na superfície da micróglia, onde exerce funções imunomodulatórias essenciais no sistema nervoso central. Dentre suas principais atribuições está a mediação da interação com peptídeos β -amiloides (A β), promovendo sua fagocitose e posterior degradação lisossomal. A ligação de TREM2 ao A β facilita sua internalização, contribuindo para a depuração eficiente desses agregados potencialmente neurotóxicos (Ulrich *et al.*, 2016).

Estudos demonstram que mutações ou perdas funcionais no gene TREM2 comprometem a capacidade fagocítica da micróglia, resultando em menor acúmulo celular ao redor dos depósitos de A β e intensificação do processo de semeadura amiloide. Isso evidencia o papel central de TREM2 na contenção da carga amiloide e na prevenção da progressão da patologia associada à Doença de Alzheimer (DA) (Jay *et al.*, 2015).

A expressão alterada de TREM2 em contextos patológicos pode modular significativamente a resposta microglial frente ao acúmulo de A β . Dados provenientes de estudos clínicos apontam que níveis elevados de TREM2 no líquido (LCR) estão associados a uma menor taxa de acúmulo amiloide, níveis reduzidos de proteína tau livre (avaliados por neuroimagem) e declínio cognitivo mais lento, reforçando sua possível função neuroprotetora (Henjum *et al.*, 2016).

Adicionalmente, a forma solúvel do receptor (sTREM2), detectável tanto no LCR quanto no plasma, tem sido investigada como um biomarcador emergente. Os níveis de sTREM2 plasmático apresentam correlação significativa com os níveis centrais e tendem a se modificar conforme o avanço clínico da DA. Observa-se também que concentrações diminuídas de TREM2 estão ligadas a alterações na resposta imune periférica em pacientes com DA, incluindo variações nos níveis de mediadores inflamatórios como FGF-2, GM-CSF e IL-1 β , sugerindo uma interconexão entre neuroinflamação e imunorregulação sistêmica (Thion *et al.*, 2018).

A forma solúvel do receptor tem sido considerada um marcador promissor na avaliação da patologia da doença de Alzheimer (DA) e do comprometimento cognitivo, com níveis elevados associados a uma maior presença de marcadores de neurodegeneração e a um declínio cognitivo mais lento. No entanto, os efeitos da clivagem do TREM2 e da presença do sTREM2 na progressão da DA ainda não são totalmente compreendidos, já que alguns estudos apontam um papel protetor, enquanto outros indicam efeitos adversos. Evidências mostram que o sTREM2 pode se ligar a agregados de peptídeo beta-amiloide (A β) e influenciar sua patologia, além de ativar uma via de sinalização distinta, possivelmente envolvendo a ativação da via ERK1/2 (cinase regulada por sinal extracelular). Investigar como o TREM2 atua nas células microgliais é fundamental para aprofundar o entendimento dos mecanismos moleculares da DA e para o desenvolvimento de terapias inovadoras direcionadas à microglia e ao próprio TREM2.

3.1.3. Galectina-3

A galectina-3 (Gal-3), uma lectina com afinidade por resíduos de β -galactosídeos, tem sido implicada em processos inflamatórios deletérios no contexto da DA. Expressa predominantemente ao redor de placas A β em cérebros humanos e modelos murinos, Gal-3 atua como amplificadora da resposta inflamatória microglial. A inativação genética dessa proteína em camundongos transgênicos leva à redução da carga amiloide e da inflamação, o que sugere um papel patológico em estágios avançados da doença (Valiukas *et al.*, 2025).

Em indivíduos com DA, níveis elevados de Gal-3 no LCR correlacionam-se significativamente com marcadores de disfunção sináptica e neuronal, como GAP-43 e neurogranina, ao invés de A β , além de se associarem a outros biomarcadores inflamatórios, como sTREM2, GFAP e YKL-40. Estudos longitudinais mostram que os

níveis de Gal-3 aumentam progressivamente com o avanço da DA e estão inversamente relacionados ao desempenho cognitivo global, mensurado pelo Mini Exame do Estado Mental (MMSE). Adicionalmente, elevações nos níveis plasmáticos de Gal-3 vêm sendo observadas em estágios iniciais da DA, apontado seu potencial como biomarcador periférico para rastreio precoce (Valiukas *et al.*, 2025).

De maneira geral, a Gal-3 se evidencia como um importante biomarcador patológico da doença de Alzheimer, podendo ser detectada no líquido cefalorraquidiano (LCR), o que a torna um possível alvo para terapias que busquem modificar o curso da doença por meio da modulação da resposta neuro inflamatória. Na doença de Alzheimer, a Gal-3 é predominantemente produzida pela microglia ativada e liberada no ambiente extracelular. Como resultado, sua presença pode ser identificada no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Valiukas *et al.*, 2025).

Dessa forma, embora haja uma progressão clara frente a esse biomarcador, encontram-se barreiras importantes, como por exemplo a utilização da punção lombar como método diagnóstico. Em primeiro lugar, trata-se de um procedimento invasivo, o que pode gerar desconforto físico e emocional nos pacientes. Entre os efeitos adversos mais comuns estão a cefaleia pós-punção, dores nas costas e, em casos mais raros, complicações como sangramentos ou infecções. Esses riscos, somados ao medo do procedimento, fazem com que muitos pacientes e familiares relutem em aceitá-lo, o que pode comprometer o diagnóstico precoce.

Além disso, a punção lombar possui contraindicações em determinados grupos de pacientes, como aqueles com distúrbios de coagulação, infecção no local da punção ou suspeita de hipertensão intracraniana, o que limita ainda mais sua aplicação clínica. Outro fator importante é a disponibilidade: o procedimento requer estrutura adequada e profissionais especializados, o que nem sempre está acessível em regiões com recursos limitados.

A identificação de novos biomarcadores que complementam os métodos já existentes é essencial não apenas para favorecer um diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, mas também para melhorar o planejamento de ensaios clínicos e acompanhar a resposta a terapias que buscam modificar o curso da doença. A ativação da microglia, o acúmulo de placas de beta-amiloide (A β) e a agregação da proteína tau estão diretamente envolvidos na disfunção dos neurônios. A Galectina-3 (Gal-3) apresenta uma forte correlação com os principais marcadores patológicos da DA e, assim como outros achados, evidenciam que a Gal-3 desempenha um papel

central na mediação do perfil inflamatório da microglia durante a progressão da doença (Zhang *et al.*, 2021).

3.2. Biomarcadores no sangue e urina

Biomarcadores sanguíneos que medem a razão A β 42/40 e/ou variantes fosforiladas da proteína tau (como a p-tau) surgem como uma alternativa promissora para suprir as lacunas geradas por outros métodos diagnósticos, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com traçador para amiloide e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), reconhecidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para detectar alterações patológicas associadas à DA. No entanto, essas abordagens não são ideais para triar a grande quantidade de pessoas que precisam ser avaliadas para acesso ao tratamento. Além disso, existem questões importantes a se levar em consideração, como o custo do exame PET amiloide, que no Brasil custa em média R\$9.000,00. Já os testes com análise do LCR, embora eficazes, demandam habilidades técnicas especializadas e procedimentos invasivos, com custo médio de R\$3600,00, sendo relativamente menor comparado ao PET amiloide. Em contrapartida, a coleta de sangue é mais simples, acessível, menos custosa e apresenta menor risco de efeitos adversos (Meyer *et al.*, 2024).

O exame de sangue disponível no mercado para detectar a patologia da doença de Alzheimer, conhecido como PrecivityAD (que avalia a razão A β 42/40, o protótipo da apolipoproteína E [apoE] e a idade), apresenta alto desempenho clínico na identificação da presença de amiloide cerebral, especialmente quando comparado aos resultados obtidos com a tomografia PET com traçador para amiloide. A metodologia do estudo envolveu a coleta de sangue periférico dos participantes, a partir da qual foram extraídas amostras de plasma. Utilizando espectrometria de massa — uma técnica altamente sensível e precisa — os pesquisadores mediram a razão entre os peptídeos beta-amiloide 42 e 40 (A β 42/40) e os níveis de tau fosforilada na posição 217 (p-tau217), dois biomarcadores fortemente associados à fisiopatologia da doença de Alzheimer. Além disso, fatores como a idade do paciente e o genótipo APOE, um conhecido fator genético de risco, também foram considerados em algumas análises (Meyer *et al.*, 2024).

Os dados laboratoriais obtidos foram processados por um algoritmo próprio da *C2N Diagnostics*, empresa responsável pelo desenvolvimento do teste. Esse algoritmo gera um escore chamado *PrecivityAD2 Score*, que estima a probabilidade

de que o indivíduo apresente patologia amiloide cerebral. O resultado é categorizado em três faixas: baixa, intermediária ou alta probabilidade de acúmulo de placas de amiloide. Para validar o desempenho do teste, os resultados do escore foram comparados diretamente com os achados dos exames PET amiloide, que apresenta uma faixa de 88% a 98% de sensibilidade e especificidade de 80% a 95%, na leitura visual (teste qualitativo). Já na leitura quantitativa contra neuropatologia *post mortem*, o exame atinge especificidade de 90% a 95% e sensibilidade de 94% a 97%. A análise demonstrou que o *PrecivityAD2* apresenta alta concordância com a tomografia por emissão de pósitrons, com bons níveis de sensibilidade, especificidade e acurácia (Meyer *et al.*, 2024).

No estudo atual com adultos sintomáticos, foi observado que o desempenho do *Amyloid Probability Score 2* (APS2), gerado pelo algoritmo *PrecivityAD2* apresentou uma sensibilidade total de 88% e uma especificidade de 89%, além de uma concordância de 88% com o exame PET amiloide. Esse bom desempenho foi ainda mais evidente nos extremos da escala quantitativa do APS2, com valores próximos de 0 ou 100. Por exemplo, entre os participantes com pontuações acima de 80 ou abaixo de 20 (69% do total), a acurácia dos resultados do APS2 atingiu 95% ou mais (Meyer *et al.*, 2024).

Embora o ensaio clínico do *PrecivityAD2* represente um avanço importante no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer por meio da análise de biomarcadores sanguíneos, ele apresenta algumas limitações e desafios que precisam ser considerados. Primeiramente, a população estudada costuma ser restrita a adultos sintomáticos com comprometimento cognitivo leve ou demência leve, o que pode comprometer a generalização dos resultados para grupos mais amplos, como pessoas assintomáticas ou pacientes com outros tipos de demência. Além disso, a amostra frequentemente é oriunda de centros especializados, o que limita a diversidade populacional em termos de etnia, idade, comorbidades e fatores socioeconômicos. Da mesma maneira, nem todas as comorbidades (como alterações na função hepática e renal, doenças cardiovasculares ou histórico de trauma craniano) foram registradas ou levadas em consideração nas coortes e análises realizadas até o momento. Essas condições podem influenciar os níveis plasmáticos dos biomarcadores, impactando assim a precisão do diagnóstico. No entanto, a utilização de razões de concentração permite atenuar ou compensar os efeitos desses fatores. Por fim, o processo regulatório para a aprovação do *PrecivityAD2*, seja pela FDA nos

Estados Unidos ou pela Anvisa no Brasil, ainda está em curso, o que dificulta sua incorporação ampla na prática clínica cotidiana.

No Brasil, o teste custa R\$3600,00 e é recomendado para pacientes com 55 anos ou mais, com sinais ou sintomas de comprometimento cognitivo leve ou demência, e que estão sendo avaliados para a doença de Alzheimer. A coleta do exame é realizada em um dos laboratórios de empresas como o Grupo Fleury, Labs a+, Diagnoson a+ e Laboratório Weinmann, sendo posteriormente enviada para análise, com resultado médio em 20 dias.

3.3. Imagem Cerebral na DA

3.3.1. PET *scan* amiloide

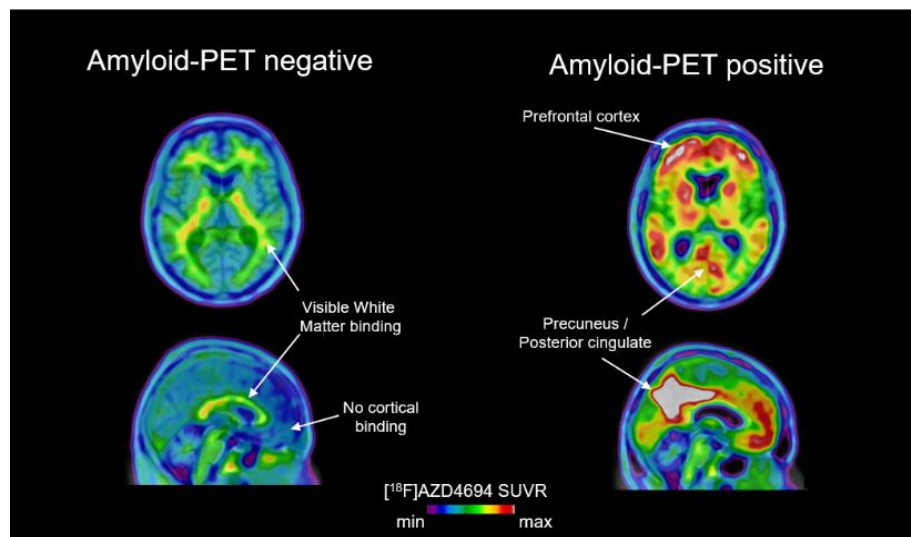
O exame PET *scan* amiloide (tomografia por emissão de pósitrons com marcador amiloide) é uma modalidade avançada frente a detecção precoce da doença de Alzheimer. Sua técnica consiste em detectar a presença de placas beta-amiloide no cérebro, um dos principais marcadores patológicos da doença, mesmo em fases iniciais da doença, com o paciente assintomático. O exame consiste na administração intravenosa de um radiofármaco específico que se liga às placas de beta-amiloide, permitindo sua visualização por meio de uma câmera PET. Ademais, é um dos principais exames, com uma sensibilidade de 88% a 98% e especificidade de 80% a 95%, sendo considerado o padrão-ouro para fins diagnósticos (Meyer *et al.*, 2024). Além disso, pode ser usado para diferenciação de outras patologias, como demência frontotemporal, que não apresenta o acúmulo da substância beta-amiloide.

O exame é amplamente usado principalmente em ensaios clínicos de novos tratamentos, principalmente os que visam reduzir a carga amiloide, devido sua intensa precisão nos resultados e uso como análise comparativa para outros avanços tecnológicos. Entretanto, embora apresente grande efetividade, o exame consiste em algumas problemáticas. O alto custo, sendo valor médio no Brasil de R\$9.000,00 é um dos fatores que dificultam o amplo acesso à população, visto que o exame não é ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, a presença de placas amiloide não confirmam o diagnóstico da DA, podendo haver idosos saudáveis que apresentem as placas. Desse modo, é necessário correlacionar com a clínica e principalmente outros métodos diagnósticos para complementar os achados do

exame PET amiloide, a fim de preconizar o diagnóstico precoce, descartando falsos positivos.

Por fim, a PET tem se mostrado útil na confirmação diagnóstica, no aumento da confiança clínica e no planejamento terapêutico de pacientes com déficits cognitivos. Novos estudos de neuroimagem relacionados à DA vêm oferecendo dados valiosos para a prática médica, incluindo a obtenção de imagens *in vivo* da proteína β -amiloide (Graff-Radford *et al.*, 2021). No exemplo abaixo (Figura 01) destaca-se a tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide.

Figura 01 – Tomografias por emissão de pósitrons (PET) amiloide-negativas (esquerda) e amiloide-positivas (direita)



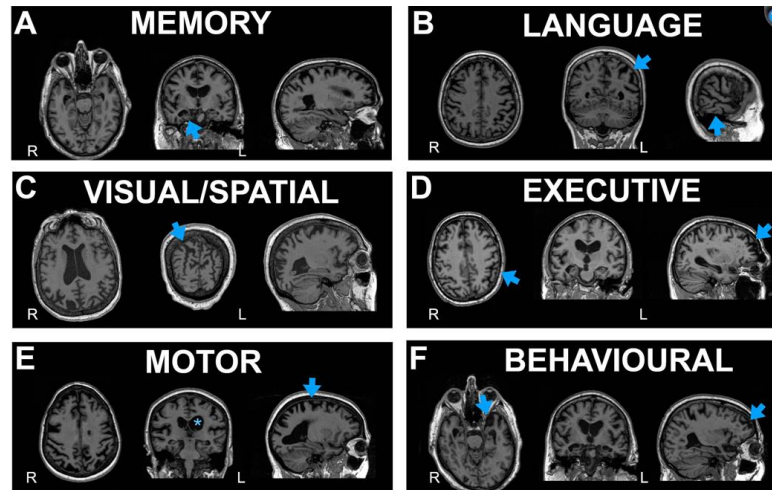
Fonte: Johnson (2013).

3.3.2. Ressonância magnética estrutural

A ressonância magnética (RNM) tem sido de grande importância para o diagnóstico da doença de Alzheimer. Na forma típica da doença, a degeneração cerebral tem início na região medial do lobo temporal e, com o tempo, se estende para as áreas laterais do lobo temporal e para o córtex parietal. Já nos casos atípicos da doença, a perda de volume cerebral tende a ser mais acentuada nas regiões cerebrais relacionadas diretamente aos sintomas apresentados, sendo comum que o hipocampo permaneça relativamente preservado nas fases iniciais, de acordo com a Figura 02. Além disso, a RNM apresenta grande auxílio frente ao diagnóstico diferencial, principalmente com outras patologias demenciais, como a demência

vascular, pois identifica lesões isquêmicas que excluem a possibilidade de DA. Outra vantagem do uso do exame é o acompanhamento da progressão da doença em pacientes já diagnosticados.

Figura 02 – RNM em fenótipos diferentes da DA



Fonte: Graff-Radford (2021).

Nesse contexto, é proporcionado uma correlação com a clínica devido a atrofia cerebral, sendo esperado determinados sintomas no paciente advindos da patologia, possibilitando um estado de alerta e cuidado específico. O exame é ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com o valor de R\$268,75 (Tabela SUS, 2025). Dessa forma, apresenta um valor acessível para a população, proporcionando uma alternativa viável para identificação e diagnóstico da DA. No entanto, para fins de diagnóstico precoce, até mesmo antes de sintomas clínicos, a RNM não se torna uma alternativa viável, visto que muitos pacientes apresentam os sinais de atrofia em regiões cerebrais que surge juntamente com os sintomas, onde leva a suspeita de doença como o Alzheimer pela família e inicia-se o rastreio. Por fim, a RNM se torna uma alternativa viável principalmente na complementação de outros métodos diagnósticos, sendo sua principal utilidade rastrear regiões atrofiadas a fim de acompanhar a evolução da doença.

3.4. Avanços na imagem da retina como potencial biomarcador para DA

A retina, por sua conexão direta com o sistema nervoso central, funciona como uma espécie de “janela” para o cérebro, oferecendo uma oportunidade valiosa para investigar a fisiopatologia de diversas doenças neurodegenerativas e oculares. Estudos cada vez mais numerosos têm demonstrado que tanto a retina quanto o

cérebro sofrem alterações patológicas na Doença de Alzheimer (DA), e essas modificações estão fortemente interligadas. Há indícios de que o afinamento da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) – um reflexo da degeneração das células ganglionares da retina (CGRs) – apresenta associação significativa com a atrofia em estruturas cerebrais. A tomografia de coerência óptica (OCT) tem sido uma ferramenta eficaz para visualizar e medir quantitativamente as CGRs e seus axônios (Koronyo *et al.*, 2017).

As estruturas da camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e da camada de células ganglionares com a camada plexiforme interna (GC-IPL) são análogas, respectivamente, à substância branca e à substância cinzenta do cérebro. Por isso, esses elementos são amplamente considerados indicadores neurais que acompanham a progressão da Doença de Alzheimer (DA). Estudos adicionais também descreveram o afinamento significativo da pRNFL em regiões específicas. A maioria das investigações revelou um afinamento mais acentuado nos quadrantes superior e inferior entre pacientes com DA, quando comparados aos indivíduos controles. Em contraste, os quadrantes nasal e temporal demonstraram alterações relevantes em um número menor de estudos. Essa distribuição de afinamento pode sugerir uma maior susceptibilidade das células ganglionares magnocelulares, que se localizam na retina extramacular, à degeneração associada à DA. Outra hipótese considera que há maior densidade de axônios nos quadrantes superior e inferior, o que justificaria essas mudanças (Zhang *et al.*, 2021).

A perda de espessura da RNFL, observada de forma específica em cada quadrante, pode ter um papel importante no diagnóstico diferencial entre os tipos de demência. Um estudo recente dividiu os pacientes com DA em grupos conforme a gravidade (leve, moderada e grave) e demonstrou que o grau de afinamento da pRNFL progredia paralelamente ao avanço da demência. Pacientes com DA leve e moderada já apresentavam redução significativa da espessura no quadrante superior; na fase grave, essa perda estendia-se também ao quadrante inferior (Liu *et al.*, 2015).

Além disso, certas pesquisas têm apontado para uma tendência de redução da densidade microvascular à medida que a Doença de Alzheimer avança, sugerindo que o dano vascular retiniano, evidenciado por uma diminuição da densidade microvascular observada por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), podendo funcionar como um indicador útil para acompanhar a progressão da doença (Jiang *et al.*, 2019).

Em síntese, as evidências científicas acumuladas indicam que a retina pode representar uma fonte promissora de informações para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA). A obtenção de imagens estruturais e microvasculares da retina por meio das técnicas de tomografia de coerência óptica (OCT) e OCTA mostra potencial para ser utilizada tanto em programas de rastreamento populacional em grande escala quanto no acompanhamento da resposta a tratamentos em indivíduos com DA. No entanto, antes que essa abordagem seja incorporada plenamente à prática clínica, são necessários estudos adicionais que confirmem se as alterações observadas na retina — como a perda de neurônios e os danos microvasculares — em casos de comprometimento cognitivo leve (CCL) ou em pacientes ainda em estágios pré-clínicos da doença, que de fato se correlacionam com a progressão da degeneração neuronal e vascular cerebral em nível individual. Além disso, investigações histopatológicas são fundamentais para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos que levam às alterações retinianas observadas, o que poderá viabilizar a aplicação clínica das imagens obtidas por OCT/OCTA no rastreamento e acompanhamento em larga escala e na criação de novas estratégias terapêuticas.

3.5. Principais biomarcadores emergentes frente ao diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer

Diante de todo o exposto, percebe-se a gama de biomarcadores em estudo frente ao diagnóstico da DA. Nesse viés, alguns deles têm se consolidado como uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce da DA, especialmente em estágios nos quais os sinais clínicos ainda são incipientes. Dentre os mais promissores e relevantes para a detecção precoce da doença, destacam-se a ativação da microglia, a proteína galectina-3, o exame de PET scan amiloide e os biomarcadores sanguíneos. Eles se destacam por apresentarem elevada sensibilidade às alterações neuropatológicas precoces da Doença de Alzheimer, além de permitirem uma melhor estratificação de risco, diagnóstico diferencial e monitoramento da progressão da doença. Sua incorporação gradual à prática clínica poderá não apenas melhorar a acurácia diagnóstica, mas também favorecer intervenções precoces e personalizadas, contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

Diante disso, foi realizado um resumo contendo os principais biomarcadores, relatando suas principais ações, seus impactos clínicos, a problemática encontrada

em vigência e as perspectivas futuras. Tais tópicos são de extrema relevância a fim de se compreender os impactos diagnósticos de cada biomarcador, e o porquê de sua importância clínica, de acordo com o Quadro 01.

Quadro 01 – Principais biomarcadores emergentes no diagnóstico da DA

Biomarcadores	Funções/Ações	Impactos Clínicos	Problemática	Perspectivas futuras
<p>Micróglia</p>	<p>Função neuroprotetora ao realizar a fagocitose dos peptídeos β-amiloides ($A\beta$), contribuindo para sua depuração e limitando sua deposição no tecido cerebral.</p> <p>A estimulação da atividade microglial pode promover a redução da carga amiloide e a melhora da função cognitiva.</p> <p>A ativação prolongada ou exacerbada da micróglia corrobora a instalação de um ambiente inflamatório persistente, caracterizado pela liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias, o que pode resultar em morte neuronal e acelerar a progressão da doença.</p>	<p>A intensidade e o padrão de ativação microglial se correlacionam com o acúmulo de placas de β-amiloide ($A\beta$).</p> <p>O acúmulo dessa ativação microglial no cérebro proporciona uma neuroinflamação importante, principalmente em estágios iniciais da DA, podendo ser identificada com exames de imagem como PET-scan.</p>	<p>Ausência de critérios padronizados para caracterizar os diferentes fenótipos e estados funcionais da micróglia.</p> <p>Muitos trabalhos se concentram em aspectos isolados da função microglial, o que pode não refletir adequadamente a complexidade das suas interações no contexto da doença.</p>	<p>Esclarecer a complexidade da biologia das células microgliais.</p> <p>Avaliar o potencial da modulação de sua atividade para interromper ou até reverter o avanço da doença.</p> <p>Desenvolver modelos experimentais, tanto in vitro quanto in vivo, que reproduzem com maior fidelidade os aspectos da doença humana, facilitando a validação de novos alvos terapêuticos e a testagem de possíveis fármacos.</p>

Galectina-3	Atua como amplificadora da resposta inflamatória microglial.	Os níveis de Gal-3 aumentam progressivamente com o avanço da DA e estão inversamente relacionados ao desempenho cognitivo global. - Sua presença pode ser identificada no líquido cefalorraquidiano (LCR).	A utilização da punção lombar como método diagnóstico. Por ser um procedimento invasivo, gera efeitos colaterais importantes ao paciente, além de não ser recomendado em determinado grupo com distúrbios de coagulação.	A identificação de novos biomarcadores que complementam os métodos já existentes se torna essencial não apenas novas terapias que modifiquem o curso da doença.
Biomarcadores no sangue	Quantificar a fração total de A β em amostras de plasma.	Eficácia semelhante ao PET scan amiloide. Procedimento minimamente invasivo. Baixo custo comparado aos métodos atuais. Apresenta sensibilidade de 88% e uma especificidade de 89%. Alta capacidade de detectar a doença de Alzheimer em estágios iniciais.	Embora seja um teste disponível no particular, ainda não possui a aprovação da (FDA) e da (ANVISA). Necessidade de um estudo mais amplo em uma variedade ampla de comorbidades, a fim de saber o impacto nos biomarcadores para a doença de Alzheimer.	Consolidação de ensaios e estudos em fases finais para regulamentação pela FDA e ANVISA. Ser uma alternativa de baixo custo e menos invasiva frente aos principais métodos já existentes no diagnóstico da Doença de Alzheimer.
PET scan amiloide	Identificar o acúmulo de placas beta amiloide até mesmo antes dos sintomas clínicos da doença de	Apresenta alta efetividade, com sensibilidade de 88% a 98% e especificidade de 80% a 95%. É usado em	Alto custo (valor médio de R\$9.000,00). Não é disponibilizado pelo SUS, dificultando o	Disponibilização do exame para toda a população. Desenvolvimento de novas técnicas de

	Alzheimer.	ensaios clínicos e como parâmetro para desenvolvimento de novos tratamentos e testes para DA.	acesso ao exame para toda a população. Embora identifique a presença de placas beta amiloides, não confirma automaticamente a DA, visto que alguns idosos podem apresentar as placas mesmo sem a doença.	biomarcadores para uso em conjunto com o exame PET scan a fim de confirmar o diagnóstico precoce, evitando resultados falsos positivos.
--	------------	---	--	---

Fonte: Autoria própria (2025).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão bibliográfica, evidenciou-se os biomarcadores emergentes no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, bem como a abordagem breve de alguns mecanismos fisiopatológicos e sua íntima relação com a DM2. Além disso, foi exposto seus impactos clínicos e realizado uma abordagem crítica em cada tópico dos biomarcadores, a fim de se destacar pontos positivos e negativos em cada estudo, e principalmente as perspectivas futuras frente às descobertas sobre a patologia. Portanto, pode-se afirmar que a implementação de técnicas de neuroimagem, como a PET scan, associada à análise de biomarcadores sanguíneos e imunológicos representa um avanço significativo na detecção precoce da Doença de Alzheimer, permitindo intervenções mais eficazes e oportunas.

Concomitantemente, o segmento de investimentos na área de pesquisa torna-se indispensável para proporcionar contínuos avanços a fim de chegar a um denominador comum: a paralisação da progressão da doença, e até mesmo sua cura. Porém, no Brasil, tais investimentos são precários, visto que grande parte das pesquisas abordadas neste trabalho são de origem americana, além do teste de sangue recém chegado ao país (*PrecivityAD2*). Logo, urge que ações governamentais

se iniciem a fim de proporcionar novas pesquisas e descobertas frente ao diagnóstico precoce da DA.

Por fim, faz-se importante destacar a relevância do diagnóstico precoce, a fim de proporcionar um melhor prognóstico frente a doença, além do tratamento precoce, diminuindo os impactos e desacelerando a neurodegeneração, seja com medidas farmacológicas ou de autocuidado. O reconhecimento da influência de fatores genéticos e metabólicos, como a relação com o Diabetes Mellitus tipo 2, também amplia a compreensão da doença e reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar e preventiva.

5. REFERÊNCIAS

BORREGO-ÉCIJA, Sergi et al. Galectina-3 é regulada positivamente em pacientes com demência frontotemporal com especificidade de subtipo. **Alzheimer's Association**, Chicago, v.20, n. 03, p. 1515-1526, nov. 2023.

DE FALCO, Anna et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, São Paulo, v. 39, n.01, p. 326-334, jan. 2016.

DINELEY, Kelly; JAHRLING, Jordan; DENNER, Larry. Resistência à insulina na doença de Alzheimer. **Science Direct**, Washington, v. 72, n. 02, p. 92-103, dez. 2014.

GRAFF-RADFORD, Jonathan et al. Novos insights sobre a doença de Alzheimer atípica na era dos biomarcadores. **The Lancet**, Londres, v. 20, n. 03, p. 222-234, mar. 2022.

HAMPEL, Harald et al. Um caminho para a medicina de precisão para mecanismos neuroinflamatórios na doença de Alzheimer. **Frontiers**, Los Angeles, v. 11, n. 456, p. 01-29, mar. 2020.

HANSEN, David; HANSON, Jesse; SHENG, Morgan. Microglia na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Biologia Celular**, São Paulo, v. 217, n. 02, p. 459-472, fev. 2018.

HENEKA, Michael T. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **The Lancet**, Londres, v. 14, n. 4, p.388-405, abr. 2015.

HENJUM, Kristi et al. TREM2 solúvel no líquido cefalorraquidiano no envelhecimento e na doença de Alzheimer. **Alzheimer's Research & Therapy**, Oslo, v. 08, n. 17, p. 01-11, abr. 2016.

JAY, Taylor R. et al. A deficiência de TREM2 elimina macrófagos inflamatórios TREM2+ e melhora a patologia em modelos murinos da doença de Alzheimer. **Journal of Experimental Medicine**, Nova York, v. 212, n. 03, p. 287-295, mar. 2015.

JIANG, Hong et al. Microvasculatura macular alterada no comprometimento cognitivo leve e na doença de Alzheimer. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, Los Angeles, v. 38, n. 03, p. 292-298, set. 2019.

JOHNSON, Keith et al. Critérios de uso apropriado para PET amiloide: um relatório da Força-Tarefa de Imagem Amiloide, da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular e da Associação de Alzheimer. **The Journal of Nuclear Medicine**, Los Angeles, v. 54, n. 03, p. 476-490, mar. 2013.

KIPNIS, Jonathan; MARIN, Ioana. Sistema Nervoso Central: (Imunológico) Torre de Marfim ou Não? **Neuropsychopharmacol**, Nova York, v. 42, n. 04, p. 28-35, jul. 2016.

KORONYO, Yosef et al. Patologia amiloide da retina e ensaio de imagem de prova de conceito na doença de Alzheimer. **Clinical Research and Public Health**, Washington, v. 02, n. 16, p. 921-936, ago. 2017.

LIU, Dachuan et al. Alterações mais finas da camada de fibras nervosas da retina em pacientes com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer. **BioMed Central Neurology**, Reino Unido, v. 15, n. 14, p. 278-282, fev. 2015.

MEYER, Matthew R. et al. Validação clínica do teste de sangue PrecivityAD2: um teste baseado em espectrometria de massa com algoritmo que combina %p-tau217 e razão A β 42/40 para identificar a presença de amiloide cerebral. **Alzheimer's Association**, Chicago, v. 20, n. 05, p. 3179-3192, mar. 2024.

MIAO, Jifei et al. Microglia na doença de Alzheimer: patogênese, mecanismos e potenciais terapêuticos. **Frontiers**, Lausana, v. 15, n.12, p. 01-35, jun. 2023.

Ministério da Saúde. (2025). **Tabela SUS 2025**: Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. [S. l.], SIGTAP.

NABERS, Andreas et al. Biomarcador sanguíneo amilóide detecta doença de Alzheimer. **EMBOPress**, Heidelberg, v. 10, n. 05, p. 63-87, abr. 2018.

SINDICATO BRASILIENSE DE HOSPITAIS, CASAS DE SAÚDE E CLÍNICAS. Alzheimer: primeiro exame de sangue que detecta a doença chega ao Brasil; veja como funciona e valor. Brasília: **Sindicato Brasiliense de Hospitais, Casas de Saúde e Clínicas**, 2022.

THION, Morgane; GINHOUX, Florent; GAREL, Sônia. Microglia e desenvolvimento cerebral inicial: uma jornada íntima. **Science**, Washington, v. 362, n. 6411, p. 185-189, out. 2018.

ULRICH, Jason; HOLTZMAN, David. Função do TREM2 na doença de Alzheimer e neurodegeneração. **ACS Química Neurociência**, Washington, v. 07, n. 04, p. 420-427, fev. 2016.

VALIUKAS, Zachary et al. Estados de ativação microglial e suas implicações para a doença de Alzheimer. **Alzheimer's Research & Therapy**, Oslo, v. 12, n. 01, p. 1000-1013, jan. 2025.