

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 02

DOI

10.59290/0525003619

DOENÇA DE ALZHEIMER E BIOMARCADORES: CAMINHOS DO DIAGNÓSTICO PRECOZE

DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
ALINE ARAUJO DOS SANTOS¹
GABRIELE HUMMEL ROLIM DE MOURA²
MARINA ROSSI CARRARO³
ANA BEATRIZ GONÇALVES DA CRUZ⁴
GABRIELLE VITÓRIA DE SOUZA LEITE⁵
MARIA EDUARDA ROCHA DA SILVA¹

LIVIA MOREIRA VICTOR¹
AMANDA LESSA DA SILVA¹
ARTHUR BARRETO⁶
GEORGINA GOMES E SOUZA MUNAIER BORONI⁶
KRYSLANY DE SOUSA QUEIROZ¹
ALINE KARIN PEZZINI¹
JAMILE DE ALMEIDA SANTOS⁷

¹Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho.

²Discente - Medicina da Universidade Cidade de São Paulo.

³Discente - Medicina da Universidade Estadual de Londrina.

⁴Discente - Medicina da Universidade Estadual de Roraima.

⁵Discente - Medicina da Universidade de Pernambuco.

⁶Discente - Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina.

⁷Discente - Medicina do Centro Universitário UNIDOMPEDRO.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Biomarcadores Diagnósticos; Diagnóstico Precoce.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial que representa uma das principais causas de demência em todo o mundo, afetando milhões de pessoas em idade avançada.

Tradicionalmente, o diagnóstico era eminentemente clínico, estabelecido por meio de sintomas cognitivos evidentes e confirmação *post mortem*.

No entanto, avanços recentes na neurociência têm transformado a compreensão da fisiopatologia da DA, promovendo uma transição do diagnóstico tardio para estratégias de detecção precoce e intervenções preventivas, com base em biomarcadores biológicos detectáveis ainda na fase assintomática da doença (BATEMAN *et al.*, 2025)

O avanço da medicina de precisão e das técnicas laboratoriais tem permitido a identificação de biomarcadores biológicos da DA ainda na fase pré-clínica, ou seja, antes da manifestação de déficits cognitivos perceptíveis.

Esses biomarcadores, mensuráveis no sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou por neuroimagem, refletem alterações patológicas silenciosas que ocorrem anos ou até décadas antes dos sintomas clínicos, tornando-se um indicador precoce confiável da progressão patológica (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025)

Dentre os biomarcadores mais promissores, destaca-se o p-tau217 plasmático, que tem demonstrado elevado desempenho diagnóstico na identificação da patologia amiloide cerebral e da DA biologicamente definida.

Estudos como o de Martínez-Dubarbier *et al.* (2025), conduzido com a plataforma automatizada Lumipulse, revelaram alta acurácia diagnóstica (AUC $\geq 0,95$), indicando que este marcador pode reduzir a necessidade de exames

invasivos como punção lombar e PET com traçadores (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025).

Além dos marcadores plasmáticos, novas estratégias clínicas voltadas à prevenção do comprometimento cognitivo vêm sendo testadas, como o uso precoce de anticorpos monoclonais anti-amiloide.

O estudo DIAN-TU, conduzido com indivíduos portadores de mutações genéticas familiares associadas à DA, demonstrou que a administração prolongada do anticorpo gantenerumabe foi capaz de retardar em até 50% o aparecimento clínico da demência, sinalizando um potencial modificador do curso da doença (BATEMAN *et al.*, 2025)

Paralelamente, pesquisas têm explorado novos alvos terapêuticos moleculares, ampliando o foco tradicional nas proteínas amiloide e tau para vias biológicas menos exploradas, porém fundamentais na homeostase neuronal.

Um exemplo promissor são os sistemas de modificação pós-transcricional de RNA e os mecanismos de reparo do DNA, ambos essenciais para a integridade funcional dos neurônios.

Nesse contexto, uma abordagem integrativa publicada por Leventhal *et al.* (2025) combinou triagem genética em *Drosophila* com dados ômicos humanos (proteômica, transcriptoma e eQTL), identificando genes cuja disfunção acelera a degeneração neuronal.

Destacam-se os genes MEPCE e HNRNPA2B1, que atuam na regulação de modificações de RNA, bem como NOTCH1 e CSNK2A1, envolvidos na reparação de danos ao DNA e manutenção da viabilidade celular (LEVENTHAL *et al.*, 2025)

Importante notar que tais alterações genéticas não atuam isoladamente, mas integram redes de sinalização que se sobrepõem a outras

vias patológicas da DA, como a disfunção sináptica, o estresse mitocondrial e a neuroinflamação.

O mapeamento desses genes abre caminho para intervenções multi alvo, com potencial para interromper a cascata degenerativa de forma mais eficaz do que terapias monotemáticas.

Essa estratégia representa uma mudança de paradigma no tratamento da DA: ao invés de buscar exclusivamente a remoção de depósitos proteicos, propõe-se restaurar os mecanismos celulares que protegem o neurônio contra o envelhecimento patológico (LEVENTHAL *et al.*, 2025).

A neuroinflamação também tem se destacado como componente-chave na patogênese da DA. Um estudo da Universidade de Barcelona demonstrou que um inibidor da enzima sEH foi capaz de reduzir a inflamação, melhorar a cognição e restaurar circuitos neurais em modelos animais de DA, apontando para um potencial terapêutico promissor (GARCÍA *et al.*, 2025)

Com abordagem ainda mais acessível, pesquisadores do *Scripps Research* demonstraram que o ácido carnósico — presente no alecrim — possui propriedades neuroprotetoras significativas, quando administrado na forma oral modificada (diAcCA).

Os resultados indicam atuação seletiva em áreas cerebrais inflamadas, com efeitos positivos sobre memória, plasticidade sináptica e biomarcadores patológicos (LIPTON *et al.*, 2025)

Complementando os biomarcadores bioquímicos e intervenções farmacológicas, investigações recentes propõem a regulação do metabolismo circadiano como estratégia de intervenção precoce.

O estudo pré-clínico liderado por Paula Desplats demonstrou que o jejum noturno com

restrição de tempo (TRF) restaurou o ritmo circadiano, reduziu os níveis de amiloide e melhorou a cognição em modelos murinos de DA.

Esses achados fundamentaram o ensaio clínico TREAD, atualmente em curso, com o objetivo de testar a viabilidade da sincronização alimentar como modulador de biomarcadores e sintomas cognitivos em humanos (WHITTAKER *et al.*, 2023; UCSD, 2025).

Portanto, a literatura recente evidencia uma nova era no enfrentamento da Doença de Alzheimer, marcada por uma convergência entre biomarcadores sanguíneos, intervenções farmacológicas precoces, terapias metabólicas e abordagens moleculares, todas voltadas ao diagnóstico antecipado e à modulação precoce da neurodegeneração.

A consolidação desses caminhos depende da validação translacional dos achados pré-clínicos, assim como da democratização do acesso aos exames e terapias inovadoras. (BATEMAN *et al.*, 2025; LEVENTHAL *et al.*, 2025; WHITTAKER *et al.*, 2023)

METODOLOGIA

O presente estudo será uma revisão científica do tipo sistemática, envolvendo uma pesquisa extensiva em bases de dados científicas, tais como: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Elsevier*, *Science Direct*, *SciELO*, *Cochrane Library*, *MEDLINE*, *LILACS* e *Google Acadêmico*.

Utilizando os seguintes padronizados DeCS os (Descritores em Ciências da Saúde), como (“*Alzheimer Disease*” AND “*Biomarkers*” AND “*Cognitive tests*” AND “*Differential Diagnosis*”) para identificar os artigos relevantes e específicos publicados entre os anos de 2020 e 2025, ou seja, nos últimos 5 anos.

A busca de estudos relevantes e elegíveis, incluirá no estudo, os artigos que descrevem os

tipos de biomarcadores e correlações com os estágios do Alzheimer, limitações e desafios do estágio da doença de Alzheimer, diagnósticos precoces e qualidade de vida entre pacientes portadores com a doença de Alzheimer.

A seleção dos estudos foram considerados estudos na língua portuguesa e inglesa, sendo extraídas informações importantes para o desenvolvimento deste presente trabalho, com isso será feita uma triagem dos artigos para que ocorra padrões na literatura e contribuições na Doença de Alzheimer e seus biomarcadores, tendo um caminho para o diagnóstico precoce.

Os resultados serão organizados em categorias temáticas, com foco nos principais biomarcadores identificados, suas aplicações clínicas e as contribuições para o diagnóstico precoce da doença.

Tendo assim, uma análise e síntese das informações para que ocorra uma melhora na forma de diagnósticos precoce da Doença de Alzheimer e diminuindo a incidência de diagnósticos tardios.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) (BENFAM, 1996) aproximadamente 13% das mulheres que tiveram filhos nos cinco anos que antecederam a pesquisa não haviam realizado nenhuma consulta de pré-natal.

Dessas, 9% eram residentes nas regiões urbanas e 32% no meio rural. A menor cobertura de pré-natal foi encontrada no Nordeste (75%) e a maior no Estado do Rio de Janeiro (96%). Essa pesquisa demonstra que o acesso à assistência pré-natal é um problema significativo para a população rural, principalmente nas regiões Norte e

A doença de Alzheimer (DA) é a causa de demência mais comum, caracterizada por deterioração das funções cognitivas e alterações na

personalidade devido à degeneração neuronal no córtex cerebral (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Sua incidência aumenta com a idade, sendo mais prevalente em pessoas do sexo feminino, e trata-se de uma condição multifatorial, influenciada por fatores biológicos, psicossociais e culturais.

Por não possuir cura, esta doença exerce um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (LOPEZ-LEE *et al.*, 2024).

Neste capítulo, serão abordados os aspectos que envolvem doença, bem como os avanços referentes à detecção de biomarcadores para o seu manejo precoce.

O texto em questão abrange desde a fisiopatologia da DA até seus avanços diagnósticos e perspectivas futuras. Os critérios discutidos incluem a classificação e os tipos de biomarcadores, os avanços tecnológicos na detecção dos mesmos e sua relação com os estágios clínicos da doença. Por fim, serão tratados os desafios de aplicá-los clinicamente e seu impacto no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

Fisiopatologia do Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma encefalopatia neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, disfunção sináptica e morte neuronal. Trata-se da principal causa de demência no mundo, afetando predominantemente indivíduos idosos (ZHENG & WANG, 2025).

A compreensão da fisiopatologia da DA tem avançado consideravelmente nos últimos anos, com o aprofundamento dos estudos moleculares, genéticos e de biomarcadores.

O evento inicial mais aceito na cascata fisiopatológica é a deposição extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), resultante da clivagem

anormal da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase.

A isoforma A β 42, em especial, apresenta alta propensão à agregação, formando oligômeros neurotóxicos e placas senis. Essas estruturas induzem processos inflamatórios e oxidativos, levando à disfunção sináptica e à morte celular (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Em paralelo, observa-se a hiperfosforilação da proteína Tau, normalmente responsável pela estabilização dos microtúbulos neuronais. Na DA, a Tau sofre modificação patológica e se acumula no interior dos neurônios, formando emaranhados neurofibrilares. Esses agregados comprometem o transporte axonal e culminam em apoptose neuronal.

Evidências recentes indicam que a progressão da patologia Tau está fortemente associada ao declínio cognitivo (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Outro componente central é a neuroinflamação crônica, mediada por micróglia e astrócitos ativados em resposta aos depósitos de A β e Tau.

Essas células liberam citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , amplificando o dano neuronal. Adicionalmente, há disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, com acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), que intensificam a neurodegeneração (AMELIMO-JARAD, 2024).

A redução da neurotransmissão colinérgica também é marcante, decorrente da perda de neurônios do prosencéfalo basal, levando à diminuição dos níveis de acetilcolina neurotransmissor essencial para memória e aprendizado.

Além disso, alterações nos sistemas glutamatérgico e GABAérgico agravam o comprometimento sináptico (KELLINY, ZHOU & BOBROVSKAYA, 2025).

Do ponto de vista genético, destaca-se o alelo ϵ 4 do gene ApoE como o principal fator

de risco da forma esporádica da doença. Nas formas familiares, mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 conferem alto risco e início precoce da DA.

Mais de 40 loci genéticos associados à doença já foram identificados, com envolvimento em processos como metabolismo de A β , resposta imune e endocitose (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Portanto, a DA é resultado de múltiplos processos interligados que incluem deposição proteica anormal, inflamação, estresse oxidativo, perda sináptica e alterações neuroquímicas, levando à atrofia cerebral progressiva, sobretudo do hipocampo e córtex associativo, com impacto funcional e cognitivo significativo (KELLINY, ZHOU & BOBROVSKAYA, 2025).

Classificação e Tipos de Biomarcadores no Alzheimer

A utilização de biomarcadores na Doença de Alzheimer (DA) desempenha um papel fundamental na detecção precoce, no diagnóstico diferencial e no prognóstico da doença.

A classificação mais amplamente adotada é o modelo AT(N), proposto pelo National Institute on Aging e pela *Alzheimer's Association* (NIA-AA), que organiza os biomarcadores em três categorias principais: A (amiloide), T (tau) e N (neurodegeneração) (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

O grupo A (amiloide) refere-se à presença de depósitos de β -amiloide, principal componente das placas senis. Enquadram-se nessa categoria a redução da concentração de A β 42 no líquido, a razão A β 42/A β 40 — que apresenta maior acurácia diagnóstica do que o A β 42 isolado — e a positividade no exame de PET com traços específicos para amiloide (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

O grupo T (tau) abrange a identificação de agregados de proteína tau hiperfosforilada. Os principais biomarcadores são os níveis de p-

tau181, p-tau217 e p-tau231, mensurados no líquido ou no plasma, além do PET-tau.

Esses biomarcadores passaram a ser classificados em duas categorias: T1 (solúveis), que se alteram precocemente e são considerados “core 1”; e T2 (insolúveis), que se modificam em fases mais avançadas da doença, sendo denominados “core 2” (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A categoria N (neurodegeneração) representa lesões neuronais e disfunções sinápticas. Incluem-se nesse grupo a atrofia hipocampal observada por ressonância magnética, o hipometabolismo cerebral em FDG-PET e a elevação do neurofilamento de cadeia leve (NfL) no líquido ou no plasma.

Esses marcadores são considerados inespecíficos, pois também podem estar presentes em outras doenças neurodegenerativas (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A atualização de 2024 das diretrizes da *Alzheimer’s Association* propôs uma nova categorização funcional dos biomarcadores, subdividindo-os em três grandes grupos (STUDART-NETO *et al.*, 2024): biomarcadores específicos (core): A β e p-tau; biomarcadores não específicos: NfL, GFAP e indicadores de inflamação astrocitária; biomarcadores de comopatologias associadas: como a alfa-sinucleína (α SynSAA) e lesões vasculares.

Dentre os biomarcadores plasmáticos, destaca-se a p-tau217, que tem demonstrado elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica, além de forte correlação com achados de PET para amiloide e tau.

Apesar do avanço tecnológico de plataformas de alta sensibilidade, como a SIMOA™ e a espectrometria de massa, a aplicabilidade clínica desses exames ainda é limitada, em razão da ausência de padronização metodológica e de validação populacional (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A incorporação de biomarcadores ao diagnóstico da Doença de Alzheimer marca uma mudança de paradigma, permitindo uma abordagem centrada na fisiopatologia da doença, em vez de se restringir apenas à manifestação clínica. A classificação pelo modelo AT(N), ampliada pelas diretrizes de 2024, oferece um arcabouço robusto para diagnóstico, estadiamento e prognóstico da DA.

Entretanto, seu uso clínico deve ser guiado por critérios bem definidos, sempre precedido de avaliação clínica detalhada e adaptado à realidade de acesso e infraestrutura dos serviços de saúde no Brasil (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

Avanços Tecnológicos na Detecção de Biomarcadores

A senilização populacional é uma realidade a nível global, tendo em vista a melhora da qualidade de vida e os avanços tecnológicos. Em meados de 2031, estima-se que a população brasileira de idosos ultrapassará a de crianças. Deste modo, se tornam pertinentes às questões, sobretudo salutaras, envolvendo essa faixa etária (MREJEN *et al.*, 2023).

Um dos escopos relacionados à saúde que necessita de um olhar atento é a Doença de Alzheimer (DA), por se tratar de uma condição neurodegenerativa progressiva, responsável por incapacidade funcional e cognitiva e por comprometer parcela significativa das verbas assistenciais destinadas à saúde.

Nesse âmbito, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas com objetivo de estabelecer métodos confiáveis de rastreamento, diagnóstico precoce e intervenções individualizadas (LUVIZON, 2025).

Atualmente, o diagnóstico da DA é essencialmente clínico - fundamentado na avaliação dos domínios cognitivos afetados. No entanto, biomarcadores e exames de neuroimagem podem ser úteis na investigação precoce ou para

afastar diagnósticos diferenciais (SCHILLING *et al.*, 2022).

Esses métodos, porém, apresentam limitações evidentes, visto que a pesquisa dos biomarcadores atuais deve ser realizada a partir da análise do líquido cefalorraquidiano, em laboratórios especializados e pouco disponíveis.

Ademais, os métodos de imagem possuem limitação quanto ao número de equipamentos apropriados e alto custo para a realização dos exames (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020).

Assim, diante das atuais limitações investigativas complementares, evidencia-se a necessidade de ampliar o acesso aos exames, torná-los menos invasivos ou investir em novas ferramentas que possam contribuir com o diagnóstico precoce e melhores desfechos na DA.

Nesse sentido, alguns biomarcadores não invasivos têm sido estudados pelo potencial em evidenciar parâmetros específicos da DA, mesmo em estágios iniciais, incluindo o eletroencefalograma (EEG), a análise de alterações na microvasculatura da retina e mensuração da temperatura emocional em conjunto com a avaliação da voz e da fala (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020; GUNES *et al.*, 2023).

O EEG pode ser útil visto que indivíduos com Alzheimer apresentam uma desaceleração geral na atividade elétrica no cérebro, apresentando um desvio distinto em relação a idosos hígidos.

Para mais, a análise da retina com tomografia de coerência óptica (OCT) e angiotomografia de coerência óptica (OCTA) pode ser promissora, em virtude de estudo recente que evidenciou danos na microvasculatura e microestrutura da retina em pacientes com DA, ainda em estágios pré-clínicos.

Ainda, a mensuração da temperatura emocional em conjunto com a avaliação da voz e da fala parece relevante na investigação inicial no

Alzheimer, posto que alterações pontuais podem estar presentes desde os primeiros estágios da doença (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020; GUNES *et al.*, 2023).

Além das ferramentas supracitadas, Khan *et al.*, (2020) elenca diversas outras estratégias promissoras para a detecção precoce da DA, entre elas - proteínas do LCR; biomarcadores no sangue e na urina; biomarcadores lipídicos da DA presentes no sangue; marcadores genéticos; fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF); proteínas do rim/cérebro; imagem cerebral e marcadores de comprometimento cognitivo leve.

Por fim, um avanço que não pode ser desconsiderado é a utilização de inteligência artificial (IA) e o machine learning (ML). No entanto, estudos com estas ferramentas ainda estão em fases iniciais, visto que para essas plataformas atingirem um desempenho satisfatório, há necessidade de um banco de dados em larga escala.

Para prosseguir com os avanços tecnológicos, uma plataforma de dados chamada “*Alzheimer's Disease Data Initiative*” foi desenvolvida com objetivo de armazenar dados relacionados à DA e demais doenças neurodegenerativas (GUNES *et al.*, 2023)

Relação entre Biomarcadores e Estágios Clínicos da Doença

Conforme descrição prévia, a Doença de Alzheimer (DA) consiste em uma síndrome demencial neurodegenerativa e progressiva, que necessita de investigação e intervenções precoces.

No que tange ao diagnóstico em fases sub-clínicas, há notável dedicação em pesquisar e oferecer à população métodos de identificação de biomarcadores específicos para a DA, por apresentarem alterações décadas antes do surgimento dos sintomas.

A descoberta precoce confere a oportunidade de atenuar o progresso da doença ao viabilizar cuidados e farmacoterapias antecipadas e individualizadas (PRINS *et al.*, 2022).

Atualmente, recomenda-se utilizar biomarcadores apenas no âmbito da atenção secundária - pesquisa de diagnósticos diferenciais de doenças neurodegenerativas não amiloides, investigação de demências precoces, em casos de hidrocefalia comunicante ou qualquer suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central (SNC).

Posto que a Doença de Alzheimer possui apresentação clínica tardia, ainda que o uso dos biomarcadores seja útil para o diagnóstico, ele ocorre, em sua maioria, em estágios mais avançados da doença, restringindo o espectro de possíveis condutas (SCHILLING *et al.* 2022);

O estudo realizado por Morinaga *et al.* (2010), avaliou a sensibilidade relativa de diversos exames utilizados para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, conforme os estágios estabelecidos pelo *Clinical Dementia Rating* (CDR).

Os exames avaliados incluíram a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único do Fluxo Sanguíneo Cerebral (CBF-SPECT), a Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluorodesoxiglicose (FDG-PET) e os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), empregados nos estágios 0,5, 1 e 2 do CDR.

Os resultados obtidos pelos autores elucidaram que os biomarcadores do LCR possuem alta sensibilidade relativa em todos os estágios, com especial contribuição diagnóstica no estágio inicial. No estágio seguinte, o exame com maior sensibilidade relativa foi o FDG-PET e no estágio 2 todas as ferramentas apresentaram alta sensibilidade relativa.

Schilling *et al.*, (2022) trata sobre o diagnóstico da DA assistido por biomarcadores. O

estudo enfatiza que a razão entre os peptídeos A β 1-42 e A β 1-40 é mais consistente em prever a carga amiloide aferida por PET quando comparada à dosagem isolada de A β 1-42.

Ainda, refere que a proteína T-tau sinaliza um processo neurodegenerativo em curso, podendo auxiliar no estadiamento da doença. Ademais, o estudo aborda quanto a possibilidade de detecção do processo degenerativo cerebral, envolvido na fisiopatologia do Alzheimer, em exames de neuroimagem, como FDG-PET, por evidenciar hipometabolismo nos córtices cingulado posterior, pré-cuneo, temporoparietal e temporal medial cerebral.

À luz do conhecimento exposto, a importância do estadiamento da DA é indiscutível, uma vez que cada estágio representa degraus no processo neurodegenerativo e resulta em particularidades clínicas, demandas assistenciais específicas e benefícios inerentes ao tratamento individualizado, a fim de melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão da doença (PRESS & BUSS, 2025).

Desafios e Limitações na Aplicação Clínica dos Biomarcadores

A promissora área dos biomarcadores tem revolucionado a medicina diagnóstica e prognóstica, oferecendo novas perspectivas para a detecção precoce de doenças, monitoramento de tratamentos e personalização da terapia.

No entanto, apesar do entusiasmo gerado por seu potencial, a aplicação clínica dos biomarcadores não é isenta de desafios e limitações significativas que precisam ser cuidadosamente consideradas.

Um dos principais obstáculos reside na sensibilidade e especificidade insuficientes de muitos biomarcadores.

Diversos estudos têm demonstrado que, embora um biomarcador possa apresentar resultados promissores em fases iniciais de pesquisa,

sua acurácia diminui consideravelmente quando aplicado a uma população heterogênea.

Por exemplo, a pesquisa de Ribeiro *et al.* (2022) sobre biomarcadores cardíacos destacou que, mesmo com avanços na detecção de peptídeos natriuréticos, a sobreposição de valores em diferentes condições clínicas pode levar a falsos positivos ou negativos, dificultando a interpretação diagnóstica precisa.

Isso ocorre porque a presença de um biomarcador pode não ser exclusiva de uma única condição patológica, ou sua concentração pode variar amplamente entre indivíduos com a mesma doença devido a fatores como idade, comorbidades e uso de medicamentos (SILVA & OLIVEIRA, 2023).

Outra limitação crítica é a variabilidade biológica e analítica. A concentração de muitos biomarcadores pode ser influenciada por uma série de fatores não patológicos, incluindo ritmo circadiano, dieta, exercício físico e estresse, impactando no diagnóstico precoce de DA por biomarcadores.

A pesquisa de Costa e Pereira (2021) sobre biomarcadores inflamatórios exemplificou como as variações diurnas na interleucina-6 (IL-6) podem confundir a interpretação de seus níveis em pacientes com condições crônicas. Além disso, a padronização dos métodos de coleta, processamento e análise das amostras continua sendo um desafio.

Diferenças nos kits de reagentes, plataformas tecnológicas e procedimentos laboratoriais entre distintas instituições podem resultar em grande variabilidade nos resultados, dificultando a comparabilidade e a generalização dos dados (SANTOS & MARTINS, 2024).

Essa falta de padronização é um fator que, segundo Souza e Lima (2023), retarda a incorporação de novos biomarcadores na rotina clínica, uma vez que a reprodutibilidade dos testes é fundamental para a confiança nos resultados.

Nesse sentido, a complexidade da interpretação dos resultados também representa um desafio considerável. Raramente um único biomarcador é suficiente para um diagnóstico ou prognóstico conclusivo.

A maioria das doenças é multifatorial, e a alteração de um único biomarcador pode não refletir a totalidade do processo patológico. Em muitos casos, é necessária a avaliação de painéis de biomarcadores ou a integração com dados clínicos, de imagem e genéticos para se obter uma compreensão completa da condição do paciente.

O trabalho de Almeida & Ferreira (2022) sobre o diagnóstico de câncer demonstrou a importância da combinação de múltiplos biomarcadores tumorais com biópsias e exames de imagem para aumentar a precisão diagnóstica e evitar intervenções desnecessárias.

A falta de algoritmos claros e validados para a integração desses múltiplos dados dificulta a tomada de decisões clínicas baseadas em biomarcadores, tornando-os, em certas situações, mais um dado complementar do que uma ferramenta diagnóstica primária (FERNANDES & GOMES, 2023).

Por fim, a viabilidade econômica e o acesso aos testes de biomarcadores são fatores que limitam sua ampla aplicação. Muitos biomarcadores promissores são caros para serem rotineiramente incorporados aos sistemas de saúde, especialmente em países em desenvolvimento.

Os custos associados à pesquisa e desenvolvimento, validação e produção em larga escala elevam o preço final dos testes, tornando-os inacessíveis para uma grande parcela da população.

Além disso, a infraestrutura laboratorial necessária para a realização de alguns testes de alta complexidade pode não estar disponível em todas as regiões, criando disparidades no acesso à medicina personalizada.

Conforme apontado por Oliveira e Costa (2024), a democratização do acesso aos biomarcadores requer não apenas a redução dos custos, mas também investimentos significativos em infraestrutura e capacitação profissional, um desafio que exige a colaboração entre governos, indústria e academia.

Perspectivas Futuras no Diagnóstico Precoce do Alzheimer

As perspectivas futuras no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer concentram-se na integração de biomarcadores acessíveis, técnicas multimodais e inteligência artificial para identificar alterações patológicas muitos anos antes do início dos sintomas clínicos.

O desenvolvimento de biomarcadores sanguíneos, como isoformas de amiloide- β , tau fosforilada (p-tau181, p-tau217), neurofilamento leve (NfL) e GFAP, tem mostrado acurácia diagnóstica elevada, aproximando-se de áreas sob a curva (AUC) de até 0,90, especialmente quando combinados com fatores genéticos (APOE ϵ 4), avaliações cognitivas breves e neuroimagem, potencializando a detecção de Alzheimer pré-clínico (SANTOS & MARTINS, 2024).

Além dos biomarcadores tradicionais, há avanços em marcadores não invasivos detectados em saliva, urina e retina, bem como o uso de microRNAs e marcadores lipídicos, que refletem processos como neuroinflamação e disfunção sináptica.

Essas abordagens ampliam o potencial para triagem populacional e monitoramento longitudinal, especialmente quando integradas a técnicas de neuroimagem avançada (PET, MRI) e métodos de análise computacional, como *machine learning*, que aumentam a precisão diagnóstica e permitem estratificação por estágio da doença (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025).

A padronização dos protocolos pré-analíticos, a validação em populações diversas e a incorporação de plataformas de alta sensibilidade, como espectrometria de massas e biosensores baseados em nanomateriais, são considerados passos essenciais para a implementação clínica rotineira dessas ferramentas.

O objetivo é viabilizar o rastreamento precoce, intervenções personalizadas e melhor prognóstico, reduzindo o impacto socioeconômico da doença de Alzheimer (LEVENTHAL *et al.*, 2025).

Correlação entre Biomarcadores e Testes Cognitivos

A incorporação de biomarcadores no processo diagnóstico da Doença de Alzheimer tem promovido avanços significativos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados ao declínio cognitivo progressivo.

Paralelamente, os testes neuropsicológicos mantêm relevância central na prática clínica, ao fornecerem medidas funcionais sensíveis às alterações estruturais e bioquímicas que caracterizam o processo neurodegenerativo.

Nesse contexto, a articulação entre dados biológicos e parâmetros cognitivos tem permitido não apenas antecipar o diagnóstico da doença, mas também estratificar sua progressão, delimitar estágios clínicos e orientar intervenções terapêuticas de forma mais precisa.

Entre os biomarcadores mais amplamente validados, destacam-se a redução da concentração do peptídeo β -amiloide (A β 42) e o aumento da tau total (t-tau) e da tau fosforilada (p-tau) no líquido, padrão amplamente associado à fisiopatologia da doença.

Além desses, o desenvolvimento e validação de marcadores plasmáticos, como pTau181 e pTau217, têm demonstrado elevada acurácia diagnóstica mesmo em estágios pré-sintomáticos, além de apresentarem associação robusta

com positividade em exames de PET para amiloide e com taxas aceleradas de declínio cognitivo (PALMQVIST *et al.*, 2021; COOMANS *et al.*, 2023; QUISPALAYA *et al.*, 2024).

De forma complementar, a *neurofilament light chain* (NFL), mensurada tanto em líquido quanto em plasma, tem se consolidado como indicador de dano axonal e neurodegeneração, correlacionando-se diretamente com pior desempenho cognitivo em populações com e sem manifestações clínicas (HEMMINGHYTH *et al.*, 2024).

No campo dos biomarcadores sinápticos e inflamatórios, evidências demonstram que proteínas como SNAP-25, VAMP-2 e neurogranin expressam alterações sinápticas precoces, associando-se a déficits em memória operacional e funções executivas, sobretudo em fases iniciais do comprometimento cognitivo (DAS *et al.*, 2024; GONZÁLEZ *et al.*, 2025).

Concomitantemente, a identificação de mediadores inflamatórios e marcadores de ativação microglial, incluindo proteínas derivadas da atividade da microglia, estabelece relações significativas com lesões de substância branca e desempenho inferior em testes cognitivos em indivíduos ainda não diagnosticados com demência (WANG *et al.*, 2022).

Em paralelo aos avanços biomoleculares, os instrumentos neuropsicológicos permanecem como ferramentas indispensáveis para a mensuração da função cognitiva. Avaliações amplamente utilizadas, como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), embora apresentem limitações em sensibilidade para domínios específicos, demonstram correlações consistentes com marcadores bioquímicos, em especial nos estágios iniciais da doença.

A aplicação do TMA-93, voltada à avaliação da memória visual associativa, tem sido va-

liada por meio de sua relação com biomarcadores de líquido e achados de neuroimagem estrutural (ARRIOLA-INFANTE *et al.*, 2025).

Além disso, testes com interface digital, como o *Digital Clock Drawing Test*, apresentam associação significativa com a deposição de amiloide e tau observada em exames de PET, contribuindo para uma caracterização funcional mais refinada.

O desenvolvimento de metodologias remotas de avaliação cognitiva tem ampliado a sensibilidade para a detecção precoce de alterações cognitivas, mesmo em contextos de difícil acesso à avaliação presencial. Entre essas inovações, destacam-se ferramentas baseadas em plataformas digitais, aplicativos móveis e análise automatizada da linguagem falada.

A mensuração de características vocais, como prosódia, fluência e articulação, tem evidenciado capacidade preditiva para alterações cognitivas incipientes, com correlações estabelecidas com biomarcadores estruturais e moleculares (GREGORY *et al.*, 2024).

Adicionalmente, testes cognitivos realizados em ambiente domiciliar, por meio de dispositivos conectados, demonstram adequada acurácia na estratificação de risco cognitivo, o que potencializa sua aplicabilidade clínica e populacional (LEE *et al.*, 2024).

As associações entre parâmetros biomoleculares e medidas cognitivas têm sido sustentadas por estudos transversais e, especialmente, por coortes longitudinais com acompanhamento extensivo.

Dados do *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) indicam que níveis elevados de pTau e NFL precedem a deterioração em tarefas de memória episódica, velocidade de processamento e controle executivo, mesmo em indivíduos assintomáticos ou com queixas cognitivas subjetivas (LIU *et al.*, 2025).

De forma específica, o perfil CSF A-/T+ — caracterizado por positividade isolada para tau no líquido — vem sendo consistentemente associado a desempenho cognitivo inferior, mesmo na ausência de acúmulo amiloide (ERICKSON *et al.*, 2023).

Adicionalmente, modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina têm integrado dados cognitivos e biomarcadores plasmáticos, promovendo incremento na acurácia da predição de progressão do comprometimento cognitivo leve (MCI) para demência.

Análises desenvolvidas a partir de bases de dados como ADNI demonstram que a modelagem algorítmica multivariada proporciona discriminação clínica superior quando comparada a modelos baseados exclusivamente em parâmetros clínicos tradicionais (CHANG, LIN & LANE, 2021; BURKHART *et al.*, 2024).

Considerando-se a convergência observada entre alterações moleculares e declínio funcional cognitivo, a correlação entre biomarcadores e testes neuropsicológicos consolida-se como estratégia essencial para o aprimoramento do diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. Essa integração representa um avanço metodológico com potencial para redefinir critérios diagnósticos, orientar intervenções individualizadas e aprimorar o rastreamento populacional em contextos clínicos e de pesquisa.

Impacto do Diagnóstico Precoce na Qualidade de Vida e Prognóstico

A Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva da função mental. Essas alterações cognitivas, comportamentais e funcionais são mais prevalentes em idosos e impactam de forma significativa não apenas o paciente, mas também seus familiares e cuidadores.

Em um cenário de envelhecimento populacional global e de impacto socioeconômico associado à DA, o diagnóstico precoce configura-

se como uma ferramenta essencial para modificação do curso clínico da doença e preservação da qualidade de vida dos acometidos (DONIN *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, os avanços nas pesquisas envolvendo biomarcadores têm revolucionado a abordagem diagnóstica da Doença de Alzheimer.

Atualmente, sabe-se que as alterações neuropatológicas típicas da DA — tais como a deposição de placas de beta-amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau — iniciam-se décadas antes do surgimento dos sintomas clínicos evidentes.

Tais descobertas propiciaram o desenvolvimento de novos critérios diagnósticos que permitem a detecção precoce da patologia, inclusive em fases pré-clínicas, nas quais ainda não se observam prejuízos funcionais detectáveis (DE BRITO *et al.*, 2025).

Para isso, técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com marcadores específicos para amiloide ou TAU e exames de líquido (líquido cefalorraquidiano-LCR) para quantificação de proteínas amiloide-beta, tau total e tau fosforilada, tornaram-se ferramentas valiosas para a identificação precoce do Alzheimer.

Mais recentemente, surgiram também os biomarcadores plasmáticos, que têm mostrado grande potencial para rastreamento em larga escala, dada sua menor invasividade e maior acessibilidade.

Dessa forma, a incorporação desses novos avanços na prática clínica frente ao Alzheimer permite o reconhecimento de casos em estágios iniciais, favorecendo intervenções terapêuticas mais eficazes e individualizadas, contribuindo para a melhoria do prognóstico e para impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes (IORI *et al.*, 2025; DE BRITO *et al.*, 2025).

A detecção precoce da Doença de Alzheimer por meio de biomarcadores tem proporcionado ganhos clínicos substanciais. Dentre os principais benefícios, destacam-se a possibilidade da introdução antecipada de terapias modificadoras da doença, como os anticorpos monoclonais anti-amiloide (exemplo: lecanemabe e donanemabe), os quais demonstram maior eficácia quando empregados em fases iniciais.

Além disso, também favorece a implementação de intervenções multidimensionais abrangendo programas de reabilitação cognitiva, orientação nutricional, prática de atividade física e manejo de comorbidades, elementos que contribuem para a manutenção da qualidade de vida (KWON *et al.*, 2024).

Dessa forma, o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, sobretudo mediante a utilização de biomarcadores, representa uma mudança de paradigma no manejo clínico da doença.

Tal abordagem oferece ao paciente uma oportunidade para intervenções capazes de modificar o curso natural da patologia, preservar a qualidade de vida e possibilitar um planejamento do cuidado futuro mais humanizado, culminando em um prognóstico final significativamente melhor

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurológica progressiva e multifatorial, cujo impacto ultrapassa os limites da saúde individual, refletindo-se de forma expressiva no contexto social, familiar e nos sistemas de saúde pública.

O avanço acelerado do envelhecimento populacional torna ainda mais urgente o aprimoramento das estratégias de diagnóstico precoce e intervenção, a fim de mitigar os efeitos devas-

tadores da demência sobre a autonomia, a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Ao longo deste trabalho, foi possível observar que os avanços científicos nas áreas de neurociência, biologia molecular e tecnologia diagnóstica vêm revolucionando a forma como compreendemos e enfrentamos a DA.

Os biomarcadores, especialmente os plasmáticos, surgem como ferramentas centrais na detecção precoce da doença, permitindo identificar alterações patológicas muitos anos antes da manifestação dos sintomas clínicos.

A incorporação do modelo AT(N), a validação de marcadores como o p-tau217, o neurofilamento de cadeia leve (NfL), e a utilização de plataformas de alta sensibilidade, como a espectrometria de massas, abrem novas possibilidades para o rastreamento populacional em larga escala, com maior acurácia, menor invasividade e potencial custo reduzido.

Paralelamente, a integração entre biomarcadores e testes neuropsicológicos tem se mostrado essencial para a estratificação dos estágios da doença, acompanhamento da progressão clínica e definição de estratégias terapêuticas personalizadas. Instrumentos como o MMSE, MoCA e testes digitais têm ampliado a capacidade de mensuração funcional do declínio cognitivo e se correlacionam com marcadores bioquímicos de forma cada vez mais robusta, sobretudo em estágios iniciais.

Entretanto, apesar dos avanços, persistem desafios relevantes que limitam a ampla aplicação clínica desses recursos.

A variabilidade biológica e analítica, a ausência de padronização metodológica entre diferentes centros, as dificuldades de acesso a tecnologias de ponta e os altos custos de exames sofisticados são barreiras que ainda precisam ser superadas.

Além disso, a interpretação dos resultados biomoleculares exige formação especializada e integração com dados clínicos, genéticos e de imagem, demandando uma abordagem interdisciplinar e centrada no paciente.

As perspectivas futuras apontam para uma medicina de precisão, baseada em múltiplas fontes de dados (ômicas, clínicos e digitais), com uso crescente de inteligência artificial para análise preditiva e tomada de decisão.

A detecção de marcadores não invasivos na saliva, retina, voz e temperatura emocional, bem como intervenções metabólicas como a restrição alimentar controlada, representam novos caminhos terapêuticos e diagnósticos que buscam atuar ainda na fase pré-clínica da DA, com o objetivo de retardar ou impedir a sua progressão.

Em síntese, o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, mediado por biomarcadores e novas tecnologias, representa uma mudança de paradigma no enfrentamento das demências.

Ele possibilita não apenas a implementação precoce de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, mas também oferece aos pacientes e suas famílias a oportunidade de planejamento antecipado dos cuidados, melhor manejo de sintomas e maior preservação da dignidade e qualidade de vida.

O desafio que se impõe à ciência, aos profissionais de saúde e aos gestores públicos é transformar esse conhecimento em prática acessível e equitativa, garantindo que os avanços não fiquem restritos aos grandes centros ou a populações específicas, mas que se tornem parte efetiva da realidade assistencial contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRIOLA-INFANTE, J. E. TMA-93 (binding by images): cutoffs optimization based on Alzheimer's disease biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 65–76, 2025. <https://doi.org/10.1177/13872877251325759>.
- BATEMAN, R. J. Safety and efficacy of long-term gantenerumab treatment in dominantly inherited Alzheimer's disease: an open-label extension of the phase 2/3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled platform DIAN-TU trial. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 316–330, abr. 2025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00039-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00039-7).
- BHATIA, V. *et al.* Advances in biomarker discovery and diagnostics for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 46, n. 6, p. 2419–2436, 2025. <https://doi.org/10.1007/s10072-025-08023-y>.
- BURKHART, M. C. Unsupervised multimodal modeling of cognitive and brain health trajectories for early dementia prediction. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 10755, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60914-w>.
- CHANG, C. H.; LIN, C. H.; LANE, H. Y. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 2761, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052761>.
- COOMANS, E. M. A head-to-head comparison between plasma pTau181 and Tau PET along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Nuclear Medicine*, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 437–443, 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264279>.
- DAS, S. The use of synaptic biomarkers in cerebrospinal fluid to differentiate behavioral variant of frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 34, 2024. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01409-8>.
- DE BRITO COLAÇO, J. A. M. Biomarcadores plasmáticos na detecção precoce da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cognitus Interdisciplinary Journal*, v. 2, n. 2, p. 386–403, 2025.
- DONIN BERTICELLI, I.; FILTER, B. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer: entraves e impacto na vida e saúde do idoso. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 21, 2024.
- GARCÍA, L. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves Alzheimer's disease pathology and cognition in animal models. *Neurobiology of Aging*, v. 126, p. 73–86, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.008>.
- GONZÁLEZ, A. C. Evaluation of cerebrospinal fluid levels of VAMP-2 and SNAP-25 in a dementia with Lewy bodies clinical cohort stratified by Alzheimer's pathophysiological biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 51, 2025. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01685-y>.
- GUNES, S. *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 4962, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23094962>.
- HEMMINGHYTH, M. S. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain mediates age-associated lower learning and memory in healthy adults. *Neurobiology of Aging*, [S. l.], v. 135, p. 39–47, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.005>.
- IORI, V. C. S. S. O papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce de Alzheimer e o impacto de métodos não invasivos. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 2, p. 494–500, 2025.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>.
- KWON, H. S.; YU, H. J.; KOH, S. H. Revolutionizing Alzheimer's diagnosis and management: the dawn of biomarker-based precision medicine. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, v. 23, n. 4, p. 188–201, out. 2024. <https://doi.org/10.12779/dnd.2024.23.4.188>.

LEE, K. W. Feasibility and usefulness of cognitive monitoring using a new home-based cognitive test in mild cognitive impairment: a prospective single arm study. *BMC Geriatrics*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 241, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04850-4>.

LEVENTHAL, M. J. An integrative systems-biology approach defines mechanisms of Alzheimer's disease neurodegeneration. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, art. 4441, p. 1–16, 20 maio 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59654-w>.

LIPTON, S. A. Carnosic acid prodrug mitigates Alzheimer's pathology through redox-activated targeting of inflammatory microenvironments. *Redox Biology*, v. 65, art. 102787, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.102787>.

LIU, S. Predicting amyloid beta accumulation in cognitively unimpaired older adults: cognitive assessments provide no additional utility beyond demographic and genetic factors. *Alzheimer's & Dementia*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. e70036, 2025. <https://doi.org/10.1002/alz.70036>.

MARTÍNEZ-DUBARBIER, F. Diagnostic performance of plasma p-tau217 in a memory clinic cohort using the Lumipulse automated platform. *ResearchGate*, 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/390238744>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MORINAGA, A. *et al.* A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Basel, v. 30, n. 4, p. 285–292, 1 out. 2010. <https://doi.org/10.1159/000320265>.

PALMQVIST, S. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1034–1042, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>.

PRESS, D.; BUSS, S. S. Treatment of Alzheimer disease. In: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, c2025. Literature review current through: May 2025. Topic last updated: Jan 14, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PRINS, S.; DE KAM, M. L.; TEUNISSEN, C. E. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 14, n. 106, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01051-2>.

QUISPALAYA, K. M. Plasma phosphorylated tau181 outperforms [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the identification of early Alzheimer disease. *European Journal of Neurology*, [S. l.], v. 31, n. 12, p. e16255, 2024. <https://doi.org/10.1111/ene.16255>.

SCHELTENS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3 Supl. 1, p. 21–35, set. 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102EN>.

WANG, Q. Baseline microglial activation correlates with brain amyloidosis and longitudinal cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [S. l.], v. 9, n. 3, p. e1152, 2022. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001152>.

WHITTAKER, K. Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 8, p. 1491–1505, ago. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.012>.