

**AVANÇOS E DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: O
PAPEL INTEGRADO DOS BIOMARCADORES E DA NEUROIMAGEM**

**ADVANCES AND CHALLENGES IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE:
THE INTEGRATED ROLE OF BIOMARKERS AND NEUROIMAGING**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.061-039>

Gregório Otto Bento de Oliveira
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Rosimeire Faria do Carmo
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Grazieli Aparecida Huppes
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Luciana Gobbi
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Lidiane Ferreira da Silva
Universität Klinikum Bonn – Deutschland. GER

Antônio Alves Urani
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Janis Pollyane Machado Lopes Magalhaes
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Pablo Fernandes Balieiro
Centro Universitário LS – UniLS. Taguatinga. DF

Carlos José Eduardo Loiola de Sousa
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Camille Silva Florencio
Faculdade Anhanguera de Brasília. DF

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, caracterizada primariamente pela deposição cerebral de peptídeos beta-amiloides e pela hiperfosforilação da proteína tau (p-tau), processos que se iniciam décadas antes do surgimento dos sintomas clínicos de perda de memória. O diagnóstico precoce é fundamental para a intervenção terapêutica oportuna, mas é complexo devido à sobreposição de sintomas com o envelhecimento normal e outras condições neurodegenerativas. A pesquisa de biomarcadores tem revolucionado o campo, permitindo uma definição biológica da doença. O líquido

cefalorraquidiano (LCR) estabeleceu-se como padrão, com a redução de A β 42 e o aumento de p-tau constituindo a "assinatura" da DA. Contudo, a punção lombar é invasiva e de acesso limitado. Em resposta a essa limitação, os biomarcadores plasmáticos surgiram como uma alternativa promissora e minimamente invasiva, destacando-se o p-tau217, que demonstrou acurácia diagnóstica superior (AUC de 0,94-0,96) e forte correlação com a positividade do PET amiloide. A neuroimagem, por sua vez, complementa a avaliação com a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), que detecta depósitos de A β e tau e hipometabolismo (FDG-PET), e a Ressonância Magnética (RM), que monitora a atrofia cerebral. A integração dessas abordagens, especialmente por meio do sistema A+T+N (Amiloide/Tau/Neurodegeneração), é crucial para uma classificação precisa e para orientar ensaios clínicos, superando os desafios diagnósticos e promovendo um manejo mais eficaz da DA. O futuro do diagnóstico reside na validação de ensaios plasmáticos e na universalização desses métodos.

Palavras-chave: Biomarcadores; Diagnóstico Precoce; Doença de Alzheimer; Neuroimagem; p-tau217.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, characterized primarily by the cerebral deposition of beta-amyloid peptides and the hyperphosphorylation of tau protein (p-tau)—processes that begin decades before the onset of clinical symptoms such as memory loss. Early diagnosis is essential for timely therapeutic intervention but is complex due to symptom overlap with normal aging and other neurodegenerative conditions. Biomarker research has revolutionized the field, enabling a biological definition of the disease. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis has established itself as the gold standard, with reduced A β 42 and increased p-tau levels constituting the "signature" of AD. However, lumbar puncture is invasive and has limited accessibility. In response to this limitation, plasma biomarkers have emerged as a promising, minimally invasive alternative; notably, p-tau217 has demonstrated superior diagnostic accuracy (AUC of 0.94–0.96) and a strong correlation with amyloid-PET positivity. Neuroimaging complements this assessment through Positron Emission Tomography (PET)—which detects A β and tau deposits as well as hypometabolism (FDG-PET)—and Magnetic Resonance Imaging (MRI), which monitors cerebral atrophy. Integrating these approaches, particularly via the A+T+N (Amyloid/Tau/Neurodegeneration) framework, is crucial for accurate classification and guiding clinical trials, thereby overcoming diagnostic challenges and fostering more effective AD management. The future of diagnosis lies in the validation of plasma assays and the widespread implementation of these methods.

Keywords: Alzheimer's Disease; Biomarkers; Early Diagnosis; Neuroimaging; p-tau217.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) se configura como a patologia neurodegenerativa mais prevalente e a principal causa de demência no mundo, impondo um fardo socioeconômico e humano de proporções crescentes, especialmente em nações com rápido envelhecimento populacional. A base fisiopatológica da DA está fincada em dois processos moleculares distintos: o acúmulo extracelular do peptídeo beta-amiloide (A β) em placas senis e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares, compostos pela proteína tau hiperfosforilada (p-tau) (Guimarães et al., 2024). É amplamente reconhecido que essas alterações patológicas se iniciam silenciosamente no parênquima cerebral aproximadamente duas décadas antes da manifestação dos primeiros sinais clínicos de comprometimento cognitivo, caracterizando uma fase pré-sintomática crítica, onde a intervenção terapêutica é teoricamente mais promissora. Dessa forma, a identificação da doença em seus estágios mais precoces, antes que a degeneração neuronal se torne extensiva e irreversível, constitui o objetivo central da pesquisa translacional em neurologia (Luz et al., 2025). O diagnóstico clínico tradicional, baseado em avaliações neuropsicológicas e na observação dos sintomas (como o declínio da memória episódica), é intrinsecamente tardio e pode ser frequentemente confundido com o processo normal de envelhecimento ou com outras etiologias de demência, como a vascular, o que ressalta a insuficiência dos métodos puramente clínicos para a detecção da (DA) em fase prodrômica (Brito et al., 2024). A necessidade imperativa de métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos, capazes de sinalizar a patologia subjacente antes do dano cognitivo significativo, impulsionou a busca por marcadores biológicos e por técnicas de imagem avançadas, redefinindo o conceito de diagnóstico e abrindo novas perspectivas para a medicina de precisão na neurologia do envelhecimento (Alves et al., 2025).

A confirmação diagnóstica da (DA) com alta precisão, até recentemente, dependia majoritariamente da análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) obtido por punção lombar, ou de exames de neuroimagem molecular complexos e dispendiosos, como a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) para amiloide e tau (Studart-Neto et al., 2024). No entanto, a invasividade da punção lombar e o alto custo e a baixa disponibilidade de aparelhos de PET em muitos centros de saúde, especialmente em países de baixa e média renda, limitam severamente a aplicação desses métodos em larga escala e no rastreamento populacional. Essa disparidade no acesso aos métodos diagnósticos de ponta representa um dos principais desafios para a universalização do manejo da DA, impedindo que muitos pacientes se beneficiem de um diagnóstico oportuno e da participação em ensaios clínicos com novas terapias (Brito et al., 2024).

Diante desse cenário de limitações logísticas e financeiras, a comunidade científica tem concentrado esforços no desenvolvimento de biomarcadores que sejam minimamente invasivos, de baixo custo e facilmente escaláveis, como aqueles presentes no sangue (plasma) e, mais recentemente, na saliva. O

desenvolvimento de ensaios de alta sensibilidade, como o SIMOA TM (Single Molecule Array), tornou viável a detecção de proteínas cerebrais em concentrações ínfimas na circulação periférica, prometendo uma revolução no diagnóstico e monitoramento da DA (Mascolo et al., 2025). A validação desses novos marcadores plasmáticos, com foco em sua acurácia e especificidade, é crucial para que eles possam ser incorporados às diretrizes clínicas globais e nacionais, oferecendo uma alternativa prática aos métodos mais invasivos e caros (Pires, 2024).

Em reconhecimento à importância dos biomarcadores para o diagnóstico preciso, a estrutura de pesquisa NIA-AA (*National Institute on Aging - Alzheimer's Association*) propôs em 2018 um framework para a definição biológica da DA que transcende a manifestação clínica. Este sistema é conhecido como A+T+N, onde "A" refere-se à patologia amiloide ($A\beta$), T à patologia tau (p-tau) e "N" à neurodegeneração/lesão neuronal (Stuart-Neto et al., 2024). Utilizando o sistema A+T+N, um indivíduo pode ser classificado no *continuum* da DA desde a fase assintomática (com biomarcadores positivos, mas sem déficit cognitivo) até o estágio de demência, permitindo que a DA seja definida como uma doença biológica que se manifesta clinicamente com o tempo e em diferentes graus. Esta nova conceituação biológica da doença é vital, pois permite que os ensaios clínicos se concentrem em populações-alvo mais homogêneas e em estágios da doença mais responsivos às terapias modificadoras, como os anticorpos monoclonais que visam o acúmulo de A-beta (Alves et al., 2025).

As diretrizes mais recentes, como as da Academia Brasileira de Neurologia, enfatizam a necessidade de integrar as informações de biomarcadores de fluido com a neuroimagem para se obter a maior acurácia diagnóstica, especialmente em pacientes que apresentam Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ou formas atípicas da doença (Burgos, 2024). Essa abordagem multimodal e padronizada é essencial para garantir a correta estratificação dos pacientes e o desenvolvimento de estratégias de intervenção personalizadas, baseadas na patologia específica de cada indivíduo, elevando o padrão de cuidado da DA (Luz et al., 2025).

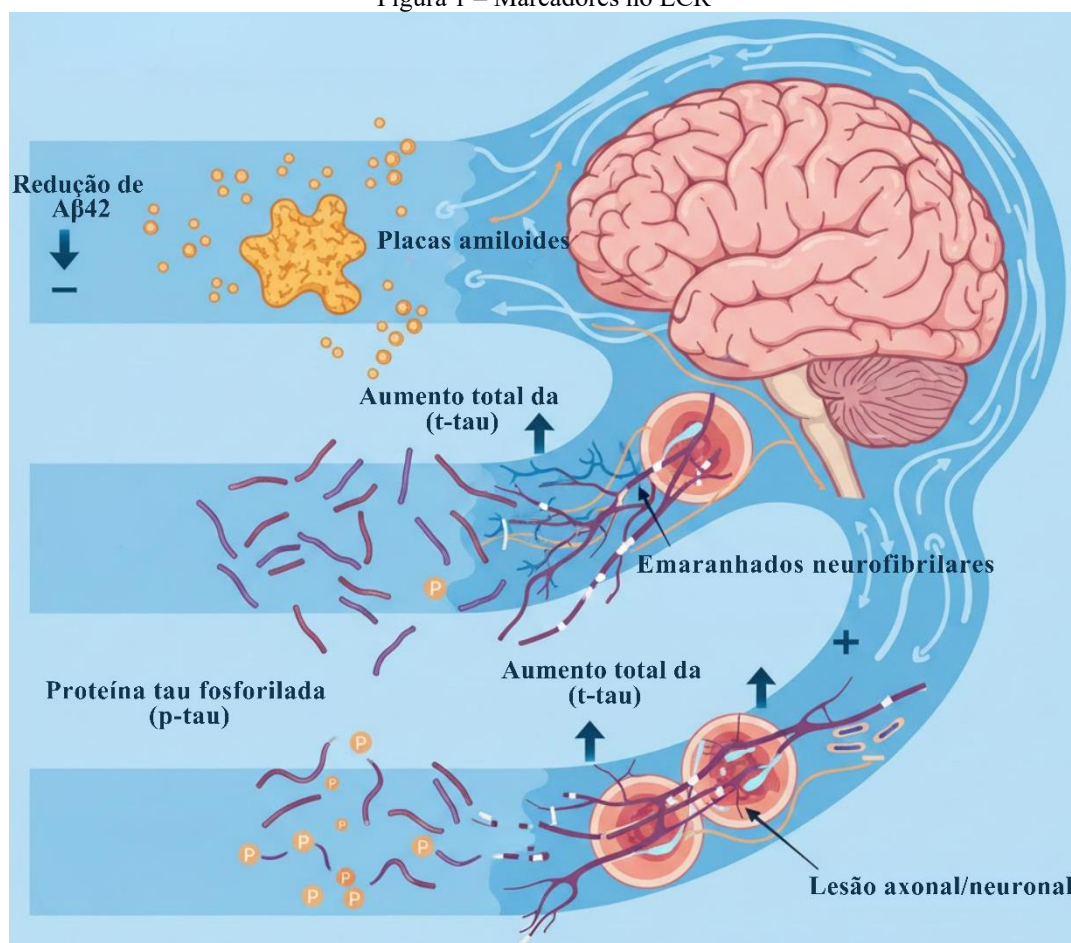
O presente trabalho de revisão e síntese visa aprofundar a discussão sobre os avanços e os desafios remanescentes no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, com base nos achados mais relevantes da literatura contemporânea. Serão exploradas as contribuições e as limitações dos biomarcadores de fluidos, incluindo o LCR e a emergente área dos biomarcadores plasmáticos, com ênfase nas descobertas sobre o p-tau217 e a razão $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Adicionalmente, será detalhado o papel das técnicas de neuroimagem molecular (PET e RM) como ferramentas complementares no sistema de classificação biológica da doença, fornecendo uma visão integrada da patologia. Logo então, o estudo abordará a complexidade fisiopatológica da DA, destacando o papel da neuroinflamação, da disfunção da Barreira Hematoencefálica (BHE) e a relevância dos fatores de risco modificáveis, incluindo a influência de padrões dietéticos, como o consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs). A intenção é fornecer uma visão abrangente e crítica

sobre as ferramentas atuais e futuras que buscam refinar o diagnóstico precoce e preciso da DA, contribuindo para a melhoria das estratégias de saúde pública e do manejo clínico no contexto brasileiro (Brito et al., 2024). A integração de informações de diferentes naturezas biológicas é crucial para a superação dos desafios diagnósticos e para o avanço das terapias modificadoras da doença (Carrard, 2025).

2 BIOMARCADORES NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR) E NEUROINFLAMAÇÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR), por circular no ambiente imediato do Sistema Nervoso Central (SNC), é considerado a matriz biológica mais próxima da patologia cerebral e, por isso, tem sido o padrão-ouro para a detecção dos biomarcadores nucleares da DA (Burgos, 2024). A assinatura bioquímica clássica da DA no LCR consiste na redução da concentração do peptídeo beta-amiloide 42 ($A\beta_{42}$) e no aumento das concentrações da proteína tau total (t-tau) e da proteína tau fosforilada (p-tau), refletindo, respectivamente, a deposição do $A\beta$ nas placas amiloides e a formação de emaranhados neurofibrilares e a lesão axonal/neuronal, **Figura 1** (Guimarães et al., 2024).

Figura 1 – Marcadores no LCR



Fonte: (Adaptada). Burgos, 2024; Guimarães et al, 2024

A diminuição de A β 42 ocorre porque o peptídeo, ao invés de ser adequadamente liberado no LCR, está sendo sequestrado e agregado nas placas. Por sua vez, o aumento de p-tau é um indicador direto da hiperfosforilação da proteína, levando à sua disfunção e agregação, enquanto o aumento da t-tau é mais inespecífico, atuando como um marcador de lesão neuronal e degeneração axonal de forma geral (Stuart-Neto et al., 2024).

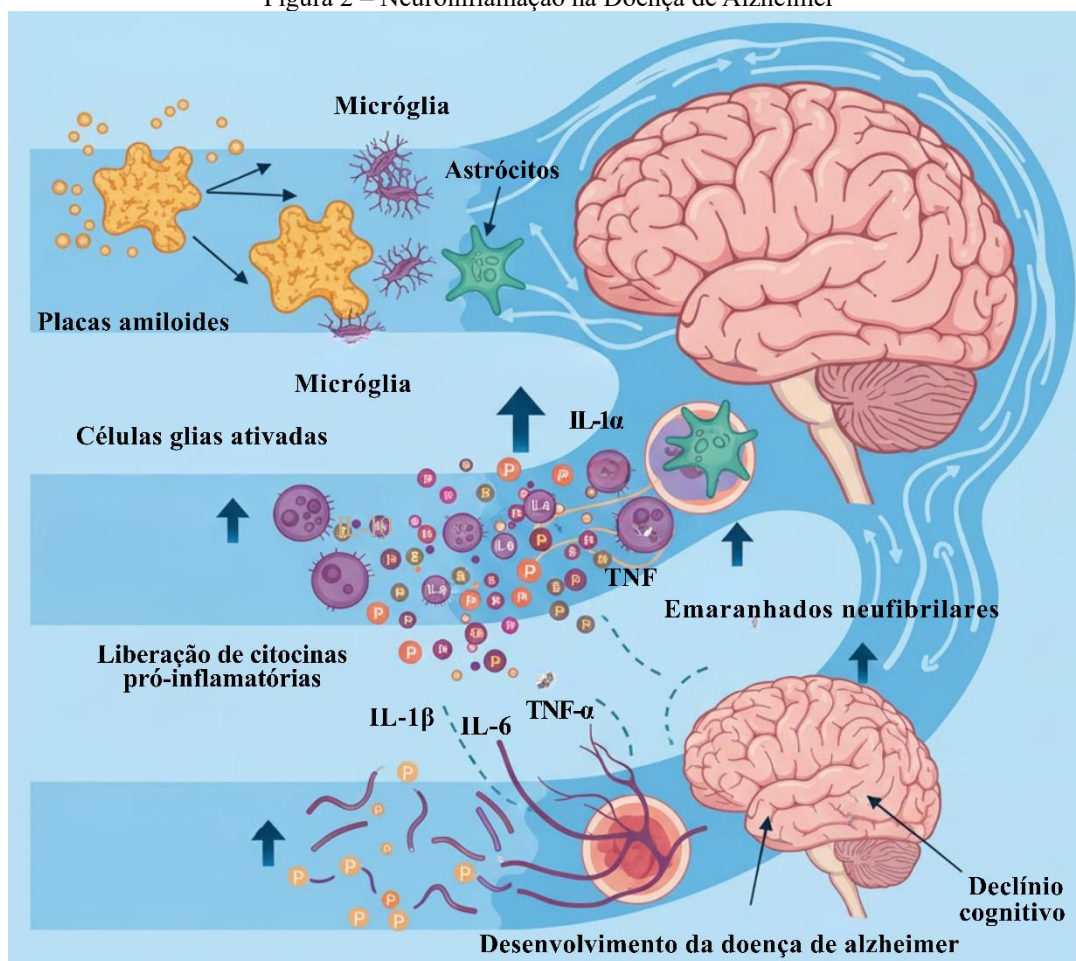
Para aumentar a precisão diagnóstica e mitigar a variabilidade interindividual na produção de A-beta, a relação entre os peptídeos (Abeta42/Abeta40) ou a relação entre as patologias (p-tau/Abeta42) têm se mostrado significativamente superior à medição isolada de A-beta42 (Alves et al., 2025). Apesar de sua alta acurácia, o uso rotineiro dos biomarcadores de LCR é dificultado pela necessidade de realização de punção lombar, um procedimento invasivo que requer infraestrutura e pessoal qualificado, além do elevado custo dos ensaios, que não são universalmente acessíveis. Esses fatores logísticos são barreiras importantes que limitam a aplicação em larga escala dos biomarcadores de LCR e direcionam a pesquisa para o desenvolvimento de alternativas menos invasivas e mais baratas para o diagnóstico precoce da DA (Luz et al., 2025).

Além dos biomarcadores protéicos clássicos (A β e tau), a análise do LCR tem permitido a investigação aprofundada da neuroinflamação, um componente fisiopatológico crucial da DA. A neuroinflamação é uma resposta do SNC mediada principalmente pela ativação da micróglia e dos astrócitos, células gliais que, ao serem ativadas pela presença de placas amiloides e emaranhados tau, liberam um espectro de citocinas pró-inflamatórias. A medição de citocinas no LCR, como interleucinas (IL-1 β e IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), tem demonstrado correlação com a patologia da DA e o subsequente declínio cognitivo em populações idosas brasileiras, **Figura 2**. Estudos indicam que o perfil de citocinas pode ser alterado em indivíduos com biomarcadores de A β e p-tau positivos no LCR, sugerindo que a inflamação cerebral ocorre em paralelo ou como consequência direta do acúmulo das proteínas tóxicas (Burgos, 2024).

A proteína glial fibrilar ácida (GFAP), um marcador de reatividade astrocitária, também tem sido estudada no LCR e no plasma como um biomarcador de neuroinflamação, reforçando a ideia de que a DA é uma doença que envolve uma ampla desregulação do microambiente cerebral, muito além da mera agregação de A β e tau (Mascolo et al., 2025).

A integração da informação inflamatória com os marcadores de A e T pode oferecer uma visão mais completa da progressão da doença, auxiliando na identificação de pacientes que podem se beneficiar de terapias anti-inflamatórias específicas. O papel da neuroinflamação como um alvo terapêutico ressalta a importância de continuar explorando as biomoléculas do LCR para um diagnóstico mais detalhado e prognóstico da DA (Pires, 2024).

Figura 2 – Neuroinflamação na Doença de Alzheimer



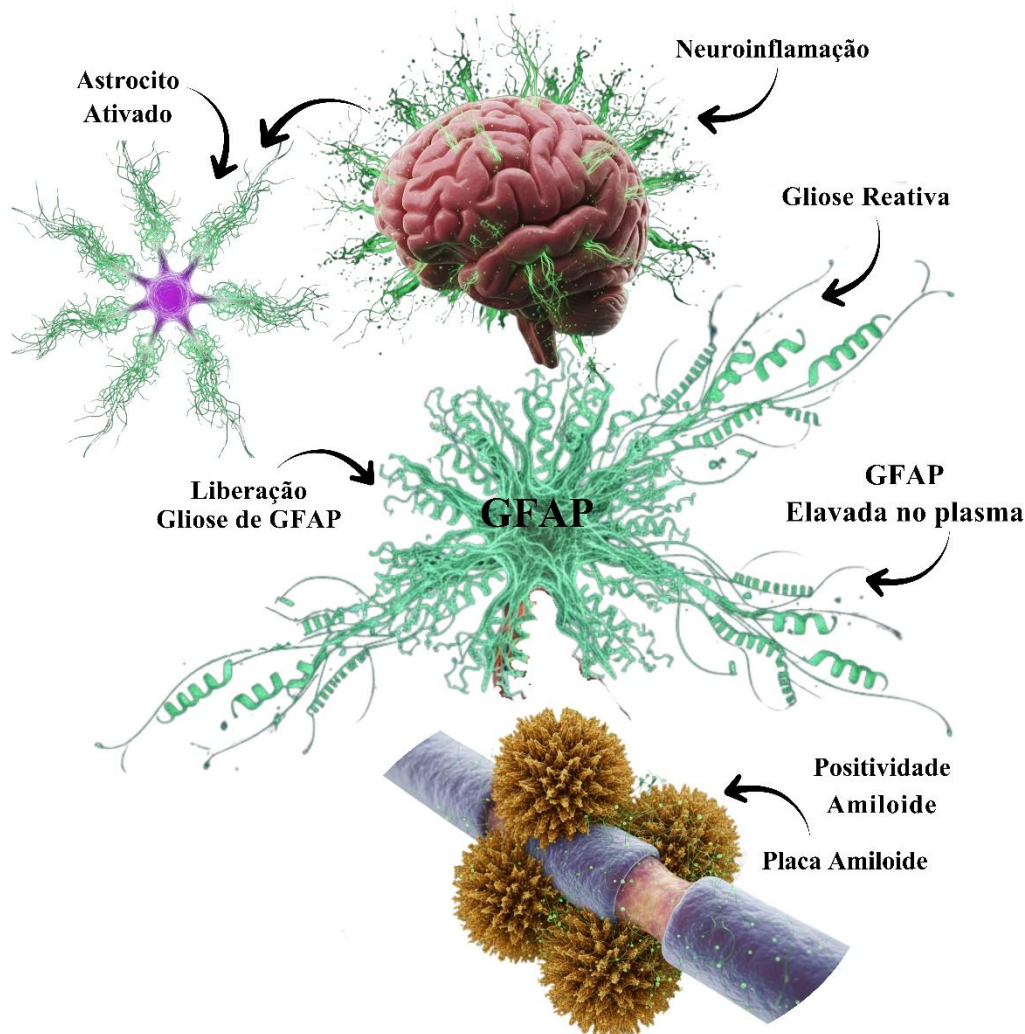
Fonte: (Adaptada). Burgos, 2024

3 A REVOLUÇÃO DOS BIOMARCADORES PLASMÁTICOS

Diante das limitações logísticas e da invasividade da punção lombar, a busca por biomarcadores plasmáticos que espelhem com fidelidade a patologia cerebral da DA emergiu como a área de pesquisa mais promissora para o diagnóstico precoce (Brito et al., 2024). O plasma, por ser obtido por uma coleta de sangue simples e minimamente invasiva, possui um potencial transformador para o rastreamento em massa, a triagem de pacientes para ensaios clínicos e o monitoramento da eficácia terapêutica em larga escala. A viabilidade desse avanço foi impulsionada pelo desenvolvimento de tecnologias analíticas ultrasensíveis, como o SIMOA TM (*Single Molecule Array*), que possibilitam a quantificação de proteínas em concentrações extremamente baixas, na faixa de femtomolar (fM), superando o desafio da diluição das proteínas de origem cerebral na circulação periférica (Mascolo et al., 2025). Entre os diversos biomarcadores plasmáticos investigados, o p-tau217 se destacou como um verdadeiro divisor de águas, apresentando uma acurácia diagnóstica notável (com Áreas Sob a Curva - AUCs - entre 0,94 e 0,96) e uma forte correlação com a carga amiloide cerebral verificada por PET (Mascolo et al., 2025).

O p-tau217 demonstrou ser capaz de diferenciar a DA de outras doenças neurodegenerativas com maior especificidade do que o p-tau181 e a própria razão plasmática A β 42/A β 40, elevando-se precocemente no curso da doença. A razão A β 42/A β 40 plasmática também é um marcador relevante para a patologia amiloide, embora a magnitude de sua alteração no plasma seja menor (8-15%) em comparação com o LCR (40-60%) (Alves et al., 2025). O uso de painéis multiparamétricos que combinam diferentes marcadores plasmáticos promete refinar ainda mais a precisão, mas é crucial notar que, até o presente momento, nenhum biomarcador plasmático foi universalmente aprovado para uso diagnóstico rotineiro pelas principais agências regulatórias, o que impõe a necessidade de cautela e mais estudos de validação (Studart-Neto et al., 2024). Outros biomarcadores plasmáticos complementam o diagnóstico, fornecendo informações sobre diferentes aspectos da patofisiologia da DA. O Neurofilamento de Cadeia Leve (NfL) é um biomarcador de dano axonal e neurodegeneração, com alta sensibilidade para a lesão neuronal, mas baixa especificidade para a DA, uma vez que seus níveis se elevam em diversas condições neurológicas (Mascolo et al., 2025). Por outro lado, a Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP), liberada por astrócitos ativados, atua como um marcador de gliose reativa e neuroinflamação, e sua elevação plasmática tem sido correlacionada com a positividade amiloide, **Figura 3** (Burgos, 2024). A integração de p-tau217 (patologia T e A indireta), NfL (neurodegeneração N) e GFAP (neuroinflamação) representa a fronteira da pesquisa diagnóstica, buscando fornecer um perfil biológico completo da doença (Alves et al., 2025). Paralelamente ao sangue, o potencial da saliva como matriz para biomarcadores de DA também está sendo explorado, aproveitando sua coleta não invasiva e a presença de proteínas que podem refletir alterações no SNC, como a proteína tau e o A β (Alves et al., 2025 - Saliva).

Figura 3 – Liberação de GFAP e Neuroinflamação



Fonte: (Adaptada). Burgos, 2024

Embora a saliva ainda esteja em estágios iniciais de pesquisa, o seu potencial para rastreamento populacional não pode ser ignorado. Em suma, o avanço na sensibilidade dos ensaios plasmáticos é um marco que aproxima a definição biológica da DA da prática clínica diária, permitindo que a intervenção seja realizada muito antes da demência manifesta, transformando o prognóstico dos pacientes (Luz et al., 2025). A validação final em grandes estudos longitudinais, incluindo populações com alta miscigenação como a brasileira, é a próxima etapa crucial para a sua ampla aceitação e uso clínico (Brito et al., 2024).

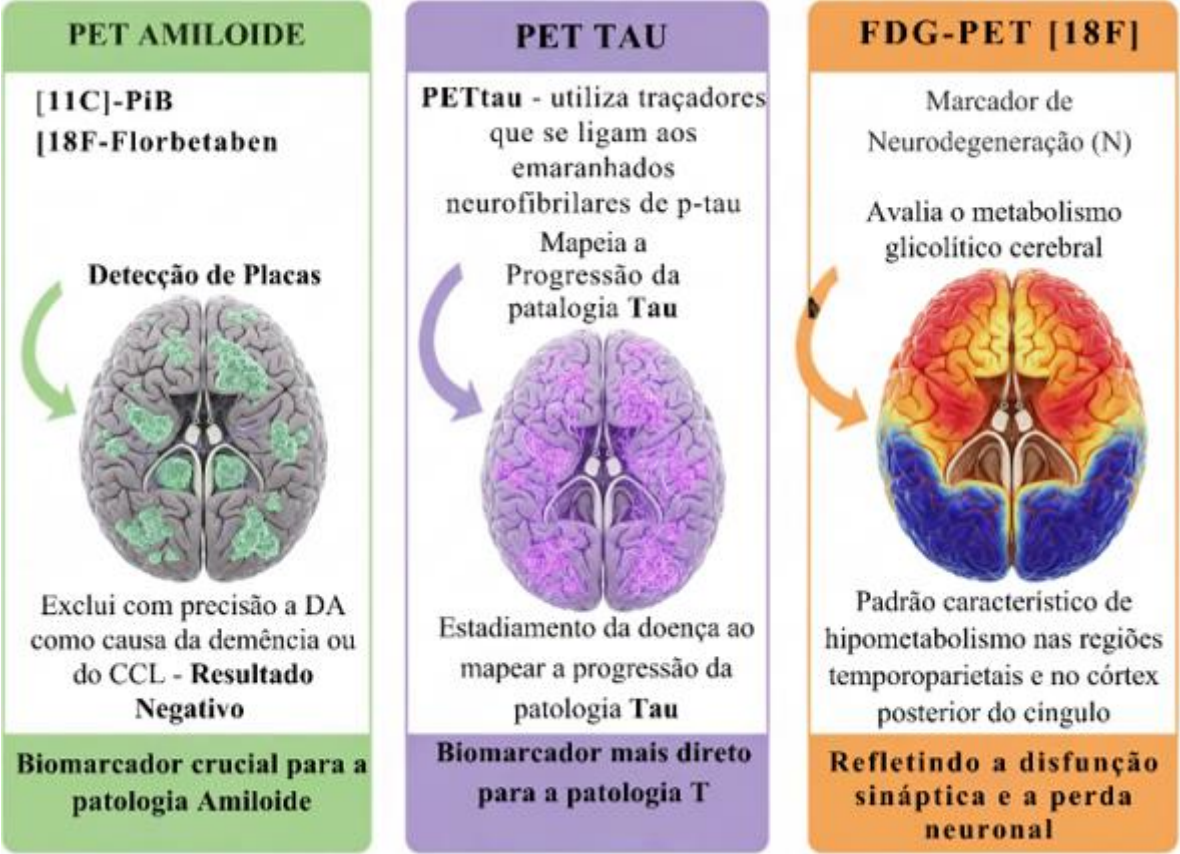
4 NEUROIMAGEM MOLECULAR E ESTRUTURAL

A neuroimagem é um pilar insubstituível no diagnóstico da DA, oferecendo uma visão *in vivo* das alterações estruturais e moleculares que ocorrem no cérebro, complementando os dados bioquímicos dos fluidos corporais (Studart-Neto et al., 2024). No sistema de classificação (A/T/N), as técnicas de imagem são usadas para detectar as patologias, com a positividade de amiloide (A), proteína tau (T) e a

neurodegeneração (N). A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com radiotraçadores específicos é a principal ferramenta de imagem molecular (Alves et al., 2025). O PET amiloide, utilizando ligantes como [11C]-PiB ou [18F]-Florbetaben, é capaz de detectar a deposição de A β nas placas cerebrais, sendo um biomarcador crucial para a patologia Amiloide. Um resultado negativo no PET amiloide, por exemplo, exclui com alta certeza a DA como causa da demência ou do CCL (Comprometimento Cognitivo Leve) (Luz et al., 2025). Por sua vez, o PETtau, utiliza traçadores que se ligam aos emaranhados neurofibrilares de p-tau, permitindo o estadiamento da doença ao mapear a progressão da patologia tau, que se correlaciona melhor com o declínio cognitivo do que a patologia amiloide. Embora ainda menos acessível do que o PET amiloide, o PETtau é considerado o biomarcador mais direto para a patologia T. Adicionalmente, o FDG-PET ([18F]-Fluorodeoxiglicose) avalia o metabolismo glicolítico cerebral, sendo um marcador de neurodegeneração (N). Na DA, o FDG-PET revela um padrão característico de hipometabolismo nas regiões temporoparietais e no córtex posterior do cíngulo, refletindo a disfunção sináptica e a perda neuronal nessas áreas (Burgos, 2024). A acurácia da neuroimagem é elevadíssima, mas as mesmas barreiras de custo e disponibilidade que afetam os testes de LCR também se aplicam aos exames PET, restringindo sua aplicação, **Figura 4** (Alves et al., 2025).

A Ressonância Magnética (RM) Cranioencefálica é um biomarcador essencial de neurodegeneração (N) e serve como um importante passo inicial no processo diagnóstico, pois é vital para excluir outras causas estruturais de comprometimento cognitivo, como tumores, hidrocefalia ou lesões vasculares (Brito et al., 2024). A RM estrutural permite a visualização e a quantificação da atrofia cerebral, sendo o padrão mais clássico da DA a atrofia das estruturas mediais temporais, em particular do hipocampo e do córtex entorrinal, que se correlaciona fortemente com a gravidade da perda de memória (Luz et al., 2025). Embora a atrofia seja um fenômeno relativamente tardio no continuum da DA em comparação com as alterações de A β e tau, métodos quantitativos de RM, como a volumetria cerebral, aumentam a sua sensibilidade. A integração dos achados da RM (atrofia) com os dados de PET (depósitos A e T) e os biomarcadores de fluido (LCR ou plasma) é a estratégia recomendada pelas diretrizes clínicas para estabelecer um diagnóstico biológico de alta confiança (Studart-Neto et al., 2024). Essa abordagem multimodal é particularmente crítica para distinguir a DA de outras demências e para a seleção de pacientes em estágios pré-clínicos ou prodrômicos para terapias modificadoras. A disponibilidade de RM é superior à de PET na maioria dos países, tornando-a uma ferramenta mais acessível para a avaliação da neurodegeneração e a monitorização da progressão da atrofia ao longo do tempo (Pires, 2024).

Figura 4 – Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) - Principal ferramenta de imagem molecular



Fonte: (Adaptada). Alves et al., 2025; Luz et, 2025; Burgos, 2024.

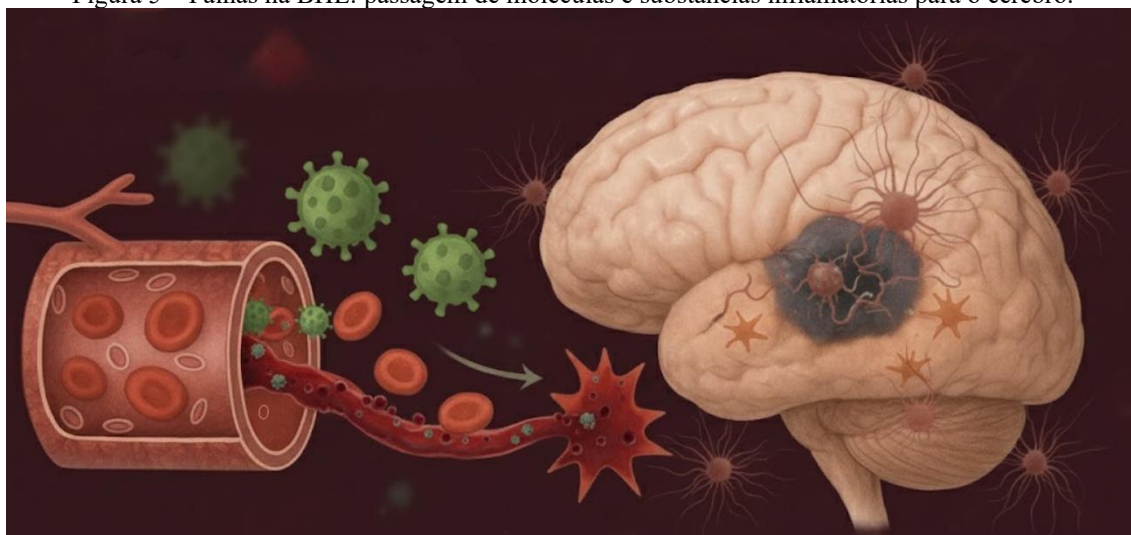
5 FISIOPATOLOGIA, DESREGULAÇÃO PROTÉICA E BARREIRA AENCEFÁLICA (BHE) / FATORES MODIFICÁVEIS

A compreensão da DA tem se expandido para além da simples agregação de A β e tau, incorporando o papel crucial da disfunção celular, da neuroinflamação e da falha das barreiras de proteção cerebral (Guimarães et al., 2024). A desregulação do processamento da proteína precursora de amiloide (APP) resulta na superprodução e agregação do A β 42, um evento que é tóxico para as sinapses e neurônios, desencadeando a hiperfosforilação da proteína tau (Alves et al., 2025). Um mecanismo fundamental na patogênese é a disfunção lisossômica, que compromete a capacidade das células de "limpar" as proteínas mal dobradas, acelerando o acúmulo tanto de A β quanto de tau (Guimarães et al., 2024).

Paralelamente, a Barreira Hematoencefálica (BHE), que atua como um sistema de controle de qualidade entre o sangue e o SNC, frequentemente se torna disfuncional no curso da DA. Essa disfunção da BHE, marcada pelo aumento da permeabilidade, tem sido correlacionada com processos neurodegenerativos e com a patologia tau, conforme indicado pela correlação entre o marcador de disfunção da BHE/PDGFR- β e os níveis de p-tau no LCR (Pires, 2024). A falha da BHE pode facilitar a entrada de

substâncias inflamatórias do sangue no cérebro e comprometer os mecanismos de depuração de proteínas tóxicas, exacerbando a neuroinflamação e o dano neuronal, **Figura 5** (Burgos, 2024).

Figura 5 – Falhas na BHE: passagem de moléculas e substâncias inflamatórias para o cérebro.



Fonte: (Adaptada). Burgos, 2024

A restauração ou a prevenção da disfunção da BHE é, portanto, um alvo terapêutico promissor, que poderia modular a progressão da doença ao intervir em um mecanismo-chave de comunicação entre os sistemas vascular e nervoso central (Luz et al., 2025).

Além dos mecanismos intrínsecos de desregulação protéica e barreiras celulares, a progressão da DA é fortemente influenciada por fatores de risco modificáveis, o que destaca a importância das intervenções no estilo de vida e no manejo de comorbidades. Condições como diabetes *mellitus*, obesidade, hipertensão e dislipidemia são consideradas fatores de risco significativos para a DA, pois promovem estresse oxidativo, disfunção vascular e inflamação crônica que impactam negativamente a saúde cerebral (Luz et al., 2025).

Estima-se que uma parcela considerável dos casos de demência poderia ser prevenida ou adiada pelo manejo rigoroso desses fatores. Um exemplo relevante é a influência de padrões alimentares não saudáveis. O consumo elevado de alimentos ultraprocessados (AUPs), caracterizados por alta densidade energética, baixo valor nutricional e presença de aditivos, tem sido associado a um risco aumentado de doenças metabólicas e cardiovasculares que, por sua vez, são fatores de risco para a DA (Carrard, 2025). Pesquisas investigam a associação direta entre o consumo de AUPs e a alteração dos biomarcadores da DA em populações adultas, sugerindo que a intervenção dietética pode ser uma estratégia preventiva crucial (Brito et al., 2024).

Dessa forma, a abordagem mais completa para a DA não se restringe apenas ao diagnóstico biológico da patologia, mas também à identificação e modificação de fatores de risco ambientais e

comportamentais, que, em conjunto com o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas, podem alterar o curso da doença (Studart-Neto et al., 2024). A relevância dos AUPs e das comorbidades metabólicas sublinha a interconexão entre saúde sistêmica e cerebral (Pires, 2024).

6 CONCLUSÃO

O avanço no diagnóstico da Doença de Alzheimer representa uma das maiores conquistas da neurologia recente, marcada pela transição do diagnóstico clínico tardio para uma definição biológica e precoce da patologia, facilitada pela integração de biomarcadores e neuroimagem. A identificação precisa da doença em fases pré-sintomáticas ou prodrômicas é essencial, especialmente no contexto das novas terapias modificadoras da doença. A combinação da "assinatura" do LCR ($A\beta_{42}$ e p-ta) com o poder discriminatório do p-tau217 plasmático, juntamente com a evidência de neurodegeneração por PET/FDG ou RM de atrofia, oferece uma ferramenta diagnóstica de altíssima acurácia, conforme preconizado pelo sistema A+T+N. Essa abordagem multimodal é a que melhor garante a correta estratificação dos pacientes e a exclusão de outras condições neurológicas que mimetizam a DA, otimizando a seleção para ensaios clínicos e o planejamento do cuidado a longo prazo. A promessa dos biomarcadores plasmáticos de se tornarem ferramentas de triagem acessíveis é a principal rota para a universalização do diagnóstico precoce.

Apesar dos avanços, o desafio da universalização e do acesso aos métodos de alta tecnologia permanece uma questão crítica, particularmente no sistema de saúde brasileiro. A validação do p-tau217 em grandes amostras populacionais e o desenvolvimento de protocolos de laboratório padronizados são passos obrigatórios antes da incorporação desses testes na rotina clínica. Além disso, a patogênese complexa, que inclui a desregulação protéica, a neuroinflamação por citocinas e a disfunção da BHE, reitera que a DA exige uma abordagem terapêutica diversificada. O controle dos fatores de risco modificáveis, como a obesidade, o diabetes e o consumo de AUPs, emerge como uma estratégia preventiva essencial e de baixo custo que deve acompanhar os avanços no diagnóstico biológico. O futuro do manejo da DA dependerá da capacidade de traduzir a precisão diagnóstica dos biomarcadores em intervenções clínicas acessíveis e de largo alcance.

REFERÊNCIAS

ALVES, Guilherme Saraiva et al. Potencial dos biomarcadores salivares para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 8, n. 4, p. e80751-e80751, 2025. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/80751>. Acesso: 15 de nov. 2025.

BURGOS, Ivonne Carolina Bolaños et al. **Análise da relação entre citocinas, biomarcadores da doença de Alzheimer e declínio cognitivo no líquido cefalorraquidiano de uma amostra de pessoas**

idosas Brasileiras. 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/99c00cc6-63b9-40a2-bf42-44920c165143>. Acesso: 20 de nov. 2025.

CARRARD, Isabela Scur. **Associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e biomarcadores da doença de Alzheimer em uma população adulta**. 2025. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/294898>. Acesso: 19 de nov. 2025.

DA LUZ, Adinoely Oliveira Coelho; DA LUZ, Gabriela Oliveira Coelho. DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO ALZHEIMER: CONTRIBUIÇÕES DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MARCADORES BIOLÓGICOS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 1, p. 2406-2412, 2025. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/18035>. Acesso: 19 de nov. 2025.

DA SILVA BRITO, Paulo Roberto et al. Desafios no diagnóstico da doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 3, p. 2818-2826, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1686>. Acesso: 20 de nov. 2025.

DE BRITO COLAÇO, João Armando Mikael et al. BIOMARCADORES PLASMÁTICOS NA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Cognitus Interdisciplinary Journal**, v. 2, n. 2, p. 386-403, 2025. Disponível em: <https://ojs.editoracognitus.com.br/index.php/revista/article/view/87>. Acesso: 20 de nov. 2025.

DE CARVALHO ALVES, Matheus et al. Avanço no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer: biomarcadores e neuroimagem. **REVISTA DELOS**, v. 18, n. 65, p. 4339-4339, 2025. Disponível em: <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/4339>. Acesso: 16 de nov. 2025.

GUIMARÃES, Larissa Oliveira et al. Desregulação de proteínas associadas a doença de Alzheimer e seu diagnóstico clínico. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 10, p. 450-471, 2024. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3783>. Acesso: 20 de nov. 2025.

PIRES, José Francisco Neri Miranda. **Barreira Hemato-Encefálica como alvo na doença de Alzheimer**. 2024. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra (Portugal). Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/c8e4335626197047ea47b8dc3581131f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso: 20 de nov. 2025.

STUDART NETO, Adalberto et al. Guidelines for the use and interpretation of Alzheimer's disease biomarkers in clinical practice in Brazil: recommendations from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, p. e2024C001, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/4LkQGL67nCFxYZFb7sjrCcM/?format=html&lang=en>. Acesso: 20 de nov. 2025.