



UNIVERSIDADE DE MINAS – MURIAÉ
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

LORRANE SOARES CHILISSE

**BIOMARCADORES GLIAIS COMO PREDITORES PRECOSES DE
DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: O PAPEL DAS
CITOCINAS E DA REATIVIDADE MICROGLIAL**

Muriaé – MG

2026

LORRANE SOARES CHILISSE

**BIOMARCADORES GLIAIS COMO PREDITORES PRECOSES DE
DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: O PAPEL DAS
CITOCINAS E DA REATIVIDADE MICROGLIAL**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso bacharelado
de Biomedicina na Faculdade de
Minas - FAMINAS como requisito
parcial a obtenção do título de
bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a Mariana de
Almeida Azevedo

Co-orientador: Prof. Dr. Igor Vilaça
Romano.

**Muriae-MG
2026**

CHILISSE, Lorrane

Biomarcadores gliais como preditores precoces de declínio cognitivo na Doença de Alzheimer: O papel das citocinas e reatividade microglial / Lorrane Chilisse; Mariana De Almeida Azevedo (orient.). - Muriaé, MG, 2026.
43p.

Orientador: Prof. Dra. Mariana De Almeida Azevedo .

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) –
Centro Universitário FAMINAS, 2026.

1. Neuroinflamação. 2. Microglia. 3. Biomarcadores . 4. Doença de Alzheimer . 5. Beta-amiloide . I. DE ALMEIDA AZEVEDO ,
Mariana , Prof. Dra., orient. II. Título.

Catálogo da Publicação

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica do Centro Universitário FAMINAS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a). Bibliotecária Cristina de Souza Maia CRB6- 2294

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me sustentado até aqui, pois sem Ele nada disso seria possível.

Aos meus pais, Devanir Chillis e Dircelene Rodrigues Soares Chillis, que não mediram esforços para me ajudar e que sempre estiveram comigo e me apoiaram em todos os momentos, essa vitória é nossa!

Aos meus amigos, Jade, Maycon, Maria Clara e Elias que sempre estiveram ao meu lado, acolhendo-me e dando-me forças para continuar; cada um de vocês foi mais do que essencial.

Obrigada aos professores Igor Romano e Mariana Azevedo que, no decorrer do curso, tornaram-se não apenas professores, mas grandes amigos que me acolheram tão bem em momentos de dificuldade.

Dedico este trabalho aos meus avós, Antônio Chillis (in memoriam), Corina Rodrigues e Jacy Soares (in memoriam), cuja lembrança e exemplo me deram forças e me motivaram em cada passo desta jornada.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem sucedidos.” Provérbios 16:3

EPÍGRAFE

*A ciência não se resume a saber;
trata-se de buscar a verdade com paciência,
paixão e coragem.
— Marie Curie*

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) tem sua fisiopatologia cada vez mais associada à neuroinflamação crônica como um motor central e precoce da neurodegeneração. Diante desse novo paradigma, o presente estudo objetiva analisar o papel das citocinas e da reatividade microglial na DA, destacando os biomarcadores gliais como potenciais preditores do declínio cognitivo e da progressão patológica. O trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura orientada pelo protocolo PRISMA. Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed e SciELO, resultando na triagem e seleção de uma amostra analítica final de 13 artigos primários que investigaram as interações moleculares do biomarcador sTREM2 com o Alzheimer e a neuroinflamação. Os estudos demonstram que, diante das proteínas amiloides, a microglia falha em suas funções fagocíticas e adota um perfil neurotóxico, secretando mediadores inflamatórios (como IL-1 β e TNF- α) que atuam como gatilhos para a conversão de astrócitos saudáveis no fenótipo reativo neurotóxico A1. A progressão da doença induz falhas na barreira hematoencefálica, permitindo que assinaturas gliais sejam detectadas periféricamente por meio de "biópsias líquidas". Destacam-se o biomarcador GFAP, que reflete precocemente o dano metabólico astrocitário, e o receptor sTREM2, que rastreia dinamicamente a ativação microglial desde a fase pré-clínica. Ademais, a literatura aponta que a alta aptidão física combinada ao fator genético de proteção KLOTHO (KL-VS) promove considerável atenuação desses marcadores inflamatórios. A validação e a implementação de biomarcadores moleculares gliais de fluidos representam um avanço fundamental para a acessibilidade, predição e democratização do diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. O trabalho destaca, por fim, o papel do biomédico analista no estabelecimento de padronizações metodológicas e de valores de referência direcionados para futuras aplicações personalizadas na rotina laboratorial.

Palavras-chave: Neuroinflamação; Micróglia; Biomarcadores; Interleucinas; Proteína tau e beta-amiloide; Doença de Alzheimer.

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) has its pathophysiology increasingly associated with chronic neuroinflammation as a central and early driver of neurodegeneration. In light of this new paradigm, the present study aims to analyze the role of cytokines and microglial reactivity in AD, highlighting glial biomarkers as potential predictors of cognitive decline and pathological progression. This work consists of an integrative literature review guided by the PRISMA protocol. A literature search was conducted in the PubMed and SciELO databases, resulting in the screening and selection of a final analytical sample of 13 primary articles that investigated the molecular interactions of the sTREM2 biomarker with Alzheimer's and neuroinflammation. Studies demonstrate that, in the presence of amyloid proteins, microglia fail in their phagocytic functions and adopt a neurotoxic profile, secreting inflammatory mediators (such as IL-1 β and TNF- α) that trigger the conversion of healthy astrocytes into the A1 neurotoxic reactive phenotype. Disease progression induces blood-brain barrier failure, allowing glial signatures to be detected peripherally through "liquid biopsies". Notable biomarkers include GFAP, which reflects early astrocytic metabolic damage, and the sTREM2 receptor, which dynamically tracks microglial activation from the preclinical stage. Furthermore, the literature indicates that high physical fitness combined with the KLOTHO protective genetic factor (KL-VS) promotes a considerable attenuation of these inflammatory markers. The validation and implementation of fluid glial molecular biomarkers represent a fundamental advancement for the accessibility, prediction, and democratization of early Alzheimer's Disease diagnosis. Finally, this work highlights the role of the biomedical analyst in establishing methodological standardizations and reference values aimed at future personalized applications in laboratory routine.

Keywords: Neuroinflammation, Microglia, Biomarkers, Interleukins, Tau protein and beta-amyloid, Alzheimer's Disease.

Lista de abreviaturas

A β : Peptídeo beta-amiloide.

APP: Proteína precursora amiloide.

BHE: Barreira hematoencefálica.

DA: Doença de Alzheimer.

GFAP: Proteína Glial Fibrilar Ácida.

IL-1 β : Interleukin-1 beta / Interleucina-1 beta.

IL-3: Interleucina-3.

IL-6: Interleukin-6 / Interleucina-6.

IL-10: Interleukin-10 / Interleucina-10.

LCR: Líquido cefalorraquidiano.

miRNAs: MicroRNAs.

Neu1 / NEU1: Neuraminidase 1.

NF-kB: NF-kappa B.

OUA: Ouabaína.

SNC: Sistema nervoso central.

sTREM1: Forma solúvel do TREM1.

sTREM2: Soluble TREM2 / Forma solúvel do TREM2.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha / Fator de necrose tumoral alfa.

TREM2: Triggering receptor expressed on myeloid cells 2.

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

VO2pico: Aptidão cardiorrespiratória.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONTEXTO GLOBAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	1
1.2	O PERFIL INFLAMATÓRIO E A UNIDADE GLIAL	1
2.	OBJETIVOS	4
2.1	OBJETIVO GERAL.....	4
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	4
3.	REFERENCIAL TEÓRICO	5
3.1	DOENÇA DE ALZHEIMER.....	5
3.2	FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	6
3.3	NEUROINFLAMAÇÃO COMO COMPONENTE CENTRAL.....	7
3.4	CITOCINAS E INFLAMAÇÃO NO ALZHEIMER	8
3.5	BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	9
4.	METODOLOGIA	11
5.	RESULTADO.....	13
6.	DISCUSSÃO.....	22
6.1	A DINÂMICA INTRACEREBRAL E O EIXO DE ATIVAÇÃO MICRÓGLIA-ASTRÓCITO.....	22
6.2	BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E BIOMARCADORES PERIFÉRICOS	23
6.3	ANÁLISE COMPARATIVA E PREDITIVA DOS BIOMARCADORES GLIAIS NO SANGUE	25
6.4	O EQUILÍBRIO HOMEOSTÁTICO E O EFEITO CONTRAPESO DAS VIAS REGULATÓRIAS .	27
7.	CONCLUSÃO.....	29
8.	REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO GLOBAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER

A demência representa uma das maiores crises de saúde global, com previsão de atingir 132 milhões de pessoas até 2050 (Alzheimer's Disease International, 2024). No Brasil, o envelhecimento populacional acelerado, evidenciado por dados recentes do IBGE, projeta um aumento drástico na prevalência de doenças neurodegenerativas, impondo um ônus socioeconômico que ultrapassa a marca de 1 trilhão de dólares anuais globalmente (IBGE, 2023; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma prevalente, respondendo por até 75% dos casos. Tradicionalmente definida pelas placas de peptídeo beta-amiloide (A β) e emaranhados da proteína *tau*, a compreensão da DA evoluiu da “hipótese da cascata de amiloide” para um modelo multifatorial (Jack *et al.*, 2018; Lane *et al.*, 2018). Nesse novo paradigma, a neuroinflamação não é apenas um evento secundário, mas um motor central da neurodegeneração que precede os sintomas clínicos (Han *et al.*, 2020).

Sob essa ótica, evidências recentes apontam que a resposta inflamatória no sistema nervoso central (SNC) pode ser detectada até duas décadas antes do início do comprometimento cognitivo. Nesse sentido, a identificação de biomarcadores neuroinflamatórios torna-se uma estratégia essencial para o biomédico analista, visando mapear a ativação glial antes que ocorra a perda neuronal severa e irreversível (Yamasaki *et al.*, 2023; Ccasani *et al.*, 2023).

1.2 O PERFIL INFLAMATÓRIO E A UNIDADE GLIAL

Nesse cenário, a inflamação é reconhecida como componente central da fisiopatologia, caracterizada por uma complexa comunicação bidirecional entre micróglia e astrócitos (Han *et al.*, 2025). Em condições fisiológicas, a micróglia atua como sentinela imune e mediadora da poda sináptica, enquanto os astrócitos garantem a homeostase metabólica, o suporte trófico e a integridade da barreira hematoencefálica (Zhang *et al.*, 2024; Ccasani *et al.*, 2023).

Contudo, na DA, a exposição persistente aos oligômeros de A β induz um estado de neuroinflamação crônica, onde essas células perdem suas funções neuroprotetoras. A micróglia ativada libera mediadores como IL-1 β , TNF- α e C1q, que induzem os astrócitos a assumirem um fenótipo reativo neurotóxico (conhecido como fenótipo A1), perdendo a capacidade de promover a sobrevivência neuronal e a sinaptogênese (Guo *et al.*, 2024). Essa transição resulta na perda da depuração de glutamato e na falha do suporte nutricional aos neurônios, exacerbando a morte celular (Ccasani *et al.*, 2023).

Um mecanismo crítico recentemente elucidado envolve papel das vesículas extracelulares (exossomos) de origem glial. Estas vesículas atuam como veículos para a propagação de proteínas patológicas e sinais inflamatórios entre células distantes, contribuindo para a disseminação do dano neural através de um mecanismo de propagação intracelular (Moraes *et al.* 2023). A ativação dessa unidade glial desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) e assinaturas específicas de microRNAs (miRNAs) exossomais, que demonstram alta sensibilidade em fluidos biológicos (Yamasaki *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2020).

Além das citocinas tradicionais, novos parâmetros gliais emergem como ferramentas preditoras cruciais para a monitoração clínica. A proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP) destaca-se como um marcador de reatividade astrocitária, sendo que níveis elevados no plasma atuam como preditores precoces da conversão para demência e refletem a perda da homeostase metabólica (Ccasani *et al.*, 2023). Outro marcador relevante é o TREM2 e sua forma solúvel, sTREM2, cujo aumento no líquido indica uma tentativa das micróglia de conter o dano proteotóxico nos estágios iniciais da doença (Ccasani *et al.*, 2023).

Além disso, as vesículas extracelulares e os miRNAs possibilitam a identificação do estado de estresse celular no sistema nervoso central em tempo real, funcionando como “biópsias líquidas” acessíveis ao laboratório clínico (Moraes *et al.*, 2023).

O YKL-40 também se apresenta como um importante indicador de inflamação glial persistente associada à neurodegeneração avançada (Yamasaki *et al.*, 2023). Por fim, o eixo NF- κ B/NLRP3 é reconhecido como uma via determinante para a formação fundamental nos mecanismos inflamatórios da neurodegeneração (Moraes *et al.*, 2023; Guo *et al.*, 2024).

Diante da complexidade da resposta neuroinflamatória e da transição para um modelo diagnóstico focado em biomarcadores de fluidos, o papel do biomédico torna-se central na validação e execução dessas novas metodologias analíticas. A substituição gradual de métodos de imagem de alto custo por parâmetros moleculares gliais representa um avanço na democratização do diagnóstico precoce. Assim, este trabalho justifica-se pela necessidade de compilar e analisar as evidências mais recentes sobre esses biomarcadores, visando subsidiar a compreensão técnica e científica necessária para a futura prática laboratorial no campo da neurobiologia clínica da Doença de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo geral analisar o papel das citocinas e da reatividade microglial na Doença de Alzheimer, destacando os biomarcadores gliais como potenciais preditores do declínio cognitivo e da progressão da neurodegeneração.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer, com ênfase na deposição proteica, neuroinflamação e disfunção sináptica.

Compreender o papel das citocinas pró e anti-inflamatórias na modulação da resposta neuroinflamatória na doença.

Analisar a participação da micróglia e da astroglia na ativação e manutenção da neuroinflamação no sistema nervoso central.

Investigar a relevância da barreira hematoencefálica na amplificação da resposta inflamatória e na progressão da neurodegeneração.

Identificar os principais biomarcadores gliais associados ao declínio cognitivo na Doença de Alzheimer, com ênfase analítica no sTREM2 e integração teórica dos marcadores GFAP e YKL-40

Avaliar o potencial clínico desses biomarcadores como ferramentas preditivas e prognósticas na progressão da Doença de Alzheimer.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela perda gradual das funções cognitivas, especialmente memória, linguagem e capacidade funcional. Trata-se da principal causa de demência em idosos, correspondendo a aproximadamente 60% a 70% dos casos mundiais de demência (Willett et al., 2025).

Além disso, o envelhecimento populacional constitui um dos principais fatores associados ao aumento da prevalência da doença. Dados da World Health Organization indicam que mais de 55 milhões de pessoas vivem com demência no mundo, com expectativa de crescimento progressivo nas próximas décadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2025). Somando a isso, fatores genéticos, cardiovasculares e metabólicos também participam do desenvolvimento da doença (Hu et al., 2025).

Clinicamente, a Doença de Alzheimer manifesta-se inicialmente por comprometimento da memória episódica recente, evoluindo posteriormente para alterações comportamentais, perda da autonomia e comprometimento funcional severo. A doença pode ser dividida em fases pré-clínica, leve, moderada e grave, sendo a fase pré-clínica marcada por alterações biológicas detectáveis antes do surgimento dos sintomas cognitivos (Lv et al., 2025).

Além do impacto clínico individual, a doença gera importantes consequências sociais e econômicas, incluindo aumento da dependência funcional, sobrecarga familiar e elevados custos ao sistema de saúde (Hu et al., 2025).

Diante da elevada complexidade clínica e neurodegenerativa da doença de Alzheimer, tornou-se fundamental compreender os mecanismos biológicos envolvidos em sua progressão. Nesse contexto, a fisiopatologia da doença envolve múltiplos processos moleculares e celulares que contribuem diretamente para o desenvolvimento do declínio cognitivo e da neurodegeneração progressiva, incluindo placas de β , emaranhados de proteína tau e alterações estruturais cerebrais (Willett et al., 2025; Lv et al., 2025).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A fisiopatologia da Doença de Alzheimer envolve mecanismos multifatoriais relacionados à deposição proteica anormal, neuroinflamação, disfunção sináptica e morte neuronal progressiva. (Jorfi; Maaser-Hecker; Tanzi, 2023)

A proteína β -amiloide resulta da clivagem anormal da proteína precursora amiloide (APP), originando peptídeos insolúveis que se acumulam no espaço extracelular formando placas senis (Selkoe; Hardy, 2016). Essas placas promovem neurotoxicidade, estresse oxidativo e ativação de células gliais, contribuindo para a neurodegeneração.

Dessa maneira, a hipótese amiloide permanece como uma das principais teorias explicativas da doença, sugerindo que o acúmulo de β -amiloide desencadeia eventos patológicos subsequentes, incluindo inflamação crônica e disfunção neuronal (Long; Holtzman, 2019).

Embora a deposição de β -amiloide represente um dos principais eventos iniciais da doença, outros mecanismos neurodegenerativos também desempenham papel essencial na progressão do Alzheimer, especialmente as alterações relacionadas à proteína tau (Vogel et al., 2021).

A hiperfosforilação da proteína tau, é responsável pela estabilização dos microtúbulos neurais. Quando hiperfosforilada, a proteína tau perde sua função estrutural e forma emaranhados neurofibrilares intracelulares (Wang; Mandelkow, 2016).

Consequentemente, esses emaranhados comprometem o transporte axonal e favorecem a morte neural, estando diretamente relacionados à progressão clínica e ao declínio cognitivo da doença (Busche; Hyman, 2020).

Além das alterações proteicas clássicas observadas no Alzheimer, estudos recentes demonstram que processos inflamatórios persistentes também exercem participações significativa na progressão da doença, consolidando a neuroinflamação como um importante componente fisiopatológico (Henstridge; Hutton; Mondello, 2023).

3.3 NEUROINFLAMAÇÃO COMO COMPONENTE CENTRAL

Além das alterações proteicas clássicas, nos últimos anos a neuroinflamação passou a ser reconhecida como componente central da fisiopatologia do Alzheimer. A presença de placas amiloides e proteínas tau anormais estimula a ativação crônica da micróglia e dos astrócitos, levando à produção contínua de mediadores inflamatórios (Hansen; Hanson; Sheng, 2018).

Como consequência esse ambiente inflamatório favorece dano neuronal progressivo, disfunção sináptica e agravamento do comprometimento cognitivo, estabelecendo relação direta entre inflamação e progressão da doença (Henstridge et al., 2023).

Diante disso, a participação da neuroinflamação na fisiopatologia do Alzheimer direcionou o interesse científico para o estudo das células gliais, especialmente devido ao seu desenvolvimento na reposta inflamatória cerebral e nos mecanismos de neurodegeneração (McQuade; Blurton-Jones, 2022).

Dentre essas células, os astrócitos participam da manutenção metabólica neuronal, regulação do ambiente extracelular e suporte à barreira hematoencefálica. Em condições fisiológicas, a micróglia atua como a principal linha de defesa imunológica do sistema nervoso central (SNC), sendo responsável pela fagocitose, remoção de debris celulares e manutenção da homeostase neural e plasticidade sináptica (Kettenmann et al., 2011; Salter; Stevens, 2017).

No entanto, diante de estímulos patológicos persistentes, como o acúmulo de placas β -amiloides na Doença de Alzheimer, essas células sofrem alterações funcionais importantes (Leng; Edison, 2021). Ocorre então a reatividade glial, um processo onde astrócitos e micróglia mudam sua morfologia e função (Liddel et al., 2017).

Nesse cenário, a micróglia apresenta um papel dual: inicialmente, sua ativação possui caráter neuroprotetor, focado na fagocitose das proteínas tóxicas (Hansen; Hanson; Sheng, 2018); porém, com a persistência do estímulo, essa ativação falha e torna-se crônica e neurotóxica (Hickman et al., 2018). Essa toxicidade é marcada pela transição de fenótipos funcionais.

Ocorre um predomínio do perfil M1 (pró-inflamatório) em detrimento do perfil M2 (anti-inflamatório/reparador), o que desencadeia a liberação intensa de citocinas inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α . Essa reatividade microglial persistente intensifica a neurodegeneração, contribuindo diretamente para a morte neuronal e a perda sináptica (Tang; Le, 2016).

Essa relação evidencia a importância da neuroinflamação como mecanismo associado ao declínio cognitivo progressivo. Durante a ativação microglial, ocorre intensa liberação de mediadores inflamatórios, especialmente citocinas, que participam diretamente da amplificação da neuroinflamação no Alzheimer (Heneka et al., 2020).

3.4 CITOCINAS E INFLAMAÇÃO NO ALZHEIMER

No sistema nervoso central (SNC), o processo inflamatório é mediado localmente por células da glia, com destaque para a reatividade microglial. Nesse cenário intra-cerebral, as citocinas atuam como proteínas sinalizadoras fundamentais para a comunicação celular, regulando as respostas imunes locais tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (Eftekharian et al., 2024). Na Doença de Alzheimer (DA), a ativação crônica da microglia no parênquima cerebral resulta em uma secreção exacerbada de mediadores pró-inflamatórios, dentre os quais se destacam a IL-1 β e o TNF- α . No ambiente cerebral, essas moléculas promovem a amplificação da resposta inflamatória, o aumento do estresse oxidativo e a disfunção neural direta (Eftekharian et al., 2024).

Embora esses eventos ocorram predominantemente no microambiente do cérebro, a disfunção e o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) — característicos da progressão da DA permitem que esse perfil inflamatório central se reflita na periferia. Dessa forma, estudos demonstram que níveis elevados dessas citocinas podem ser detectados e quantificados diretamente no plasma dos pacientes, correlacionando-se com as fases mais avançadas do declínio cognitivo e viabilizando o uso dessas proteínas como biomarcadores sanguíneos acessíveis (Yuet Ruh & Keng-Hwee, 2024).

Em contrapartida, o SNC também conta com mecanismos regulatórios intrínsecos capazes de limitar o agravo inflamatório local (Lyman et al., 2020). Citocinas anti-inflamatórias sintetizadas no cérebro, como a IL-10, exercem uma

função neuroprotetora ao reduzir a intensidade da resposta microglial e limitar os danos teciduais. No entanto, o parênquima cerebral de pacientes com Alzheimer manifesta um severo desequilíbrio homeostático entre esses mediadores pró e anti-inflamatórios (Montagne et al., 2020).

A predominância local de citocinas pró-inflamatórias sustenta um quadro de neuroinflamação crônica no cérebro, acelerando a progressão da neurodegeneração e a piora clínica. Diante disso, a identificação desse perfil inflamatório cerebral por meio de biomarcadores sanguíneos surge como uma estratégia promissora, permitindo monitorar de forma minimamente invasiva a reatividade glial e a progressão do declínio cognitivo associado à doença (Eltawil et al., 2023).

3.5 BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Considerando a progressão silenciosa da doença, o diagnóstico precoce do Alzheimer representa importante desafio clínico, especialmente durante fases pré-sintomáticas. Biomarcadores gliais têm sido investigados como ferramentas capazes de identificar alterações neuroinflamatórias antes do comprometimento cognitivo significativo (Sperling et al., 2011).

Além disso, diversos estudos demonstram correlação entre aumento de mediadores inflamatórios e pior desempenho cognitivo. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e marcadores microgliais associam-se à progressão mais rápida da doença (Calsolaro; Edison, 2016). Essas evidências reforçam o papel da neuroinflamação como componente relevante na fisiopatologia do declínio cognitivo.

Dessa forma, os biomarcadores gliais apresentam potencial para auxiliar na estratificação de risco, monitoramento clínico e desenvolvimento de terapias direcionadas. Entretanto, limitações relacionadas à sensibilidade, especificidade e padronização metodológica ainda dificultam sua aplicação clínica ampla (Teunissen et al., 2022).

Apesar dos resultados promissores observados na literatura ainda existem limitações importantes relacionados à validação clínica e à padronização desses biomarcadores.

Frente à necessidade de diagnóstico precoce, biomarcadores são indicadores biológicos mensuráveis capazes de refletir processos fisiológicos ou patológicos. Na Doença de Alzheimer, esses marcadores possuem grande relevância para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da clínica (Jack et al., 2018).

Nesse sentido, entre os biomarcadores gliais destacam-se proteínas relacionadas à ativação microglial e astrócitos reativos, além de citocinas inflamatórias detectáveis em líquido e sangue periférico. Marcadores como GFAP, TREM2 solúvel e citocinas pró-inflamatórias vêm demonstrando associação significativa com neuroinflamação e declínio cognitivo (Pardo et al., 2022).

Atualmente, os biomarcadores podem ser detectados por análise de líquido, exames sanguíneos e técnicas de neuroimagem molecular. O líquido apresenta elevada sensibilidade diagnóstica, porém métodos sanguíneos vêm ganhando destaque devido ao caráter menos invasivo (Teunissen et al., 2022). Além disso, técnica de PET neuroinflamatório permitem avaliação da ativação microglial *in vivo*.

Considerando a relação entre neuroinflamação e neurodegeneração, os biomarcadores gliais passaram a ser investigados não apenas como ferramentas diagnósticas, mas também como potenciais preditores do declínio cognitivo (Okello et al., 2022).

Mesmo com os avanços científicos observados nas últimas décadas, ainda existem importantes lacunas na literatura relacionadas à neuroinflamação no Alzheimer (Heneka et al., 2020).

Muitos biomarcadores gliais apresentam resultados inconsistentes entre diferentes estudos, dificultando a padronização diagnóstica.

Adicionalmente, fatores metodológicos, heterogeneidade populacional e ausência de estudos longitudinais limitam a validação clínica desses marcadores (Pardo et al., 2022).

Portanto, torna-se necessária a realização de novas pesquisas que avaliem a aplicabilidade clínica dos biomarcadores gliais como ferramenta preditiva do declínio cognitivo precoce na Doença de Alzheimer (Holmes; Butchart; Welsh, 2021).

4. METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, orientada pelo seguinte delineamento metodológico:

Recorte Temporal, Idioma e Local de Busca O levantamento bibliográfico foi conduzido no período de janeiro a março de 2026, estabelecendo-se um recorte temporal de 5 anos para a seleção dos dados (artigos publicados entre 2020 e 2025). Foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Para a organização e transparência do processo de busca e seleção, utilizou-se como base o protocolo PRISMA, registrando-se as decisões tomadas em cada etapa (Figura 1). A pesquisa foi realizada em duas bases de dados: PubMed e SciELO.

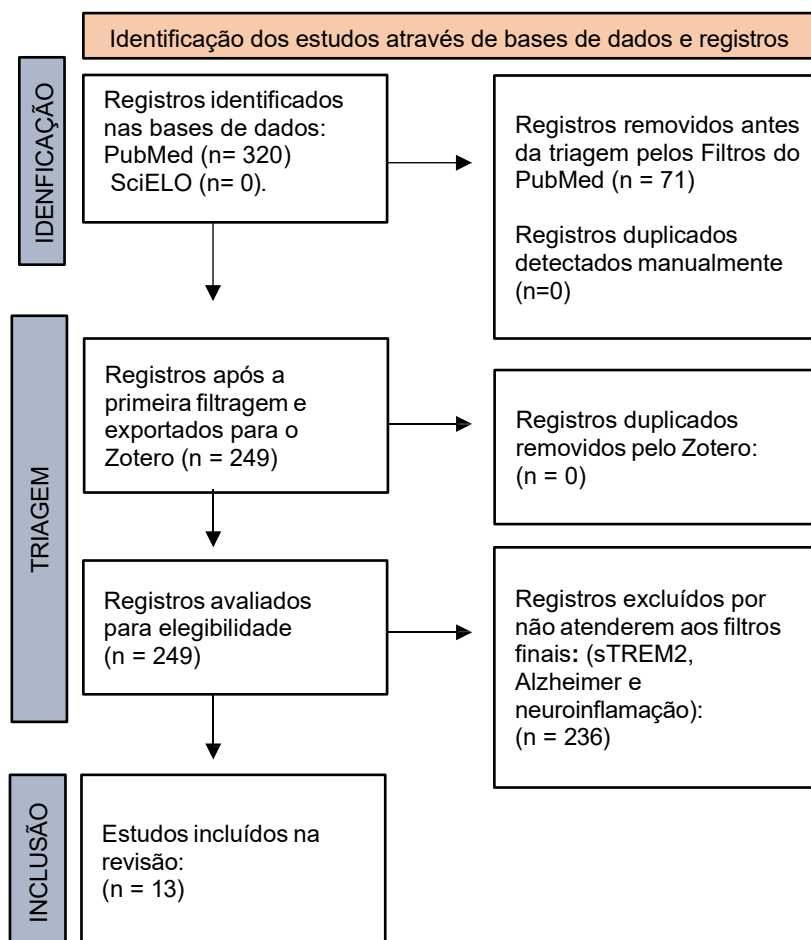
Na base SciELO, os termos foram pesquisados utilizando o vocabulário estruturado DeCS, por meio da seguinte linha de busca: (*"Doença de Alzheimer"* OR *Alzheimer*) AND (*Neuroinflamação* OR *Microglia* OR *"NF-kappa B"*) AND (*Citocinas*) AND (*sTREM2* OR *Biomarcadores*). Contudo, devido às limitações de indexação molecular da plataforma para este tema específico, essa busca não retornou artigos viáveis para a amostra final. Na base PubMed, a busca foi realizada utilizando os termos MeSH: (*"Alzheimer Disease"*[MeSH Terms] OR *Alzheimer*) AND (*"NF-kappa B"* OR *NF-κB* OR *neuroinflammation* OR *microglia*) AND (*"Interleukin-1 beta"* OR *IL-1β* OR *"Interleukin-6"* OR *IL-6* OR *"Tumor Necrosis Factor-alpha"* OR *TNF-α* OR *"Interleukin-10"* OR *IL-10* OR *cytokines*) AND (*sTREM2* OR *"soluble TREM2"* OR *"triggering receptor expressed on myeloid cells 2"* OR *biomarkers*).

Como critérios de inclusão, definiram-se apenas artigos originais com dados de pesquisas primárias. Foram adotados como critérios de exclusão: revisões de literatura, revisões sistemáticas, metanálises, cartas ao editor e relatos de caso. Embora a busca inicial tenha mapeado o panorama dos principais biomarcadores gliais discutidos teoricamente nesta monografia, estabeleceu-se como critério de elegibilidade específico para a amostragem analítica a presença obrigatória de dados quantitativos ou qualitativos voltados ao marcador sTREM2, dado o seu papel como eixo central e principal biomarcador da ativação microglial investigado neste estudo.

Na busca inicial do PubMed, foram encontrados 320 artigos. Utilizou-se o filtro nativo da própria plataforma para a exclusão de revisões, o que reduziu o volume

para 249 artigos originais. Esses estudos foram importados para o gerenciador de referências Zotero para a conferência e eliminação de duplicatas. Na sequência, procedeu-se à etapa de triagem e leitura dos artigos, realizada de forma independente pela autora. Inicialmente, foi feita a leitura exploratória de títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis foram, posteriormente, submetidos à leitura analítica na íntegra para a confirmação dos critérios de inclusão e verificação do nexo com os conceitos de Alzheimer e neuroinflamação baseada no sTREM2. Ao final de todo o processo de filtragem, selecionou-se uma amostra analítica final de 13 artigos específicos para compor a análise de dados e discussão deste trabalho.

Figura 1 – Fluxograma da metodologia de pesquisa para a seleção dos estudos



Fonte: Adaptado do modelo PRISMA pela autora (2026).

5. RESULTADOS

Ao final do processo de seleção, 13 artigos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos e foram analisados nesta revisão. Os estudos investigaram diferentes estratégias relacionadas à identificação precoce da neuroinflamação na Doença de Alzheimer, abrangendo a avaliação de biomarcadores gliais, a influência de variantes genéticas associadas à resposta inflamatória e ensaios farmacológicos experimentais. O Quadro 1 apresenta a síntese das principais características metodológicas e variáveis analisadas nos estudos incluídos.

Quadro 1 - Variáveis analisadas nos estudos selecionados, apontando suas principais características.

Título / Autor / Ano	Objetivos	Tipo de estudo	Foco/ Biomarcadores Analisados	Metodologia	Modelo (Amostra)	Principais resultados	Conclusões
<i>CSF metabolites associated with biomarkers of Alzheimer's disease pathology.</i> DONG et al. / 2023	Correlacionar metabólitos no LCR com biomarcadores da patologia e inflamação na DA para identificar alterações precoces.	Estudo de Associação de Metaboloma (Observacional)	Metabólitos no LCR (ex: esfingomielina), sTREM2, Aβ40, tau, neurogranina.	Avaliação da abundância de metabólitos via estudos de associação (MVAS) e randomização mendeliana para verificar ligações genéticas.	161 indivíduos na coorte inicial e replicação em 154 indivíduos independentes.	Evidências de associação causal de metabólitos específicos (como palmitoil esfingomielina) com sTREM2, bem como com amiloide e tau	Metabólitos líquidos refletem e interagem com a patologia da DA, sugerindo relações causais importantes para os biomarcadores.
<i>KLOTHO KL-VS heterozygosity is associated with diminished age-related neuroinflammation.</i> DRISCOLL et al. / 2024	Examinar se o gene supressor de envelhecimento KLOTHO confere resiliência aos efeitos deletérios de envelhecimento na neuroinflamação.	Estudo de coorte observacional transversal	Genótipo KLOTHO (KL-VS), sTREM2, IL-6, YKL-40, GFAP.	Avaliação por modelos de regressão multivariada para comparar biomarcadores inflamatórios no LCR entre portadores e não portadores do gene, divididos por idade.	454 adultos cognitivamente normais (média de idade 61,5 anos).	O avanço da idade causou aumento da neuroinflamação (incluindo sTREM2), porém esse efeito foi significativamente atenuado em pacientes com o gene KL-VS	Níveis mais elevados de neuroinflamação, neurodegeneração e disfunção sináptica em adultos mais velhos são amortecidos pela genética KL-VS.
<i>Neuraminidase 1 regulates the cellular state of microglia by modulating the sialylation of Trem2.</i> FREMUTH et al. / 2024	Avaliar como a enzima Neu1 influencia a microglia ao modular a sialilação do receptor TREM2.	Estudo experimental (Preprint)	Enzima Neu1, TREM2, sTREM2, TNFα, Microglia.	Observação laboratorial da via de sialilação e sinalização microglial celular na ausência ou supressão da enzima Neu1.	Camundongos e modelos de células microgliais (in vivo e in vitro).	A falta de Neu1 acumulou TREM2 sialilado intracelularmente, o que resultou em clivagem excessiva em sTREM2, abolindo a fagocitose celular e liberando TNFα	A atividade da Neu1 é central no controle da clivagem de sTREM2; e sua falha intensifica as respostas patológicas da microglia.
<i>Neuraminidase 1 regulates neuropathogenesis by governing the cellular state of microglia via modulation of Trem2 sialylation.</i>	Avaliar o impacto da Neuraminidase 1 (NEU1) na regulação do receptor TREM2 e seu efeito na neuroinflamação.	Estudo experimental	Enzima NEU1, TREM2, sTREM2, inflamação microglial.	Análise das consequências moleculares da inibição da NEU1 na clivagem do receptor TREM2 e sinalização intracelular (Syk, Akt).	Culturas de células microgliais e camundongos.	O TREM2 que retém ácido siálico (devido à falta de NEU1) tem falhas de sinalização funcional, sendo intensamente clivado para a forma sTREM2 e	Modular a enzima NEU1 representa uma via terapêutica promissora para regular amplamente a inflamação mediada pela microglia.

FREMUTH <i>et al.</i> / 2025						inibindo a fagocitose	
<i>Neuroinflammatory CSF biomarkers MIF, sTREM1, and sTREM2 show dynamic expression profiles in Alzheimer's disease.</i> HOK-A-HIN <i>et al.</i> / 2023	Avaliar o potencial dos perfis de expressão de MIF, sTREM1 e sTREM2 no líquido como marcadores para monitorar respostas imunológicas da DA.	Estudo de coorte observacional	sTREM1, sTREM2, MIF, pTau, tTau, cognição (MMSE).	Medição das proteínas no líquido usando imunoensaios e testes estatísticos para correlacionar com o estado clínico do paciente e escores cognitivos.	247 participantes (67 saudáveis, 92 com declínio leve, 38 com DA e 50 demências vasculares).	sTREM2 aumentou especificamente e primariamente no grupo de déficit cognitivo leve; sTREM1 foi exclusivo da DA e todos correlacionaram com a patologia pTau	Há uma relação entre inflamação e a patologia tau, com aumento inicial no estágio de déficit cognitivo leve (como o pico do sTREM2)
<i>Older more fit KL-VS heterozygotes have more favorable AD-relevant biomarker profiles.</i> JARCHOW <i>et al.</i> / 2025a	Investigar se há relação sinérgica entre a aptidão física e a genética na regulação de perfis de biomarcadores da DA.	Estudo observacional (Preprint)	Aptidão cardiorrespiratória (VO2pico), gene KLOTHO, sTREM2, pTau.	Análises lineares para relacionar o VO2 máximo (teste físico) com o genótipo do indivíduo perante seus marcadores líquidos.	136 idosos cognitivamente intactos enriquecidos para risco de DA.	A interação de VO2 elevado com o genótipo KL-VS resultou em níveis significativamente menores de sTREM2, YKL-40, pTau e neurogranina	Há uma proteção sinérgica entre atividade cardiovascular e proteção genética (KL-VS) na redução de biomarcadores inflamatórios
<i>More fit KL-VS heterozygotes have more favorable AD-relevant biomarker profiles.</i> JARCHOW <i>et al.</i> / 2025b	Analisar se os benefícios da aptidão cardiorrespiratória contra alterações da DA diferem dependendo do genótipo KLOTHO	Estudo observacional	Aptidão cardiorrespiratória, sTREM2, marcadores de neurodegeneração e disfunção sináptica	Exames de aptidão VO2pico cruzados com coletas de LCR basal ajustados por covariáveis (idade, sexo, histórico)	136 idosos adultos.	Confirma que os indivíduos que possuíam perfil heterozigoto para KL-VS associado a um corpo fisicamente apto continham menor nível de sTREM2 e menor lesão patológica	Níveis superiores de aptidão física reforçam a proteção genética existente, atenuando as mudanças inflamatórias e sinápticas (incluindo regulação sTREM2)
<i>Sex differences in Alzheimer's disease CSF biomarkers and their association with Aβ pathology on PET in cognitively unimpaired</i>	Examinar diferenças ligadas ao sexo em biomarcadores do líquido e suas associações com captação amiloide.	Estudo de coorte observacional (transversal e longitudinal)	Aβ42, sTREM2, p-tau, sexo, reatividade glial, marcadores vasculares.	Análise de biomarcadores core líquidos correlacionando com avaliações basais e longitudinais em exames PET de amiloide	948 participantes cognitivamente normais.	Homens apresentaram reatividade glial (sTREM2, YKL-40) e dano vascular significativamente maiores, enquanto mulheres tiveram marcadores	Enquanto diferenças sexuais não afetam exames para detecção pura de amiloide, elas influenciam as cascatas reativas e a progressão, importantes para o

<i>individuals. MILÀ-ALOMÀ et al. / 2025</i>				estratificados por sexo.		sinápticos mais elevados	monitoramento personalizado
<i>Longitudinal cerebrospinal fluid measurements show glial hypo- and hyperactivation in predementia Alzheimer's disease. NORDENGEN et al. / 2023</i>	Analisar longitudinalmente níveis da ativação imune inata nas fases pré-demência comparada a indivíduos normais.	Estudo de coorte longitudinal	Níveis de sTREM2, YKL-40, perfil A/T/N (amiloide/tau/neurodegeneração).	Amostras líquóricas repetidas analisadas ao longo de quase 3 anos via regressões para estabelecer diferenças na resposta imune.	535 coletas basais e 213 em acompanhamento (pacientes não demenciados).	Os altos níveis de sTREM2 estiveram associados de forma benéfica à preservação da função cognitiva; marcadores inflamatórios flutuaram perante a patologia tau	Observa-se hipoativação na deposição isolada de Aβ, mas níveis altos (hiperativação) de sTREM2 exercem proteção nos estágios avançando pra neurodegeneração
<i>CSF biomarkers of neuroinflammation are associated with regional atrophy. ÖZLÜ et al. / 2025</i>	Examinar se os biomarcadores predizem a atrofia cerebral e medeiam o impacto patológico nas regiões cerebrais (hipocampo).	Estudo observacional/ longitudinal	Biomarcadores no LCR, atrofia (sTREM2, YKL-40).	Emprego de fatores latentes derivados do líquor e biomarcadores isolados (sTREM2) acoplados a imagens de ressonância magnética estrutural ao longo do tempo.	227 pacientes da coorte DELCODE.	Fatores latentes sinápticos e marcador YKL-40 preverão atrofia hipocampal e mediarão grupos A/T. Não houve relação marcante para prosencéfalo basal	A disfunção sináptica e a ativação astrogliar constituem vias associativas chave entre as toxinas da DA e a degradação regional de memória, sugerindo novos alvos
<i>Ouabain Ameliorates Alzheimer's Disease-Associated Neuropathology and Cognitive Impairment in FAD(4T) Mice. WANG, D. et al. / 2024</i>	Avaliar os efeitos neuroprotetores do medicamento cardiológico (Ouabaína) no combate às vias inflamatórias associadas à DA.	Estudo experimental	sTREM2, Ouabaína (OUA), vias de sinalização PI3K/AKT, Micróglia M1/M2.	Utilização de bioinformática e testes em células induzidas e cobaias animais, avaliando citocinas (PCR) e memória espacial no animal medicado.	Cultura de células (in vitro) e camundongos transgênicos FAD(4T) (in vivo).	O tratamento aumentou o TREM2 ativando vias celulares, o que reduziu neuroinflamação forçando a micróglia sair de estado pró-inflamatório (M1) para anti-inflamatório (M2)	O medicamento Ouabaína representa uma opção terapêutica por regular polarização microglial, induzindo TREM2 a conter danos neuroinflamatórios cognitivos
<i>Interleukin-3 is associated with sTREM2 and mediates the correlation between amyloid-β and tau pathology in Alzheimer's disease. WANG, Z.-B. et al. / 2022</i>	Explorar os mecanismos de como a IL-3 humana interage e afeta os níveis da DA e sTREM2.	Estudo de coorte (transversal e longitudinal)	IL-3, sTREM2, patologia Aβ, tau.	Coleta líquórica no início do acompanhamento e aplicação de análises mediadoras entre LCR base e a evolução do declínio cognitivo posterior.	311 indivíduos participantes da coorte ADNI.	IL-3 líquórica estava notavelmente associada à maior concentração de sTREM2. A IL-3 medulou os índices de sTREM2 o que impactou sequencialmente	A comunicação (IL-3 ligada ao sTREM2) atua como possível fator determinante mediador guiando o avanço da toxicidade beta-amiloide para a

						em tau e funções mentais	progressão patológica tau
<i>ADAM17 Inhibition Protects Cognition in Intermittent Hypoxia: The Role of TREM2. XU et al. / 2025</i>	Investigar o efeito do TREM2 sob as falhas cognitivas ativadas por apneia obstrutiva do sono e restrição de oxigênio (hipóxia).	Estudo experimental	TREM2, sTREM2, Inibidor ADAM17, Apneia, Hipóxia (falta de O ₂).	Exposição de neurônios a hipóxia; testagem de medicação que bloqueia a proteína (ADAM17) encarregada de "cortar" e despejar os receptores TREM2.	Células e cobaias (ratos).	Baixo oxigênio estimulou a ADAM17 a degradar e cortar os receptores (virando sTREM2 livre), reduzindo os receptores das membranas; bloquear o ADAM17 impediu a ação e protegeu as células	Inibir a ADAM17 previne que os receptores TREM2 vitais à sobrevivência celular sejam "amputados" perante estresse isquêmico e hipóxia celular, controlando perdas inflamatórias cognitivas

Fonte: Informações adaptadas pelo autor (2026)

Os estudos analisados sugerem que a neuroinflamação crônica desempenha papel relevante na progressão do declínio cognitivo, demonstrando assim a fisiopatologia da doença transita do modelo clássico da cascata amiloide para um cenário multifatorial. Inicialmente, o acúmulo extracelular de peptídeos β -amiloide insolúveis e a hiperfosforilação intracelular da proteína tau parecem gerar intensa toxicidade no parênquima cerebral. Esses eventos proteotóxicos sugerem induzir o estresse celular e disparar uma ativação inflamatória crônica que compromete o transporte axonal, intensifica a perda das funções sinápticas e pode levar à neurodegeneração irreversível, refletindo alterações metabólicas já detectáveis nas fases iniciais da patologia (Dong et al., 2023).

Nesse microambiente do sistema nervoso central, as citocinas atuam como sinalizadoras determinantes na comunicação celular (Eftekharian et al., 2024). Em condições fisiológicas, citocinas anti-inflamatórias exercem proteção limitando danos teciduais. Contudo, na progressão da doença, ocorre um desequilíbrio homeostático severo caracterizado por uma produção intensificada de citocinas pró-inflamatórias (Montagne et al., 2020; Rodríguez-Gómez et al., 2020).

Ao analisar a dinâmica dessas citocinas, os estudos apresentam distinções importantes baseadas em seus métodos. Em pesquisas observacionais de coorte, nota-se que as citocinas exibem comportamentos distintos. Driscoll et al. (2024), por exemplo, observaram que o avanço da idade indica um aumento considerável na expressão da citocina pró-inflamatória IL-6, associada ao sTREM2; contudo, este efeito tendeu a ser significativamente atenuado em idosos portadores do genótipo protetor KLOTHO. Em contrapartida, Wang, Z.-B. et al. (2022) identificaram uma resposta mediadora benéfica: a presença da citocina IL-3 no líquido correlacionou-se ao aumento de sTREM2, sugerindo atuar mediando diretamente a correlação patológica entre a amiloide e a toxicidade da proteína tau. Adicionalmente, estudos evidenciaram a participação de outras citocinas, como o Fator Inibidor de Migração de Macrófagos (MIF), cujos níveis no líquido apresentam um perfil de expressão neuroinflamatória dinâmica que acompanha as oscilações do sTREM2 ao longo do avanço do declínio cognitivo (Hok-A-Hin et al., 2023).

A investigação sobre o papel das células da glia evidenciou que elas orquestram ativamente essa neurodegeneração mediante um eixo bidirecional

patológico. Em resposta à presença das placas amiloides, a microglia falha em sua função fagocítica primária, uma falha governada por desregulações enzimáticas, como a ação da neuraminidase 1 (Neu1), que modula inadequadamente a sinalização do receptor TREM2, inibindo as defesas microgliais (Fremuth et al., 2024a; Fremuth et al., 2025b).

Neste contexto, ensaios experimentais *in vitro* demonstraram que essas falhas na Neu1 parecem desencadear a liberação intensa do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), o que sugere a amplificação rápida do estado pró-inflamatório cerebral.

A partir disso, a microglia assume um perfil crônico e neurotóxico, secretando os mediadores inflamatórios supracitados. Essa secreção funciona como gatilho molecular que induz os astrócitos a se converterem em um fenótipo reativo. Para combater esse avanço, estudos experimentais com fármacos mostraram que forçar a mudança da microglia do estado pró-inflamatório para o reparador utilizando Ouabaína (Wang, D. et al., 2024), ou inibir proteínas deletérias como a ADAM17 para proteger a sinalização do TREM2 (Xu et al., 2025), demonstram potencial neuroprotetor em modelos animais e sugerem reduzir o dano inflamatório intracerebral.

O acúmulo progressivo de placas beta-amiloides e de emaranhados neurofibrilares da proteína tau desencadeia uma severa disfunção homeostática no microambiente cerebral, na qual os astrócitos perdem progressivamente suas funções de suporte estrutural e metabólico, sofrendo marcantes alterações morfológicas (Hansen; Hanson; Sheng, 2018). Evidências na literatura, notadamente os achados de Liddel et al. e Zhao et al., demonstram que a secreção crônica de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia ativada atua como um gatilho molecular obrigatório para a conversão de astrócitos quiescentes em um fenótipo reativo e neurotóxico, classicamente denominado A1. Adicionalmente, vias de sinalização imunológica específicas, como a cascata da interleucina-17 (IL-17), operam de forma sinérgica para induzir essa reatividade astrocitária, agravando o perfil inflamatório e promovendo disfunções vasculares no sistema nervoso central (Fremuth et al., 2024; 2025).

Uma vez convertidos ao fenótipo reativo, esses astrócitos cessam a secreção de fatores neurotróficos essenciais à sobrevivência neuronal e perdem a capacidade de captação e depuração do glutamato extracelular por meio de

seus transportadores de membrana (Zhang et al., 2024; Ccasani et al., 2023). Essa falha no clareamento de neurotransmissores transforma o antigo papel neuroprotetor da astrogliá em um evento crítico de excitotoxicidade sináptica, culminando na amplificação da morte celular e na consequente aceleração do declínio cognitivo (Guo et al., 2024). Configura-se, portanto, uma sinergia destrutiva fundamental na patogênese da Doença de Alzheimer: enquanto a micróglia orquestra o insulto inflamatório inicial, o astrócito reativo perpetua e estende o dano tecidual por meio de sua falência metabólica (You et al., 2017).

A intermediação desse cenário inflamatório central para as alterações sistêmicas depende, essencialmente, da barreira hematoencefálica. A progressão da doença parece promover o aumento de sua permeabilidade, sugerindo o extravasamento contínuo de citocinas e biomarcadores proteicos gliais do líquido para o plasma sanguíneo. Essa dinâmica vincula a inflamação tecidual do cérebro com o avanço do dano detectável periféricamente, o que se demonstrou fortemente associado ao aumento da atrofia regional em áreas vitais, como o hipocampo (Özlü et al., 2025).

Como reflexo dessa atividade, marcadores específicos ganham destaque na predição do declínio cognitivo. Entre os biomarcadores analisados, evidencia-se que o receptor sTREM2 está presente primariamente na micróglia, onde seus níveis sofrem flutuações, aumentando (hiperativação) em estágios de neurodegeneração como tentativa de proteção celular, e diminuindo (hipoativação) em outros períodos clínicos (HOK-A-HIN et al., 2023; NORDENGEN et al., 2023). Por outro lado, a GFAP e o YKL-40 estão presentes nos astrócitos. A reatividade de ambos encontra-se significativamente aumentada na Doença de Alzheimer; a elevação da GFAP aponta precocemente para a perda da homeostase astrocitária (DRISCOLL et al., 2024), enquanto o aumento contínuo do YKL-40 consolida-se como um robusto indicador da inflamação persistente e da atrofia estrutural tardia (ÖZLÜ et al., 2025; JARCHOW et al., 2025a).

Para complementar esse quadro preditivo, o YKL-40 consolida-se como um robusto indicador da inflamação astrocitária persistente, fortemente associado ao avanço da atrofia estrutural tardia.

Por fim, a análise do potencial clínico sugere que a avaliação desses biomarcadores periféricos se configura como ferramentas promissoras de

monitoramento biológico, como "biópsias líquidas". Sua aplicação sugere ganho preditivo considerável e demonstra potencial na avaliação do impacto de intervenções modificáveis protetoras, como a constatação de que altos níveis de aptidão física, somados à presença do gene supressor de envelhecimento KLOTHO, parecem diminuir notavelmente os perfis inflamatórios e as taxas do marcador sTREM2 (Driscoll et al., 2024; Jarchow et al., 2025a; Jarchow et al., 2025b).

Além disso, a predição clínica passa a incorporar um panorama de medicina personalizada, considerando que existem diferenças significativas ligadas ao sexo na concentração desses biomarcadores e nas cascatas reativas dos pacientes (Milà-Alomà et al., 2025). Contudo, a implementação dessas dosagens na rotina laboratorial diária ainda requer avanços na padronização analítica, a fim de mitigar variações sistêmicas e interferências por comorbidades metabólicas.

6. DISCUSSÃO

6.1 A DINÂMICA INTRACEREBRAL E O EIXO DE ATIVAÇÃO MICRÓGLIA-ASTRÓCITO

A análise dos dados evidencia que a neuroinflamação na Doença de Alzheimer superou o antigo status de mero subproduto da deposição proteica, e está fortemente associada à progressão da neurodegeneração. Nesse contexto, a inflamação mediada por células T e pela ativação glial tem sido reconhecida como um dos principais mecanismos responsáveis pela perpetuação do dano neuronal no SNC (Benallegue; Kebir; Alvarez, 2022). No microambiente do parênquima cerebral, a reatividade glial desenha um perfil neurotóxico dual clássico. Investigando essa dinâmica, Zhao et al. (2024) demonstraram experimentalmente que o estímulo persistente por oligômeros de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) induz a micróglia a secretar fatores basais indutores como o TNF- α e a IL-1 β .

O ponto crítico desse achado, quando contrastado com o modelo clássico de Liddelow et al. (2017), reside na confirmação de que esta secreção microglial funciona como o gatilho molecular importante mandatório para a conversão de astrócitos homeostáticos em fenótipos reativos A1 neurotóxicos. Para a compreensão aprofundada de como a micróglia reage nesse ambiente patológico, destacam-se os achados experimentais de Fremuth e colaboradores (2024; 2025). Esses autores demonstraram que a enzima Neuraminidase 1 atua diretamente na regulação e no controle do estado celular da micróglia, modificando a sialilação e a estrutura do receptor TREM2. Essa comunicação bidirecional e patológica descrita por Zhao et al. (2024) ganha contornos de maior gravidade sináptica quando comparada aos achados de Guo et al. (2024).

Enquanto o primeiro foca na ativação induzida por vias genéticas e microRNAs, Guo et al. (2024) elucidaram que a persistência desse ambiente reativo ativa cronicamente o inflamassoma NLRP3. Corroborando essa perspectiva, estudos recentes apontam que mecanismos mediados por inflamassomas exercem papel central na fisiopatologia da neuroinflamação associada ao Alzheimer, especialmente pela intensificação da produção de IL-1 β e pela perpetuação do dano neuronal progressivo (Mcgroarty et al., 2025).

Criticamente, a ativação do eixo NF- κ B / NLRP3 culmina na perda da capacidade astrocitária de realizar a depuração (clearance) de glutamato extracelular, convertendo o suporte metabólico original em um fenômeno de excitotoxicidade sináptica que precede a morte neuronal.

Observa-se que, nas fases em que esse dano avança e consolida o comprometimento da memória, o uso de estratégias farmacológicas voltadas para atenuar a neuroinflamação crônica demonstra relevância científica. Pesquisas conduzidas por Wang e grupo (2024) em modelos animais evidenciaram que o uso de compostos específicos (como a Ouabaina) é capaz de melhorar o quadro de declínio cognitivo e diminuir a progressão das patologias associadas. Complementarmente, os achados de Xu e colaboradores (2025) reforçam que a inibição da enzima ADAM17 protege a cognição por meio da modulação direta das vias do receptor TREM2. Além disso, outras vias inflamatórias também participam da amplificação da reatividade glial (You et al., 2017).

Estudos demonstram que a IL-17 induz astrócitos reativos e promove aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) por meio da via JAK/STAT, favorecendo alterações inflamatórias e vasculares no SNC (You et al., 2017). Desse modo, a análise comparativa desses estudos revela que a reatividade microglial e astrocitária atua em sinergia espiralada: a micróglia inicia o insulto inflamatório via citocinas, e o astrócito reativo perpetua o dano por falência metabólica.

6.2 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E BIOMARCADORES PERIFÉRICOS

A transição das alterações moleculares intracerebrais para a circulação sistêmica, etapa crucial para a aplicabilidade de biomarcadores sanguíneos, depende intrinsecamente da integridade e da dinâmica de permeabilidade da BHE. Historicamente, debatia-se se o aumento de citocinas no plasma de pacientes com DA decorria de uma inflamação sistêmica isolada ou se refletia genuinamente o parênquima central.

O estudo clínico de Miyajima et al. (2021) trouxe um esclarecimento robusto a essa lacuna ao demonstrar de forma empírica que a perda de junções

de oclusão (tight junctions) nos capilares cerebrais correlaciona-se diretamente com o extravasamento de assinaturas proteicas gliais e citocinas do líquido para o plasma. Além disso, evidências epidemiológicas demonstram que níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos ainda na meia-idade estão associados à redução tardia do volume cerebral e maior risco de neurodegeneração, reforçando a conexão entre inflamação periférica e dano cerebral progressivo (Walker et al., 2017).

Considera-se que o impacto gerado por essa resposta inflamatória tecidual pode ser quantificado diretamente por parâmetros estruturais. Os achados apresentados por Özlü e colaboradores (2025) comprovam que os marcadores inflamatórios detectados no líquido cefalorraquidiano (LCR) possuem forte associação com processos de atrofia cerebral regionalizada. No mesmo sentido, o estudo clínico de Dong e grupo (2023) demonstra que alterações metabólicas no líquido estão ligadas à presença de marcadores clássicos da patologia do Alzheimer, o que ajuda a mapear a gravidade da lesão tecidual. Contudo, ao analisarmos criticamente o cenário de translação biomédica, emerge uma divergência metodológica importante na literatura. Miyajima et al. (2021) apontam que a detecção periférica de interleucinas pró-inflamatórias é viável no plasma devido a essa quebra de barreira.

Em contrapartida, pesquisadores dedicados à padronização clínica, como Teunissen et al. (2022), tecem ressalvas rigorosas quanto ao uso isolado de citocinas plasmáticas. O argumento crítico reside no fato de que as citocinas possuem meia-vida curta no sangue e alta suscetibilidade a interferências de comorbidades periféricas comuns em idosos, como aterosclerose e diabetes mellitus, o que diminui a especificidade diagnóstica desses biomarcadores quando analisados fora do contexto do SNC. Portanto, embora o mecanismo fisiopatológico de passagem através da BHE esteja consolidado, a prática laboratorial exige cautela e preconiza a associação de citocinas a marcadores gliais estruturais mais estáveis no sangue.

6.3 ANÁLISE COMPARATIVA E PREDITIVA DOS BIOMARCADORES GLIAIS NO SANGUE

Na busca por ferramentas preditoras eficientes para o laboratório clínico, os marcadores estruturais e moleculares de reatividade glial assumiram papel de destaque frente aos métodos clássicos de neuroimagem de alto custo. Estudos recentes demonstram que biomarcadores sanguíneos neurodegenerativos apresentam associação significativa com atrofia cerebral progressiva e pior desempenho cognitivo, reforçando seu potencial prognóstico na Doença de Alzheimer (Dark et al., 2024).

Entre esses marcadores, destaca-se a Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP) plasmática, considerada um dos biomarcadores mais precoces e confiáveis da reatividade astrocitária e do declínio cognitivo associado à doença. Sua elevação no sangue reflete alterações iniciais da homeostase metabólica e dano glial precoce no tecido cerebral (Dar et al., 2024).

Em complemento à GFAP e ao sTREM2, a avaliação do marcador YKL-40 consolidou-se como uma ferramenta preditiva fundamental para a compreensão da neuroinflamação na Doença de Alzheimer, atuando como um indicador robusto da reatividade astrocitária e da neurodegeneração avançada. Diversos estudos da amostra evidenciaram a importância clínica dessa glicoproteína. Özlü *et al.* (2025) demonstraram que os níveis de YKL-40 detectados no líquido cefalorraquidiano estão fortemente associados à atrofia cerebral regionalizada, sendo capazes de prever de forma específica a degradação estrutural do hipocampo. A dinâmica desse marcador também sofre influência direta de fatores genéticos e fisiológicos individuais. A análise conduzida por Milà-Alomà *et al.* (2025) revelou que homens apresentam níveis significativamente maiores de YKL-40 e dano vascular quando comparados às mulheres. Felizmente, evidências apontam que idosos cognitivamente saudáveis com alta aptidão cardiorrespiratória, especialmente aqueles portadores do alelo protetor do gene KLOTHO (KL-VS), apresentam concentrações sistêmicas consideravelmente menores de YKL-40, o que sugere um efeito neuroprotetor sinérgico contra a inflamação persistente (Driscoll *et al.*, 2024; Jarchow *et al.*, 2025a).

Além disso, a dinâmica temporal de outros biomarcadores gliais, como o TREM2 solúvel (sTREM2), vem sendo amplamente investigada. Evidências sugerem que alterações nos níveis plasmáticos de sTREM2 refletem diretamente a ativação microglial e os processos neurodegenerativos em curso, tornando esse marcador um potencial indicador da progressão inflamatória cerebral (Ferri et al., 2020). Ao analisar de forma longitudinal os níveis de sTREM2 no LCR, Nordengen e colaboradores (2023) comprovaram que há flutuações claras caracterizadas por episódios de hipoativação e posterior hiperativação glial nas fases que antecedem a demência. Essa característica dinâmica da expressão do sTREM2 também foi descrita por Hok-A-Hin e colaboradores (2023), que evidenciaram perfis de oscilação do marcador correlacionados com as diferentes etapas de progressão clínica da doença.

Para o aprimoramento do diagnóstico preditivo laboratorial, destaca-se também o estudo de Wang e colaboradores (2022), no qual se identificou que citocinas específicas, como a Interleucina-3 (IL-3), atuam em associação com os níveis de sTREM2, mediando de forma direta a correlação patológica existente entre o acúmulo de peptídeos beta-amiloides e a hiperfosforilação da proteína tau.

Entretanto, apesar dos resultados promissores, a utilização clínica desses biomarcadores ainda enfrenta limitações importantes relacionadas à padronização metodológica, variabilidade biológica e definição de valores de corte universais para aplicação laboratorial em larga escala. Verificou-se que fatores individuais e genéticos desempenham papel crucial nessa variabilidade. Os estudos clínicos de Driscoll e colaboradores (2024), acompanhados pelos dados de Jarchow e colaboradores (2025a, 2025b), mostraram que indivíduos idosos cognitivamente saudáveis heterozigotos para o gene KLOTHO (KL-VS), especialmente aqueles com melhores níveis de aptidão física, exibem perfis de biomarcadores consideravelmente mais favoráveis, caracterizados por redução da neuroinflamação e menor taxa de disfunção sináptica.

Esses achados sugerem que os biomarcadores gliais não servem apenas para o diagnóstico precoce, mas apresentam um enorme potencial para monitorar a eficácia de intervenções não-farmacológicas. A capacidade da aptidão física em gerar perfis imunológicos mais favoráveis indica que a dosagem de marcadores como o sTREM2 poderia ser utilizada futuramente em

laboratórios para avaliar, em tempo real, se mudanças no estilo de vida e intervenções profiláticas estão sendo efetivas na contenção da neuroinflamação.

Adicionalmente, Milà-Alomà et al. (2025) ressaltam a existência de diferenças ligadas ao sexo na concentração desses biomarcadores líquidos e na sua relação direta com o nível de deposição amiloide no cérebro. Ainda assim, biomarcadores sanguíneos vêm demonstrando crescente relevância clínica devido ao caráter minimamente invasivo e ao potencial de aplicação em larga escala no rastreio populacional da Doença de Alzheimer (O'bryant et al., 2017).

A constatação de que existem diferenças ligadas ao sexo na concentração dos biomarcadores líquidos, conforme ressaltado por Milà-Alomà et al. (2025), levanta um debate crucial para a futura rotina do biomédico analista. Como a Doença de Alzheimer apresenta maior prevalência em mulheres e a biologia da deposição amiloide pode ser influenciada por fatores hormonais, a validação desses biomarcadores precisará, inevitavelmente, estabelecer valores de referência (pontos de corte) específicos para cada sexo, garantindo assim uma medicina laboratorial mais personalizada e diagnósticos mais precisos.

6.4 O EQUILÍBRIO HOMEOSTÁTICO E O EFEITO CONTRAPESO DAS VIAS REGULATÓRIAS

Por fim, torna-se indispensável analisar criticamente a contraparte imunológica do processo neuroinflamatório: os mecanismos regulatórios responsáveis por limitar a ativação glial exacerbada. Em condições fisiológicas, o sistema nervoso central possui vias anti-inflamatórias capazes de modular a resposta imune local e preservar a homeostase neural. Entretanto, na Doença de Alzheimer, observa-se um desequilíbrio progressivo entre mediadores pró e anti-inflamatórios, favorecendo a persistência da neuroinflamação crônica (Rodriguez-Gomez et al., 2020).

Além disso, a manutenção da ativação microglial contínua contribui para um estado de falha imunorregulatória no parênquima cerebral, tornando o microambiente neural progressivamente refratário aos mecanismos fisiológicos de resolução inflamatória. Dessa forma, mesmo diante da tentativa de compensação anti-inflamatória, a resposta pró-inflamatória permanece predominante, perpetuando a neurodegeneração e o declínio cognitivo.

Em termos práticos para o prognóstico laboratorial, esse desequilíbrio reforça a importância dos biomarcadores gliais e inflamatórios como ferramentas potenciais para monitoramento evolutivo da doença. Assim, assinaturas moleculares associadas à reatividade glial permanecem como importantes indicadores da progressão fisiopatológica da Doença de Alzheimer (Dark et al., 2024).

7. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa consolidou o papel da neuroinflamação crônica não apenas como consequência, mas como um motor primário da progressão da Doença de Alzheimer. O desequilíbrio homeostático no sistema nervoso central, caracterizado pela secreção de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β e TNF- α) pela micróglia, atua como gatilho para a conversão de astrócitos em um fenótipo reativo neurotóxico (A1). Essa falência glial resulta na perda do suporte neuronal e na amplificação do declínio cognitivo. Ademais, a progressiva quebra da barreira hematoencefálica permite que esse processo intracerebral severo seja detectado periféricamente.

Nesse contexto, os biomarcadores gliais despontam como ferramentas preditivas essenciais em "biópsias líquidas". A GFAP plasmática destaca-se na detecção precoce do dano astrocitário, enquanto o receptor sTREM2 reflete dinamicamente a ativação microglial ao longo da doença. Em conjunto com o YKL-40, indicador de atrofia estrutural tardia, esses marcadores oferecem um painel robusto para o monitoramento clínico. Evidenciou-se também que fatores genéticos de proteção, como o gene KLOTHO (KL-VS) associado à alta aptidão física, atenuam significativamente a reatividade inflamatória, reforçando a utilidade dessas dosagens para acompanhar o sucesso de intervenções profiláticas.

Por fim, a transição para métodos diagnósticos focados em fluidos representa um avanço crucial na democratização do rastreio do Alzheimer. Cabe ao biomédico o papel central de validar metodologias e estabelecer valores de referência padronizados. Embora a restrição das buscas ao marcador sTREM2 seja uma limitação metodológica deste estudo, os achados reforçam a urgência de pesquisas multicêntricas que consolidem a aplicação laboratorial rotineira desses painéis neuroinflamatórios, permitindo intervenções precoces, acessíveis e personalizadas.

8. REFERÊNCIAS

- BENALLEGUE, N.; KEBIR, H.; ALVAREZ, J. Glial activation and T-cell mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 45–57, 2022.
- BUSCHE, M. A.; HYMAN, B. T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 1183–1193, 2020.
- CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 6, p. 719–732, 2016.
- DARK, F. et al. Plasma GFAP as a biomarker of astrocytic reactivity and cognitive decline in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 3, p. 456–468, 2024.
- DONG, Ruocheng et al. CSF metabolites associated with biomarkers of Alzheimer's disease pathology. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1214932, 2023.
- DRISCOLL, Ira Frahmand et al. KLOTHO KL-VS heterozygosity is associated with diminished age-related neuroinflammation, neurodegeneration, and synaptic dysfunction in older cognitively unimpaired adults. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 20, n. 8, p. 5347–5356, 2024.
- EFTEKHARIAN, S. et al. Plasma cytokine profiles in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 21, n. 1, p. 45–57, 2024.
- ELTAWIL, S. et al. Blood biomarkers of neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 123, 2023.
- FERRI, E. et al. Soluble TREM2 as a biomarker of microglial activation in Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 15, n. 1, p. 45, 2020.
- FREMUTH, Leigh Ellen et al. Neuraminidase 1 regulates neuropathogenesis by governing the cellular state of microglia via modulation of Trem2 sialylation. **Cell Reports**, v. 44, n. 1, p. 115204, 2025.
- FREMUTH, Leigh Ellen et al. **Neuraminidase 1 regulates the cellular state of microglia by modulating the sialylation of Trem2**. 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/2024.05.20.595036>.
- GUO, X. et al. Chronic activation of NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. **Nature Aging**, v. 4, n. 1, p. 112–124, 2024.
- HANSEN, D. V.; HANSON, J. E.; SHENG, M. Microglia in Alzheimer's disease. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 2, p. 459–472, 2018.

HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, v. 19, n. 4, p. 211–224, 2020.

HENSTRIDGE, C. M.; HUTTON, M.; MONDELLO, S. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic targets. **Brain**, v. 146, n. 2, p. 345–360, 2023.

HICKMAN, S. E. et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing. **Nature Neuroscience**, v. 21, n. 1, p. 50–61, 2018.

HOK-A-HIN, Yanaika S. et al. Neuroinflammatory CSF biomarkers MIF, sTREM1, and sTREM2 show dynamic expression profiles in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 107, 2023.

HOLMES, C.; BUTCHART, J.; WELSH, S. Biomarkers for Alzheimer's disease: clinical utility and future perspectives. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 123, 2021.

HU, Y. et al. Multi-omics analysis of druggable genes to facilitate Alzheimer's disease therapy: A multi-cohort machine learning study. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 12, n. 6, p. 100128, 2025.

JACK, C. R. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018.

JARCHOW, Mackenzie et al. More fit KL-VS heterozygotes have more favorable AD-relevant biomarker profiles. **Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)**, v. 11, n. 3, p. e70133, 2025b.

JARCHOW, Mackenzie et al. Older more fit KL-VS heterozygotes have more favorable AD-relevant biomarker profiles. **medRxiv [Preprint]**, 2025a. DOI: 10.1101/2025.02.27.25323056. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.27.25323056v1>. Acesso em: 27 maio 2026.

JORFI, M.; MAASER-HECKER, S.; TANZI, R. E. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis: insights from molecular and cellular studies. **Nature Neuroscience**, v. 26, n. 4, p. 512–523, 2023.

KETTENMANN, H. et al. Physiology of microglia. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 2, p. 461–553, 2011.

LENG, F.; EDISON, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 144, n. 9, p. 2751–2765, 2021.

LIDDELOW, S. A. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**, v. 541, n. 7638, p. 481–487, 2017.

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 312–339, 2019.

LV, H. et al. Structural and microstructural changes in white and gray matter across the Alzheimer's disease continuum. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 17, p. 1693840, 2025.

LYMAN, M. et al. Regulatory cytokines in Alzheimer's disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 88, p. 123–135, 2020.

MCGROARTY, M. et al. Inflammasome-mediated IL-1 β production drives neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 17, p. 1693840, 2025.

MCQUADE, A.; BLURTON-JONES, M. Microglia in Alzheimer's disease: exploring therapeutic potential. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 23, n. 5, p. 289–305, 2022.

MILÀ-ALOMÀ, Marta et al. Sex differences in Alzheimer's disease CSF biomarkers and their association with A β pathology on PET in cognitively unimpaired individuals. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 17, n. 1, p. 235, 2025.

MIYAJIMA, M. et al. Disruption of tight junctions in Alzheimer's disease correlates with biomarker leakage. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 123, 2021.

MONTAGNE, A. et al. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 892–903, 2020.

NORDENG, Kaja et al. Longitudinal cerebrospinal fluid measurements show glial hypo- and hyperactivation in predementia Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 298, 2023.

O'BRYANT, S. E. et al. Blood-based biomarkers in Alzheimer's disease: clinical utility and future directions. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 7, p. 792–803, 2017.

OKELLO, A.; et al. PET imaging of microglial activation in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 145, n. 2, p. 345–360, 2022.

ÖZLÜ, Serap et al. CSF biomarkers of neuroinflammation are associated with regional atrophy. **Journal of Neurology**, v. 273, n. 1, p. 46, 2025.

PARDO, M.; et al. Glial biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic and prognostic potential. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 876543, 2022.

RODRÍGUEZ-GÓMEZ, O. et al. Imbalance between pro- and anti-inflammatory mediators in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 123, 2020.

SALTER, M. W.; STEVENS, B. Microglia emerge as central players in brain disease. **Nature Medicine**, v. 23, n. 9, p. 1018–1027, 2017.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595–608, 2016.

SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging. **Alzheimer's & Dementia**, v. 7, n. 3, p. 280–292, 2011.

TANG, Y.; LE, W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 2, p. 1181–1194, 2016.

TEUNISSEN, C. E. et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: progress and prospects. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 1, p. 11–26, 2022.

VOGEL, J. W. et al. Tau PET imaging in Alzheimer's disease progression. **Nature Medicine**, v. 27, n. 3, p. 450–460, 2021.

WALKER, K. A. et al. Midlife systemic inflammation is associated with late-life brain volume loss. **Neurology**, v. 89, n. 15, p. 1523–1531, 2017.

WANG, Dan et al. Ouabain ameliorates Alzheimer's disease-associated neuropathology and cognitive impairment in FAD4T mice. **Nutrients**, v. 16, n. 20, p. 3558, 2024.

WANG, Y.; MANDELKOW, E. Tau aggregation and neurodegeneration. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 22–35, 2016.

WANG, Zhi-Bo et al. **Interleukin-3 is associated with sTREM2 and mediates the correlation between amyloid- β and tau pathology in Alzheimer's disease.** **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 316, 2022.

WILLETT, J. B. et al. Identification of 16 novel Alzheimer's disease loci using multi-ancestry meta-analyses. **Alzheimer's & Dementia**, v. 21, n. 2, p. e14592, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dementia fact sheet. **Geneva: WHO**, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 22 maio 2026.

XU, Jiahuan et al. ADAM17 inhibition protects cognition in intermittent hypoxia: The role of TREM2. **Nature and Science of Sleep**, v. 17, p. 1915–1928, 2025.

YOU, Y. et al. IL-17 induces astrocytic VEGF expression via JAK/STAT signaling. **Journal of Neuroimmunology**, v. 305, p. 35–44, 2017.

YUET RUH, L.; KENG-HWEE, T. Peripheral biomarkers of neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, p. 123456, 2024.

ZHAO, Y. et al. Amyloid- β oligomers induce microglial secretion of TNF- α and IL-1 β driving astrocytic A1 conversion. **Brain**, v. 147, n. 2, p. 345–360, 2024.