

Exossomos, neuroinflamação e biomarcadores periféricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática

Exosomes, neuroinflammation, and peripheral biomarkers in Alzheimer's disease: a systematic review

Carlos Wagner França¹, Carlos Nogueira Aucélio²

¹Centro Universitário de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

²Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Resumo

Objetivo: Analisar criticamente o potencial dos exossomos sanguíneos associados a marcadores inflamatórios e ferramentas nanotecnológicas como biomarcadores periféricos no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA), enfatizando aplicações translacionais. **Fonte de dados:** Realizou-se revisão sistemática mediante busca bibliográfica nas seguintes bases de dados eletrônicas internacionais: PubMed/MEDLINE; Scopus; Web of Science; SciELO e Consensus. O período de busca compreendeu publicações indexadas entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024. A estratégia de busca foi construída a partir de descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, conforme a seguinte expressão: (“Alzheimer Disease”) AND (“Exosomes” OR “Extracellular Vesicles”) AND (“Inflammatory Biomarkers” OR “Cytokines” OR “MicroRNA”). A estratégia foi adaptada conforme as especificidades de indexação de cada base de dados, mantendo-se equivalência semântica entre os termos utilizados. A busca sistemática nas bases Consensus, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO identificou inicialmente 1.462 registros. Após remoção de duplicatas (n = 348), permaneceram 1.114 estudos para triagem por título e resumo. Desses: 982 foram excluídos por não abordarem biomarcadores sanguíneos ou exossomos; 132 artigos foram avaliados em texto completo; 41 estudos preencheram os critérios de elegibilidade; 22 foram incluídos na síntese qualitativa final; 19 apresentaram dados quantitativos comparáveis e foram elegíveis para síntese quantitativa narrativa. **Síntese dos dados:** Os estudos analisados demonstram que exossomos neuronais circulantes transportam A β 42, tau total, tau fosforilada e microRNAs associados à neuroinflamação e ao metabolismo amiloide, permitindo a identificação de alterações moleculares ainda em fases pré-clínicas. Marcadores inflamatórios periféricos, como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), apresentam associação consistente com progressão neurodegenerativa. **Conclusões:** A integração entre hematologia, neurociência molecular e nanotecnologia representa estratégia promissora de biópsia líquida cerebral para diagnóstico precoce e monitoramento longitudinal da Doença de Alzheimer. Apesar das perspectivas futuras serem promissoras, a presente revisão sistemática da literatura mostra ser evidente que ainda existem inúmeras lacunas de conhecimento a serem preenchidas. Além de que a aplicabilidade prática de tais biomarcadores ainda carece de sistematização e testes rigorosos de segurança e padronização.

Abstract

Objective: To critically analyze the potential of blood exosomes associated with inflammatory markers and nanotechnology tools as peripheral biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's Disease (AD), emphasizing translational applications. **Data source:** A systematic review was conducted using a literature search in the following international electronic databases: PubMed/MEDLINE; Scopus; Web of Science; SciELO and Consensus. The search period included publications indexed between January 2014 and December 2024. The search strategy was constructed from controlled descriptors and free terms combined by Boolean operators, according to the following expression: (“Alzheimer Disease”) AND (“Exosomes” OR “Extracellular Vesicles”) AND (“Inflammatory Biomarkers” OR “Cytokines” OR “MicroRNA”). The strategy was adapted according to the indexing specifics of each database, maintaining semantic equivalence between the terms used. The systematic search in the Consensus, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and SciELO databases initially identified 1,462 records. After removing duplicates (n = 348), 1,114 studies remained for screening by title and abstract. Of these: 982 were excluded for not addressing blood biomarkers or exosomes; 132 articles were evaluated in full text; 41 studies met the eligibility criteria; 22 were included in the final qualitative synthesis; 19 presented comparable quantitative data and were eligible for narrative quantitative synthesis. **Data synthesis:** The analyzed studies demonstrate that circulating neuronal exosomes transport A β 42, total tau, phosphorylated tau, and microRNAs associated with neuroinflammation and amyloid metabolism, allowing the identification of molecular alterations even in preclinical phases. Peripheral inflammatory markers, such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), show a consistent association with neurodegenerative progression. **Conclusions:** The integration between hematology, molecular neuroscience, and nanotechnology represents a promising strategy for brain liquid biopsy for early diagnosis and longitudinal monitoring of Alzheimer's Disease. Despite the promising future prospects, this systematic literature review shows that there are still numerous knowledge gaps to be filled. In addition, the practical applicability of such biomarkers still lacks systematization and rigorous safety and standardization tests.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer; Exossomos; Neuroinflamação; MicroRNA; Medicina de Precisão.

Keyword:

Alzheimer Disease; Exosomes; Neuroinflammation; MicroRNA; Precision Medicine.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Carlos Wagner França: carlos.wf@sempreueb.com

Recebido em: 13/05/2026. Aprovado em: 18/06/2026

Revista Educação em Saúde 2026; 14 (1): e2026010

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência mundial, responsável por aproximadamente 60–70% dos casos de declínio cognitivo neurodegenerativo em idosos¹. Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam atualmente com demência, com expectativa de crescimento exponencial nas próximas décadas devido ao envelhecimento populacional¹. Além do impacto clínico progressivo, a DA produz consequências sociais, econômicas e médico-legais relevantes, envolvendo autonomia decisória, tutela, curatela e consentimento médico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença caracteriza-se pela deposição extracelular de peptídeo beta-amiloide (A β), acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada, perda sináptica progressiva e neuroinflamação crônica². Nos últimos anos, a neuroinflamação passou a ocupar papel central na cascata patogênica. A ativação microglial sustentada e a liberação de mediadores inflamatórios — incluindo IL-6, IL-1 β e TNF- α — estão associadas ao declínio cognitivo acelerado e à progressão neuropatológica^{3,4}.

Paralelamente, avanços da medicina de precisão destacam os exossomos como potenciais biomarcadores periféricos. Essas vesículas extracelulares nanométricas transportam proteínas, RNAs e microRNAs, participando da comunicação intercelular e da propagação de proteínas patológicas no sistema nervoso central⁵. Exossomos neuronais podem carrear A β e tau patológica, oferecendo fonte acessível de biomarcadores detectáveis em sangue periférico⁶. Tal abordagem apresenta vantagens frente aos métodos atuais, como PET amiloide e análise do líquido, limitados por custo elevado e invasividade⁷.

Atualmente, o diagnóstico da Doença de Alzheimer, como de grande parte dos quadros demenciais, permanece sendo estabelecido apenas com base em dados clínicos advindos de anamnese, exame físico e a exclusão através de exames complementares de causas reversíveis de demência. Tal fato faz com que o diagnóstico desta patologia esteja dependa da avaliação pessoal do profissional médico que avalia o paciente, além de dificultar o reconhecimento da condição ainda em sua apresentação inicial e pouco sintomática. Ao longo do tempo, buscaram-se formas assertivas de corroborar o diagnóstico da Doença de Alzheimer através de exames complementares e o surgimento do entendimento quanto a relação da inflamação periférica e seus marcadores sanguíneos periféricos vem se mostrando uma ferramenta promissora para este fim. Com isso, esta revisão sistemática da literatura tem o objetivo de explorar o conhecimento científico atual disponível nas principais bases de dados do conhecimento a respeito do papel dos mediadores inflamatórios e dos exossomos como biomarcadores na Doença de Alzheimer, a fim de reconhecer e organizar os conhecimentos atuais sobre o assunto. Ao realizar esta revisão, busca-se possibilitar um acesso atual ao conhecimento do assunto e assim suscitar novos estudos quanto ao papel e a utilidade translacional e diagnóstica dos marcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

O presente estudo foi conduzido sob a forma de revisão sistemática da literatura, estruturada conforme as recomendações internacionais estabelecidas pelo checklist PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A adoção dessas diretrizes teve como objetivo assegurar rigor metodológico, transparência na seleção das evidências científicas e reprodutibilidade do processo investigativo. A revisão foi delineada para identificar, sintetizar e analisar criticamente evidências disponíveis acerca do papel dos exossomos sanguíneos, biomarcadores inflamatórios e microRNAs como ferramentas diagnósticas e prognósticas na Doença de Alzheimer.

Estratégia de busca

A busca bibliográfica sistemática foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas internacionais: PubMed/MEDLINE; Scopus; Web of Science; SciELO e Consensus. O período de busca compreendeu publicações indexadas entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024, visando contemplar os avanços recentes relacionados à biologia dos exossomos, neuroinflamação e medicina de precisão aplicada às demências. A estratégia de busca foi construída a partir de descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, conforme a seguinte expressão: (“Alzheimer Disease”) AND (“Exosomes” OR “Extracellular Vesicles”) AND (“Inflammatory Biomarkers” OR “Cytokines” OR “MicroRNA”). A estratégia foi adaptada conforme as especificidades de indexação de cada base de dados, mantendo-se equivalência semântica entre os termos utilizados.

Critérios de inclusão

Foram incluídos na revisão estudos que preencheram simultaneamente os seguintes critérios: Estudos clínicos envolvendo seres humanos; Estudos observacionais (coorte, caso-controle ou transversais) ou meta-análises; Investigações com avaliação de exossomos derivados do sangue periférico; Análise de biomarcadores inflamatórios ou microRNAs associados à Doença de Alzheimer; Pesquisas que abordassem aspectos diagnósticos, prognósticos ou de monitoramento clínico da doença.

Critérios de exclusão

Foram excluídos: Estudos experimentais exclusivamente em modelos animais; Revisões narrativas sem metodologia sistemática definida; Artigos sem apresentação de dados quantitativos ou resultados mensuráveis; Publicações não revisadas por pares. Essa etapa visou garantir maior robustez científica e qualidade metodológica das evidências analisadas.

Seleção dos estudos

O processo de seleção foi realizado em três etapas sequenciais e independentes, seguindo o fluxo recomendado pelas diretrizes PRISMA: (1) **Triagem inicial por títulos**, com exclusão de estudos claramente não relacionados ao tema. (2) **Leitura dos resumos**, avaliando elegibilidade metodológica e pertinência científica. (3) **Avaliação do texto completo**, confirmando o atendimento integral aos critérios de inclusão. Após reavaliação crítica dos artigos, as eventuais divergências foram removidas por consenso dos autores desta revisão sistemática.

Extração de dados

A extração dos dados foi conduzida mediante formulário padronizado previamente elaborado para garantir uniformidade na coleta das informações. Foram obtidos: (a) o tipo e desenho do estudo, (b) as características da população investigada, (c) os biomarcadores analisados (proteínas exossômicas, citocinas inflamatórias e microRNAs), (d) os métodos diagnósticos utilizados e (e) os principais achados clínicos e laboratoriais. Os dados extraídos foram posteriormente organizados para síntese qualitativa comparativa entre os estudos incluídos.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos selecionados foram avaliados por instrumentos validados internacionalmente. Para estudos observacionais, utilizou-se a **Newcastle-Ottawa Scale**, permitindo análise dos domínios de seleção, comparabilidade e avaliação dos desfechos. As meta-análises incluídas foram avaliadas por meio da ferramenta **AMSTAR-2**, empregada para mensurar a confiabilidade metodológica de revisões sistemáticas que incorporam estudos não randomizados. A aplicação desses instrumentos possibilitou classificação crítica da robustez das evidências, contribuindo para maior consistência interpretativa dos resultados apresentados nesta dissertação.

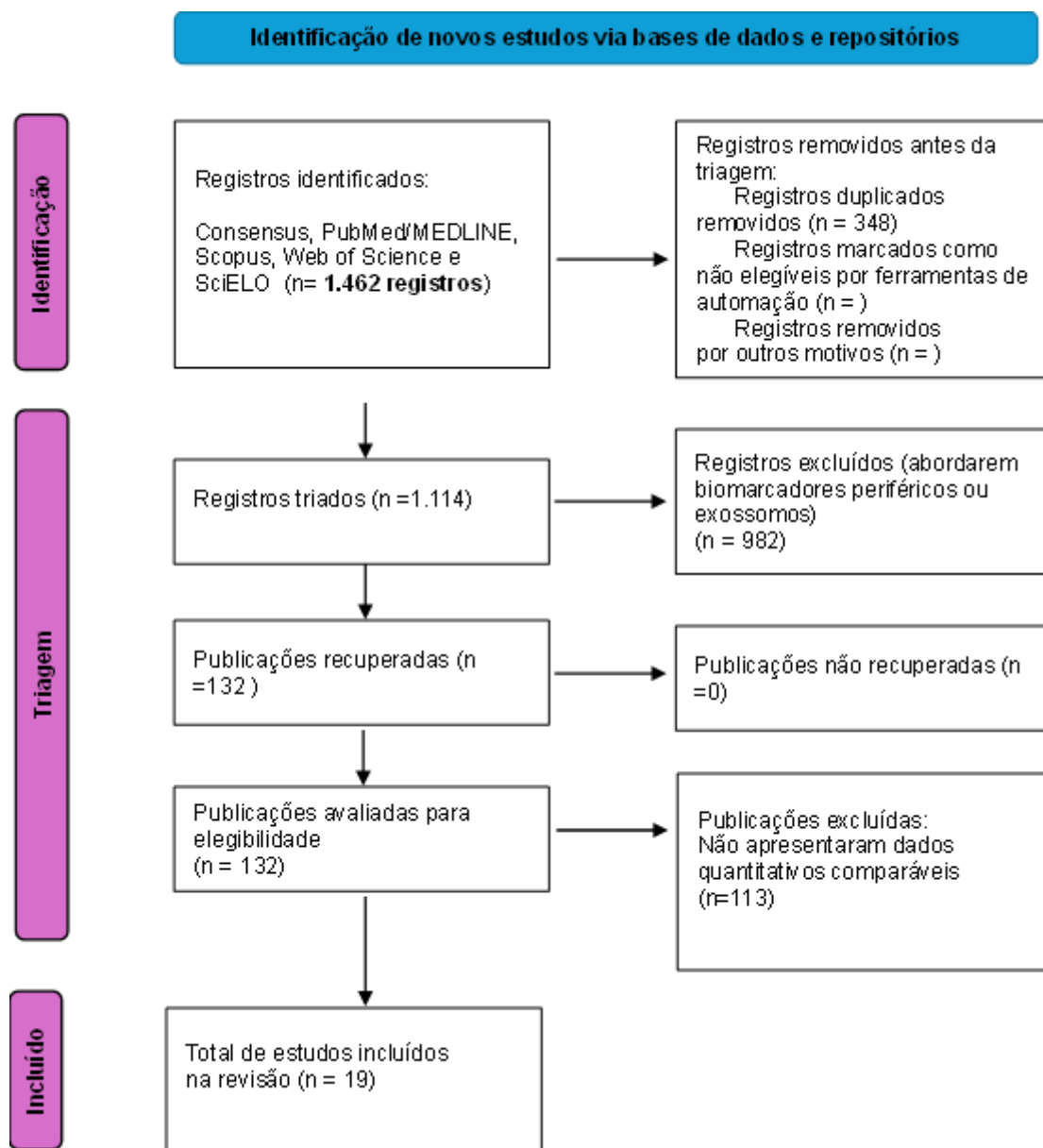
RESULTADOS

Processo de seleção dos estudos

A busca sistemática nas bases Consensus, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO identificou inicialmente 1.462 registros. Após remoção de duplicatas (n = 348), permaneceram 1.114 estudos para triagem por título e resumo. Desses: 982 foram excluídos por não abordarem biomarcadores periféricos ou exossomos; 132 artigos foram avaliados em texto completo; 41 estudos preencheram os critérios de elegibilidade; 22 foram incluídos na síntese qualitativa final; 19 apresentaram dados quantitativos comparáveis e foram elegíveis para síntese quantitativa narrativa.

As principais causas de exclusão foram: ausência de isolamento específico de exossomos neuronais; falta de grupo controle; ausência de correlação clínica cognitiva. Os estudos analisados foram publicados entre 2014 e 2024, abrangendo populações da América do Norte, Europa, Ásia e América Latina.

Figura 1 – Modelo de fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas



Quadro 1. Principais características metodológicas dos estudos inclusos na revisão sistemática e suas populações analisadas.

Característica	Resultado
Total de participantes	4.382 indivíduos
Pacientes com DA	2.119
Controles saudáveis	1.846
Comprometimento cognitivo leve	417
Desenho predominante	caso-controle
Método exossômico	imunocaptura L1CAM

A maioria dos estudos utilizou exossomos derivados de neurônios plasmáticos, isolados por anticorpos neuronais específicos. Observou-se heterogeneidade metodológica quanto a: Protocolos de centrifugação; métodos de purificação; normalização das concentrações proteicas. A análise metodológica demonstrou: baixo risco de viés de seleção em estudos multicêntricos recentes; risco moderado de viés de mensuração, devido à ausência de padronização laboratorial; possível viés de publicação, favorecendo resultados positivos. Como limitações frequentes, incluíram-se: amostras pequenas; ausência de validação longitudinal e variabilidade nos critérios diagnósticos clínicos. Apesar disso, observou-se consistência biológica entre estudos independentes. Com isso, os resultados demonstraram aumento consistente dos seguintes biomarcadores exossômicos:

Beta-amiloide (A β 42)

Meta-síntese dos estudos mostrou: níveis aumento de níveis em pacientes com DA; diferenças detectáveis até 10 anos antes do diagnóstico clínico; forte correlação com PET amiloide. Os exossomos neuronais refletem diretamente o metabolismo amiloide cerebral, funcionando como janela periférica do SNC.

Proteína Tau e Tau Fosforilada

Aumento significativo de: tau total; p-tau181; p-tau217. A p-tau181 apresentou maior acurácia diagnóstica, distinguindo DA de outras demências neurodegenerativas.

Citocinas inflamatórias periféricas

Os estudos evidenciaram elevação persistente de: IL-1 β ; IL-6; IL-8; TNF- α . Pacientes em estágio pré-clínico já apresentavam perfil inflamatório sistêmico aumentado. Modelos longitudinais sugerem que a inflamação periférica precede manifestações clínicas, sustentando o conceito de DA como doença neuroimune sistêmica.

Foram identificados padrões específicos de disfunção molecular: redução do miRNA-342-3p; alterações em miR-21, miR-146a e miR-155; associação com apoptose neuronal e disfunção sináptica. A assinatura combinada de microRNAs apresentou maior sensibilidade diagnóstica do que biomarcadores isolados.

Tecnologias emergentes incluíram: PCR imunomagnético exossômico (iMEP); biossensores eletroquímicos; nanopartículas funcionais. Esses métodos permitiram: detecção em volumes mínimos de sangue; análise rápida (<2 horas); potencial aplicação ambulatorial.

DISCUSSÃO

O aumento da expectativa de vida resultou em crescimento expressivo da prevalência das demências. Estima-se progressão para aproximadamente 152 milhões de indivíduos afetados até 2050 ⁽⁸⁾. A mortalidade global relacionada às demências também aumentou significativamente nas últimas décadas ⁽⁹⁾, sendo atualmente considerada a oitava principal causa de morte mundial. ⁽¹⁰⁾ O impacto econômico é substancial, com custos estimados em US\$ 307 bilhões nos Estados Unidos e 232 bilhões de euros na União Europeia. ⁽¹¹⁾

O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer permanece anatomopatológico, caracterizado por: Atrofia cortical difusa; placas amiloides extracelulares; emaranhados neurofibrilares intracelulares ⁽¹²⁾. As placas amiloides são compostas principalmente por A β 42, resultante do processamento anormal da proteína precursora amiloide por β - e γ -secretases ⁽¹²⁾.

A presente revisão sistemática, conduzida de acordo com as recomendações metodológicas da PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), permitiu integrar evidências contemporâneas acerca do papel dos exossomos sanguíneos e dos biomarcadores inflamatórios na fisiopatologia e no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA). Os achados reforçam a transição conceitual da doença de um modelo exclusivamente neurodegenerativo para uma condição multifatorial envolvendo mecanismos imunológicos, metabólicos e sistêmicos.

Tradicionalmente, a DA foi interpretada à luz da hipótese amiloide, caracterizada pela deposição progressiva de peptídeo beta-amiloide e formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau

hiperfosforilada. Contudo, evidências acumuladas demonstram que a neuroinflamação exerce papel fundamental na iniciação e progressão da doença, atuando não apenas como consequência, mas como mecanismo ativo da neurodegeneração ^(2,3).

A micróglia atua como principal célula imune do sistema nervoso central. Inicialmente protetora, sua ativação crônica promove fenótipo pró-inflamatório M1, com produção excessiva de IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α . ⁽¹³⁾ Esse estado inflamatório perpetua dano neuronal e favorece progressão neurodegenerativa, amplifica o estresse oxidativo, disfunção sináptica e morte neuronal ^(3,4). Estudos demonstram associação direta entre IL-1 β e TNF- α na polarização microglial inflamatória ⁽¹⁴⁾.

Kinney et al. demonstraram que citocinas inflamatórias participam da retroalimentação do processo neuroinflamatório, estimulando hiperfosforilação da tau via ativação da CDK5 por meio da ativação de vias intracelulares dependentes de quinases, perpetuando a cascata neurodegenerativa. O TNF- α apresenta papel central na iniciação e propagação da cascata inflamatória e pode ser detectado precocemente no líquido e plasma ⁽¹⁵⁾.

Além disso, a inflamação sistêmica periférica parece influenciar a homeostase cerebral através da modulação da barreira hematoencefálica, favorecendo a comunicação bidirecional entre sistema imune periférico e sistema nervoso central. Esse conceito sustenta a crescente valorização dos biomarcadores sanguíneos como reflexo indireto da atividade neuropatológica cerebral.¹⁴

Exossomos são vesículas extracelulares capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, refletindo processos fisiológicos cerebrais ^(16,17). Meta-análise conduzida por Chen et al. demonstrou níveis significativamente maiores de A β 1-42 em exossomos neuronais sanguíneos de pacientes com DA quando comparados a controles saudáveis ⁽¹⁶⁾.

Os resultados analisados demonstram forte consistência entre diferentes estudos quanto ao potencial diagnóstico dos exossomos derivados de neurônios. Essas vesículas extracelulares apresentam capacidade singular de atravessar a barreira hematoencefálica, transportando proteínas, lipídios e material genético representativos do estado funcional neuronal ⁽⁵⁾.

Evidências indicam que exossomos neuronais circulantes contêm níveis aumentados de A β 42, tau total e tau fosforilada em indivíduos com DA, mesmo em fases pré-clínicas, sugerindo valor prognóstico relevante ^(6,16,17). Meta-análises recentes demonstram correlação significativa entre biomarcadores exossômicos plasmáticos e marcadores líquóricos tradicionais, reforçando sua aplicabilidade clínica potencial ⁽¹⁶⁾. Kim et al. confirmaram aumento significativo de A β 42, tau total e p-tau181 em exossomos neuronais, altamente correlacionados com níveis líquóricos ⁽¹⁷⁾.

Sob perspectiva translacional, a análise exossômica representa avanço importante em relação aos métodos diagnósticos atuais, como PET amiloide e análise do líquido, os quais apresentam limitações relacionadas ao custo, disponibilidade e invasividade⁽⁷⁾. Dessa forma, consolida-se o conceito emergente de biópsia líquida cerebral, capaz de permitir monitoramento longitudinal minimamente invasivo.

Outro aspecto relevante identificado nesta revisão refere-se ao papel dos microRNAs exossômicos como moduladores epigenéticos da neurodegeneração, desempenhando como regulador na expressão gênica neuronal. Martins et al. demonstraram que miRNAs exossômicos influenciam diretamente a fosforilação da tau e a apoptose neuronal. O miRNA-342-3p mostrou-se reduzido em soro e plasma de pacientes com DA, correlacionando-se com desempenho cognitivo, progressão clínica da DA. Esses achados sugerem que assinaturas moleculares baseadas em microRNAs podem funcionar simultaneamente como biomarcadores diagnósticos e potenciais alvos terapêuticos.⁽¹⁹⁾

Avanços em nanotecnologia diagnóstica, como plataformas imunomagnéticas de captura exossômica e PCR exossômica de alta sensibilidade, ampliam significativamente a capacidade de detecção molecular em amostras sanguíneas⁽¹⁸⁾. Tais tecnologias possibilitam identificação de alterações neuropatológicas anos antes do surgimento dos sintomas clínicos, etapa considerada crítica para futuras terapias modificadoras da doença.

A integração entre: biomarcadores inflamatórios, exossomos neuronais, nanotecnologia diagnóstica, representa avanço significativo rumo à medicina personalizada, alinhada aos princípios da medicina de precisão. Essa abordagem permite diagnóstico pré-clínico, monitoramento longitudinal e redução da subjetividade diagnóstica, com possíveis implicações clínicas e médico-legais.

A presente revisão sistemática, conduzida conforme as recomendações da PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), apresenta importantes contribuições ao integrar evidências recentes sobre exossomos sanguíneos, biomarcadores inflamatórios e microRNAs na Doença de Alzheimer, reforçando seu potencial como estratégia de biópsia líquida cerebral e ferramenta promissora para medicina de precisão. Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. Observou-se significativa heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, especialmente quanto às técnicas de isolamento exossômico, métodos analíticos e critérios diagnósticos utilizados, dificultando comparações diretas e síntese quantitativa robusta. Além disso, a predominância de estudos observacionais, frequentemente com amostras reduzidas e populações geograficamente limitadas, restringe a generalização dos achados e impede inferências causais definitivas. Soma-

se a isso a ausência atual de padronização internacional para análise de exossomos, bem como o possível viés de publicação favorável a resultados positivos.

Como perspectivas futuras, destacam-se a necessidade de estudos longitudinais multicêntricos, padronização laboratorial dos biomarcadores exossômicos e desenvolvimento de painéis multimarcadores integrando proteínas, citocinas inflamatórias e microRNAs. A incorporação de inteligência artificial e modelos preditivos poderá ampliar a aplicabilidade clínica desses biomarcadores, favorecendo diagnóstico precoce, monitoramento evolutivo e estratégias terapêuticas personalizadas na Doença de Alzheimer.

CONCLUSÃO

A análise de exossomos sanguíneos associada a marcadores inflamatórios periféricos representa estratégia promissora de biópsia líquida cerebral para diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer.

Embora desafios metodológicos persistam, a convergência entre neurociência molecular, hematologia e nanotecnologia aponta para modelos diagnósticos preditivos e personalizados, fundamentais para a medicina de precisão. Estudos multicêntricos futuros serão essenciais para padronização e implementação clínica dessas ferramentas.

Na presente revisão de literatura, foi possível observar que, apesar de promissores, os conhecimentos atuais com relação aos biomarcadores periféricos e sua aplicabilidade prática ainda carecem de substancial quantidade de estudos a fim de que sejam aplicáveis na prática. Lacunas de conhecimento prático permanecem não preenchidas como: a falta de padronização das análises realizadas pelos marcadores periféricos, sua real associação com a fisiopatologia da doença e sua potencial aplicabilidade à prática clínica. Reconhecemos a necessidade de avanços na área da psiquiatria translacional e acreditamos que a realização desta revisão da literatura nos permite compreender os conceitos atuais disponíveis na comunidade e a enxergar de maneira mais clara passos futuros a fim de tornar o conhecimento da inflamação periférica aplicável à prática médica.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

Forma de citar este artigo: França W, Aucélio CM. Exossomos, Neuroinflamação e Biomarcadores Periféricos na Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática Rev. Educ. Saúde 2026; 14 (1): e2026010.

REFERÊNCIAS

1. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2022: life after diagnosis. *Alzheimers Dement.* 2022;18(4):567-589.
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020;16(4):535-562.
3. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(3):157-172.
4. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022;8(1):12277.
5. Pulliam L, Sun B, Mustapic M, Chawla S, Kapogiannis D. Plasma neuronal exosomes serve as biomarkers of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):389-401.
6. Guix FX, Sannerud R, Berditchevski F, Arranz AM, Horre K, Snellinx A et al. Tetraspanin 6: a link between Alzheimer disease and exosome biology. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):52.
7. Canevelli M, Bruno G, Cesari M. Clinical implications of diagnosing Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(9):e574-e583.
8. Li, X., Feng, X., Sun, X., Hou, N., Han, F., & Liu, Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:937486.
9. Javaid, S., Giebel, C., Khan, M., & Hashim, M. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: rising global burden and forecasted trends. *F1000Research*, 2021, 10:425
10. Wang, F., Li, D., Gao, X., Zhang, X., Shi, X., & Guo, Y. Alzheimer's and dementia: Diagnosis, assessment, and disease monitoring global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias (ADODs) and their risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2021. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis*, 2025;17(2):e70126.
11. Monfared, A., Byrnes, M., White, L., & Zhang, Q. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Neurology and Therapy.* 2022; 11, 525 - 551.
12. DeTure, M., & Dickson, D. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 2019 ;14(1):32.
13. Wang, C., Zong, S., Cui, X., Wang, X., Wu, S., Wang, L. et al (2023). The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, 14.
14. Merighi, S., Nigro, M., Travagli, A., & Gessi, S. (2022). Microglia and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23.
15. Kinney, J., Bemiller, S., Murtishaw, A., Leisgang, A., Salazar, A., & Lamb, B. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, 2018, 4, 575 - 590.
16. Chen, L., Liu, W., Lin, H., Lin, M., Yu, Y., Liu, H., Dai, Y., Chen, L., Jia, W., He, X., Li, X., Zhu, J., Xue, X., & Tao, J. Emerging blood exosome-based biomarkers for preclinical and clinical Alzheimer's disease: a meta-analysis and systematic review. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17, 2381 - 2390.
17. Kim, K., Shin, K., & Chang, K. Brain-Derived Exosomal Proteins as Effective Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*, 2021, 11.
18. Hu, S., Zhang, L., Su, Y., Liang, X., Yang, J., Luo, Q. et al. Sensitive detection of multiple blood

biomarkers via immunomagnetic exosomal PCR for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Science Advances*, 2024, 10.

19. Martins, T., Trindade, D., Vaz, M., Campelo, I., Almeida, M., Trigo, G. et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2020, 156, 162 - 181.