

## ALZHEIMER PRECOCE: FATORES PREDISPOENTES, DIAGNÓSTICO E MANEJO

### EARLY-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE: RISK FACTORS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

### ALZHEIMER PRECOZ: FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dillyenne Badaró de Araújo<sup>1</sup>  
Ana Clara Dias Zapula<sup>2</sup>  
Dayla Cavalcante Rodrigues<sup>3</sup>  
Amanda de Jesus Rodrigues Gil<sup>4</sup>  
Fernanda Luiza Andrade de Azevedo<sup>5</sup>

**RESUMO:** Esse artigo buscou abordar a Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP) acerca do curso clínico, dos fatores predisponentes e do manejo, por meio de uma revisão de literatura, com ênfase na diferenciação entre DAIP e Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT), incluindo artigos publicados entre 2015 e 2025, obtidos nas bases de dados “*Alzheimer's Association*”, “*ScienceDirect*”, “*Cochrane*” e “*PubMed*”, utilizando as palavras-chave “Alzheimer”, “early” e “onset”, com o conectivo AND. A pesquisa evidenciou que a DAIP possui curso clínico mais agressivo, com manifestações não amnésicas, devido ao maior acúmulo de proteína tau e deposição de beta-amiloide, favorecendo um declínio cognitivo acelerado, e dentre os fatores predisponentes estão o estresse crônico e a genética, com mutações nos genes PSEN1, PSEN2 e APP. O diagnóstico envolve avaliação clínica, uso de biomarcadores e exames de imagem e seu manejo inclui controle sintomatológico e terapias emergentes como imunoterapia passiva e terapia gênica. O estudo aponta que a influência genética é o principal fator de impacto na formação expressiva de placas beta-amiloides e seu curso clínico difere por iniciar com um quadro de perda neurofuncional não amnésica, sendo tais características fundamentais para o direcionamento do diagnóstico e manejo precoces.

**Palavras-chave:** Alzheimer Precoce. Neurodegenerativo.. Fatores predisponentes. Manejo.

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>2</sup> Acadêmica do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>3</sup> Acadêmica do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>4</sup> Acadêmica do curso de Medicina na Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

<sup>5</sup> Mestrada em Biologia e Biotecnologia de Microrganismos (UESC), Farmacêutica (Unime/ Itabuna) - Professora Orientadora, Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna.

**ABSTRACT:** This article sought to examine early-onset Alzheimer’s disease (EOAD) in terms of its clinical course, predisposing factors, and management through a literature review, with an emphasis on distinguishing between EOAD and late-onset Alzheimer’s disease (LOAD), including articles published between 2015 and 2025, obtained from the “Alzheimer’s Association,” “ScienceDirect,” “Cochrane,” and “PubMed” databases, using the keywords “Alzheimer,” “early,” and “onset,” with the AND operator. The study showed that EAD has a more aggressive clinical course, with non-amnestic manifestations, due to greater tau protein accumulation and beta-amyloid deposition, leading to accelerated cognitive decline; predisposing factors include chronic stress and genetics, with mutations in the PSEN1, PSEN2, and APP genes. Diagnosis involves clinical evaluation, the use of biomarkers, and imaging tests, and its management includes symptom control and emerging therapies such as passive immunotherapy and gene therapy. The study indicates that genetic influence is the primary factor affecting the significant formation of beta-amyloid plaques, and its clinical course differs in that it begins with a presentation of non-amnestic neurofunctional loss; these characteristics are fundamental for guiding early diagnosis and management.

**Keywords:** Early Alzheimer's. Neurodegenerative. Predisposing factors. Management.

**RESUMEN:** Este artículo ha tenido como objetivo abordar la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (EAIP) en lo que respecta a su evolución clínica, los factores predisponentes y su tratamiento, mediante una revisión bibliográfica, haciendo hincapié en la diferenciación entre la EAIP y la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (DAIT), incluyendo artículos publicados entre 2015 y 2025, obtenidos de las bases de datos “Alzheimer's Association”, “ScienceDirect”, “Cochrane” y “PubMed”, utilizando las palabras clave «Alzheimer», «early» y «on-set», con el conector AND. La investigación puso de manifiesto que la DAIP presenta un curso clínico más agresivo, con manifestaciones no amnésicas, debido a una mayor acumulación de proteína tau y a la deposición de beta-amiloide, lo que favorece un deterioro cognitivo acelerado; entre los factores predisponentes se encuentran el estrés crónico y la genética, con mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y APP. El diagnóstico implica una evaluación clínica, el uso de biomarcadores y pruebas de imagen, y su tratamiento incluye el control de los síntomas y terapias emergentes como la inmunoterapia pasiva y la terapia génica. El estudio señala que la influencia genética es el principal factor que influye en la formación significativa de placas de beta-amiloide y que su curso clínico difiere al iniciarse con un cuadro de pérdida neurofuncional no amnésica, siendo estas características fundamentales para orientar el diagnóstico y el tratamiento precoces.

**Palabras clave:** Alzheimer Precoz. Neurodegenerativo. Factores de predisposición. Manejo.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta no ano de 1907 por Alois Alzheimer, psiquiatra, ao descrever o primeiro caso de demência presenium ou pré-senil – abaixo dos 65 anos, hoje conhecida como doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) – com o auxílio do neurologista Gaetano Perusini, que o forneceu o primeiro relatório analítico de uma autópsia de um cérebro com DA, relatando a presença de emaranhados fibrilares anormais no citoplasma dos neurônios (MENDEZ, 2017). Após a descoberta, foi possível estabelecer novos meios e critérios diagnósticos, como também, quantificar o número de casos mundiais, que atualmente ultrapassam 50 milhões, fato que pode caracterizar a DA como uma epidemia mundial (FERRARI e SORBI, 2021).

Embora a forma clássica da doença seja considerada de início tardio, manifestada após os 65 anos, evidências epidemiológicas e genéticas recentes reconhecem o surgimento significativo de casos entre os 45 e 65 anos, configurando a denominada Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP), que representa aproximadamente 5% a 10% dos casos de Alzheimer e frequentemente apresenta padrão clínico diferenciado e curso mais agressivo do que a forma tardia (GRIFFIN *et al.*, 2023). Dentre as principais suposições e achados da DAIP, o principal aspecto condicionante seriam os fatores genéticos, em especial quando associados a um histórico familiar, sendo as principais mutações gênicas as da APP — proteína precursora de amiloide — , *PSEN1* e *PSEN2* – presenilina 1 e 2 (HOOGMARTENS *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, pacientes com DAIP podem manifestar não apenas prejuízo de memória episódica, mas também déficits executivos, linguísticos e comportamentais, exigindo uma avaliação neuropsicológica detalhada para caracterização do fenótipo cognitivo e diferencial diagnóstico em relação a outras causas de demência. Dentre as manifestações, as mais indicativas de DAIP são as perdas neurofuncionais, inicialmente não amnésicas, ou seja, de caráter neurofuncional — visuoespaciais, motoras, executivas e comportamentais — e psiquiátrico como depressão, disforia, delírios e alucinações (SIRKIS *et al.*, 2022).

O diagnóstico precoce da DAIP tem se beneficiado do uso complementar de biomarcadores, como a análise de  $\beta$ -amilóide e tau em líquido cefalorraquidiano, que quando integrados à avaliação clínica, podem aumentar a sensibilidade diagnóstica nas fases iniciais da doença e orientar intervenções terapêuticas oportunas. Associadamente, outros recursos como o Tomografia por emissão de pósitrons (PET), quando associados aos biomarcadores, permitem uma melhor avaliação da capacidade funcional (CARAMELLI *et al.*, 2018; TELLECHEA *et al.*, 2018).

Ademais, o manejo, tem como o foco principal o controle sintomatológico por fármacos como os inibidores de colinesterase e a memantina, mas há estudos em desenvolvimento que visam alterar o curso da doença, promovendo a sua regressão por meio de anticorpos monoclonais que poderiam auxiliar na remoção das placas beta-amiloides (WELLER e BUDSON, 2018; PASSERI *et al.*, 2022).

Um dos maiores obstáculos no enfrentamento da DAIP é a percepção equivocada da doença como uma condição exclusivamente ligada à velhice. Grande parte da população ainda enxerga o Alzheimer como "doença de idoso", ignorando sintomas iniciais em indivíduos mais jovens. Essa visão reducionista faz com que muitos casos precoces sejam negligenciados ou atribuídos à outras causas, como estresse ou distúrbios psiquiátricos, retardando a busca por avaliação médica especializada (LANOISELÉE *et al.*, 2017).

Outro fator preocupante é a abordagem superficial da DAIP no meio médico. Isso se deve, em parte, à escassa discussão sobre o tema durante a formação acadêmica e à baixa divulgação de pesquisas recentes sobre o assunto. Como consequência, muitos casos são diagnosticados tardiamente, quando os danos cognitivos e funcionais já estão avançados, reduzindo drasticamente a eficácia das intervenções terapêuticas disponíveis (SIRKIS *et al.*, 2022).

Considerando a importância do tema, seguimos como objetivo geral da pesquisa, abordar a Doença de Alzheimer de Início Precoce acerca do curso clínico, fatores predisponentes e manejo. Além de objetivos específicos como descrever os aspectos fisiopatológicos e clínicos da Doença de Alzheimer de Início Precoce; conhecer as contribuições dos fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da DAIP e apresentar os princípios diagnósticos, o manejo neuro funcional e novas estratégias de tratamento da patologia neurodegenerativa.

## MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido segundo uma revisão de literatura, cujo abordagem metodológica visou aspectos como a relevância, a qualidade e a pertinência das evidências científicas segundo o tema “Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): fatores predisponentes, diagnóstico e manejo”, com ênfase nos aspectos característicos da DAIP e a sua diferenciação da Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT). A revisão inclui artigos publicados no intervalo de 2015 a 2025, obtidos através de uma busca avançada nas bases de dados *Alzheimer's Association*, *ScienceDirect*, *Cochrane* e *PubMed*, utilizando as palavras chaves

“Alzheimer”, “early” e “on-set” e o conectivo AND. Foram designados como critérios de inclusão os artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025 presentes da base de dados supracitadas, que abordam a DAIP de forma específica ou comparativa com a DAIT. Admitiu-se revisões de literatura, revisões sistemáticas e estudos de caso, voltados apenas para humanos, publicados em inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, adotou-se relatos de casos isolados sem relevância clínica significativa, estudos que fugiram da proposta da revisão e publicações anteriores a 2015. A análise foi conduzida de forma descritiva e analítica, com enfoque nas características do desenvolvimento e diferenciação da DAIP, apresentando um padrão qualitativo para síntese das evidências sobre as influências genéticas, principais métodos diagnósticos e técnicas de manejo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Definição e características gerais

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, cujo desenvolvimento inicia de forma assintomática, sendo ela a causa mais expressiva e comum das síndromes demenciais. Caracteriza-se por uma gama de sinais e sintomas, que consistem em: perda de memória — inicialmente anterógrada, alterações de linguagem, percepção tempo-espacial e de personalidade (JACK *et al.*, 2024). Possui íntima relação com o processo de senescência, dado que o risco de desenvolvimento aumenta de 1%, em indivíduos entre 65 e 69 anos, para 30% em pacientes acima dos 85 anos (FERRARI e SORBI, 2021).

Sob essa ótica, a DAIP é categorizada pelo início do curso clínico antes dos 65 anos, compreendendo cerca de 4-6% dos casos de DA e está estreitamente relacionada à atrasos no diagnóstico, com isso, o desenvolvimento ocorre de modo mais agressivo e com maiores impactos psicológicos e sociais. Ademais, além do critério idade, a doença de Alzheimer precoce difere da DA de início tardio em diversos aspectos, como: um menor desempenho cardiovascular, menor reserva cognitiva, maior risco para quadros demenciais, devido ao maior comprometimento de regiões frontoparietais até hipocampais e a uma maior propensão à depressão (MENDEZ, 2017; SILVA *et al.*, 2019).

Além disso, a própria apresentação da DAIP difere do Alzheimer de início tardio devido ao quadro clínico inicial não amnésico — mais associado às alterações visuoespaciais e de linguagem —, mais agressivo, e em decorrência da influência da proteína ApoE  $\epsilon_4$ , que não possui um caráter dominante no Alzheimer precoce como é observado na DAIT (TELLECHEA *et al.*, 2018).

## Epidemiologia

Consoante análise estadunidense, quanto ao perfil epidemiológico da DAIP, o número de pessoas diagnosticadas com a doença de Alzheimer cresce continuamente, sendo que a parcela majoritária desses indivíduos apresentou o quadro clássico de comprometimento cognitivo e demência a partir dos 65 anos. Entretanto, cerca de 4% dos acometidos pela DA — que corresponde entre 200 a 300 mil pacientes — apresentaram sinais antes dos 65 anos, fator que as caracteriza como portadoras da Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP). Ademais, o estudo reforça que a idade precoce de início não corresponde necessariamente a um estágio precoce da enfermidade, mas pode estar em quaisquer níveis — leve, moderada ou grave (GRIFFIN *et al.*, 2023).

Segundo estudo epidemiológico realizado no Brasil, cujo a amostra consistia em 694 indivíduos com a DA e idade inferior a 60 anos, revelou-se que há maior predominância de desenvolvimento do Alzheimer precoce em indivíduos do sexo masculino (50,62%), de etnia branca (63,6%), de status civil casado (65%) e com 2 a 3 anos de estudo. Em contrapartida, pessoas negras apresentam risco inferior a 5% e as amarelas abaixo de 10%, não obstante, baseado no nível educacional, a incidência é menor nos entrevistados com mais de 12 anos de estudos (TOSCAN e MATTOS, 2023).

Dentre os fatores predisponentes estão os psicossociais como a baixa escolaridade, mas, principalmente, a depressão e o estresse crônico devido ao seu efeito neuroinflamatório, porém, algumas doenças preexistentes também podem predispor a DAIP como a Diabetes Mellitus 2 (eleva o risco em 45%), Hipertensão Arterial, obesidade e doenças cardiovasculares — a exemplo da fibrilação atrial e o Acidente Vascular Cerebral. Não obstante, listou-se a poluição do ar como um fator ambiental para o Alzheimer precoce, por favorecer a deposição de beta-amiloides e proteína *Tau* (ZHANG *et al.*, 2021).

Ao contrário do observado na Doença de Alzheimer de início tardio cujo origem é heterogênea, sendo 70-80% hereditária, a DAIP é hereditária em 92 a 100% dos casos, ou seja, é quase completamente genética, e com base em análises os genes envolvidos na patologia são autossômicos dominantes e dentre eles os principais — representando 5-10% dos casos — são a proteína precursora de amiloide (APP) e a presenilina 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2) (RAY *et al.*, 2023).

## Genética

Consoante ao estudo sobre a prevalência genética da DAIP feito pela University of

California por meio da base de dados Alzforum, foram relatadas 221 casos de Alzheimer precoce por mutações da presenilina-1, seguido pelo segundo gene mais comum que é o APP com 32 casos de mutações patogênicas descritas, enquanto só houveram 19 relatos de mutações PSEN2, fator que direciona quanto à prevalência e distribuição das principais mutações associadas à precocidade da patologia (LANOISELÉE *et al.*, 2017).

Tal prevalência comprova-se em outra análise feita na Bélgica, com 475 pacientes com Alzheimer Precoce, no qual destes, 215 apresentaram mutações da PSEN1 e 31 da PSEN2 – sendo dessas 15 patogênicas e 16 com natureza incerta –, ademais, o gene de mutação pode ser um fator indicativo para o início, em casos de mutação da PSEN1 a idade média de início é entre 30 e 50 anos, nos casos de PSEN2 a faixa etária é dos 40 aos 70 anos, essa diferença está relacionada com a penetrância completa da presenilina-1 (LANOISELÉE *et al.*, 2017). Dentre o espectro de mutações dos genes da presenilina estão as mutações missense — mais comuns, causadas por pequenas inserções e deleções —, e as deleções genômicas que ocorrem de forma mais específica na PSEN1 (CACACE *et al.*, 2016).

Entretanto, uma análise feita com 299 pacientes baseado no LEADS (Estudo Longitudinal do Alzheimer de início precoce), cujo fatores de exclusão eram histórico familiar forte e variantes patogênicas conhecidas, constatou-se que somente 8 casos apresentaram alguma mutação conhecida, indicando que ainda existe uma grande gama de componentes genéticos não descobertos e que um dos principais fatores predisponentes possuem relação com o histórico familiar (NUDELMAN *et al.*, 2023).

7

## Fisiopatologia

A Doença de Alzheimer é caracterizada por alterações neuropatológicas marcantes, dentre as quais se destacam os acúmulos extracelulares de peptídeos beta-amiloides ( $A\beta$ ) e os emaranhados neurofibrilares compostos por proteína *tau* hiperfosforilada no interior dos neurônios. Esses achados estão frequentemente acompanhados por gliose reativa, além da degeneração neuronal e da perda de conexões sinápticas. Presença de placas  $A\beta$  no cérebro na autópsia de pacientes com DA, reforçam a hipótese amiloide. Essa hipótese, é sustentada e reforçada pela identificação de mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, os quais desempenham um papel essencial na formação das placas patológicas (EÇA e MARQUES, 2025; RIBEIRO *et al.*, 2021).

Durante décadas, a hipótese amiloide ( $A\beta$ ) foi considerada por parte da comunidade

científica como a principal explicação para a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, sugerindo que o acúmulo de placas extracelulares de beta-amiloide no cérebro seria o evento central da fisiopatologia da doença. Atualmente, essa hipótese evoluiu e propõe que tais depósitos desencadeiam uma cascata de processos patológicos, incluindo respostas inflamatórias, formação de emaranhados de proteína tau e disfunção sináptica (MAKIN, 2018; EÇA e MARQUES, 2025).

De maneira geral, as mutações patogênicas do tipo missense tendem a alterar o processamento da proteína precursora do amiloide, localizando-se frequentemente nas regiões próximas aos sítios de clivagem pelas enzimas  $\beta$ - ou  $\gamma$ -secretase, ou ainda na própria sequência do peptídeo A $\beta$ . Tais mutações resultam, em muitos casos, na produção excessiva de A $\beta$  ou na alteração da proporção entre seus subtipos, favorecendo a formação do fragmento mais neurotóxico, o A $\beta$ <sub>1-42</sub>. As proteínas PSEN1 e PSEN2, por sua vez, estão diretamente envolvidas nesse processo, uma vez que integram o núcleo catalítico do complexo  $\gamma$ -secretase, responsável pela clivagem de proteínas de membrana, incluindo a APP (HOOGMARTENS *et al.*, 2021).

## Manifestações

Esses achados corroboram com observações clínicas de um declínio cognitivo mais acelerado e piores desfechos funcionais globais em pacientes com Alzheimer precoce. Além disso, a maior carga de depósitos corticais está relacionada à intensificação do processo neurodegenerativo, favorecendo padrões específicos de atrofia, principalmente nas regiões frontotemporais (TORT-MERINO *et al.*, 2022).

As diferentes formas de manifestação clínica da Doença de Alzheimer de início precoce podem ser compreendidas como um espectro, no qual o comprometimento varia entre diferentes domínios cognitivos e clínicos. Em casos mais extremos, alguns pacientes se enquadram em síndromes não amnésicas específicas, conhecidas também como apresentações corticais focais ou fenótipos atípicos, essas formas da doença geralmente apresentam início discreto, frequentemente antes dos 65 anos e evolução gradual dos sintomas clínicos (GRAFF-RADFORD *et al.*, 2021).

A Doença de Alzheimer de Início Precoce costuma apresentar déficits de memória menos evidentes e maior comprometimento de outras habilidades cognitivas, como linguagem, funções visuoespaciais, executivas e motoras, além de alterações comportamentais, essa diversidade clínica contribui, em parte, para diagnósticos incorretos ou tardios, no entanto, as

formas não amnésicas — consideradas atípicas, mas comuns da DAIP — têm sido mais reconhecidas na última década, e tal reconhecimento fez com que os critérios diagnósticos de 1984, que exigiam a "piora progressiva da memória" como condição essencial para o diagnóstico de DA provável, fossem retirados na atualização de 2011 (SIRKIS *et al.*, 2022).

Ademais, na DAIP a disfunção executiva costuma se manifestar por dificuldades na memória de trabalho, na flexibilidade cognitiva e na alternância entre tarefas, o que compromete o planejamento e a realização de múltiplas atividades simultâneas. As evidências indicam uma que isso se deve a uma atrofia cortical global, com envolvimento específico de regiões como o córtex temporal medial, occipital, frontal dorsal e parietal, associada à desregulação e a interrupção de diversas redes cerebrais interconectadas, que impactam diretamente o funcionamento executivo (FILIPPI *et al.*, 2017; POSINELLI *et al.*, 2024).

Além disso, indivíduos com Doença de Alzheimer de Início Precoce tendem a apresentar manifestações neuropsiquiátricas mais intensas — como depressão, disforia, ansiedade, apatia e agitação — resultando em uma carga sintomática mais elevada em comparação com a forma de início tardio. Essas alterações psiquiátricas são frequentemente classificadas em três categorias: sintomas afetivos (depressão e ansiedade), psicóticos (delírios e alucinações) e hiperativos (agitação). Vale destacar que esses sintomas costumam surgir mais precocemente e com menor tempo de progressão da doença, sugerindo que a idade jovem no início do quadro clínico seja um fator importante na evolução desses distúrbios (POSINELLI *et al.*, 2024).

Portanto, tal conjuntura permite uma distinção entre um quadro sindrômico clínico e causas subjacentes. Ademais, há uma estreita relação entre memória visual, reconhecimento de palavras e outras ações não tradicionais, as quais revelaram uma ligação significativa com a presença de A $\beta$  e o quadro clínico. Por conseguinte, a pertinência desses achados se torna relevante principalmente por se tratar de uma população com sintomas de início precoce, constantemente mal diagnosticados ou não bem classificados pelos modelos tradicionais de manejo (BUSHNELL *et al.*, 2023).

## Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA) é primordialmente clínico, sustentado no detalhamento de um estado demencial progressivo que constitui danos relacionados à memória com associação a alterações em funções cognitiva-comportamentais. Em primeiro plano, é crucial que haja a exclusão de etiologias reversíveis de demência, por intermédio de exames

laboratoriais e de neuroimagem. Nesse sentido, é fundamental a identificação de distúrbios típicos da DA, mediante a análise neural e psicológica (CARAMELLI *et al.*, 2018).

Embora a avaliação clínica detalhada e a exclusão de causas reversíveis de demência continuem os componentes centrais, o uso de técnicas complementares tem se mostrado cada vez mais relevante, como neuroimagem (Ressonância Magnética e Tomografia por Emissão de Pósitrons - PET) que permite a visualização de alterações estruturais e funcionais cerebrais típicas da doença, bem como, a utilização dos biomarcadores no líquido cefalorraquidiano — incluindo níveis de  $\beta$ -amilóide e proteínas tau — que ajudam a confirmar a presença de processos patológicos antes da manifestação clínica completa. A combinação dessas ferramentas pode aumentar a precisão diagnóstica e antecipar o reconhecimento da DAIP, todavia, ainda existem barreiras de custo, acesso e padronização em muitos contextos clínicos (DUBOIS *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o estudo de Bushnell *et al.* (2023) aborda perspectivas para o diagnóstico da Doença de Alzheimer de Início Precoce, tendo como foco a junção entre o quadro clínico e os biomarcadores. Desse modo, os critérios clínicos são associados à negatividade ou positividade para  $A\beta$ , em conformidade ao estabelecido por tomografia por emissão de pósitrons com o radiofármaco florbetapir. Nesse âmbito, os indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) ou diagnóstico de Alzheimer com PET positivo foram identificados como portadores de doença de Alzheimer, enquanto aqueles com PET negativo foram considerados como portadores de condições não-Alzheimer.

De igual modo, o artigo de Dage *et al.* (2023) apresenta um detalhamento efetivo sobre o valor da utilização dos biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) para o diagnóstico da DAIP. Nessa perspectiva, a utilização do sistema A/T/N, no qual os biomarcadores são classificados de acordo com três domínios patológicos: A (depósito de  $\beta$ -amiloide), T (patologia tau) e N (neurodegeneração). Foram categorizadas as concentrações de  $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$ , proteína tau total (t-tau), proteína tau fosforilada em treonina 181 (p-tau<sub>181</sub>), neurofilamento de cadeia leve (NfL), neurogranina, YKL-40 e sTREM2.

A presença de níveis diminuídos da razão  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  indicou comprometimento da via amiloide (A+), enquanto o aumento de p-tau<sub>181</sub> refletiu patologia tau (T+) e os aumentos de t-tau, NfL e neurogranina indicaram para neurodegeneração (N+). A combinação desses biomarcadores viabilizou a identificação de padrões patológicos da Doença de Alzheimer, inclusive em fases pré-clínicas, o que confere alta sensibilidade e especificidade diagnóstica.

Além disso, observou-se que os participantes classificados como A+T+N+ apresentaram um desempenho cognitivo e funcional pior, o que reforça o valor diagnóstico dos biomarcadores do LCR na DAIP (DAGE *et al.*, 2023).

A contribuição de fatores genéticos e ambientais para o risco da DAIP é complexa e multidimensional, além das mutações associadas às formas mendelianas, polimorfismos comuns, como o alelo  $\epsilon_4$  do gene *APOE*, influenciam significativamente o risco de desenvolvimento da doença e podem antecipar o início dos sintomas em portadores. Evidências epidemiológicas sugerem que exposições ambientais e de estilo de vida — como educação, níveis socioeconômicos ao longo da vida e fatores de risco cardiometabólicos — estão associados à vulnerabilidade ao aparecimento da doença, possivelmente por meio da modulação da reserva cognitiva e da expressão de genes relacionados ao metabolismo neural (BOUGEA, 2025).

Portanto, hipotetiza-se que o diagnóstico precoce combinado com estratégias multidisciplinares de manejo — incluindo controle de fatores de risco cardiovasculares, intervenções cognitivo-comportamentais, suporte psicossocial e terapia farmacológica — esteja associado a melhores desfechos funcionais e de qualidade de vida em indivíduos com DAIP, em comparação com diagnósticos tardios e manejo isolado. Essa hipótese reforça a necessidade de um modelo de atenção que combine prevenção, diagnóstico oportuno e tratamento abrangente, integrando não apenas biomarcadores e técnicas diagnósticas avançadas, mas também abordagens clínicas e de suporte centradas no paciente (RIBEIRO *et al.*, 2021 e PASSERI *et al.*, 2022).

## Manejo

O manejo clínico da DAIP atualmente envolve principalmente o tratamento sintomático com agentes como inibidores de colinesterase e antagonistas de glutamato, que podem retardar parcialmente o declínio cognitivo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Paralelamente, estratégias de suporte psicossocial e reabilitação cognitiva são essenciais devido ao impacto funcional e emocional da doença em indivíduos em fases ativas de vida profissional e social. Pesquisas emergentes também exploram terapias que atuam diretamente sobre os mecanismos patológicos centrais — como anticorpos monoclonais que visam as placas de  $\beta$ -amiloide ou tau — com potencial de modificar o curso clínico da doença, embora evidências de longo prazo ainda estejam em desenvolvimento (HOOGMARTENS *et al.*, 2021 e BOUGEA, 2025).

Devido à abordagem sintomatológica, majoritariamente adotada para os casos de DA, vem-se discutindo sobre a possibilidade de medidas complementares, com a utilização da huperzina A, suplementação de vitamina D e ácidos graxos ômega-3, que revelam benefícios, ainda que limitados, à medida que a dieta mediterrânea e o exercício físico, favorecem a preservação da cognição (WELLER e BUDSON, 2023). Porém, a efetividade da conduta farmacológica é mais limitada e tem um efeito mais evidente nos estágios iniciais da doença, o que pode ser comprometido por barreiras como a hematoencefálica e as disfunções associadas ao envelhecimento neuronal (PASSERI *et al.*, 2022).

Uma hipótese em discussão é que, embora os tratamentos tradicionais — como inibidores de colinesterase e antagonistas de glutamato — promovam apenas melhorias sintomáticas moderadas, novas abordagens terapêuticas dirigidas à remoção de placas de  $\beta$ -amiloide, como anticorpos monoclonais específicos, podem alterar a história natural da doença, retardando ou modulando o curso clínico em pacientes com DAIP, especialmente se administradas em fases iniciais de comprometimento cognitivo. Estudos emergentes têm demonstrado que imunoterapias direcionadas ao acúmulo de amiloide podem reduzir cargas patológicas, embora a extensão do benefício clínico ainda seja objeto de investigação contínua (PASSERI *et al.*, 2022 e KHAN *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a busca por terapias modificadoras da doença tem progredido com foco, principalmente, nas proteínas A $\beta$  e tau. Além disso, a imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais e o uso de inibidores da BACE1 têm diminuído placas amiloides, porém sem resultado clínico relevante. Diante disso, a detecção precoce através de biomarcadores e a intervenção em fases pré-clínicas, mantêm-se sendo a medida indispensável para mudar o desenvolvimento da DA, por acabar desempenhando um papel preventivo e, por consequência, neuroprotetor (PASSERI *et al.*, 2022 e WELLER e BUDSON, 2023).

Diante desse cenário, há o aumento no interesse por terapias combinadas, as quais se relacionam com diversos mecanismos fisiopatológicos de forma simultânea, o que está atrelado à complexidade multifatorial da DAIP. Nesse viés, tais abordagens já tem sucesso de efetividade em outros quadros de doenças como câncer e HIV, tendo como principal forma de investigação de efetividade ensaios clínicos que testam combinações de drogas sintomáticas com modificadores da doença, como anticorpos monoclonais (inibidores da BACE1, anti-inflamatórios e agentes anti-tau). Além disso, a complementação de terapias com masitinibe e brexpiprazol têm revelado resultados positivos nos sintomas neuropsiquiátricos, indicando que

tais práticas podem ser efetivas na atenuação da DA (CUMMINGS *et al.*, 2019).

Por fim, terapias emergentes como a terapia gênica e a teranóstica demonstraram ser eficazes. A introdução de genes como NGF ou PGC1-alfa, também revelou resultados positivos em modelos experimentais, embora ainda careçam de eficácia clínica comprovada. De igual forma, práticas de teranóstica integrando o diagnóstico e tratamento, como a utilização de nanopartículas e biossensores para rastrear precocidade e redução da agregação amiloide, oferecem uma percepção nova para o manejo da DA. Assim, tais práticas reforçam a relevância de intervenções precoces, multifocais e tecnologicamente avançadas para transformar o cuidado e o prognóstico da doença (KHAN *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP ou EOAD — Early-Onset Alzheimer's Disease), é definida pelo surgimento das manifestações clínicas antes dos 65 anos e representa um subtipo significativo e clinicamente desafiador dentro do espectro das demências. Embora corresponda a uma pequena proporção dos casos totais de Alzheimer (5–10%), sua etiologia, curso e implicações são distintos e mais heterogêneos em comparação com a forma de início tardio (DAIT ou LOAD — Late-Onset Alzheimer's Disease).

Evidências convergem para o papel proeminente de fatores genéticos hereditários, especialmente mutações nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, que fomentam o acúmulo desproporcional de peptídeos  $\beta$ -amiloide e a hiperfosforilação da tau, culminando no desenvolvimento das características neuropatológicas clássicas da doença. Além disso, variantes no alelo *APOE*  $\epsilon_4$  continuam a ser reconhecidas como um dos principais fatores de risco genéticos, influenciando tanto a probabilidade de desenvolvimento quanto a idade de aparecimento dos sintomas, ainda que não sejam determinantes absolutos em todos os casos.

Paralelamente, há um conjunto de fatores não genéticos e modificáveis que parecem predispor ao início precoce da doença ou agravar seu curso clínico. Estes incluem comorbidades metabólicas e cardiovasculares (como hipertensão, diabetes e obesidade), histórico de traumatismo craniano, estilo de vida sedentário, tabagismo e baixo suporte socioeconômico – fatores esses que interagem sistemicamente com a biologia cerebral, promovendo processos de estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunção vascular cerebral que facilitam a neurodegeneração. Além disso, evidências epidemiológicas sugerem que exposições ambientais e condições de vida ao longo da vida (incluindo aspectos educacionais e cognitivamente

estimulantes na infância e na vida adulta) influenciam a reserva cognitiva e podem adiar ou antecipar o início clínico da doença.

O diagnóstico da DAIP permanece um desafio clínico, exigindo uma abordagem multimodal que combine avaliação neuropsicológica detalhada com exames de neuroimagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada que evidenciem atrofia hipocampal ou cortical) e, quando disponível, biomarcadores no líquido ou técnicas de imagem molecular que detectem deposição de placas amiloides e emaranhados de tau. A heterogeneidade das apresentações clínicas e a sobreposição com outras causas de demência precoce aumentam a necessidade de uma diferenciação diagnóstica cuidadosa, evitando erros e atrasos que impactam negativamente o prognóstico e o planejamento terapêutico.

No âmbito terapêutico e de manejo clínico, ainda que não exista uma terapia curativa, estratégias farmacológicas (inibidores de colinesterase e antagonistas NMDA) podem retardar a progressão dos sintomas cognitivos e comportamentais, e são amplamente recomendadas como parte de um plano integrado de cuidado. Intervenções não farmacológicas, incluindo reabilitação cognitiva, terapias ocupacionais, estímulo social e suporte psicossocial, complementam a abordagem, melhorando funcionalidade e qualidade de vida tanto do paciente quanto de seus cuidadores. A gestão proativa de fatores cardiovasculares e metabólicos, além de estímulos cognitivos e atividades físicas regulares, constitui uma estratégia preventiva e de manejo essencial, considerando a influência desses fatores no risco e progressão da doença.

14

Dada a complexidade etiopatogênica e clínica da DAIP, dois pilares tornam-se centrais para o avanço científico e a prática clínica: (1) a necessidade de pesquisas que desvendem mecanismos moleculares ainda obscuros em grande parte dos casos não associados a mutações Mendelianas e (2) o desenvolvimento de estratégias diagnósticas precoces mais sensíveis e acessíveis, que permitam identificar indivíduos em fases pré-sintomáticas e implementar intervenções preventivas eficazes.

Em suma, o Alzheimer precoce constitui um quadro neurológico de alta complexidade e a construção integrada desses conhecimentos demonstra que a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, da interação entre fatores predisponentes e das estratégias diagnósticas e de manejo é indispensável para o avanço da ciência e da prática clínica na DAIP, orientando a prevenção, a detecção precoce e o cuidado centrado no paciente e sua rede de apoio. Sendo assim, a DAIP representa um importante campo de pesquisa e intervenção clínica, exigindo esforços continuados de pesquisa, educação em saúde e políticas públicas que promovam diagnósticos

mais precoces e adequados recursos assistenciais, com o intuito de otimizar desfechos clínicos e reduzir o impacto global dessa condição neurodegenerativa.

## REFERÊNCIAS

BOUGEA A, *et al.* **From Better Diagnostics to Earlier Treatment: The Rapidly Evolving Alzheimer's Disease Landscape.** *Medicina*, v. 61, n. 8, p. 1462, 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1648-9144/61/8/1462>>. Acesso em: 6 mar. 2026.

BUSHNELL J, *et al.* **Influence of amyloid and diagnostic syndrome on non-traditional memory scores in early-onset Alzheimer's disease.** Hoboken: Wiley Periodicals LLC, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.13434>. Acesso em: 5 maio 2025.

R, *et al.* **Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 6, p. 733-748, 2016. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2016.01.012>. Acesso em: 29 abr. 2025.

CARAMELLI P, *et al.* **Doença de Alzheimer: diagnóstico, tratamento e qualidade de vida.** Amsterdam: Elsevier, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.04.003>. Acesso em: 5 maio 2025.

CUMMINGS JL, *et al.* **Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689575/>. Acesso em: 5 maio 2025.

DAGE, JL. *et al.* **Cerebrospinal fluid biomarkers in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study.** Hoboken: Wiley Periodicals LLC, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.13891>. Acesso em: 5 maio 2025.

DUBOIS B, *et al.* **Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants.** *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 15, n. 1, p. 175, 2023. Disponível em: <<https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01314-6>>. Acesso em: 6 mar. 2026.

EÇA, VPSC; MARQUES MS. **O impacto da genética e fatores epigenéticos no desenvolvimento do Alzheimer.** *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 4, p. 1163-1180, 2025. Disponível em: <<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5686>>. Acesso em: 6 mar. 2026.

FERRARI C; SORBI S. **The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle.** *Physiological Reviews*, v. 101, n. 3, p. 1047-1081, 2021. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00015.2020>. Acesso em: 22 abr. 2025.

FILIPPI M *et al.* **Brain network connectivity differs in early-onset neurodegenerative dementia.** *Neurology*, v. 89, n. 17, p. 1764-1772, 2017. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000004577>. Acesso em: 5 maio 2025.

GRAFF-RADFORD J *et al.* **New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers.** *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 3, p. 222–234, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220304403>. Acesso em: 5 maio 2025.

GRIFFIN P *et al.* **Developments in understanding early onset Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. S9, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13353>. Acesso em: 22 abr. 2025.

HOOGMARTENS J, *et al.* **Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants.** *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, v. 13, n. 1, p. e12155, 2021. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dad2.12155>. Acesso em: 1 maio 2025.

JACK, CR *et al.* **Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 20, n. 8, p. 5143–5169, 2024. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13859>. Acesso em: 22 abr. 2025.

KHAN S, *et al.* Suresh. **Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease.** Sharjah: Bentham Science Publishers, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7709159/>. Acesso em: 5 maio 2025.

LANOISELÉE HM, *et al.* **APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases.** *PLOS Medicine*, v. 14, n. 3, p. e1002270, 2017. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002270>. Acesso em: 29 abr. 2025.

MAKIN S. **The amyloid hypothesis on trial.** *Nature*, v. 559, n. 7715, p. S4–S7, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-05719-4>. Acesso em: 1 maio 2025.

MENDEZ MF. **Early-Onset Alzheimer Disease.** *Neurologic Clinics*, v. 35, n. 2, p. 263–281, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861917300051>. Acesso em: 22 abr. 2025.

NUDELMANN KNH, *et al.* **Pathogenic variants in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study cohort.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. S9, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13482>. Acesso em: 29 abr. 2025

PASSERI E, *et al.* **Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations.** *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697769/>. Acesso em: 5 maio 2025.

POLSINELLI AJ, *et al.* **Neuropsychiatric symptom burden in early-onset and late-onset Alzheimer's disease as a function of age.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 20, n. 8, p. 5481–5491, 2024. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.14042>. Acesso em: 5 maio 2025.

RAY NR, *et al.* **The Early-Onset Alzheimer's Disease Whole-Genome Sequencing Project: Study design and methodology.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. 9, p. 4187–4195, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13370>. Acesso em: 1 maio 2025.

RIBEIRO, *et al.* **Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas.** *Rev. neuro-psiquiatr. (Impr.)*, p. 113-127, 2021. Disponível em: <[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-85972021000200113](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972021000200113)>. Acesso em: 18 abr. 2026.

SILVA MVF, *et al.* **Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures.** *Journal of Biomedical Science*, v. 26, n. 1, p. 33, 2019. Disponível em: <<https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0524-y>>. Acesso em: 6 mar. 2026.

SIRKIS DW. *et al.* **Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease.** *Molecular Psychiatry*, v. 27, n. 6, p. 2674-2688, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35393555/>. Acesso em: 5 maio 2025.

TELLECHEA P, *et al.* **Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad?** *Neurología*, v. 33, n. 4, p. 244-253, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315002108>. Acesso em: 30 abr. 2025.

TORT-MERINO A, *et al.* **Early-onset Alzheimer's disease shows a distinct neuropsychological profile and more aggressive trajectories of cognitive decline than late-onset.** *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 9, n. 12, p. 1962-1973, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51689>. Acesso em: 1 maio 2025.

TOSCAN L; MATTOS ACS. **Epidemiological profile of early-onset Alzheimer's mortality in Brazil from 2010 to 2019.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. S8, p. e066071, 2023. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.066071>. Acesso em: 22 abr. 2025.

WELLER J; BUDSON A. **Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment.** *Frontiers in Research*, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/>. Acesso em: 5 maio 2025.

ZHANG X, *et al.* **The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention.** *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, v. 8, n. 3, p. 313-321, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580724005235>. Acesso em: 29 abr. 2025.