



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA

MATHEUS MORAIS IMIDIO

FISIOPATOLOGIA E FATORES PREDISPOONENTES DA
DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

GOIÂNIA

2026

MATHEUS MORAIS IMIDIO

**FISIOPATOLOGIA E FATORES PREDISPOONENTES DA
DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE**

Trabalho de Conclusão de Curso da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências
Médicas e da Vida, para composição da nota final de
N2 e obtenção do Título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva
Mota

GOIÂNIA

2026

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é considerada a principal causa de demência no mundo e representa um importante problema de saúde pública. Caracteriza-se por um processo neurodegenerativo crônico e irreversível, marcado pela perda gradual da memória, alterações cognitivas e mudanças comportamentais que comprometem a autonomia e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Entre suas formas clínicas, destaca-se a Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP), que acomete pessoas com até 65 anos de idade e apresenta evolução mais agressiva, impactando diretamente a vida social, profissional e familiar dos pacientes. Diante destes fatos, este estudo tem como proposta aprofundar sobre a fisiopatologia e os fatores predisponentes da DAIP com o objetivo de esclarecer e alertar à população sobre os seus possíveis sintomas e efeitos, identificação de marcadores biológicos e diagnósticos envolvidos, através de uma revisão bibliográfica, narrativa e exploratória em bancos de dados eletrônicos. A fisiopatologia da DAIP envolve mecanismos complexos relacionados ao acúmulo de placas beta-amiloides e à hiperfosforilação da proteína Tau, eventos que levam a inflamação, disfunção sináptica e morte neuronal. Alterações neuroquímicas envolvendo os sistemas colinérgico e glutamatérgico contribuem para o agravamento do declínio cognitivo. Estudos recentes mostram que fatores genéticos exercem forte influência no desenvolvimento da doença, especialmente mutações nos genes APP, PSEN1, PSEN2 e APOE. Além da influência genética, fatores epigenéticos, ambientais e emocionais também possuem participação na evolução da doença. Condições como depressão, ansiedade, estresse oxidativo, sedentarismo, distúrbios do sono e baixa interação social podem potencializar os danos cerebrais e acelerar o aparecimento dos sintomas. Nesse contexto, o diagnóstico precoce é fundamental e pode ser realizado por avaliação clínica, testes neuropsicológicos, exames laboratoriais, neuroimagem e análises genéticas, possibilitando intervenções terapêuticas mais eficazes. Embora ainda não exista cura para a DA, os tratamentos disponíveis buscam retardar sua progressão e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes. O manejo terapêutico envolve tanto medicamentos quanto estratégias complementares, como estimulação cognitiva, atividade física, terapia ocupacional e suporte familiar, demonstrando a importância de uma abordagem multidisciplinar e humanizada.

PALAVRAS-CHAVE: Emaranhado. Doença de Alzheimer de início precoce. Fatores predisponentes. Proteína tau.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is considered the leading cause of dementia worldwide and represents a major public health issue. It is characterized by a chronic and irreversible neurodegenerative process marked by gradual memory loss, cognitive impairment, and behavioral changes that compromise the autonomy and quality of life of affected patients. Among its clinical forms, Early-Onset Alzheimer's Disease (EOAD) stands out, affecting individuals up to 65 years of age and presenting a more aggressive progression, directly impacting the social, professional, and family lives of patients. Given these factors, this study aims to further investigate the pathophysiology and predisposing factors of EOAD in order to inform and raise awareness among the population about its possible symptoms and effects, as well as the identification of biological markers and diagnostic methods involved, through a narrative and exploratory literature review conducted using electronic databases. The pathophysiology of Early-Onset Alzheimer's Disease (EOAD) involves complex mechanisms related to the accumulation of beta-amyloid plaques and the hyperphosphorylation of the Tau protein, events that lead to inflammation, synaptic dysfunction, and neuronal death. Neurochemical alterations involving the cholinergic and glutamatergic systems contribute to the worsening of cognitive decline. Recent studies show that genetic factors exert a strong influence on the development of the disease, especially mutations in the APP, PSEN1, PSEN2, and APOE genes. In addition to genetic influence, epigenetic, environmental, and emotional factors also play a role in the progression of the disease. Conditions such as depression, anxiety, oxidative stress, physical inactivity, sleep disorders, and low social interaction may intensify brain damage and accelerate the onset of symptoms. In this context, early diagnosis is essential and can be achieved through clinical evaluation, neuropsychological tests, laboratory examinations, neuroimaging, and genetic analyses, enabling more effective therapeutic interventions. Although there is still no cure for Alzheimer's Disease (AD), the available treatments aim to slow its progression and provide a better quality of life for patients. Therapeutic management involves both medications and complementary strategies, such as cognitive stimulation, physical activity, occupational therapy, and family support, demonstrating the importance of a multidisciplinary and humanized approach.

KEYWORDS: Entanglement. Early Alzheimer's Disease. Predisposing factors. Tau protein.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	5
2	METODOLOGIA.....	6
3	DESENVOLVIMENTO.....	6
3.1	FISIOPATOLOGIA.....	7
3.2	FATORES PREDISPOONENTES.....	10
4	DIAGNÓSTICO.....	15
5	CONCLUSÃO.....	17
6	REFERÊNCIAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é o distúrbio neurodegenerativo mais comum no Brasil, tendo como prevalência 8,5% da população com demência, o que corresponde a aproximadamente 2,5 milhões de afetados (Ministério da Saúde, 2024). Caracterizado pelo declínio progressivo da memória combinado com sintomas neuropsiquiátricos, apresenta como marcas patológicas o acúmulo de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares de proteína Tau fosforilada, o que resulta em morte neuronal (Souza *et al.*, 2021).

Apesar da possível heterogeneidade etiológica envolvida, sabe-se que o estilo de vida, a depressão, o estresse oxidativo elevado e as baixas interações sociais, influenciam no desenvolvimento da DA, levando à perda maciça de sinapses e atrofia cerebral, lesando física e emocionalmente o paciente e a família (Souza *et al.*, 2021).

A DA tem como parâmetro de classificação a idade de início do surgimento dos sintomas. Dessa forma se divide em: de início precoce ou Alzheimer familiar (DAIP) - acomete pessoas com idade igual ou inferior a 65 anos; de início tardio (DAIT) - iniciando a partir dos 65 anos de idade (Ribeiro *et al.*, 2021). Em ambos casos, o sintoma inicial mais proeminente é a perda da memória de curto prazo e, à medida que a doença progride, surgem alterações de personalidade, apatia e problemas de linguagem (Nunes *et al.*, 2023).

Desde o primeiro critério de diagnóstico da DA, proposto pelo neuropatologista e psiquiatra alemão Alöis Alzheimer em 1906, uma série de pesquisas foram desenvolvidas mediante as suas sintomatologias e interações com outras doenças, interferências ambientais, bioquímicas, genéticas e epigenéticas (Lima, 2023). Este fato, levou à realização de diagnósticos e tratamentos com intervenção precoce, auxiliando na descoberta da associação da DAIP com padrões mendelianos de herança autossômica dominante (HAD) e situações cromossômicas diferenciadas, o que demandou aprofundamento na análise em escala genealógica (Nunes *et al.*, 2023), no retardamento da doença e na possibilidade de minimização dos efeitos que a demência da DA proporciona ao paciente (Ferreira & Catelan-Mainardes, 2023; Charchat-fichman *et al.*, 2025).

Diante do quadro exposto e considerando que a DAIP se manifesta na fase de plena atividade laborativa dos indivíduos, prejudicando o fluxo e a integridade familiar, o presente trabalho, tem como objetivo aprofundar sobre a fisiopatologia e os fatores predisponentes da DAIP com o propósito de esclarecer e alertar à população sobre os seus possíveis sintomas e efeitos, identificação de marcadores biológicos e diagnósticos envolvidos.

2 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica narrativa envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações eletrônicas das bases das plataformas BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), PubMed e Scielo. As palavras-chave utilizadas em português foram: Emaranhado, Doença de Alzheimer de início precoce, Fatores predisponentes e Proteína tau; e no inglês: Entanglement, Early Alzheimer's Disease, Predisposing factors and Tau protein.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto nesta pesquisa científica, tendo como critérios, os estudos publicados entre o período de 2014 e 2026.

Foram excluídos resumos não disponíveis, artigos duplicados, teses, dissertações e notas prévias, relatos de casos isolados, bem como publicações que não tratassem diretamente do tema central proposto ou que apresentassem conteúdo teórico sem embasamento científico robusto e compatível com o objetivo deste trabalho.

3 DESENVOLVIMENTO

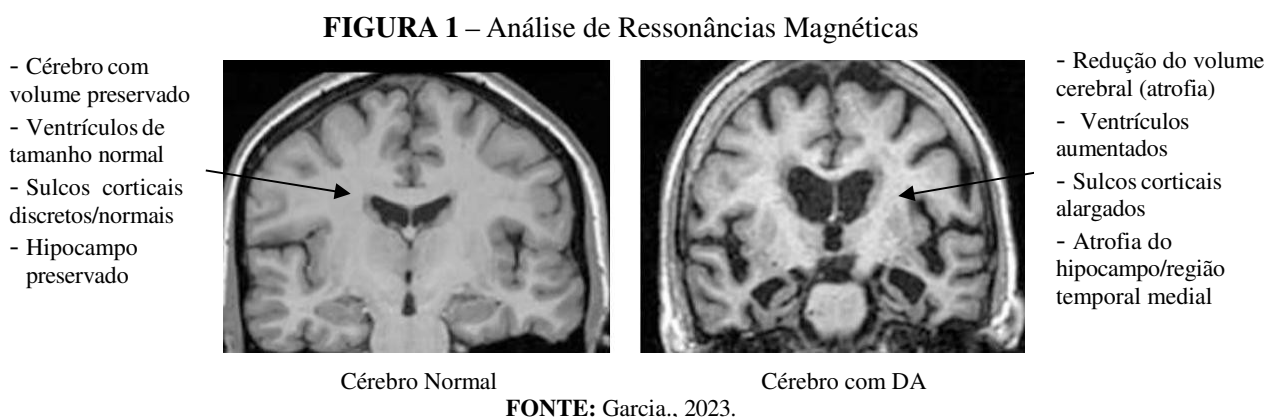
Demência corresponde a um grupo de sintomas crônicos e progressivos que causam a deterioração das funções cognitivas — como memória, raciocínio, linguagem e comportamento. Não é uma doença única, mas uma síndrome causada por doenças vasculares ou degenerativas, afetando a funcionalidade e a autonomia no cotidiano. Segundo as Nações Unidas no Relatório Nacional sobre a Demência (Ministério da Saúde, 2024), a demência se manifesta principalmente no envelhecimento (processo inevitável e irreversível caracterizado pelo declínio funcional progressivo dos organismos em nível molecular, celular e fisiológico), o qual tende a se duplicar nos próximos tempos, aumentando a prevalência de DA pelo mundo; prevista para mais de 115 milhões de casos até 2050 (Nunes *et al.*, 2023). No que tange ao não-envelhecimento, a demência pode aparecer em situações como hipertensão, diabetes, tabagismo, sedentarismo, depressão, baixa socialização, estresse fisiológico – condizentes com o estilo de vida, e doenças neurodegenerativas diversas, onde neste contexto se inclui a DAIP, cuja proporção epidemiológica refere-se à predominância maior no sexo feminino.

3.1 FISIOPATOLOGIA

A DAIP apresenta um curso clínico inicial atípico, com um aspecto clínico muito mais agressivo. Afeta mais áreas de função executiva, visual-espacial e de habilidades motoras e menor comprometimento da memória. Entretanto mostra uma maior densidade de placas amilóides e um padrão de distribuição mais difuso do que na DAIT (Tintureira *et al.*, 2024).

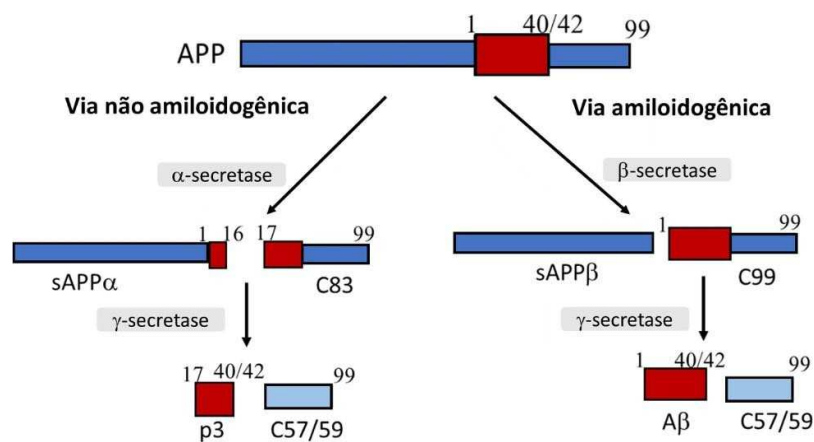
De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a identificação da DA é iniciada com a verificação de transtornos neurocognitivos maiores (TNC). A base da doença envolve processos significativos, tais como: Degeneração neuronal progressiva, deposição de beta-amiloide (placas senis), proteína Tau hiperfosforilada e emaranhados neurofibrilares e alterações neuroquímicas (Ministério da Saúde, 2024).

- Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos, resultando em perda da memória precoce, déficits cognitivos progressivos e alterações comportamentais (Martelli & Martelli, 2014; Garcia, 2023) – **FIGURA 1**.



- A patogênese amiloide começa com a clivagem alterada da proteína precursora amiloide (APP), essa proteína desempenha um papel crucial na regulação sináptica no sistema nervoso central (SNC), com sua deficiência leva à desregulação na homeostase do cálcio. Essa proteína é clivada por enzimas secretases e mutações nas β e γ -secretases podendo levar a superprodução do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$). Normalmente, a APP é clivada sequencialmente pelas enzimas α e γ -secretase, levando a um peptídeo solúvel que não tem tendência a agregar (p3), esse caminho é denominado via não amiloidogênica. Quando a clivagem da APP acontece pela β e γ -secretase é que se produz o peptídeo $A\beta$ - via amiloidogênica (Garcia, 2023), conforme registro na **FIGURA 2**.

FIGURA 2 – Representação do processamento proteolítico da APP pelas enzimas secretases α - β - e γ -.



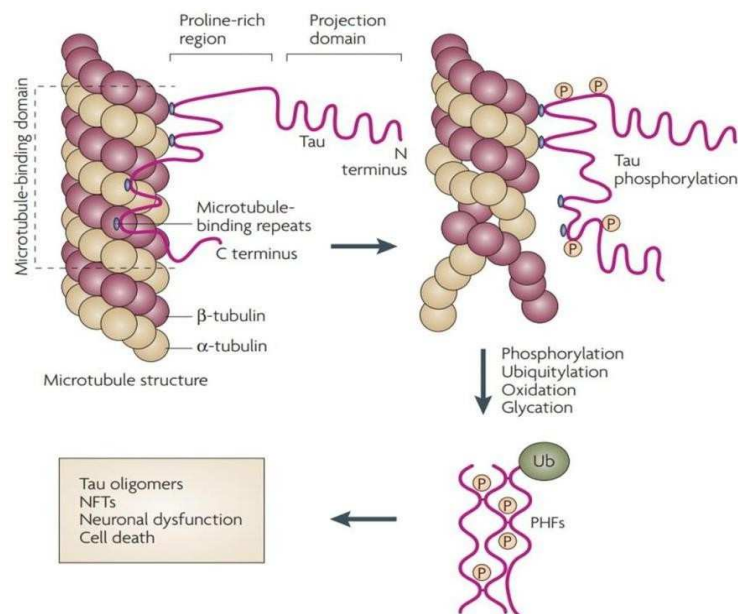
FONTE: Garcia, 2023.

Desta forma, o A β gerado no organismo pode ter um comprimento variável, mas é mais comumente encontrado no organismo com 40 ou 42 aminoácidos em sua estrutura. Esse peptídeo passa por um processo de agregação espontâneo a partir da sua forma monômero, passando então por intermediários, os oligômeros e as protofibrilas, até a formação de espécies fibrilares que se arranjam em folhas beta pregueadas que vêm a formar as placas amiloides, também chamadas de placas senis, no cérebro. Os monômeros do fragmento 1-42 do peptídeo beta-amiloide (A β 1-42), são as espécies mais propensas à agregação (Garcia, 2023). Esta polimerização leva à ativação de quinases, o que leva à hiperfosforilação da proteína τ associada aos microtúbulos e à sua polimerização em emaranhados neurofibrilares (NFTs) insolúveis. A agregação de placas e emaranhados é seguida pelo recrutamento de micróglia ao redor das placas. Isto promove a ativação microglial e a resposta inflamatória local e contribui para a neurotoxicidade, além de disfunção sináptica. (Tintureira *et al.*, 2024).

- A Tau é uma proteína associada a microtúbulos (MAP) abundante em axônios. Sua estrutura é dividida em 4 domínios funcionais: uma porção N-terminal (1-165); uma região rica em prolina (PRR) (166-242); uma região de ligação a microtúbulos (MTBR) (243-367); e uma região C terminal (368-441). As seis isoformas descritas de tau (ON3R, 1N3R, 2N3R, ON4R, 1N4R e 2N4R) são geradas por splicing alternativo do gene MAPT, em que ocorre a inserção dos éxons 2 e 3 na porção N terminal e do éxon 10 na MTBR. Tal qual outras MAPs, sua atividade é regulada principalmente por modificações pós traducionais (PTMs) - como fosforilação, glicosilação e acetilação - a fim de garantir o equilíbrio do sistema de estabilização e desestabilização dos microtúbulos (Cancellero, 2025).

Em sua conformação nativa, o domínio MTBR da proteína tau interage com polímeros cilíndricos de α e β -Tubulina promovendo a polimerização e estabilização dos microtúbulos axonais (Figura 3). A MTBR consiste em 18 resíduos de aminoácidos dispostos em 3 ou 4 repetições em tandem imperfeitas, separadas por ligantes flexíveis de 13 resíduos variáveis. Na DA, a fosforilação anormal de resíduos de serina e treonina em regiões próximas ao domínio MTBR por quinases, como a GSK3 β , CDK5 e ERK2, reduzem a afinidade e levam a quebra da ligação de tau com os microtúbulos, resultando na desestabilização dessas estruturas. O acúmulo de tau hiperfosforilada no meio intracelular leva a sua autoassociação em filamentos helicoidais pareados (PHFs) e posterior agregação em oligômeros e NFTs (Cancelliero, 2025) - **FIGURA 3**.

FIGURA 3 - Hiperfosforilação de Tau e neurodegeneração.



FONTE: Esquema adaptado de Mazanetz (Cancelliero, 2025).

A proteína Tau se associa a microtúbulos por meio de ligação à tubulina, estabilizando sua arquitetura. A fosforilação de resíduos de serina e treonina adjacentes à MTBR levam a redução da afinidade e a perturbação da interação entre Tau e os microtúbulos, resultando na desestabilização dessas estruturas. O acúmulo de Tau hiperfosforilada leva a sua associação em PHFs e posterior agregação em NFTs, levando a prejuízo no transporte axonal e morte neuronal (Cancelliero, 2025).

- Como alterações neuroquímicas, há registros do sistema colinérgico que desempenha um papel crucial no processo cognitivo. Os neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert apresentam especificamente depósitos de placas amiloides e NFTs, o que

pode corroborar para degeneração dessas estruturas, devido à presença de eventos pró-inflamatórios. O déficit de acetilcolina provoca alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), resultando em transporte inadequado de metabólitos e dificultando a retirada das placas amiloides, o que agrava a DA. Salienta-se que a anomalia no receptor de n-acetilcolina permeável ao Ca^{2+} (nAChR) pode resultar no comprometimento da integridade sináptica. Concomitantemente na DA, há uma redução na expressão da colina acetiltransferase e uma elevação na expressão da acetilcolinesterase (AChE), corroborando para a redução da acetilcolina e declínio cognitivo (Costa *et al.*, 2024).

Outro evento consiste na ação do glutamato, que é um neurotransmissor fundamental para a regulação da plasticidade sináptica, por meio da atuação nos receptores do N-Metil-D-aspartato (NMDA) e do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA). A desregulação no metabolismo do glutamato/glutamina induz à despolarização neuronal contínua, ocasionando excitotoxicidade, posteriormente resultando em lesões sinápticas. Adicionalmente, $\text{A}\beta$ promove sensibilidade nos receptores NMDA, desregulando a atividade glutamatérgica e desencadeando excitotoxicidade (Costa *et al.*, 2024).

3.2 FATORES PREDISPOONENTES

A DAIP apresenta alguns fatores predisponentes que se destacam, a saber:

1. Fatores Genéticos

A DAIP tem uma hereditariedade que varia de 92 a 100%, onde 35 a 60% dos pacientes têm pelo menos um familiar de primeiro grau afetado. A DAIP representa um total de 10% entre todos os pacientes portadores da DA, no mundo. No entanto, apenas 5% destes apresentam alguma mutação associada a esta doença, indicando que muitos dos casos genéticos permanecem inexplicados (De Souza *et al.*, 2024).

A maioria das suas variantes genéticas têm transmissão autossômica dominante. As mutações monogênicas com este padrão prejudicam a codificação e a função correta de diferentes proteínas, entre elas a Proteína Precursora Amilóide (APP), os genes da Presenilina (PSEN1 e PSEN2), a Proteína Tau, além de polimorfismos do alelo E4 da Apolipoproteína E (APOE) (De Souza *et al.*, 2024; Alvarez *et al.*, 2025).

- **APP** - *locus* 21q21.3 - 20 éxons – 290579 bp (HGNC:620), sendo que as mutações relacionadas ao Alzheimer ocorrem nos éxons 16 e 17. A proteína APP (770 aminoácidos) é encontrada naturalmente na membrana das células nervosas como um receptor de superfície, sendo responsável pelo crescimento neuronal, axonogênese, adesão neuronal, estando envolvida também com a mobilidade celular e a regulação transcricional. A APP é

essencial para processos fisiológicos como migração, diferenciação, plasticidade, sinaptogênese neuronal, e regula a netrina-1 mediada por crescimento de axônios comissurais (De Souza *et al.*, 2024).

As chamadas mutações de sentido trocado (“missense mutations”) são as mais comuns na região codificante do gene APP. Tais mutações alteram o aminoácido a ser codificado e causam uma modificação no sítio de clivagem das secretases, liberando o peptídeo A β . Uma das mais comentadas e caracterizadas é a mutação V717I (p.Val717Ile) que ocorre no éxon 17 da APP, denominada “London Mutation”, onde acontece a substituição da Valina (V) pela Isoleucina (I), a primeira relacionada com a DAIP e que causa um aumento na produção de A β , além de alterar a expressão da Tau, elevando os níveis de Tau total e de Tau fosforilada (De Souza *et al.*, 2024; Alvarez *et al.*, 2025).

Próximo ao sítio de clivagem β -secretase da APP, no éxon 16, ocorre a mutação missense dupla sueca KM670/671NL, p.[Lys670Asn; Met671Leu]. A consequência dessa mutação é o aumento da concentração total do peptídeo A β e, portanto, de A β 40 e A β 42, pois torna mais eficiente a clivagem da β -secretase. Nos portadores dessa mutação a média de idade de início dos sintomas e de morte é, respectivamente, 53,8 e 62,3 anos (29). Esse processo propicia a formação de placas amiloides nos neurônios (De Souza *et al.*, 2024; Alvarez *et al.*, 2025).

A maioria das mutações no gene APP leva a alterações que geram a DAIP. No entanto, há uma mutação missense no códon 673 do éxon 16 desse gene responsável por realizar um efeito protetor contra o Alzheimer. A mutação A673T (p.Ala673Thr), inicialmente relacionada a população islandesa, caracterizada pela troca de Alanina (Ala) por Treonina (Thr), GCA para ACA, é adjacente ao sítio de clivagem da β -secretase e resulta em uma redução de 40% na formação de placas amiloides in vitro. A propriedade antiamiloidogênica é identificada no estado de heterozigose. A identificação desta mutação é importante, pois abre novos caminhos para a investigação de medicamentos que evitem o acúmulo excessivo de agregados amiloides intracelulares (Galvão Júnior, 2022; Alvarez *et al.*, 2025).

Por a APP se encontrar no cromossomo 21, o indivíduo com Síndrome de Down (SD) ou Trisomia do 21, principalmente na forma completa, sofre influência de maneira direta no desenvolvimento precoce da DA. Estima-se que em média 88% das pessoas com SD desenvolverão demência aos 65 anos de idade, e aos 40 anos de idade, praticamente todos os adultos com SD apresentarão uma neuropatologia compatível como a da DAIP. Além da idade, a DA, oriunda da não disjunção dos cromossomos na meiose materna

(alteração cromossômica presente em 93 a 95% dos indivíduos com SD) na maioria dos casos, também é considerada um fator que aumenta a chance de desenvolver a DA. Isso se deve ao fato de os marcadores dessa patologia começarem a surgir duas ou três décadas mais cedo em comparação aos indivíduos que não possuem essa mutação. Essa influência ocorre em virtude da adição de cópias extras de genes localizados no cromossomo 21, como APP, EST 2, DYRK 1A, RCAN 1, SOD 1, SYNJ 1, CSTB, S100B, o codificador da interleucina-1, USP 16 e do alelo da apoE ϵ 4, que mesmo não localizado no cromossomo 21, junto com a sua trissomia, também é um importante marcador do desenvolvimento da DA e da mortalidade elevada dos indivíduos com SD com essa patologia (Da Silva *et al.*, 2022).

- **Presenilina 1**, também denominada PS1, S182 ou AD3 - é uma proteína transmembrana composta por 467 aminoácidos e codificada pelo gene PSEN1, *locus* 14q24.2 – 13 éxons – 87275 bp (HGNC:9508), contém 9 domínios transmembranares, e são nos domínios 2 e 4 que ocorrem as mutações relacionadas ao DAIP (70 a 80% das mutações autossômicas dominantes), e das 215 mutações descritas em famílias no mundo - 70% ocorrem nos éxons 5, 6, 7, e 8. Existem mais de 20.531 polimorfismos descritos para este gene, incluindo mutações na região promotora dbSNP (Lanoiselée *et al.*, 2017).

O PSEN1 está expresso em várias regiões do cérebro, músculo esquelético, coração, pâncreas, rins e placenta. A Presenilina 1 desempenha papel importante na promoção e manutenção da memória e sobrevivência dos neurônios, sendo uma das quatro proteínas do núcleo do complexo γ -secretase, que tem papel na geração de A β e na plasticidade sináptica. A sua perda funcional causa diminuição da memória e disfunção neuronal (Lanoiselée *et al.*, 2017).

A identificação das mutações em PSEN1 como responsável pelo surgimento da DAIP ocorreu em 1992. A mutação missense E318G (p.Glu318Gly) no éxon 9, caracterizada pela mudança do Ácido Glutâmico para Glicina, foi encontrada e associada com um aumento de 10 vezes no risco de desenvolvimento; já a mutação L166P consistiu como um sítio bastante vulnerável e agressivo (p.Leu166Pro). Tal mutação, caracterizada pela troca de Leucina pela Prolina no códon 166, causa os primeiros sintomas antes dos 30 anos, sendo responsável por aumentar significativamente a produção do peptídeo A β . Estudos relatam que pacientes portadores desta mutação tem início dos sintomas ainda na adolescência. Além de níveis muito altos de A β , essa mutação também altera o domínio intracelular e da via de sinalização NOTCH (Lanoiselée *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2021).

- **Presenilina 2**, conhecida como PSEN2, STM2 ou AD4, é uma proteína transmembrana

composta por 448 aminoácidos e codificada pelo gene PSEN2 – *locus* 1q42.13 - 18 éxons – 33053 bp (HGNC: 9509). A Presenilina 2 é bem menos polimórfica que a 1, apresentando 39 mutações diferentes, sendo muitas não patogênicas e 6.777 SNPs, onde 490 em regiões codificantes. O PSEN2 tem de 67 a 80% de homologia com PSEN1, e faz parte do complexo γ -secretase desempenhando atividade catalítica no mesmo. A localização mais restrita do gene PSEN2, contribui para acumulação intracelular de β -amilóide e para uma associação ao desenvolvimento da DAIP (Ribeiro *et al.*, 2021).

A Presenilina 2 está associada com neuroinflamação e neurodegeneração por aumentar a produção de citocinas induzidas pelo peptídeo β -amilóide em células da micróglia. A mutação p.Asn141Ile (Volga German), onde ocorre troca de Asparagina por Isoleucina no códon 141 da Presenilina 2, não modifica de forma significativa o metabolismo da PSEN2, mas é capaz de alterar o metabolismo da APP, estimulando-a a produzir mais peptídeos β -amilóide que se agregam e formam placas senis de maneira precoce no tecido cerebral, por isso sua associação com a DAIP (Ribeiro *et al.*, 2021).

Associação APP, PSEN, PSEN2

Em comparação às mutações que ocorrem na APP, aquelas que ocorrem na PSEN1 causam DAIP com sintomas iniciais de 8,4 anos mais cedo dentro de um intervalo que varia entre 42,9 e 51,3 anos, e 14,2 anos mais cedo do que em pacientes portadores de mutações na PSEN2, com média de 57,1 anos de idade. As famílias afetadas pela DAIP com mutações no gene da PSEN1 têm uma média de idade de início dos sintomas bem mais jovem, de 45 anos, em um intervalo de 29 a 62 anos, do que as famílias com mutações no gene PSEN2, apresentando uma média de início dos sintomas de 52 anos, em um intervalo de 40 a 88 anos (Lanoiselée *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2021; Reis *et al.*, 2022).

Dentro da DAIP, as prevalências das mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2, podem ser descritas aproximadamente na seguinte forma: APP - 0,8%, PSEN1 - 1,1% 13% PSEN2 – 13%. As mutações nesses três genes resultam na típica amnésia da DA, acompanhada ou não de paraparesia espástica, convulsões, mioclonia precoce, disartria (fala arrastada), efeito pseudobulbar, angiopatia amilóide mais extensa e placa amilóide com morfologia e distribuição atípicas. As Presenilinas 1 e 2 fazem parte do complexo γ -secretase, portanto, são essenciais no processo de clivagem da APP. Assim, as mais de 200 mutações missenses já descritas para esses dois genes, são capazes de alterar a clivagem de proteínas importantes do metabolismo celular e causar um aumento do peptídeo A β , que se agrega e forma placas neuríticas. Esses genes estão relacionados com a neuroinflamação e neurodegeneração antes dos 65 anos, por isso, tem relação íntima com o desenvolvimento da

DAIP (Ribeiro *et.al*, 2021; De Souza *et al.*, 2024).

- **APOE** – *Locus* 19q13.32 – 6 éxons – 3598 bp, formada por 317 aminoácidos, sintetizada pelo fígado que produz a maior parte da APOE plasmática, principalmente através dos astrócitos, sendo, portanto, constituinte de algumas lipoproteínas plasmáticas de alta densidade (HDL) e suas funções consistem em realizar reparos de danos excessivos aos neurônios e garantir a homeostase lipídica. A APOE tem forte ligação tanto com o peptídeo A β , quanto com a Proteína Tau, uma vez que há presença de APOE imunorreativa em neurônios com NFTs. Ela influencia o aumento no risco de DAIP e esporádica, elevando as chances em três vezes para portadores heterozigotos e entre oito a dez vezes para os homozigotos. Isto se dá porque o alelo E4 é capaz de se ligar mais rápido ao peptídeo A β , resultando em uma formação mais acelerada de NFTs (Alvarez *et al.*, 2025).

Estudos mostraram diferenças nas estruturas do cérebro e no metabolismo entre os indivíduos que transportam o alelo E4, que demonstram perda acelerada da massa cinzenta com o avanço na idade, diminuição da conectividade nas redes sinápticas de modo padrão, aumento da atrofia do hipocampo e deposição de placas amiloides, diminuindo assim o metabolismo da glicose e aumentando o número de micro-hemorragias cerebrais, associados com níveis mais elevados de angiopatia amiloide cerebral (Alvarez *et al.*, 2025).

2. Fatores Epigenéticos

Estudos recentes demonstram que durante a progressão da DA existe desregulação epigenética por meio de mecanismos como metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), modificações de histonas, remodelação da cromatina e regulação por ácido ribonucleico (RNA) não codificante, tendo implicações críticas na saúde humana. Essas alterações podem levar ao surgimento de placas senis ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis resultam do metabolismo anormal da APP, conduzindo à formação de agregados do peptídeo beta-amiloide. Os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau. Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro parahipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória (Nunes *et al.*, 2023).

3. Outros fatores

De Sousa *et al* (2024) sugerem que transtornos psiquiátricos, como depressão, têm relação bidirecional no desenvolvimento da DAIP. Mecanismos propostos incluem alterações

neurobiológicas, como a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que podem contribuir para processos inflamatórios e degeneração neuronal, além de poder impactar negativamente no estilo de vida, levando a comportamentos menos saudáveis, como má alimentação, falta de exercício, uso excessivo de eletrônicos - fatores que podem potencializar o risco de DA.

Outras condições, como transtornos de ansiedade e distúrbios do sono, como insônia, também têm sido implicadas como fatores de risco para a DA. A instabilidade emocional associada a esses transtornos podem desencadear mecanismos de estresse oxidativo e inflamação, processos que desempenham papéis cruciais na patogênese da DA. Além disso, distúrbios do sono, podem comprometer a regulação adequada de processos neurobiológicos, incluindo a eliminação de beta-amiloide, contribuindo para o acúmulo dessa proteína (De Souza *et al.*, 2024).

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da DA só pode ser confirmado depois de uma análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem*. Nesta análise, é possível confirmar a DA a partir da presença de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides extracelulares encontradas no encéfalo. Por este motivo, para se estabelecer o diagnóstico de DA, atualmente, faz-se avaliação diferencial com outras causas de demências, cujos critérios diagnósticos são os estabelecidos pelo NINCDS ADRDA (National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders). Estes critérios descrevem que o diagnóstico de demência deve ser feito por uma avaliação clínica, com exames de triagem que, se positivos para DA, levam a testes neuropsicológicos para confirmação (Reis *et al.*, 2022).

No que tange a diagnóstico laboratorial, estes são empregados com o objetivo de excluir síndromes demenciais secundárias e principalmente as potencialmente reversíveis, uma vez que o diagnóstico de DA se constitui de um método de exclusão, a saber:

1. Exames de análises clínicas envolvendo sangue e derivados

Realizam-se exames básicos de rotina avaliando a saúde em geral do paciente, sendo estes: hemograma, glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), alaninoaminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), e Gama-GT. Já os exames que devem ser solicitados para análise de causas de declínios cognitivos são: dosagem de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e de tiroxina livre (T4), vitamina B12 ou ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e identificação do vírus da

imunodeficiência humana (HIV) (RegulaSUS, 2016).

2 Exame do Líquido Cefalorraquiano (LCR)

No LCR há biomarcadores específicos para esta patologia que apresentam sensibilidade e especificidade em torno de 85% a 90%, sendo eles: diminuição da proteína β -amilóide – principal componente das placas senis; e aumento da proteína Tau e Tau-fosforilada – decorrente da degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares. Dessa forma, a interpretação dos resultados destes marcadores biológicos deve ser de maneira criteriosa e apoiada ao quadro clínico do paciente, sendo detectáveis em fases sem manifestações clínicas até as pré-clínicas e pré-demenciais (Boff *et al.*, 2015; De Lima, 2020).

4 Exames de Neuroimagem

São realizados os exames tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e eletroencefalograma (EEG) (Boff *et al.*, 2015).

5 Análise de Genética Molecular

Identificação de polimorfismos e expressões gênicas por exames de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), Next Generation Sequencing ou Sequenciamento de Nova Geração (NGS) (Alvarez *et al.*, 2025; De Lima, 2020).

A partir do diagnóstico da doença, o tratamento farmacológico é iniciado com o objetivo de melhorar seus sinais e sintomas. De acordo com os estudos mais recentes, o tratamento farmacológico adotado como padrão, é a prescrição de drogas inibidoras da acetilcolinesterase que tem por mecanismo de ação a diminuição do processo de envelhecimento celular, retardando a evolução da doença (Boff *et al.*, 2015).

A utilização do tratamento farmacológico não retarda a perda neuronal, atua apenas de maneira sintomática. Interfere com a neurotransmissão colinérgica ou glutamatérgica, melhorando os sintomas cognitivos, principalmente. Para os sintomas comportamentais e psiquiátricos, são utilizados outros medicamentos, como antidepressivos, neurolépticos e ansiolíticos (RegulaSUS, 2016; Alvarez *et al.*, 2025).

Apesar de ainda não existir tratamento que possa curar ou reverter os prejuízos causados pela DA, alguns meios tem sido capazes de estagnar ou retardar a doença temporariamente. Inúmeras abordagens têm sido propostas, como terapia cognitiva, terapia ocupacional, musicoterapia, terapia artística e etc. De modo geral, todas têm por objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua família, a partir do alívio dos sintomas cognitivos e de comportamento. Além do tratamento farmacológico, é de extrema importância atividades

físicas e mentais, como alongamentos e exercícios de memória, até mesmo atividades domésticas são estratégias importantes para a melhoria da qualidade de vida do paciente com DA(Alvarez *et al.*, 2025).

No Brasil, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o que envolve a atenção básica, os fármacos Donepezila, Galantamina e Rivastigmina são fornecidos gratuitamente aos usuários por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), tendo o fornecimento que cumprir os critérios e normas estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Alzheimer (Reis *et. al.*, 2022)

4 CONCLUSÃO

A DAIP evidencia a complexidade das doenças neurodegenerativas e os profundos impactos que elas exercem sobre o indivíduo, a família e a sociedade. Por atingir pessoas em idade produtiva, a DAIP ultrapassa os limites do comprometimento cognitivo, afetando relações sociais, estabilidade emocional e qualidade de vida de todos os envolvidos. Sua origem multifatorial, associada a fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, reforça a necessidade de ampliar os estudos científicos voltados à compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos e ao desenvolvimento de terapias mais eficazes.

Os avanços nas áreas de genética molecular, biomarcadores e neuroimagem têm possibilitado diagnósticos cada vez mais precoces, favorecendo intervenções capazes de retardar a evolução da doença e minimizar seus impactos. Paralelamente, torna-se indispensável investir em medidas preventivas relacionadas ao estilo de vida, à saúde mental e à promoção do envelhecimento saudável, considerando que muitos fatores de risco podem ser reduzidos ou controlados.

Compreender a DAIP vai além do conhecimento científico: trata-se também de promover conscientização, acolhimento e dignidade aos pacientes e seus familiares. Mesmo diante da ausência de cura definitiva, o fortalecimento da pesquisa, das políticas públicas e da assistência humanizada representa um importante caminho para reduzir os efeitos da doença e oferecer melhores perspectivas de cuidado e qualidade de vida à população afetada.

6 REFERÊNCIAS

ALVAREZ, Mariana Abrahão Barreiro *et al.* Evolução dos critérios diagnósticos para Alzheimer: uma revisão histórica e perspectivas futuras. **Revista Delos**, v. 18, n. 73, p. e7168-e7168, 2025.

BOFF, Mons *et al.* Prevalence of dementia among brazilian population: systematic review. **Rev Med.** v. 94, n. 3, p. 154–61, mar. 2015.

CANCELLIERO, Giulia Scarcella. **Estudos da interação e toxicidade de agregados do peptídeo Î²-amiloide em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y.** 2025. Dissertação. Universidade de São Paulo. 2025.

CHARCHAT-FICHMAN, Humberto *et al.* Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. Decline of cognitive capacity during aging. v. 27, n. 12, p.79–82, jan. 2025.

COSTA, Ray de Lima Coutinho *et al.* Perspectivas atuais da doença de Alzheimer: aspectos patogênicos e terapêuticos. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 5, p. 1500-11, jun. 2024.

DE LIMA, Isadora Soares. **Diagnóstico laboratorial da doença de alzheimer e seu registro histórico.** 2020. Dissertação. Pontifícia Universidade Católica de Goias. 2020.

DA SILVA, Thiago José Monteiro Borges *et al.* Síndrome de Down como fator de risco genético para a Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa dos mecanismos moleculares. **Anais da Faculdade de Medicina de Olinda**, v. 1, n. 8, p. 45-63, out. 2022.

DE SOUZA, Elizabeth Scatolino *et al.* Doença de Alzheimer. Abordagem sobre a Fisiopatologia. Revista Espisteme Transversalis, Volta Redonda, v. 12, n. 2, p. 356-381, mai. 2021.

DE SOUZA, Francis Kleber Pereira Lacerda *et al.* Fatores de Risco Para o Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão: Risk Factors for the Development of Alzheimer's Disease: A Review. **Revista Coopex.**, v. 15, n. 1, p. 4812-4822, mai. 2024.

FERREIRA, Débora Cruz, CATELAN-MAINARDES Siria Costa. Doença de Alzheimer: Como Identificar, prevenir e tratar. **Enc. Int Produção Científica**, v. 16, n. 1, p. 1-2, mai. 2023.

GALVÃO JÚNIOR, Fernando. Desregulação da clivagem da proteína precursora amiloide em doenças relacionadas ao envelhecimento: câncer e Doença de Alzheimer. Lume – **Repositório UFRGS**. 2022.

GARCIA, Maria Laura da Cruz. **Influência do tipo de lipídeo e peptídeo beta amiloide sobre a perturbação da membrana e consequências na toxicidade de células neuronais observadas pelas respostas luminescentes do complexo RuApy**. 2023. Dissertação. Universidade Federal de São Carlos, p. 214. 2023.

LANOISELÉE, Hélène-Marie *et al.* APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. **Plos Med**, v. 14, n. 3, mar. 2017, e1002270.

LIMA, Juliana Silveira. Envelhecimento, demência e doença de Alzheimer: o que a psicologia tem a ver com isso? **Rev Ciências Humanas**, v. 50, n. 40, p. 469–89, jan. 2023.

MARTELLI, Anderson, MARTELLI, Fabiana Palermo. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. **Uniciências**, v. 18, n. 1, p. 21-5, mai. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. Relatório nacional sobre a demência : Epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Gestão do Cuidado Integral– Brasília : Ministério da Saúde, 2024. 132 p. : il.

NUNES, Gustavo Henrich Pereira *et al.* A cooperação entre fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e5312238806-e5312238806, abr. 2023.

REGULASUS. Resumo Clínico - Demência. **Telessaúde** - UFRGS. P. 1–11, 2016.

REIS, Sara Pinheiro *et al.* Diagnóstico e tratamento da doença de alzheimer/Diagnosis and treatment of alzheimer's disease. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5951-63,

out. 2022.

RIBEIRO, Helem *et al.* Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Rev. neuro-psiquiatr.** , v. 84, n. 2, p. 113-127, .jun. 2021.

TINTUREIRA, Bruno Alves Loubaques *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão abrangente. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 7, p. 1630-1638, jan. 2024.