

Doença de Alzheimer: definição, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

1- Definição da Doença de Alzheimer:	2
2- Fisiopatologia:	2
3- Clínica da Doença de Alzheimer:	5
4- Diagnóstico da Doença de Alzheimer:	6
5- Tratamento da Doença de Alzheimer:	8
6- Referências:	9

1- Definição da Doença de Alzheimer:

Doença de Alzheimer (DA) é uma moléstia neurodegenerativa progressiva, caracterizada por danos funcionais e perda da autonomia com a necessidade de total dependência. Inicia-se com a **deterioração das funções cognitivas e comportamentais** mediante às Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD), junto aos sintomas neuropsíquicos¹.

ABDV referem-se às atividades fundamentais como por exemplo: tomar banho, trocar de roupa, higienizar-se, alimentar-se etc¹.

Conforme [*Alzheimer's Disease International*](#), estima-se que mais de 50 milhões de pessoas no mundo apresentam algum quadro de demência². A cada 3,2 segundos surge um novo caso de demência². Acredita-se que até 2030 serão mais de 74,7 milhões de pessoas com esse problema. A Doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência, correspondendo a cerca de 60 a 70% dos casos. Geralmente se inicia após aos 60 anos de idade².

Os **fatores de risco** se dividem em dois grupos: não modificáveis (aqueles intrínsecos ao indivíduo, independente de fatores externo) e os modificáveis¹. Os itens pertencentes ao primeiro grupo são: idade avançada, sexo feminino, genes (PSN1, PSN2, ApoE, E4), história familiar¹. Já os principais componentes modificáveis são: baixa escolaridade, doenças crônicas, perda da audição, depressão, tabagismo e alcoolismo¹.

2- Fisiopatologia:

Acredita-se que dois fatores estão intimamente relacionados com o processo neurodegenerativo da DA: as PLACAS SENIS (NEURÍTICAS) e os EMARANHADOS NEUROFIBRILARES (ENF) ¹. As placas senis são lesões extracelulares formadas por debris e restos celulares, os quais apresentam núcleo central proteico sólido constituído por PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE, enquanto que os ENF são inclusões intraneurais compostas de bandas de elementos citoesqueléticos anormais denominados FILAMENTOS HELICOIDAIS PAREADOS INSOLÚVEIS¹.

2.1- Os núcleos das placas senis surgem a partir da secreção da proteína precursora de amiloide (APP) pelas células cerebrais. Essa proteína será convertida em Peptídio Beta-Amiloide por meio da clivagem da alfa-secretase¹.

Pessoas com tendência a DA apresentam peptídios beta-amiloides com distintos formatos no interior das placas senis, que podem ser solúveis e insolúveis e, ao serem liberados, promoverem distintos efeitos que culminam na doença neurodegenerativa¹.

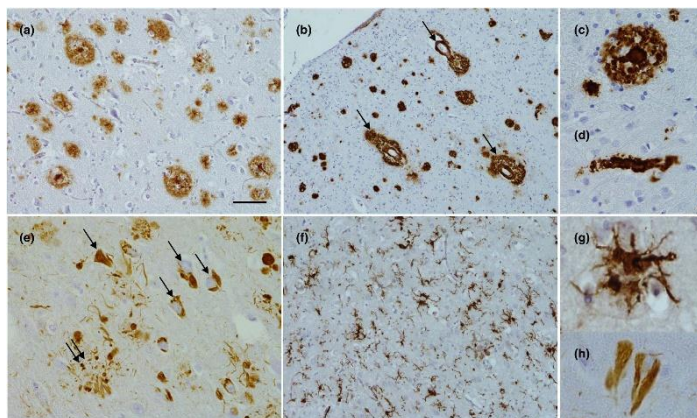
2.2- E os emaranhados neurofibrilares? Eles são inclusões intraneurais com citoesqueletos anormais, de forma helicoidal, compostos, principalmente, pela proteína “tau” em sua forma hiperfosforilada (p-tau 181p). Em condições fisiológicas, essas proteínas fornecem estabilidade ao sistema de microtúbulos responsável pelo transporte de substâncias do corpo celular para a terminação sináptica no interior dos neurônios¹. Como ocorre essa estabilidade? Por motivos ainda incertos, ocorre um processo de fosforilação anormal que leva à instabilidade das tubulinas pela “tau”, ocasionando edema e distrofia dos microtúbulos e, conseqüentemente, a morte neuronal¹.

2.3- Resumindo, peptídeo beta-amiloide e emaranhado neurofibrilares são os responsáveis pelos acometimentos da DA¹. No peptídeo beta-amiloide há produção dessa proteína no interior de placas senis que ao ser liberada pode causar efeitos deletérios sobre o neurônio ou formar fibrilas¹. Já ENF é composto pela “tau” e contribuem para estabilidade dos microtúbulos (tubulinas) da célula nervosa, porém, quando a “tau” é fosforilada causa instabilidade nessas tubulinas levando à distrofia e morte neuronal¹.

2.4- “Como esses processos desencadeiam os sintomas na Doença de Alzheimer?” Esses processos acometem, predominantemente, neurônios responsáveis **por sistemas específicos de transmissão, ocorrendo redução progressiva de**

norepinefrina, serotonina e, com maior ênfase, **acetilcolina**¹. Vias colinérgicas que se iniciam em neurônios de grupos nucleares subcorticais e de núcleos prosencefálicos basais (núcleo basal de Meynert (NBM), núcleo da banda diagonal de Broca e núcleo septal medial) são os mais acometidos antes do processo atingir regiões temporais e frontais³.

2.5- Veja bem! Os **sintomas surgem conforme há acometimento da região**. O núcleo basal de Meynert, por exemplo, funcionalmente se relaciona com mecanismo de vigília e atenção³. Já o núcleo da banda diagonal de Broca e o núcleo septal medial compõem a área paraolfatória de Broca e recebem aferências do hipocampo e giro parahipocampal³. Assim sendo, sua função é conectar estruturas límbicas ao hipotálamo e ao tronco encefálico e, portanto, quando afetadas, podem fazer com que o indivíduo apresente reações exageradas a estímulos ambientais com alterações comportamentais, principalmente, relacionada ao ato de comer e beber (componentes da ABVD) e episódios de raiva e distúrbios sexuais³.



Fonte: Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>.

*Imunohistoquímica com exemplos de C) Placa Beta-amiloide e H) Emaranhados Neurofibrilares*⁴.

Vale ressaltar que novos estudos abordam o aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com alteração nos receptores NMDA (receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico no córtex cerebral e hipocampo conforme a progressão da DA¹. Como consequência disso, aumenta-se as concentrações de glutamato, logo, amplia a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica, o que reduz a detecção dos sinais mediados pelo receptor de NMDA. Isso culmina no dano cognitivo¹.

3- Clínica da Doença de Alzheimer:

A Doença de Alzheimer se divide em **três fases, conforme os sintomas e o tempo de duração**: iniciais, moderadas e avançadas¹.

3.1- Fase Inicial: *Insidiosa*:

3.1.1- *Duração*: 2 a 3 anos¹.

3.1.2- *Sintomas*: a) comprometimentos da memória de longa duração declarativa; b) alteração da linguagem (anomia) e c) outras alterações¹.

3.1.3- *Evidências de aparecimento*: perder carteira, chaves e objetos; esquecer comida no fogão; dificuldade de recordar datas, compromissos, nome de familiares, fatos recentes¹. Dificuldade em encontrar palavras; desatenção; apatia; alteração no humor; alteração no comportamento (fases de raiva, ansiedade, hiperatividade), ideia delirante (Síndrome de Otelo; Síndrome de Capgras)¹.

3.2- Fase Moderada: *Deterioração mais acentuada dos déficits de memória*.

3.2.1- *Duração*: 2 a 10 anos¹.

3.2.2- *Sintomas*: a) agnosia, isto é, o indivíduo vê objetos, mas não os associam; b) **afasia**, ou seja, incapacidade de compreender e expressar linguagem nas formas escritas ou faladas; c) **sintomas focais**; d) sintomas **motores** e extrapiramidais; e) sintomas **psicológicos**; f) **depressão** da DA e g) **apatia** da DA¹.

3.2.2.1- **Afasia é dividida em duas fases**: 1ª) consiste no indivíduo apresentar dificuldade de nomeação; 2ª) o indivíduo apresenta dificuldade de acesso léxico, empobrecimento do vocabulário, parafasia, circunlóquios e apraxia ideatória¹.

3.2.2.2- **Sintomas focais** são divididos em dois momentos: I) comprometimento das atividades instrumentais diárias (ex. lidar com finanças, cozinhar, usar transporte público); II) comprometimentos das atividades básicas diárias (vestir-se, alimentar-se, banhar-se)¹.

3.2.2.3- **Sintomas motores** e extrapiramidais (Parkinsonismo): bradicinesia, hipotensão postural, rigidez e tremores¹.

3.2.2.4- **Sintomas psicológicos:** agitação; perambulações agressividade; questionamentos; distúrbio do sono; Síndrome do Entardecer e Síndrome de Capgras¹.

3.2.2.5- **Depressão:** redução da expressão, do prazer social e da atividade sexual; isolamento social; recusa alimentar; irritabilidade; vocalização perturbada; humor deprimido/choro; ganho de peso ou redução do peso; fadiga; sentimento de inutilidade¹.

3.2.2.6- **Apatia:** redução da interação social (não conversa e não busca dialogar) e redução do pensamento intencional¹.

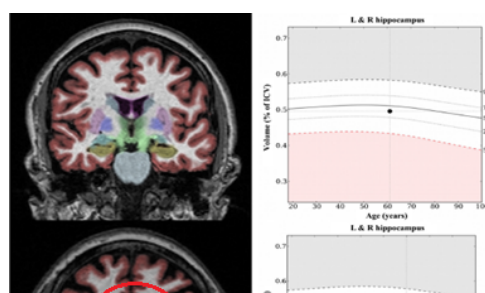
3.3- Fase Avançada: *comprometimento de todas as funções cognitivas*¹.

5.3.1- *Duração:* 8 a 12 anos¹.

5.3.2- *Sintomas:* indivíduo não reconhece face ou espaço familiar, comunicação por ecolalia (vocalização inarticulada, sons incompreensíveis, jargões semânticos), torna-se acamado, surge a incontinência urinária e fecal (risco de septicemia por infecções)¹.

4- Diagnóstico da Doença de Alzheimer:

Há várias formas de diagnóstico de DA, as quais levam em conta toda história clínica e sintomatologia do indivíduo. Utilizaremos aqui os critérios do “[Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer](#)” do Ministério da Saúde, publicado em 2017⁵. O rastreamento inicial inclui a avaliação da depressão e exames laboratoriais com o foco na função tireoidiana e níveis de vitamina B12⁵. Para confirmação do diagnóstico são necessários: HISTÓRIA COMPLETA; AVALIAÇÃO CLÍNICA (incluindo a escala de avaliação clínica da demência – CDR); RASTREIO COGNITIVO (testes cognitivos como o Mini Exame do Estado Mental - MEEM), EXAMES LABORATORIAIS (hemograma, eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), glicemia, nível sérico de B12, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), SOROLOGIA SÉRICA – para menores de 60 anos - VDRL E HIV), IMAGEM CEREBRAL (TC sem contraste ou RM)⁵. Vejamos um exemplo:



Na primeira imagem temos um paciente de 62 anos cognitivamente normal. Em contrapartida, na segunda imagem, observamos um paciente de 70 anos, com comprometimento cognitivo leve amnésico (devido a DA) com atrofia dos hipocampus bilaterais (marcados com a cor verde oliva), nota-se, também, volume abaixo do percentil 5%, altamente sugestivo de DA³.

Os elementos-chaves conforme *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association* (NIA/AA) endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) são⁵:

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido a doença de Alzheimer segundo o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) [Criteria for Alzheimer Disease – NIA- AA]*, endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11).

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL
→ Critérios de demência foram preenchidos , mais as seguintes características:
A. início insidioso (meses a anos);
B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante;
C. o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:
- apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas;
- apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuo-espaciais ou função executiva.
D. Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência de:
- DCV* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hipertensão de substância branca;
- Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental, Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;
- Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

FONTE: Ministério da Saúde.
Diretrizes Terapêuticas da

* DCV (doença cardiovascular); **AVC (acidente vascular cerebral); ***DFT (demência frontotemporal).

(2017). Protocolo Clínico e
Doença de Alzheimer.

(PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017)

É sempre importante o diagnóstico diferencial com outras demências como Vascular, Frontotemporal, Corpos de Lewy. Além de outras causas de desordem mental como deficiência de B12 e hipotireoidismo⁵.

Conforme o Ministério da Saúde: “*O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência, porém na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico*”⁵.

5- Tratamento da Doença de Alzheimer:

A primeira linha do tratamento consiste em inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina)⁵. Para isso, o indivíduo deve preencher TODOS os quatro critérios a seguir⁵:

- 1) Diagnóstico de DA provável conforme NIA-AA e ABN;
- 2) MEEM com escore de 12 a 24 para quem estudou por mais de quatro anos ou entre 8 e 21 para quem tem menos de quatro anos de escolaridade;
- 3) Escala CDR= 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- 4) Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, além de exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos (que possam provocar disfunção cognitiva).

5.1- Por que usar inibidores da acetilcolinesterase? Para estabilizar o comprometimento cognitivo, assim como o comportamento e as atividades básicas da vida diária.

5.2- O que os inibidores da acetilcolinesterase fazem? *Inibem* a enzima acetilcolinesterase, a qual tem a função de inativar a acetilcolina, hidrolisando-a em acetato e colina. Com essa inibição, aumentam a secreção ou o prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes no cérebro.

5.3- Existem outros tratamentos medicamentosos? Pode-se utilizar a Memantina (com ou sem combinação com os inibidores da acetilcolinesterase), porém, modifica-se alguns critérios, como por exemplo o CDR deve ser 3 (demência grave) e MEEM com escore 5 e 11, para escolaridade maior do que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos.

5.4- Qual é o mecanismo da Memantina? A Memantina atua nos receptores de NMDA, antagonizando-os.

5.5- Quais são os outros tratamentos? Dentre os tratamentos não medicamentosos temos: exercício físico, intervenções didáticas, treino e reabilitação cognitiva, técnicas de conduta comportamental, treino de habilidade de comunicação para cuidadores.

Após início do tratamento, a primeira consulta deverá ocorrer em **três a quatro meses**. Depois, **a cada seis meses**. Deve-se sempre utilizar MEEM e a Escala CDR para monitorização.

Autor: Edy Alyson Costa Ribeiro

Instagram: [@e.alysonribeiro](https://www.instagram.com/e.alysonribeiro)

6- Referências:

- 1- Freitas, Elizabete Viana de. (2016). Tratado de geriatria e gerontologia (4th ed.). Guanabara Koogan.
- 2- Alzheimer's Disease International. (2019). World Alzheimer Report 2019 (10th ed.). Alzheimer's Disease International.
- 3- LOPEZ, JOSE A. SORIA , GONZÁLEZ, HECTOR M. , & LÉGER, GABRIEL C. . (2019). Handbook of Clinical Neurology: Alzheimer's disease (3rd ed.). Elsevier B.V.
- Budson, Andrew E. , & Solomon, Paul R. . (2018). Perda da Memória, Doença de Alzheimer e Demência: Guia Prático para Clínicos (2nd ed.). Elsevier.
- 4- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. European journal of neurology, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
- 5- Ministério da Saúde. (2017). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. (PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017). [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)