



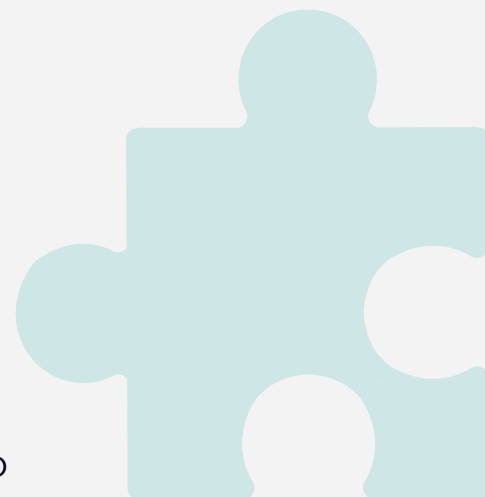
DOENÇA DE ALZHEIMER

O GRANDE FLAGELO NO NOSSO TEMPO



SUMÁRIO

- 02 INTRODUÇÃO
- 04 ORIGEM, FATORES PREDISPOANTES E DIAGNÓSTICO
- 06 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER
- 07 QUADRO CLÍNICO E SUA EVOLUÇÃO AO LONGO DO TEMPO
- 09 TRATAMENTO
- 11 CUIDADOR(A): UM PILAR FUNDAMENTAL PARA O PACIENTE COM ALZHEIMER



► Introdução

Foi Alois Alzheimer, um psiquiatra e anatomopatologista alemão, que publicou em 1907 um caso estranho da doença que observou em uma mulher de 51 anos, que alguns anos antes havia começado com amnésia, afasia, agnosia, apraxia, parafasia e mania de perseguição, sintomas que indicavam um quadro significativo de demência. Após sua morte, o exame neuropatológico do cérebro dela e os resultados da autópsia revelaram atrofia cortical, placas, emaranhados e alterações arterioscleróticas. Em 1910, essa condição foi chamada de doença de Alzheimer (DA).

O extraordinário crescimento da população com mais de 65 anos de idade nos países desenvolvidos, o aumento da expectativa de vida em países com economias não consolidadas, o crescente aumento das taxas de incapacidade na população idosa, o aumento dos custos sociais e de saúde, a explosão do conhecimento científico, a irrupção na arena pública dos avanços no mapeamento do genoma humano, a disseminação do conhecimento por meio da mídia de massa e a preocupação pessoal das famílias nas quais o fenômeno da deficiência cognitiva associada à demência se manifesta, aumentaram a conscientização pública e a atenção geral para entender as consequências dramáticas da demência na saúde dos indivíduos e na economia dos estados. (1)

A demência é uma das principais causas de deficiência e, dependência entre os idosos. Em todo o mundo, mais de 55 milhões de pessoas vivem com demência, o que custa US\$ 1 trilhão por ano. Demência é um termo genérico para várias doenças que, geralmente, são de natureza crônica e progressiva, resultando em deficiências

Fontes:

(1) Bibliographical review of the most recent advances in the etiological understanding of Alzheimer's disease. Téllez Ramírez, Uziel Amit; Paniagua Medina, María Eugenia; Reyes Ruiz, Ana Paulina; Silva Borja, María de los Ángeles; Díaz Ricoy, Oscar Uriel. *Lux Médica*, 2021, 16(48), Septiembre-Diciembre, ISSN: 2007-1655

cognitivas e interferindo na capacidade de realizar atividades da vida diária. A DA é a mais comum delas e pode contribuir para 60 a 70% dos casos. Ao contrário da crença popular, a demência não é uma parte normal do envelhecimento e não afeta exclusivamente os idosos. (2)

A DA é um distúrbio cerebral que destrói lentamente a memória e a capacidade de pensar e, com o tempo, a capacidade de realizar as tarefas mais simples. É uma doença de patogênese complexa, às vezes hereditária, caracterizada anatomicamente pela perda de neurônios e sinapses.

Os primeiros sintomas da DA variam de pessoa para pessoa, mas declínios em aspectos da cognição não relacionados com a memória, como encontrar as palavras certas, problemas visuais ou espaciais e raciocínio ou julgamento prejudicados, podem ser indicativos dos primeiros estágios da doença. (3)



Fontes:

(2) A Review on Alzheimer Disease. Kaloni and Negi. Int J Neurodegener Dis 2019, 2:010 Volume 2 | Issue 1. DOI: 10.23937/2643-4539/1710010

(3) National Institutes of Health, USA



► Origem, fatores predisponentes e diagnóstico da doença

A maioria dos casos de doença de Alzheimer é esporádica, com início tardio (≥ 65 anos) e etiologia não esclarecida. Cerca de 5 a 15% dos casos são familiares; 50% desses casos têm início precoce (pré-senil) (< 65 anos) e geralmente estão relacionados a mutações genéticas específicas localizadas nos cromossomos 1, 12, 14, 19 e 21, que influenciam o início e a progressão da doença de Alzheimer.

As mutações nos genes da proteína precursora de amilóide, presenilina I e presenilina II mostram que o processamento dessas proteínas é alterado e leva à deposição de beta-amilóide. Essa substância é o principal componente das placas amiloides, cuja presença é característica dessa doença. A beta-amilóide também pode alterar a atividade de determinadas enzimas, o que, com o tempo, leva à hiperfosforilação da tau (uma proteína que estabiliza os microtúbulos) e à formação de emaranhados neurofibrilares.

Outros determinantes genéticos incluem alelos de apolipoproteína (apo) E (épsilon). As proteínas apo E influenciam a deposição de beta-amilóide, a integridade do citoesqueleto e a eficiência do reparo neuronal. O risco da doença de Alzheimer é substancialmente maior em pessoas com 2 alelos épsilon-4 e pode ser reduzido naquelas com o alelo épsilon-2. Para pessoas com 2 alelos épsilon-4, o risco de desenvolver a doença de Alzheimer aos 75 anos de idade é aproximadamente 10 a 30 vezes maior do que para pessoas sem o alelo.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da DA, podemos destacar:



Envelhecimento - esse é o principal fator de risco para o desenvolvimento da DA. Em nível cerebral, há redução do volume e do peso do cérebro, bem como redução.



Nível de educação - indivíduos que realizam atividades intelectualmente exigentes tendem a apresentar menos declínio cognitivo do que aqueles cuja atividade é menos exigente do ponto de vista cognitivo.



Doença cerebrovascular - é observada uma metabolização reduzida do peptídeo AB com o acúmulo subsequente do peptídeo AB no sistema nervoso central (SNC).



Lesão cerebral traumática - leva ao aumento da deposição de peptídeo AB, predominantemente no córtex temporoparietal.



Hipertensão arterial - causa alterações nas paredes dos vasos sanguíneos que podem reduzir o suprimento de O₂, levando à isquemia cerebral e à alteração da barreira hematoencefálica.



Obesidade - um IMC acima do normal está associado á maior probabilidade de DA, embora a fisiopatologia desse fato seja desconhecida.



Diabetes - a resistência à insulina está associada à presença de placas neuríticas no cérebro de pacientes com DA.



Inatividade física - Os níveis mais altos de atividade física estão associados à redução de 14 a 21% no risco de demência em adultos mais velhos.



Isolamento social - a redução do contato social favorece o desenvolvimento da demência, embora também possa fazer parte do estágio inicial do distúrbio.



Tabagismo e alcoolismo - Os fumantes têm risco maior de desenvolver demência do que os não fumantes e risco maior de morte prematura. O consumo excessivo de álcool tem sido associado ao risco maior de desenvolver demência por DA.



Covid-19 - o SARS-CoV-2 pode se espalhar por todo o cérebro, causando inflamação, cronicidade e alterações neurodegenerativas meses e anos após a infecção aguda.

Evidências crescentes sugerem que o tratamento agressivo desses fatores de risco já na meia-idade pode atenuar o risco de desenvolvimento de declínio cognitivo na vida adulta.(4)

O diagnóstico é uma das partes cruciais da DA, pois não há um único teste de diagnóstico, sendo a avaliação *post-mortem* o único diagnóstico confirmatório disponível.

Diante do exposto, o diagnóstico precoce é importante para que os pacientes possam fazer mudanças no estilo de vida (relacionadas aos fatores de risco) que os ajudarão a preservar sua qualidade de vida e sua independência por mais tempo. (5)

Na investigação diagnóstica da doença de Alzheimer, são úteis os seguintes itens:

- 1 Biomarcadores séricos (peptídeo AB, proteína Tau e neurofilamento).
- 2 Marcadores de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada)
- 3 Marcadores cognitivos (avaliação).

Fontes:

(4) Enfermedad de Alzheimer. Juebin Huang , MD, PhD, Department of Neurology, University of Mississippi Medical Center. Feb. 2023, MSD Manuals

(5) Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. Laura Gómez- Virgilio y cols. Gac Med Mex. 2022;158:244-251





► Fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA)

As duas características patológicas da doença de Alzheimer são:

Depósitos de beta-amiloide extracelular (placas);

Emaranhados neurofibrilares intracelulares (filamentos).

A deposição de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares leva à perda de sinapses de neurônios, resultando na atrofia das áreas afetadas do cérebro. O mecanismo pelo qual o peptídeo beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares causam esse dano não é bem compreendido, embora vários fatores estejam sendo estudados;

- **A hipótese amiloide** - postula que o acúmulo progressivo de beta-amiloide no cérebro desencadeia uma cascata complexa de eventos que levam à morte neuronal, à perda de sinapses entre os neurônios e a déficits progressivos de neurotransmissores, que contribuem para os sintomas clínicos da demência;
- **Resposta imunológica e inflamação** - no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer.
- **Distúrbio do metabolismo da glicose** - desempenha um papel potencialmente importante no desenvolvimento da DA.
- **Mecanismos de príons** - uma proteína normal da superfície das células cerebrais chamada príon se dobra incorretamente. Essa ação induz outras proteínas de príons a se dobrarem incorretamente de forma semelhante: isso resulta em um aumento acentuado de proteínas anormais e leva a danos cerebrais. Na doença de Alzheimer, acredita-se que a beta-amiloide nos depósitos amiloides do cérebro e a tau nos emaranhados neurofibrilares tenham propriedades de autorreplicação como os príons.



► Quadro clínico e sua evolução ao longo do tempo



A Clínica Mayo descreve cinco estágios na progressão da doença de Alzheimer (DA):

- 1 DA pré-clínica:** começa muito antes de os sintomas serem evidentes. Geralmente, é identificada apenas em ambientes de pesquisa. O diagnóstico da DA nesse estágio é de particular importância para os estudos clínicos que investigam se o tratamento de pessoas com DA pré-clínica pode atrasar ou retardar o aparecimento dos sintomas.
- 2 Comprometimento cognitivo leve devido à DA:** são observadas alterações leves na memória e na capacidade de raciocínio que não afetam o trabalho ou as relações interpessoais.
- 3 Demência leve devido à DA:** perda de memória de eventos recentes, problemas para resolver tarefas complexas, planejar um evento familiar ou equilibrar as ações financeiras pessoais. Além disso, ocorrem mudanças de personalidade: as pessoas se tornam monótonas ou taciturnas, especialmente em situações socialmente difíceis, ou demonstram irritabilidade incomum. Há dificuldade para organizar e para expressar pensamentos. Além disso, há perda ou extravio de pertences e dificuldade de se orientar, mesmo em lugares conhecidos.
- 4 Demência moderada devido à DA:** o julgamento torna-se cada vez mais fraco e a confusão se aprofunda. Os indivíduos perdem a noção de onde estão, do dia da semana ou da estação do ano. Elas podem confundir os membros da família ou amigos próximos entre si, confundir pessoas estranhas com a família. As pessoas podem esquecer detalhes de sua história pessoal, como endereço ou número de telefone. Precisam de ajuda em algumas atividades diárias, como escolher roupas apropriadas para a ocasião, arrumar-se e outros cuidados pessoais. Algumas pessoas ocasionalmente perdem o controle do esfíncter.

Elas apresentam mudanças significativas em sua personalidade e seu comportamento ou podem ver ou ouvir coisas que não são reais. Com frequência, ficam inquietas ou agitadas, principalmente no final do dia. Algumas pessoas podem ter explosões de comportamento físico agressivo.

5

Demência grave devido à DA: elas perdem a capacidade de se comunicar. As pessoas não conseguem mais conversar ou falar de uma forma que faça sentido, embora possam ocasionalmente dizer palavras ou frases. Elas precisam de assistência diária para os cuidados pessoais. Nesse estágio, talvez não consigam andar, sentar-se ou manter a cabeça erguida sem ajuda. Os músculos podem se tornar rígidos e os reflexos, anormais. Por fim, a pessoa perde a capacidade de engolir e de controlar as funções da bexiga e do intestino.

A taxa de progressão da doença de Alzheimer varia muito. Em média, as pessoas com doença de Alzheimer vivem entre 3 e 11 anos após o diagnóstico, embora algumas sobrevivam 20 anos ou mais. Os fatores de risco vasculares não tratados, como a hipertensão, estão associados a uma taxa mais rápida de progressão da DA.

A pneumonia é uma causa comum de morte porque a má deglutição permite que alimentos ou bebidas entrem nos pulmões, onde a infecção pode começar. Outras causas comuns de morte incluem desidratação, desnutrição, quedas e outras infecções. (6)

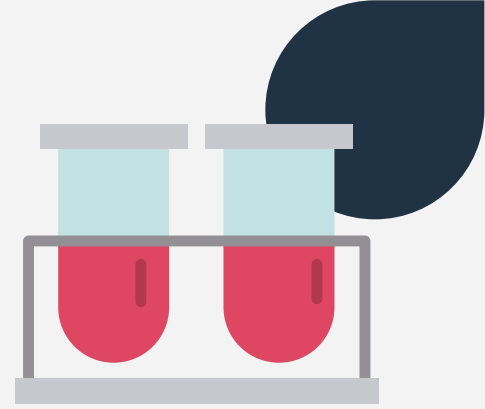


Fontes:

(6) <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-stages/art-20048448>

► Tratamento

Atualmente, não há cura para a doença de Alzheimer, mas há tratamentos que podem ajudar a controlar ou retardar os sintomas por algum tempo, especialmente nos estágios iniciais da doença.



Atualmente, o manejo multifatorial da DA é realizado com base nos seguintes componentes: comunicação aberta entre o médico, o cuidador e o paciente, permitindo a identificação oportuna dos sintomas, avaliação e diagnóstico precisos. Além disso orientação adequada com foco no comportamento, planejamento oportuno das decisões e das necessidades legais e médicas, terapia cognitivo-comportamental, apoio e incentivo ao desenvolvimento de redes de apoio para os cuidadores. (7)

Os medicamentos para a DA podem ajudar com os sintomas que afetam a memória e outras alterações cognitivas. Dois tipos são usados atualmente:

- **Inibidores da colinesterase** - esses medicamentos preservam um neurotransmissor que se esgota no cérebro devido à DA. Em geral, esses são os primeiros medicamentos testados. A maioria das pessoas observa uma leve melhora nos sintomas. Os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas comportamentais, como agitação ou depressão. Os medicamentos são administrados por via oral ou por meio de um adesivo cutâneo. Os inibidores da colinesterase comumente prescritos são o donepezil, a galantamina e o adesivo transdérmico com rivastigmina.
- **Memantina** - retarda a progressão dos sintomas na doença de Alzheimer de moderada a grave. Às vezes, é usada em combinação com um inibidor de colinesterase.

Em junho de 2021, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA - Food and Drug Administration) aprovou o aducanumabe para o tratamento de alguns casos da DA em estágio inicial, incluindo pessoas com o declínio cognitivo leve. Esse medicamento remove as placas amiloides no cérebro, mas os resultados da pesquisa foram controversos quanto à sua eficácia em retardar o declínio cognitivo. Portanto, ele ainda é usado em caráter experimental.

Fontes:

(7) Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. Laura Gómez-Virgilio y cols. Gac Med Mex. 2022;158:244-251



Outro medicamento para tratar a doença de Alzheimer, o lecanemab, tem se mostrado promissor para pessoas com DA leve. Seu uso foi aprovado pelo FDA em 2023. Em um estudo clínico de fase 3, verificou-se que o medicamento reduziu em 27% o declínio cognitivo em pessoas com doença de Alzheimer em estágio inicial. O lecanemab evita que as placas amilóides no cérebro se aglutinem. Esse estudo é o maior até o momento para determinar se a remoção de aglomerados de placas amiloides do cérebro pode retardar a progressão da doença. Outro estudo está investigando a eficácia do lecanemab em pessoas com risco de desenvolver a doença de Alzheimer, incluindo aquelas que têm um parente de primeiro grau [pai, mãe ou irmão] com a DA.

Às vezes, os antidepressivos podem ser usados em conjunto com o lecanemab para ajudar a controlar os sintomas comportamentais anormais associados à DA. (8)



Fontes:

(8) <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-stages/art-20048448>

► Cuidador(a)

pilar fundamental para o paciente com Alzheimer

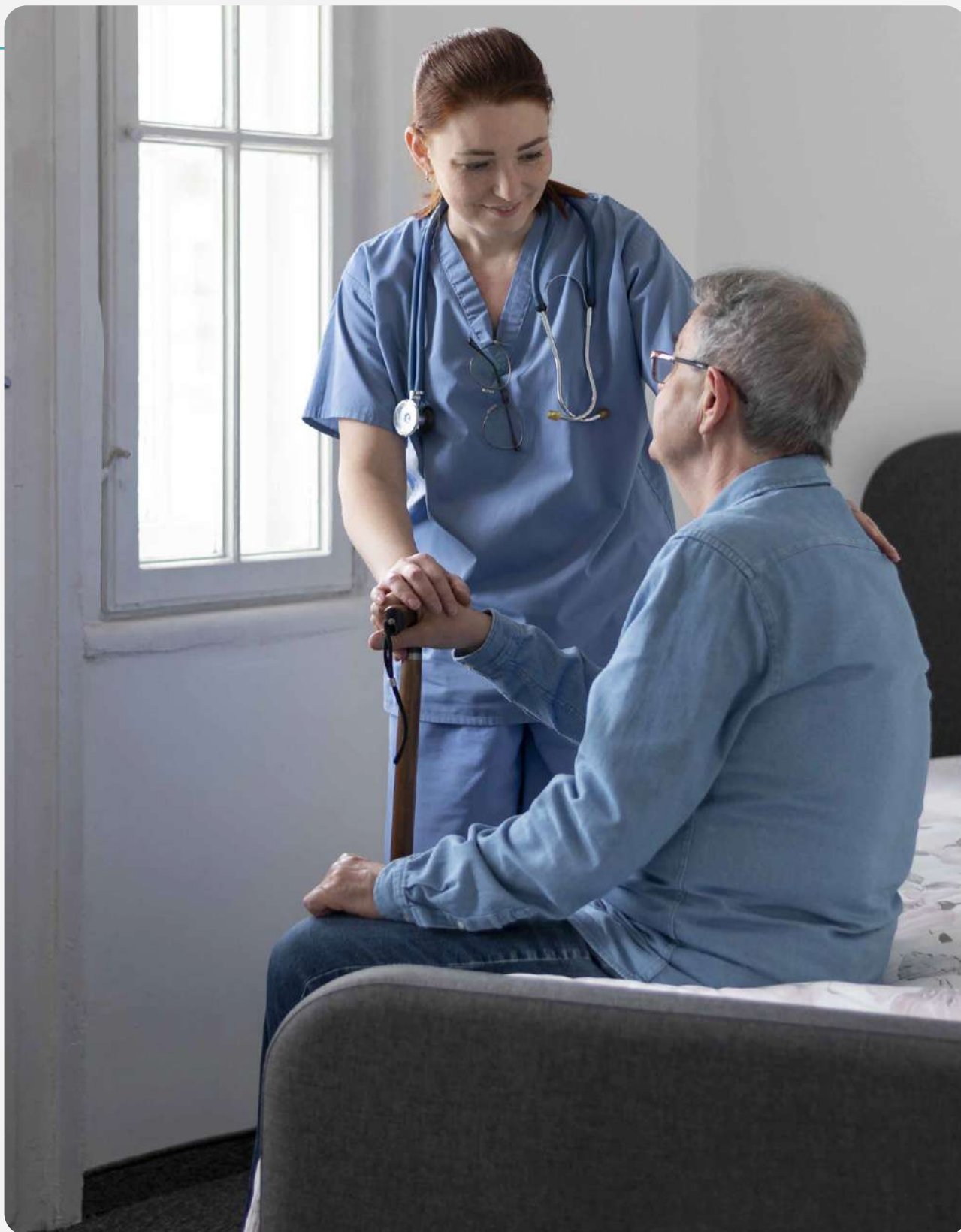
O papel do cuidador de um paciente com doença de Alzheimer é fundamental para o bem-estar da pessoa afetada. Entre os aspectos a serem levados em conta, na vida diária de uma pessoa com Alzheimer, é importante ter em mente:



- Manter uma rotina estabelecida, como tomar banho, vestir-se e comer no mesmo horário todos os dias.
- Ajudar o paciente a fazer listas de coisas a fazer e anotar os compromissos e as atividades em um caderno ou um calendário.
- Planejar atividades de que a pessoa goste e tente fazê-las no mesmo horário todos os dias.
- Considerar a possibilidade de usar um sistema ou lembretes para ajudar as pessoas que precisam tomar medicamentos regularmente.
- Ao se vestir ou tomar banho, permitir que a pessoa faça o máximo que puder por si mesma.
- Fornecer roupas folgadas e confortáveis que sejam fáceis para a pessoa usar, como roupas com elástico na cintura, prendedores de tecido ou abas grandes para zíperes ou fechos, em vez de cadarços, botões ou fivelas.
- Usar uma cadeira de banho resistente para apoiar uma pessoa instável e evitar que ela caia.
- Ser gentil e respeitoso, e dizer à pessoa o que você vai fazer, passo a passo, enquanto ajudar a pessoa a tomar banho ou a se vestir.
- Servir a comida em um local familiar e consistente e dar à pessoa tempo suficiente para comer.
- Manter documentos, chaves e dispositivos fora do alcance do paciente para evitar que sejam perdidos, caso o paciente se esqueça de onde os deixou.
- Manter as condições de segurança necessárias em casa para evitar que o paciente sofra qualquer dano: colocar o quarto dele no primeiro andar se ele morar em uma casa, manter os espaços limpos e arrumados, evitar que ele use as escadas, usar uma trava de segurança dupla na porta da frente para evitar que ele saia sozinho para a rua, evitar ter, ao alcance dele, objetos cortantes ou que possam ser queimados, entre outras coisas.
- À medida que a doença progride, certificar-se de que o paciente seja capaz de entender e simplificar as explicações, conforme necessário.



É importante observar que o cuidador de um paciente com DA está propenso a apresentar sintomas de comprometimento emocional. Portanto, deve se cuidar e usar certas atividades de apoio psicológico para promover a compensação da saúde mental. Grupos de conversação presenciais e em redes sociais, participação em psicoterapia, horários de trabalho saudáveis e respeito às férias são alguns dos aspectos que devem ser levados em conta ao se cuidar de um paciente com demência.





ATUALIDADE
EM SAÚDE
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA