

Capítulo 3

ALZHEIMER: MANEJO TERAPEUTICO E POSSÍVEIS

PEDRO AUGUSTO BARBOSA SILVA¹

ANA PAULA FERNANDES BATISTA²

ANDRESSA LUISE MATTE³

ANTÔNIO ZACARIAS BATISTA COSTA JÚNIOR⁴

BRENDA KAROLINE MACÊDO MAIA⁵

YNGRID CAVALCANTE DE OLIVEIRA FREITAS⁵

CALEBE PERDIGÃO COTA DE ALMEIDA⁶

CATHERINNE TORREZAN SALESSE⁷

GABRIELA VIANA DE OLIVEIRA SANTOS⁸

GIOVANNA SCHWARZ MAZZUCCA⁹

JULIA SILVA FERREIRA¹⁰

MARIA MYLANNA AUGUSTA GONÇALVES FERREIRA¹⁰

THIAGO CAMILO EL BAZI¹¹

FERNANDA CLARA SOUZA FIRMINO¹²

LUCAS VEDOVATO NICOLA¹³

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Jataí (UFJ)
2. Discente – Medicina da Universidade Ceuma de Imperatriz (CEUMA)
3. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)
4. Discente – Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN)
5. Discente – Medicina do Centro Universitário UNIFACISA
6. Discente – Medicina da Universidade Estadual do Pará (UEPA)
7. Discente – Medicina do Centro Universitário Lusíada (UNILUS)
8. Discente – Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA)
9. Discente – Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU)
10. Discente – Medicina do Centro Universitário Tiradentes (FITS AL)
11. Discente – Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA)
12. Egressa – Medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE)
13. Egresso – Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Palavras-Chave: Alzheimer; Prevenção; Tratamento

INTRODUÇÃO

A demência está como um dos problemas mais prevalentes no século XXI. Pessoas que apresentam um comprometimento cognitivo e demência acabam tendo uma redução da qualidade de vida, podendo chegar à dependência funcional. A população cada vez mais vem envelhecendo e junto com ela vem o aumento de doenças crônicas relacionadas a idade avançada, tornando-se cada vez mais prevalente, tendo dentre elas a Doença de Alzheimer (DA). Exige-se um custo cada vez maior ao sistema de saúde com o aumento dessas doenças. Razões essa que se torna necessário a busca de estratégias para intervir e prevenir essas doenças (SOUSA, 2022).

A DA é a forma mais frequente de demência em idosos, apresentando uma prevalência crescente com o passar da idade. Um exemplo é a prevalência da doença no Brasil, se encontrando presente de 0,16% dos indivíduos entre 65 e 69 anos para 23,4% em indivíduos com idade maior ou igual a 85 anos (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é um declínio na memória, não grave, que interfere na realização das atividades diárias. Até 20% dos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos apresentam CCL e 10% progridem para DA, sendo esse declínio considerado muitas vezes como fase prodrômica da DA (LAZRIS, *et al.*2023).

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e letal, manifestando-se com degeneração cognitiva e da memória, além do comprometimento gradual para a realização das atividades de vida diária do indivíduo e da possibilidade de surgimento de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A causa da DA é atualmente desconhecida, mas postula-se que seja geneticamente determinada. A DA é a forma de demência mais comum na população idosa, correspondendo a mais de 50% das demências nessa população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Os fatores de risco são, além dos genéticos, fatores ambientais, sendo o próprio envelhecimento o fator de risco principal. Outros fatores que podem ser relacionados a baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e sedentarismo (SCHILLING, *et al.*2022).

Os medicamentos atualmente presentes para o tratamento da doença são limitados, tendo em vista que visam minimizar a velocidade de progressão da doença, não apresentando, com isso, um efeito curativo (ASLANYAN, *et al.*2023).

Em relação à prevenção da DA, há estudos que postulam a duração do sono e a atividade física como dois caminhos altamente promissores para a prevenção. Em estudos com camundongos, demonstrou que a privação de sono está relacionada ao acúmulo de peptídeo B-amiloide(A β). Outros estudos com o sono humano, nota-se evidências que pessoas com distúrbios de sono apresentam pior desempenho nas avaliações cognitivas e com risco de incidência aumentada para desenvolver DA (ASLANYAN, *et al.*2023).

Na prevenção relacionado à atividade física, foi evidenciado que essa prática aumenta o volume cerebral em humanos, além da conectividade funcional, apresentando, ambos benefícios cognitivos e melhoria da memória nos idosos (ASLANYAN, *et al.*2023).

O objetivo deste estudo foi analisar o impacto que a atividade física e sono tem para prevenção do desenvolvimento da doença de Alzheimer.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa, pelo qual foram selecionados dados obtidos pela pesquisa nos bancos de dados da BVS. Foram utilizados os seguintes descritores nos bancos de dados: "Alzheimer " "atividade física" "prevenção" "tratamento". Dessa busca, foram encontrados 23 artigos que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos independentes do idioma que foram publicados nos últimos 5 anos, do período de 2019 a 2024, somado a isso, foram incluídos dados da Scielo, documentos do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Neurologia que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os artigos de exclusão foram artigos duplicados, ofertados apenas em forma de resumo e que não atendiam as propostas de inclusão. Após isso, os artigos foram analisados de forma minuciosa para a coleta de informações. Nesse sentido, os dados coletados foram apresentados de forma descritiva, abordando os subtópicos relacionados à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Postula-se que o processo degenerativo da DA está relacionado a hiperprodução e/ou diminuição do clearance e logo, acúmulo A β nos tecidos cerebrais, além do emaranhado de neurofibrilas (ENFs) de proteína tau, que são acompanhados de alterações homeostáticas que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal (SCHILLING, *et al.*2022).

O acúmulo de A β se dá no espaço extracelular. Esse acúmulo tem efeito neurotóxico e promove vários eventos que culminam na formação das placas neuríticas. Apresentando lesões em densos depósitos de A β que se acumu-

lam na região central da placa, ao redor dos axônios, dendritos degenerados e micróglia ativa (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Após o processo amiloidogênicas, há a patologia neurofibrilar, de natureza neurodegenerativa. Os emaranhados de neurofibrilas tem como principal molécula a proteína tau hiperfosforilada. Essa proteína em condições fisiológicas participa do citoesqueleto neuronal e é responsável pelo transporte axonal. Na DA há uma hiperfosforilação da proteína, deixando de se ligar aos microtúbulos e formando filamentos helicoidais que se agregam para formar os emaranhados neurofibrilares. Esse emaranhado se encontra em maior quantidade em pacientes com DA do que em indivíduos normais da mesma idade, sendo esse emaranhado restrito a estruturas límbicas e presente no meio intracelular (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

No que tange aos achados anatomopatológicos macroscópicos da DA, o principal achado é a atrofia cortical, principalmente em áreas neocorticais associativas e temporais mesiais. No microscópio como já descrito, há deposição A β e emaranhado de neurofibrilares com proteína tau hiperfosforilada que, convém frisar, que esse acúmulo de lesão, principalmente o depósito de amiloides, pode estar presente até 2 décadas antes do início do quadro demencial, aparecendo, com isso, muito antes das manifestações clínicas da demência (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Manifestações Clínicas

A instalação dos sintomas é de forma insidiosa, apresentando piora progressiva. A principal manifestação inicial é o déficit de memória episódica. Essa manifestação está relacionada ao local da patologia neurofibrilar que ocorre nas fases iniciais, onde há comprometi-

mento do córtex entorrinal e da formação hipocampal (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Com a progressão da doença há envolvimento das áreas neocorticais associativas frontais, temporais e parietais, surgindo, com isso, alterações cognitivas e comportamentais. Há preservação das funções motoras e sensitivas até fases mais avançadas (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

As manifestações clínicas iniciais podem ser perda memória anterógrada, tal como lembrar acontecimentos recentes, repetição perguntas e perda de objetos pessoais, sintomas esses relacionados ao déficit de memória episódica. Há também a possibilidade de evidenciar alterações na memória operacional e semântica, com quadros de diminuição da fluência verbal e dificuldade de nomeação (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Há possibilidade de apresentar outros sintomas, mesmo em fases iniciais, apresentando uma DA atípica. As 3 apresentações atípicas da doença são: Variante Frontal (Alteração cognitivo-comportamental que está relacionada à demência frontotemporal), Atrofia Cortical Posterior (comprometimento visual-espacial precoce) e Afasia Logopênica (ocorre como principal manifestação o déficit de linguagem) (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

As manifestações cognitivas, com a progressão da doença, cursam desde afetar nos estágios iniciais a realização das atividades de vida diária, como cozinhar até a perda total da autonomia nos estágios mais avançados. Além das alterações cognitivas há presença de sintomas comportamentais em até 80% dos casos,

podendo-se encontrar manifestações como apatia, depressão e delírios (principalmente em estágios mais avançados). Com a progressão da doença há deterioração de vários domínios, afetando a realização das atividades básicas, podendo apresentar outras manifestações como mioclonia, parkinsonismo e disfagia. Normalmente pacientes com DA têm sobrevida de 7 a 15 anos, morrendo principalmente por complicações comuns em pacientes acamados, tal como pneumonias, infecção urinária e tromboembolismo (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico de DA é clínico, baseado nas alterações cognitivas, comportamentais e funcionais. Convém frisar que é necessário excluir outras causas, sendo o diagnóstico estabelecido por exclusão de outras causas, como por exemplo alterações da tireoide e déficit de vitamina B12. Deve-se, com isso, além da suspeita clínica, descartar através de exames laboratoriais e de imagem outras possíveis causas (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

A avaliação cognitiva é essencial para o diagnóstico de DA, podendo-se fazer através do Miniexame do Estado Mental, além de complementada com testes de avaliação breve ou avaliação neuropsicológica formal (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

A Academia Brasileira de Neurologia indica os seguintes instrumentos para avaliação (**Quadro 3.1**). A seguir, mostra-se os critérios diagnósticos para demência (**Quadro 3.2**) e demência devido a Alzheimer (**Quadro 3.3**).

Quadro 3.1 Protocolo mínimo proposto para avaliação de áreas cognitivas específicas para o diagnóstico de demência da DA

Função Cognitiva	Testes
Memória	10 figuras da bateria breve de rastreio cognitivo 10 palavras da bateria de CERAD
Atenção e funções executivas	Dígitos em ordem direta e inversa fluência verbal(animais) Desenho do relógio
Linguagem	Teste de nomeação de Boston
Habilidades visuais-perceptivas e visuais-construtivas	Desenho do relógio

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Quadro 3.2 Critérios diagnósticos de demência

1. Diagnóstico de demência: demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais que:

- A. Interferem na habilidade no trabalho ou em atividades usuais; e
- B. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionalidade e desempenho; e
- C. Não são explicáveis por estado confusional agudo (*delirium*) ou doença psiquiátrica maior.

2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de:

- A. Anamnese com paciente e informante com conhecimento do histórico; e
- B. Avaliação cognitiva objetiva, mediante avaliação breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e a avaliação breve do estado mental não forem capazes de permitir diagnóstico confiável.

3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- A. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou lembrar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição de perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos e compromissos ou de onde guardou seus pertences, perder-se em ambiente conhecido.
- B. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais.
- C. Habilidades visuoespaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora.
- D. Linguagem, com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, redução da fluência verbal, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor.
- E. Personalidade ou comportamento com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Quadro 3.3 Critérios diagnósticos de demência devida à DA**1. DA provável**

- A. Início insidioso (meses ou anos)
- B. História clara ou observação de piora cognitiva
- C. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
 - a. Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado)
 - b. Apresentação não amnésica (deve haver outro domínio afetado): linguagem (encontro de palavras), visuoespacial, funções executivas.

O diagnóstico de DA provável pode ser classificado em três níveis:

- 1.1. DA provável baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou

estruturais conflitantes).

- 1.2. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex., apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas com RM e/ou SPECT ou PET positivos).

- 1.3. DA provável baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores moleculares e estruturais/funcionais positivos).

Obs: O diagnóstico de DA provável pode ter seu nível de certeza aumentado quando há evidência de declínio cognitivo (aumenta a certeza de que é uma doença progressiva, mas não de que é DA) ou quando há mutação genética que causa DA (polimorfismos da apolipoproteína E não são incluídos).

2. DA possível

Preenche os critérios clínicos de DA provável, mas tem início abrupto ou detalhes de histórico insuficientes ou falta de documentação objetiva de declínio cognitivo progressivo

OU

Apresentação mista – preenche todos os critérios clínicos para demência da DA, mas tem evidência de uma das seguintes:

- a. Doença cerebrovascular concomitante
- b. Características de demência com corpos de Lewy
- c. Outra doença neurológica ou comorbidade não neurológica ou uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

O diagnóstico de DA possível pode ser classificado em três níveis:

- 2.1. DA possível baseada em critérios clínicos (sem biomarcadores, ou com resultados moleculares e/ou estruturais conflitantes)

- 2.2. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência intermediária** de processo fisiopatológico de DA (p. ex.: apenas RM e SPECT ou PET disponíveis; ou com biomarcadores negativos no LCR, mas RM e/ou SPECT ou PET positivos)

- 2.3. DA possível baseada em critérios clínicos **com evidência alta** de processo fisiopatológico de DA (biomarcadores positivos, mas não excluindo uma segunda etiologia).

Obs: Os critérios 1.1 e 2.1 são para uso clínico; os critérios 1.2, 1.3, 2.2 e 2.3 são para propósitos de pesquisa.

3. DA fisiopatologicamente comprovada

- a. Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA
- b. Exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Tratamento

O tratamento farmacológico que se encontra disponível para DA é de natureza sintomática. As drogas de escolha para o manejo terapêutico são as drogas que atuam nas vias colinérgicas (inibidores da colinesterase ou IChe) ou glutamatérgica (antagonistas dos receptores NMDA do glutamato). Os IChe, tal como a donepezila, galantamina e rivastigmina aumentam

a disponibilidade de acetilcolina no cérebro, sendo utilizados nos casos de demência leve a moderada da DA, mas que também apresentam efeitos em estágios mais graves. No caso de DA moderada a grave, combina-se esses inibidores com os antagonistas do receptor NMDA glutamatérgica, como no caso da memantina. Os efeitos dessas medicações são modestos com

benefícios clínicos presentes no aspecto cognitivo, comportamental e funcional, porém não apresentam efeito curativo, apenas melhoram

os sintomas ou minimizam a velocidade de progressão da doença (CAMELLI, *et al.*2022).

A seguir mostra-se os medicamentos de escolha para o tratamento de DA (**Quadro 3.4**).

Quadro 3.4 Drogas utilizadas no tratamento da DA

Agente	Apresentações	Dose inicial	Dose terapêutica
Donepezila	Comprimidos de 5 mg e 10 mg	5 mg, 1 ×/dia	5 a 10 mg, 1 ×/dia
Galantamina	Cápsulas de 8 mg, 16 mg, e 24 mg	8 mg, 1 ×/dia	16 a 24 mg, 1 ×/dia
Rivastigmina	Cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg Solução oral (2 mg/ml) Adesivos TD de 4,6 mg/24h; 9,5 mg/24h; 13,3 mg/24h	1,5 mg, 2 ×/dia 1,5 mg, 2 x /dia Adesivo TD 4,6 mg/24h	3 a 6 mg, 2 ×/dia 3 a 6 mg, 2 ×/dia Adesivo TD 9,5 mg/24h a 13,3 mg/24h
Memantina	Comprimidos de 10 mg Comprimidos de 20 mg	5 mg, 1 ×/dia	10 mg, 2 ×/dia 20 mg, 1 ×/dia

TD: transdérmico.

Fonte: Tratado de Neurologia, 2019.

Os antidepressivos, tal como o citalopram, podem ser úteis em quadros depressivos associados. No caso de piora dos sintomas de forma aguda, deve-se excluir causas clínicas como infecções ou causas neurológicas não neurodegenerativas (AVC). Não é recomendado o uso de antipsicóticos, embora muito utilizado na prática, por não ter aprovação e por estar associado a aumento da mortalidade nesse grupo. Deve-se ter uma equipe multidisciplinar tanto para o paciente acometido com a DA, quanto para os familiares, com intuito de proporcionar um melhor manejo do quadro para melhorar a qualidade de vida dos envolvidos e logo, a redução de institucionalização (GAGLIARDI & TAKAYANAGUI, 2019).

CONCLUSÃO

Nessa perspectiva, além das medidas farmacológicas para minimizar a velocidade de progressão da doença, pode-se instituir mudanças nos hábitos e estilos de vida, com a prática de atividades físicas e um sono adequado, com intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que já apresentam a DA. Nos pacientes que não apresentam a doença, essas mudanças no estilo de vida, são importantes também para auxiliar tanto para uma melhor qualidade de vida, quanto para prevenir o desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASLANYAN, V. *et al.* Protective effects of sleep duration and physical activity on cognitive performance are influenced by β -amyloid and brain volume but not tau burden among cognitively unimpaired older adults. 24 jun. 2023. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103460.

CARAMELLI, P. *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. 2022. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT>.

GAGLIARDI, R. J. TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, Editora Ltda. Academia Brasileira de Neurologia, 2 ed.; 2019. p. 1264-1280.

LAZRIS, D. *et al.* Qualitative Evaluation Informs Understanding of Motor Cognition and Therapies in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. 16 abr. 2023. doi: 10.3233/JAD-210617.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Alzheimer. 14 out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Set. 2022. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT.

SOUSA, R. A. L. De. Cross talk mechanisms of aerobic exercise training on obesity, type 2 diabetes, and Alzheimer 's disease: the role of insulin resistance, [S. l.], 22 ago. 2022. doi: 10.1590/1806-9282.20211210.