

DOENÇA DE ALZHEIMER: ASPECTOS ETIOFISIOPATOGÊNICOS E SUAS DEMANDAS TERAPÊUTICAS

DISEASE ALZHEIMER'S: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DEMANDS THERAPEUTIC

ANDRÉ HENRIQUE SILVA LOYOLA SOARES^{1*}, CLEYTON TOLEDO^{2*}

1. Acadêmico do curso de Graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Professor doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá/PR e Professor Adjunto de Farmacologia na Faculdade Ingá, Maringá/PR.

* Rua Imbituva, 21, Vila Monte Castelo, Apucarana, Paraná, Brasil. CEP: 86808-350. andre_cbj@hotmail.com

Recebido em 01/02/2016. Aceito para publicação em 09/04/2016

RESUMO

A doença de Alzheimer, como patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, acarreta-se em manifestações cognitivas e neurológicas resultantes da deficiência e incapacitação progressiva. Esta enfermidade afeta mundialmente 15 milhões de pessoas anualmente, sendo no Brasil um percentil correspondente a 6% em indivíduos com faixa etária menor que 60 anos. Esta é relatada como uma doença que apresenta alívio proporcional ao seu estágio gradativo e não como cura total apresentada. Seu sintoma inicial decorre da perda de memória recente progressiva, onde se uma relação silenciosa em seus determinados estágios de modo a avançar cognitiva e psicologicamente ao paciente, tal como outros sintomas relacionado a distúrbios comportamentais, incluindo agressividade, depressão e alucinações. Destacando-se uma revisão bibliográfica deste presente trabalho em meio a literatura médica, os seus principais aspectos associados a fatores relacionados concomitantemente à doença de Alzheimer paralelamente a sua epidemiologia, etiologia, fisiopatogenia e suas demandas terapêuticas disponibilizadas, seja farmacológica ou não medicamentosa, sendo incluso também perspectivas futuras atribuídas a uma melhora cognitiva bem como a promoção ao bem estar do portador e aqueles vinculados a este.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, etiologia, fisiopatologia, patogenia, tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease, as the most frequent neurodegenerative disorder associated with aging, results in cognitive and neurological manifestations resulting from progressive impairment and disability. This disease affects 15 million people worldwide annually, and in Brazil a corresponding percentile 6% in subjects with lower age than 60 years. This is reported as a disease with gradual proportional to its relief stage and not presented as a complete cure. Its initial symptom arises from the progressive loss of recent memory, where a silent regarding certain stages in their advancing toward cognitive and psychologically to the patient, as well as other symptoms related be-

havioral disorders, including aggression, depression, hallucinations. A literature review of this present work standing out amid the medical literature, its main aspects associated with related factors concurrently with Alzheimer's disease in addition to its epidemiology, etiology, pathophysiology and their available therapeutic demands, whether pharmacological or non-pharmacological, being included perspectives future also assigned to a cognitive improvement and promoting the well-being of the wearer and those linked to it.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, etiology, pathophysiology, pathogenesis, treatment.

1. INTRODUÇÃO

Como cita a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2015)¹, o aumento da expectativa de vida populacional nos últimos anos, ocasionou a doença de Alzheimer como um problema de saúde populacional, provocando custos de maneira direta aos pacientes que tornam dependentes de um auxílio paralelo, carregando consequências diretas ou indiretas sobre os cuidadores e familiares.

A doença de Alzheimer caracteriza-se por uma série de alterações neuropatológicas, incluindo a atrofia cerebral, presença de placas senis com depósitos peptídicos, emaranhados neurofibrilares sob as células neurais, resultante na perda da memória, confusão, desorientação sob seu caráter progressivo².

Apesar do seu progresso de estudo ao longo de décadas e investigação científica na demência, segundo Pereira (2013)², ainda não há cura ou tratamento vigoroso farmacológico para esta patologia. Os tratamentos apresentados à disponibilidade asseguram alívio dos sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos.

Objetiva-se ao presente estudo, realizar uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Alzheimer, focando a compressão da sua progressão patológica, etiologia, ca-

racterísticas clínicas, tratamento ocupacional e farmacológico.

Justificando a abordagem desta com o intuito a estudos randomizados perante os aspectos etiofisiopatológicos e sua gama diversa ao tratamento, perante a esta patologia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Por meio desta revisão ampla à literatura nacional e internacional correspondente a esse campo da neurociência e patologia da Doença de Alzheimer, tem sido motivada por estudos intensos e muitos investimentos futuros para com terapias ocupacionais promissórias enquanto o real tratamento farmacológico ainda não esteja conclusivo e /ou distribuído sob o nível mundial da saúde. Enquanto isso, a medicina e sua literatura consiste em estudos, projetos, e muitas revisões de caso para com a sua etiofisiopatogenia abordada em meio fisiológico e genético, bem como suas manifestações clínicas correspondentes.

Através de artigos científicos publicados, teses e o vasto campo neurolinguístico informal, foi possível encontrar uma didática necessária ao tema abordado, embora o campo de tratamento contém objetos de pesquisas não conclusivos, oferecendo uma visão futura de perspectivas e anseios desta injúria neurocelular.

3. DESENVOLVIMENTO

Esta enfermidade foi relatada e diagnosticada pela primeira vez por um neurologista alemão nomeado Alois Alzheimer no ano de 1907, quando publicou o relato de uma paciente com perdas graduais mentais dentro de um período de quatro anos, tal fato evidenciado por autópsia *post mortem* sendo encontradas placas emaranhadas neurofibrilares dentro da amiloide e neurônios³.

Na década de 70 e os seus posteriores estudos sobre a enfermidade, constatou-se que os casos de demência com pessoas de mais de 65 anos de idade e sua relação com lesões cerebrais orgânicas ampliavam sua relação com a senilidade³.

A doença de Alzheimer

Considerada a patologia neurodegenerativa mais frequente à idade, admite-se o afecionamento cerebral lento e progressivo em detrimento a manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas⁴.

Em acordo com a ABRAZ (2015)¹, se atribui a deposição de peptídeos beta-amiloides há alguns anos com acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica, como exposto a seguir na Figura 1 com o seu desenvolvimento e/ou comprometimento cognitivo.

De acordo com Forlenza (2005)⁴, no decorrer de sua evolução somam-se reações oxidativas e gliais inflama-

tórias, levando a formação dos emaranhados neurofibrilares e conversão às placas senis sob sua neurodegeneração.

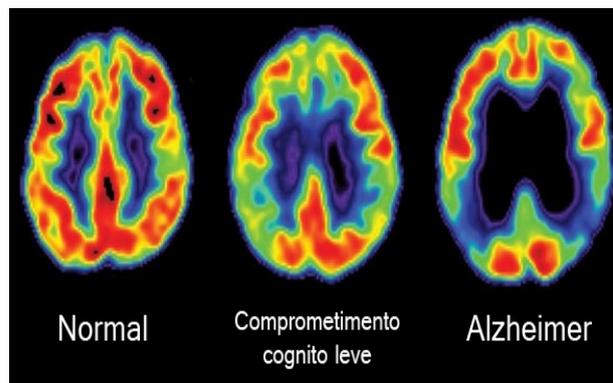


Figura 1. Tomografia relacionada ao desenvolvimento da doença, com o acúmulo de placas amiloides ao cérebro, comprometendo áreas do hipocampo. **Fonte:** Livraria Florence, 2015.

Suas manifestações agem em acordo com a região cerebral envolvida, podendo atingir a linguagem, com a dificuldade ao portador em nomear objetos, parentes mais distantes ou até mesmo encontrar palavras consideradas normais de seu vocabulário. Admitindo-se também, de acordo com a fase em que se encontra a doença, pode ocorrer depressão, agressividade ou apatia¹.

Epidemiologia

Ao todo, calcula-se que mundialmente 15 milhões de pessoas possuem a Doença de Alzheimer por ano, caracterizada pela incurabilidade e grandes consequências às vítimas. No Brasil, 6% das 15 milhões de pessoas com uma faixa etária maior que 60 anos, sofrem da doença no país¹.

De acordo com Pereira (2013)² como a idade se apresenta o fator de risco mais importante, contribui para que a doença constitua um problema de saúde pública de grande impacto pelas próximas décadas. Sua prevalência revela um aumento marcado após os 65 anos de idade. Nos EUA a sua prevalência é de 5,5 milhões. Alguns fatores demográficos contribuem para o seu aumento de risco, como: alelo apoE4, gênero (3 vezes superior em mulheres), baixa educação, história familiar, doença arterial coronariana, traumatismo craniano anterior significativo, hipertensão arterial e níveis de hemocisteína elevados.

No Brasil, a sua estatística se encontra semelhante ao nível mundial tanto em prevalência quanto incidência, apresentando dados em estudos quantitativos realizado no Município de Catanduva (São Paulo). Neste estudo, 25% de idosos foram avaliados, com a prevalência de 7,1% de casos de demência em uma população de 1.656 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, concluindo-se uma taxa de incidência anual em 7,7 casos por 100.000 habitantes⁵.

Etiofisiopatogenia

Segundo Leite (2015)⁶ de maneira idiopática e desconhecida, sua causa apresenta teorias em que acredita ser uma doença geneticamente determinada, não necessariamente hereditária. Também se correlaciona ao histórico de traumatismos cranianos e processos inflamatórios⁷.

O fator genético é considerado forte influência à etiopatogenia desta enfermidade, além da atribuição a causas de cunho tóxico a agentes infecciosos, alumínio, e também radicais livres do oxigênio, como também danos em microtúbulos e proteínas associadas⁸.

Sua etiopatogenia decorre de eventos concomitantes entre o acúmulo de proteínas deformadas, acarretando danos oxidativos e inflamatórios ao cérebro, de modo a gerar disfunção sináptica em resposta da disfunção de neurotransmissores (Figura 2) como acetilcolina, serotonina, dopamina e noradrenalina, com consequente declínio cognitivo e comportamental, aos seus neurotransmissores⁹.

Pelo princípio da compressão entre sua principal origem do mecanismo fisiopatogênico, destaca-se através da deposição da amiloide e emaranhados neurofibrilares ao citoplasma neuronal⁷.

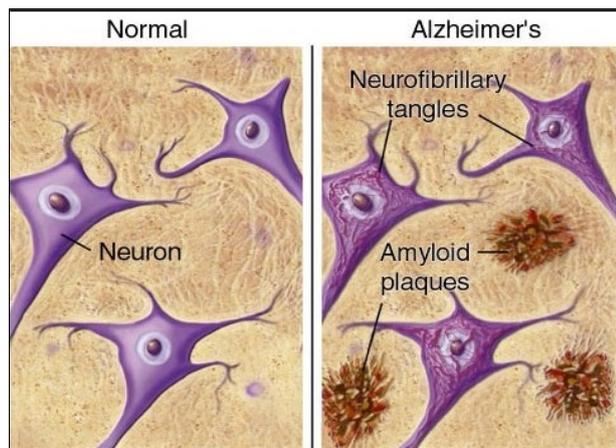


Figura 2. Comparação entre a rede proteica fisiológica, com os danos oxidativos e inflamatórios à disfunção sináptica aos neurotransmissores. **Fonte:** Clínica Dr. Alexandre Cruzeiro, 2015.

Macroscopicamente, apresenta atrofia do hipocampo e córtex cerebral, com o envolvimento primário em associação à dilatação simétrica dos ventrículos laterais, especialmente do corno temporal².

Segundo Serenik (2008)¹⁰, sob o ponto de vista histológico, a perda sináptica e morte neuronal é observada em regiões responsáveis por funções cognitivas, como o córtex cerebral e entorrinal, hipocampo e estriado ventral.

Como principal consequência, crescentes evidências apontam a deposição da proteína beta-amilóide nas placas neuríticas. Acredita-se que a porção citoplasmática da molécula PPA (proteína precursora da amiloide) está

vinculada ao citoesqueleto da célula nervosa e sua degradação envolve a clivagem proteolítica de domínio terminal fragmentada em ambas extremidades⁷.

Sintomas e sua evolução

Divide-se a doença em três estágios de acordo com Oliveira (2015)¹¹ que seriam inicial, intermediário e terminal. A Tabela 1 apresenta algumas particularidades sobre cada estágio clínico, sendo mais detalhado a seguir desta. Inicialmente apresenta dificuldade de memorização e perdas de capacidades que pode ser sutil, sendo passados despercebidos tanto pela pessoa em causa, como família e amigos.

Tabela 1. Estágios clínicos da doença de Alzheimer. **Fonte:** Acervo Autor (2015).

Estágios	Características	Duração
Pré-Clínio	Silencioso; sem perda cognitiva observável.	2 – 10 anos
Forma Leve	Esquecimento; observação de familiares e/ou amigos.	2 – 10 anos
Forma Moderada	Confusão mental; agitação; ansiedade e apatia.	1 – 3 anos
Forma Grave	Necessidade de cuidado integral; incontinência urinária e fecal; delirium; e requer internação.	8 – 12 anos

Na fase leve a resposta ao medicamento pode ter um resultado melhor, onde o indivíduo encontra-se ainda independente, sem necessitar de auxílios, porém com dificuldade de memória, ocorrendo uma maior dificuldade do diagnóstico, devido a sutileza dos sintomas da doença¹.

Ao estágio intermediário, o paciente torna-se completamente incapaz de aprender e reter novas informações, tornando cada vez mais dependentes de terceiros, decorrendo dificuldades de locomoção, a comunicação se inviabiliza e passam a necessitar de cuidados e supervisão integral⁶.

De acordo com o mesmo autor citado anteriormente (2015), sob a fase final, sendo incapaz de deambular, não execução de palavras, e seu agravamento sistemático e seus distúrbios de memória bem evidenciados, apresenta-se dificuldade à deglutição, deambulação, incontinência urinária e fecal, afasia e manifestação de comportamento inadequado em público. Apresenta-se também um maior risco de pneumonia, desnutrição e úlceras devido ao decúbito aumentado, sendo fundamental o cuidado integral realizado por cuidadores e/ou familiares e amigos.

Tratamento

O tratamento envolve estratégias farmacológicas as-

sim como intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares e/ou cuidadores. No campo farmacológico, divide-se em quatro níveis: específica, objetivando reverter os processos patofisiológicos da morte neuronal; profilática, visando o retardo do início demencial ou prevenção do declínio cognitivo; sintomático, visando buscar a restauração parcial às capacidades cognitivas, habilidades funcionais e comportamentais; e por último o estágio complementar ao tratamento de manifestações não cognitivas demenciais⁴. Os medicamentos mais utilizados são os agentes colinomiméticos, exemplificando a rivastigmina, donepezil e galantamina, com benefícios cognitivos, comportamentais e funcionais semelhantes¹².

Inibidores das Colinesterases

Os I-Che (inibidores das colinesterases) são hoje consideradas as principais drogas licenciadas ao tratamento específico. Sua utilização visa o aumento da disponibilidade sináptica da acetilcolina, pela inibição de suas principais enzimas catalíticas, como a acetil e a butirilcolinesterase, apresentando efeito discreto sintomático à cognição, podendo beneficiar também alterações não-cognitivas da demência.

Podem ser classificados de acordo com Forlenza (2005)⁴ com a reversibilidade e duração da inibição das colinesterases como destacado na Tabela 2 apresentada a seguir.

Tabela 2. Inibidores das colinesterases disponíveis ao Brasil. Fonte: Acervo Autor (2015).

Características	Donepezil	Rivastigmina	Galantamina
Disponível no ano	1997	1998	2000
Classe química	Piperidina	Carbamato	Alcalóide fenantreno
Seletividade cerebral	Sim	Sim	Sim
Tipo de inibição da colinesterase	Reversível	Pseudo-reversível	Reversível
Modulação alostérica de receptor nicotínico	Não	Não	Sim
Enzimas inibidas	Ache	Ache BuChe	Ache

Disponíveis ao mercado brasileiro, a rivastigmina, donepezil e galantamina, com propriedades terapêuticas e farmacológicas semelhantes, assim como seus efeitos colaterais incluindo efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares, e outros sintomas gerais como cefaléia, agitação e insônia¹².

Como cita o mesmo autor (2008)¹², a rivastigmina apresenta caráter inibidor pseudo-irreversível da AChE e BChE de duração intermediária. Apresenta dose inicial de 1,5 mg 2x/dia com escalonamento progressivo até 12 mg diários. É o único I-Che com eliminação renal, des-

cartando-se o risco de hepatotoxicidade. Atualmente existe a sua disponibilidade de adesivo cutâneo apresentando maior benefício à administração.

O donepezil e galantamina apresentam inibição reversível da AChE com duração longa e intermediária, respectivamente. Sendo que o donepezil foi o único avaliado em uma melhora de estudo duplo-cego, controlado para estágios moderados a graves com melhora de parâmetros cognitivos e comportamentais. Relacionada à galantamina, recentemente desenvolveu-se uma formulação de liberação prolongada com uma dosagem flexível uma única vez ao dia de 16 ou 24 mg, demonstrando eficácia ao tratamento leve a moderada¹².

Memantina

Seu uso pode ser justificado com base aos efeitos sobre a sua neurotransmissão glutamatergica, sendo o glutamateo o principal neurotransmissor excitatório cerebral, encontrado em regiões associadas à funções cognitivas e memória, como um novo medicamento ao tratamento sintomático⁴.

Segundo Lima (2008)¹², sua dose inicial é de 5 mg, progressivamente escalonada até a dose diária usual de 20 mg, sendo divididas em duas tomadas. Como efeitos colaterais comuns demonstrou-se diarreia, vertigens, cefaleia, inquietação, excitação e fadiga.

Terapêutica não farmacológica ao comprometimento cognitivo

De acordo com Engelhardt (2005)¹³, intervenções de reabilitação cognitiva da DA apresentam dificuldades, tais como heterogenicidade a alterações cognitivas, comportamentais, familiares e sua progressão da doença. Como reabilitação de memória conta-se com duas técnicas distintas: orientação à realidade e a terapia de reminiscências, com técnicas abordadas à finalidade de facilitação da memória.

O aprendizado com a utilização de memória implícita torna útil a pacientes com quadro leves a moderados com técnicas de pré-ativação e memória de procedimento, evidenciando melhora nas atividades diárias e seus treinamentos¹³.

O seu treinamento cognitivo, postulado pelo mesmo autor citado (2005)¹³, não se generaliza para a vida diária, podendo ser amplamente adaptadas pelos cuidadores ao dia a dia do paciente. Visando melhores resultados à cognição, leva-se em consideração a associação à medicação (I-Che).

Futuras Perspectivas

Com o desenvolvimento de opções mais eficazes e seguras vem sendo vinculadas ao cenário neurocientífico internacional, a criação de drogas e terapias capazes de modificação à evolução natural da doença, como a ante-

cipação diagnóstica ao tratamento da DA (Doença de Alzheimer) e outras demências, como o fator de crescimento neuronal, terapia anti-amiloide (ainda não disponível) e a imunoterapia, com estudos promissores ao longo de seus estudos clínicos⁴.

Fator de Crescimento Neuronal

Segundo Nordberg (2003)¹⁴, a administração intraventricular em um número pequeno de pacientes resultou em melhoria dos padrões do fluxo cerebral sanguíneo, metabolismo de glicose e taxa de ocupação de receptores nicotínicos, porém efeitos colaterais importantes como perda de peso e dores intensas, foram responsáveis à sua interrupção impedindo a sua demonstração de ganhos cognitivos bem definidos.

Imunoterapia

A imunização de animais jovens em modelos de camundongos transgênicos com um agente derivado da proteína beta-amiloide humana preveniu-se o desenvolvimento e formação das suas placas, distrofia neurítica e astrogliose⁴.

Com voluntários portadores da doença de Alzheimer, atestou-se o potencial imunogênico da administração parenteral de agregados a proteína beta-amiloide, no entanto interrompido o estudo na fase em que a ocorrência de meningoencefalite asséptica em 6% dos voluntários se destacou com a sua imunização. Destes estudos, 20% em testes laboratoriais revelaram resposta imunológica positiva, com a observação da redução de concentrações da proteína TAU ao liquor, porém sem diferenças em relação ao controle dos títulos liquorícos de beta-amiloide e parâmetros neuropsicológicos⁴.

4. CONCLUSÃO

Conferida a importância ao trabalho exposto, destacou-se a importância da doença de Alzheimer, não como uma enfermidade patológica, mas também devido a sua severidade silenciosa atribuída ao envelhecimento, e considerada importância no âmbito neurocientífico perante a sociedade dentre a sua correlação clínico-patológica influenciadora ao paciente e seus familiares e/ou cuidadores. Sendo assim concluída, a imprescindível construção de plano de atendimento aos pacientes e redes proporcionantes de serviço a atenção comunitária e institucional.

À perspectiva futura ao entendimento e compreensão de medidas terapêuticas com a finalidade da promoção da melhora cognitiva, sendo fundamental a capacidade de diagnóstico e início precoce ao tratamento, a fim de melhorar a qualidade de vida daqueles inseridos dentro do contexto do portador da doença.

Com a finalidade de incentivo à promoção de saúde e bem-estar, torna-se notório não só o conhecimento fisi-

opatológico, como a abordagem ocupacional sob esta revisão bibliográfica com o estímulo responsivo com ampla melhora ao seu quadro sugestivo desta enfermidade, caracterizando a junção terapêutica com a participação atribuída àqueles sujeitos aos cuidados paliativos, de modo ao benefício que a igualdade promocional seja recíproca para com o sujeito enfermo e seus familiares.

REFERÊNCIAS

- [01] Associação Brasileira de Alzheimer. [acesso 13 nov. 2015]. Disponível em: <http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>.
- [02] Pereira PMCM. Doença de Alzheimer Perspectivas de tratamento; 2013.
- [03] Ribeiro CF. Doença de Alzheimer: A principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores; 2010.
- [04] Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer; 2005.
- [05] Aprahamian I. Doença de Alzheimer: revisão epidemiológica e diagnóstico; 2009.
- [06] Leite L. Genética Clínica. [acesso 13 nov. 2015] Disponível em: <http://www.ghente.org/ciencia/genetica/alzheimer.htm>.
- [07] Peçanha MAP, Neri VC. Estudo Neuropatológico e Funcional da doença de Alzheimer; 2007.
- [08] Smith MAC. Doença de Alzheimer; 1999.
- [09] Moraes FL. Etiopatogenia da doença de Alzheimer: aspectos genéticos e inflamatórios; 2012.
- [10] Sereniki A Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos; 2008.
- [11] Oliveira MF, Ribeiro M, Borges R, Luginger S. Doença de Alzheimer: Perfil neuropsicológico e tratamento; 2015.
- [12] Lima D. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer; 2008.
- [13] Engelhardt E. Recomendações e sugestões do departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia; 2005.
- [14] Nordberg A. New targets for Alzheimer therapy. In: Iqbal K, Winblad B. (ed.) Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Bucharest, Romania: Ana Aslan International Academy of Aging 2003, pp.499-512.