

DIAGNÓSTICO DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE PATIENT: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

MATHEUS SOARES LEITE^{1*}, ARÍCIA CALIMAN LAITANO², CÁSSIO DE OLIVEIRA RIBEIRO³, GABRIEL MORAES NEVES REIS¹, HUGO DE BRITO AZEVEDO¹, JAMILE CÁSSIA GONÇALVES ANICETO FERREIRA¹, LAURA SOUZA COTTA¹, LETÍCIA FERREIRA JORDÃO¹, LUISA DIAS E SILVA³, LUIZ FLÁVIO FERREIRA FILHO⁴, MARIA LUIZA DA SILVA TELES⁵, MARIANE DRUMOND FERRER FERNANDES⁶, MATHEUS ANDRADE DE CASTRO¹, MATHEUS COELHO DE OLIVEIRA ALMEIRA⁷, MATHEUS MOREIRA DRUMOND¹, MARIA LAURA KLEIN LAZAROTO¹, MILENE DE LOURDES CALDEIRA¹, NATHÁLIA PESTANA DE FREITAS PÊGO¹, PEDRO EMÍLIO ARAÚJO CLAUDINO¹, PEDRO PAULO ANDRADE⁸, PEDRO PAULO BRANDÃO LIMA¹, REBECA GUIMARÃES SCHMIDT¹, RODRIGO COELHO OLIVEIRA ALMEIDA⁹

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES – UNIVAÇO, Ipatinga, MG; 2. Médica graduada pelo IMES – UNIVAÇO. Médica plantonista na Unidade de Pronto Atendimento no Município de Ipatinga – MG; 3. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Petrópolis – FMP, Petrópolis, RJ; 4. Médico graduado pelo IMES – UNIVAÇO. Médico plantonista no Hospital Jaques Gonçalves Pereira de Belo Oriente, MG; 5. Médica graduada pelo IMES – UNIVAÇO. Médica plantonista na Unidade de Pronto Atendimento no Município de Ipatinga – MG. Médico plantonista no Hospital Jaques Gonçalves Pereira de Belo Oriente, MG; 6. Médica graduada pelo IMES – UNIVAÇO. Médica plantonista na Unidade de Pronto Atendimento no Município de Ipatinga – MG; 7. Médico graduado pelo IMES – UNIVAÇO. Médico plantonista no Pronto Socorro Municipal de Itabira, MG; 8. Médico graduado pela Faculdade de Medicina de Valença, RJ. Médico do Programa Estratégia Saúde da Família João Teixeira Cotta de Galiléia, MG. Médico plantonista no Hospital Imaculada Conceição de Galiléia, MG; 9. Médico graduado pelo IMES – UNIVAÇO. Médico plantonista no Pronto Socorro Municipal de Itabira, MG.

* Rua Chapecó, 173/301, Caravelas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-282. matheus-leite2007@hotmail.com

Recebido em 09/01/2020. Aceito para publicação em 13/02/2020

RESUMO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e que se manifesta através da deterioração da função cognitiva e da memória de curto prazo, além de uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam com o tempo. A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência e ainda não se sabe o mecanismo fisiopatológico que é responsável por desencadear a doença, porém acredita-se que seja uma doença geneticamente determinada. O sintoma que mais remete ao diagnóstico é a perda da memória recente, contudo, outras manifestações são capazes de nos remeter ao diagnóstico, como, a repetição da mesma pergunta várias vezes, a agressividade e a irritabilidade. Esse trabalho foi embasado em uma pesquisa bibliográfica de trabalhos, preferencialmente, publicados nos últimos dez anos, da língua inglesa, espanhola e portuguesa. Sendo assim, o trabalho busca realizar uma revisão concisa do assunto, abordando, principalmente, o diagnóstico da Doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, demência, doença neurodegenerativa.

ABSTRACT

Alzheimer's is a progressive neurodegenerative disease that manifests itself through impaired cognitive function and short-term memory, as well as a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes that get worse over time. Alzheimer's disease is the most common form of dementia and

the pathophysiological mechanism responsible for triggering the disease is not yet known, but it is believed to be a genetically determined disease. The symptom that most refers to the diagnosis is the recent memory loss, however, other manifestations are able to refer us to the diagnosis, such as the repetition of the same question several times, aggressiveness and irritability. This work was based on a bibliographical research of works, preferably published in the last ten years, in English, Spanish and Portuguese. Thus, the paper seeks to perform a concise review of the subject, addressing, mainly, the diagnosis of Alzheimer's disease.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, insanity, neurodegenerative disease.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com dados obtidos pela World Health Organization (WHO), cerca de 50 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo. Estima-se que o número de pessoas com demência chegará à 82 milhões em 2030 e à 152 milhões em 2050. É sabido que dentre as demências, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais comum, nos dias atuais, correspondendo à cerca de 60 a 70% dos casos de demência de todo o mundo. Sendo assim, a DA é um grave problema de saúde pública, que tende a se intensificar, devido, sobretudo, ao envelhecimento da população¹.

A DA, é um quadro neurodegenerativo progressivo

que se manifesta através da deterioração da memória e de funções cognitivas². Com isso, tem-se um comprometimento progressivo das atividades de vida cotidiana além de uma gama de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais^{2,3,4}.

Sabe-se que diversas condições podem causar a Síndrome Demencial, sendo a DA e a doença isquêmica cerebrovascular (DIC) as duas causas mais importantes^{5,6}. A prevalência da demência aumenta de acordo com o envelhecimento e a etiologia mais frequente é a DA⁶. Nota-se que a partir dos 65 anos a taxa de incidência praticamente dobra a cada cinco anos e a taxa anual de incidência da DA no Brasil é de 7,7 casos por 100.000 habitantes^{5,6,7}.

A fisiopatologia da DA é caracterizada por uma série de alterações neuropatológicas. Tais alterações são constituídas de excesso de depósito extracelular de peptídeo β -amiloide (β A) nas placas senis, muitos emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo a proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau), atrofia cerebral, principalmente na região hipocampal, perda neuronal e sináptica, ativação da glia e processo inflamatório^{1,8,9}.

As manifestações clínicas iniciais do paciente acometido com a DA é constituída por uma perda lenta e progressiva da memória de curto prazo, da possibilidade de assimilar novos conhecimentos e da habilidade de expressar-se claramente¹⁰. Com a progressão da doença, pode-se notar agitação psicomotora, alteração no padrão do sono, dificuldade para se alimentar e alterações psicológicas, como, depressão maior, ansiedade e apatia³.

O diagnóstico precoce ainda é considerado uma tarefa difícil e desafiadora¹¹. Sendo, portanto, considerado um diagnóstico de exclusão, uma vez que não se tem ainda exames capazes de concluir o diagnóstico¹⁰. Com isso, o National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA Wrotk Group) estabeleceu alguns critérios clínicos associados a exames de imagem e a dosagem de biomarcadores visando propiciar maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico da DA^{1,7,10}.

No que tange o tratamento, os estudos mostram que a associação da terapia medicamentosa e da terapia não medicamentosa alcançaram resultados mais satisfatórios do que quando utilizados de maneira independente, principalmente, para os pacientes nos estágios iniciais da DA¹².

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo abordar o protocolo preconizado pelas sociedades médicas para o diagnóstico da DA, levando em conta a importância do diagnóstico correto e precoce para que se possa iniciar medidas a fim de se obter um prognóstico mais favorável do paciente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo proposto trata-se de uma revisão sistemática de literatura médica. Este método de estudo apresenta como principal finalidade reunir e sintetizar os

estudos realizados sobre um determinado tema, construindo uma conclusão, a partir dos resultados evidenciados em cada estudo.

Para sua realização do estudo, foram seguidas as seguintes etapas: identificação do tema e formulação da questão de pesquisa, estabelecimento do objetivo da revisão, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados, avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação dos mesmos.

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica na literatura nacional e internacional buscando trabalhos publicados preferencialmente nos últimos dez anos, escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO, LILACS, Google Acadêmico, MEDLINE e PUBMED.

Foram utilizados como critérios de inclusão para a seleção de amostras, os artigos indexados preferencialmente de 2009 a 2019, em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados na íntegra, ou seja, texto completo e com acesso livre, nos idiomas: português, inglês e espanhol, que respondiam à temática do estudo. Os descritores utilizados na pesquisa foram: Doença de Alzheimer; Doença Neurodegenerativa; Demência; Alzheimer's disease; Neurodegenerative disease; Insanity.

Como critérios de exclusão dos artigos de consulta, não foram utilizados artigos que não abordavam a temática proposta, textos que se encontravam incompletos e indisponíveis na íntegra on-line, que não forneciam informações suficientes acerca da temática do estudo e aqueles publicados fora do tempo cronológico preestabelecido pelo estudo e que foram julgados como não necessários para a elaboração do trabalho.

3. DISCUSSÃO

No Brasil, o diagnóstico de demência segue os critérios estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana IV (DSM-IV). Entretanto, tais critérios utilizados são baseados nas diretrizes propostas pelo NINCDS-ADRDA Wrotk Group^{7,13}.

Após a anamnese e exame físico, deve-se realizar uma pesquisa para causas de demência não relacionadas à DA. Para tal, alguns exames complementares devem ser realizados antes de se dar continuidade à pesquisa específica para DA. Dentre os exames a serem solicitados, os iniciais são, hemograma completo, TSH, EAS, sorologia para sífilis, dosagem de cálcio, de sódio, de vitamina B12, de proteínas totais e frações, da glicemia de jejum, da ureia e creatinina e a realização do perfil lipídico¹⁰. Para além dos exames complementares, testes neurocognitivos, como o MiniExame do Estado Mental – MEEM, devem ser aplicados no intuito de avaliar o perfil cognitivo do paciente e poder fazer uma comparação da progressão dos sintomas com o decorrer do acompanhamento^{7,14}.

Atualmente o diagnóstico da DA é baseado na clínica que o paciente apresenta, nos relatos dos pacientes e dos

familiares, nos resultados dos testes cognitivos e da avaliação neurológica, nos exames de imagem e na dosagem de biomarcadores⁷. Através desse conjunto, o paciente é classificado em um dos três estágios, sendo eles: pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência^{7,13,14}. Um ponto importante para se pautar é que nos critérios vigentes para se estabelecer o diagnóstico, não é preciso, necessariamente, ter alteração da memória para se concluir o diagnóstico de demência⁷.

A fase pré-clínica corresponde ao estágio assintomático da DA, que pode iniciar anos antes do início dos sinais e sintomas demenciais^{7,15}. Essa fase, atualmente, não apresenta relevância clínica, somente no âmbito da pesquisa. Possivelmente, no futuro, tal servirá para se estabelecer um diagnóstico precoce e propor medidas que demonstrem ser efetivas para o controle da evolução da DA^{15,16}.

Na fase de comprometimento cognitivo leve, os pacientes nela classificados apresentam déficits em um ou mais dos domínios cognitivos, que são: função executiva, memória, habilidades visuoespaciais, atenção ou linguagem. Entretanto, mesmo apresentando tais comprometimentos permanecem independentes para a realização das atividades diárias e não preenchem os critérios para o diagnóstico de demência^{7,16,17}.

De acordo com o NINCDS-ADRDA Wrotk Group, a mais recente definição para se estabelecer o diagnóstico de demência determina que o paciente apresente pelo menos dois dos seguintes domínios acometidos: declínio da memória, das habilidades visuoespaciais, do raciocínio, do manejo das tarefas complexas, do julgamento, da comunicação e alterações da personalidade e do comportamento. Importante salientar que agora não precisa ter alteração da memória obrigatoriamente envolvida^{7,16,18}. Para o diagnóstico de demência relacionada à DA, foram propostas algumas terminologias onde se classifica o paciente como: provável demência devido à DA, possível demência devido à DA e demência da DA definida^{7,13}.

O diagnóstico de provável demência associado à DA é feito, fundamentalmente, através de uma boa anamnese associado ao relato ou observação de familiares ou amigos do paciente que notam deterioração da função cognitiva, aliado à exclusão de outras formas de demência. A confiabilidade desse diagnóstico pode ser elevada através da dosagem positiva de biomarcadores específicos (β -A e p-Tau), da comprovação do prejuízo cognitivo e da presença de mutações gênicas típicas da DA (mutação nos genes que codificam a β -A, a apolipoproteína E e as pré-senilinas 1 e 2) e através do exame de imagem, preferencialmente a ressonância nuclear magnética, para que se exclua outras causas de demência, principalmente, uma possível causa cerebrovascular^{13,19}. A doença deve ter início insidioso, com uma notável e perceptível piora da função cognitiva, sendo necessário que se exclua outras causas de demência, por exemplo, a causa cerebrovascular, a demência com corpos de Lewy e a demência frontotemporal. Para além disso, deve-se

excluir outros tipos de doenças ou uso de algum fármaco que sejam capazes de atuar afetando a cognição do paciente¹⁵.

O diagnóstico da possível demência associado à DA é estabelecido quando o paciente preenche os critérios para demência associado à DA porém apresenta curso atípico, ou seja, um início abrupto dos sintomas ou um padrão evolutivo distinto do que se evidencia na provável demência por DA, ou faz o uso de algum medicamento que é capaz de interferir na cognição do paciente, ou apresenta alguma alteração que possa justificar outro tipo de demência, por exemplo, a cerebrovascular, ou quando os detalhes de instalação ou evolução da doença são insuficientes^{7,13,16,17}.

O diagnóstico da demência da DA é obtido quando os critérios clínicos e cognitivos são preenchidos, associado a evidências obtidas através de um exame histopatológico por biopsia ou necropsia. Geralmente conclui-se que o diagnóstico é de demência da DA somente durante a necropsia, visto o risco que se tem em submeter um paciente à biopsia cerebral^{7,10}.

Antes de fechar o diagnóstico de demência por DA, alguns diagnósticos diferenciais devem ser pautados, a citar: demência cerebrovascular, demência por Corpos de Lewy, demência Fronto-Temporal, doenças Priônicas⁵. Para além desses, a Academia Americana de Neurologia, pauta que a depressão, a deficiência de vitamina B12 e o hipotireoidismo são comorbidades frequentes nos pacientes idosos e, portanto, devem ser pesquisados². Com isso, sempre solicitar um exame de imagem, tomografia computadorizada sem contraste ou ressonância nuclear magnética, exames laboratoriais e testes cognitivos, como o MiniExame do Estado Mental – MEEM, são de grande valia para realizar o diagnóstico diferencial^{2,7}.

O tratamento é pautado em estratégia de terapia medicamentosa associada ou não à terapia não medicamentosa²⁰. Estudos recentes mostram que a associações de tais estratégias propiciam maior benefício ao portador de DA e, com isso, melhora a sua qualidade de vida^{2,20,21}. Com o início do tratamento farmacológico, é iniciado um processo de tentativa de melhora dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Atualmente, a opção terapêutica padrão tem sido a prescrição de drogas inibidoras da acetilcolinesterase, por exemplo, rivastigmina, donepezila e galantamina, que são drogas que atuam retardando a destruição celular e, consequentemente, retardando a progressão da doença^{2,12,20,21}. Já como opções não medicamentosas, tem-se as terapias tanto cognitiva quanto multidisciplinar, sendo essas as técnicas mais utilizadas e com melhores resultados. Uma outra técnica que mostrou resultados promissores é a arteterapia, porém ainda não se tem estudos suficientes para que se possa afirmar tal benefício²⁰. É importante pautar que a terapia não medicamentosa mostrou maiores benefícios para os pacientes que possuem alterações comportamentais, contudo tal terapia mostrou benefícios para todos os perfis de portadores de DA²².

4. CONCLUSÃO

Os estudos mais recentes sobre a DA são animadores, uma vez que os mesmos trazem informações capazes de propiciar um melhor entendimento em um âmbito geral sobre a doença. O uso de biomarcadores e os novos conhecimentos sobre o processo fisiopatológico cria uma expectativa de que no futuro se possa estabelecer um diagnóstico precoce com maior sensibilidade e especificidade, além de possibilitar que se tenha intervenções terapêuticas eficientes e específicas.

É inegável que a DA é uma das mais importantes doenças que afeta os idosos, em especial pela sua elevada prevalência e aumento da incidência, uma vez que a rápida mudança no perfil demográfico favoreça tal. A demência compromete o bem estar, a qualidade de vida e aumenta a morbimortalidade dos portadores, portanto, é de suma importância que se tenha todo um empenho nas pesquisas, a fim de se entender melhor a doença, descobrir novas formas de tratamento e de diagnóstico precoce e, com isso, conseguir formas para poder propiciar uma melhor qualidade de vida aos portadores da DA.

REFERÊNCIAS

- [1] Magalhães TNC. Inflamação sistêmica e os principais biomarcadores da Doença de Alzheimer. [tese de mestrado] São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. 2017.
- [2] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Portaria nº 1.298/SAS/MS. Diário Oficial da União – DOU nº 227: 2013. [acesso em 05 jan 2020] Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>
- [3] Apolinário D, Araújo LMQ, Chaves MLF, Lopes LC, Okamoto IH, Ramos AM, et al. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Academia Brasileira de Neurologia; Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. [acesso em 05 jan 2020] Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_de_alzheimer-diagnostico.pdf
- [4] Parnera JB, Nitrini R. Demências: da investigação ao diagnóstico. Rev Med (São Paulo) 2015; 94(3):179-84.
- [5] Siqueira JF, Antunes MD, Júnior JRAN, Oliveira DV. Efeitos da prática de exercício de dupla tarefa em idosos com Doença de Alzheimer: Revisão sistemática. Rev Saúde e Pesqui. 2019; 12(1):197-202.
- [6] Aprahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer: Revisão da epidemiologia e diagnóstico. Rev Bras Clin Med. 2009; 7:27-35.
- [7] Nitzsche BO, Moraes HP, Júnior ART. Doença de Alzheimer: Novas diretrizes para o diagnóstico. Rev Med Minas Gerais 2015; 25(2):237-243.
- [8] Souza LC, Sarazin M, Júnior ALT, Caramelli P, Santos AE, Dubois B. Biological Markers of Alzheimer's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2014; 72(3):227-231.
- [9] Sereniki A, Vital MABF. Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. Rev Psiquiatr RS 2008; 30(1 Supl.).
- [10] Ribeiro CF. Doença de Alzheimer: A principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores. [tese de especialização] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2010.
- [11] Pereira MEC. Abordagem CNN 2D Estendida para o Diagnóstico da Doença de Alzheimer através de Imagens de Ressonância Magnética Estrutural. [tese de mestrado] São Paulo: Universidade Estadual de Campinas. 2019.
- [12] Vale FAC, Neto YC, Bertolucci PHF, Machado JCB, Silva DJ, Allam N, et al. Tratamento da Doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol 2011; 5(1):34-48.
- [13] Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Tosta ED, Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol 2011; 5(1):5-10.
- [14] Filho RPB, Neto LFC, Maia CSC. Doença de Alzheimer: Um perfil diagnóstico dentro da estratégia de saúde da família. Rev Geriatria e Gerontologia 2013; 7(4): 259-263.
- [15] Croisile B, Auriacombe S, Bouyx FE, Vercelletto M. Nouvelles Recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le Diagnostic de la Maladie d'Alzheimer: Stades précliniques, Mild Cognitive Impairment et Démence. Rev Neurolog 2012; 168:471-82.
- [16] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. Alzheimers Dement. 2011; 7(3):263-9.
- [17] Morris JC. Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer Disease Dementia. Arch Neurol. 2012; 69(6):700-8.
- [18] Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63:713-9.
- [19] Fridman C, Gregório SP, Dias Neto E, Ojopi EPB. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Rev Psiquiatr Clín. 2004; 1(1):19-25.
- [20] Carvalho PDP, Magalhães CMC, Pedrosa JS. Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com a Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. J Bras Psiquiatr. 2016; 65(4):334-9.
- [21] Sá CC, Silva DF, Bigongiari A, Lima AM. Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática de literatura. J Bras Psiquiatr. 2019; 68(3):153-60.
- [22] Bernardo LD. Idosos com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática sobre a intervenção da Terapia Ocupacional nas alterações em habilidades de desempenho. Cad Bras Terap Ocup. 2018; 26(4):926-94.