

## Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos

### Update on Alzheimer's disease and its clinical stages

DOI:10.34119/bjhrv5n6-016

Recebimento dos originais: 04/10/2022

Aceitação para publicação: 04/11/2022

#### **Gabriela Freitas Moreira**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua Granada 27, Condomínio Vila Castela, Nova Lima

E-mail: gabrielafreitasmoreiraa@gmail.com

#### **Luisa Pires Coscarelli**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua Alameda Serra da Mantiqueira, 368, Nova Lima

E-mail: luisa.p.75@hotmail.com

#### **Mateus Cândido Diniz Jardim**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua Ramiro Botinha, 221, Jardim da Cidade, Betim

E-mail: mateuscdj97@gmail.com

#### **Isadora Mendes Moreira Araújo**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares

Endereço: Rua José Luís Nogueira, 305, Centro, Governador Valadares

E-mail: isadorammaraujo@gmail.com

#### **Bárbara Duarte Grossi**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Rua Maranhão, 575, Praia da Costa, Vila Velha

E-mail: barbaradgrossi@gmail.com

#### **Rafaela Azevedo Guidi**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Rua Norma Pacheco Carreira, 1, Amarelo, Cachoeiro de Itapemirim

E-mail: fafaguidi@gmail.com

#### **Yasmin Ceo de Carvalho Menezes**

Acadêmica do Curso de Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha

Endereço: Rua Desembargador João Manoel de Carvalho, 100, Vermelho, Vitória

E-mail: yasmin.ceo.47@gmail.com

**Isis Mendes Silva**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: Universidade Vila Velha  
Endereço: Rua João Batista Miranda do Amaral, 241, Jardim Camburi, Vitória - Espírito Santo  
E-mail: isismendes23@gmail.com

**Monique Zappe Calmon**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: Universidade Vila Velha  
Endereço: Av. São Paulo, 2760, Itapoã, Vila Velha  
E-mail: monique\_zappe@hotmail.com

**Crisantino Almeida Borem Neto**

Acadêmico do Curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Fipmoc  
Endereço: R. Mauro Moreira, 905, Augusta Mota  
E-mail: boremcris@gmail.com

**Daniel Souza de Paula Santiago**

Acadêmico do Curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Fipmoc  
Endereço: R. São Gabriel, 79, São Mateus  
E-mail: daniel.santiago@aluno.unifipmoc.edu.br

**Victor Hugo Ramos Santos**

Acadêmico do Curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Fipmoc  
Endereço: R. Dr. Walter Ferreira Barreto, 525, Ibituruna  
E-mail: ramosvh@yahoo.com.br

**Lara Loureiro Souza**

Acadêmica do Curso de Medicina  
Instituição: Universidade Vila Velha  
Endereço: Av. Dante Michelini, 1601, Mata da Praia, Vitória  
E-mail: larialoueiros1@gmail.com

**Carlos Emanuel Pereira Silva**

Acadêmico do Curso de Medicina  
Instituição: Centro Universitário Fipmoc  
Endereço: Rua Doutor Walter Ferreira Barreto, 240, Ibituruna, Montes Claros  
E-mail: manoxdx@gmail.com

**Victor Ribeiro Aquino**

Graduado em Medicina  
Instituição: Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMOC)  
Endereço: Rua São Paulo, 72, Santos, CEP:39400124  
E-mail: victorraquino@hotmail.com

## RESUMO

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade no envelhecimento da população. As alterações neuropatológicas marcantes da DA são placas difusas e neuríticas, marcadas pela deposição extracelular de beta-amiloide, e emaranhados neurofibrilares, compostos pelo acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada. Os déficits cognitivos aparecem e progridem insidiosamente, o comprometimento da memória, especificamente a perda de memória de eventos recentes, é a característica mais frequente da DA e geralmente é sua primeira manifestação. Outros déficits cognitivos aparecem com ou após o desenvolvimento do comprometimento da memória. A disfunção executiva e habilidades visuoespaciais prejudicadas tendem a ser afetadas precocemente, enquanto déficits na função da linguagem e sintomas comportamentais geralmente se manifestam mais tarde. Os sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais são comuns nos estágios intermediários e tardios da DA, mas podem ocorrer no início do curso em alguns pacientes. Os déficits neurológicos não cognitivos, sinais motores piramidais e extrapiramidais, mioclonias e convulsões podem ocorrer nos estágios finais da DA, mas são incomuns nos estágios iniciais e intermediários. As apresentações atípicas incluem uma variante visual (atrofia cortical posterior), uma variante com afasia progressiva e uma variante com disfunção executiva progressiva como sintoma predominante. As apresentações atípicas são mais comuns em pessoas mais jovens com DA. A DA é inexoravelmente progressiva, mas a taxa de progressão pode variar. A expectativa média de vida após o diagnóstico foi relatada entre 8 e 10 anos, mas pode variar de 3 a 20 anos. A DA deve ser suspeitada em qualquer idoso com início insidioso, declínio progressivo da memória e pelo menos um outro domínio cognitivo que leve ao funcionamento prejudicado.

**Palavras-chave:** Alzheimers inicial, diagnóstico, clínica, tratamento.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and a major source of morbidity and mortality in an aging population. The hallmark neuropathological changes of AD are diffuse and neuritic plaques, marked by the extracellular deposition of beta-amyloid, and neurofibrillary tangles, composed by the intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau protein. Cognitive deficits appear and progress insidiously, memory impairment, specifically memory loss of recent events, is the most frequent feature of AD and is usually its first manifestation. Other cognitive deficits appear with or after the development of memory impairment. Executive dysfunction and impaired visuospatial skills tend to be affected early, while deficits in language function and behavioral symptoms often manifest later. Neuropsychiatric and behavioral symptoms are common in the middle and late stages of AD but may occur early in the course in some patients. Non-cognitive neurologic deficits, pyramidal and extrapyramidal motor signs, myoclonus, and seizures can occur in late stages of AD but are uncommon in early and intermediate stages. Atypical presentations include a visual variant (posterior cortical atrophy), a variant with progressive aphasia, and a variant with progressive executive dysfunction as the predominant symptom. Atypical presentations are more common in younger people with AD. AD is relentlessly progressive, but the rate of progression can vary. The average life expectancy after diagnosis has been reported to be between 8 and 10 years, but can range from 3 to 20 years. AD should be suspected in any elderly person with an insidious onset, progressive memory decline, and at least one other cognitive domain leading to impaired functioning.

**Keywords:** early Alzheimer's, diagnosis, clinic, treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade no envelhecimento da população. As alterações neuropatológicas marcantes da DA são placas difusas e neuríticas, marcadas pela deposição extracelular de beta-amiloide, e emaranhados neurofibrilares, compostos pelo acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau). O estudo epidemiológico da DA está sendo transformado pela disponibilidade de novas tecnologias de biomarcadores para medir tais alterações neuropatológicas in vivo. Grandes ensaios clínicos randomizados estão avaliando terapias anti-amilóide e outras terapias baseadas em doenças para o tratamento e prevenção da DA utilizando esses biomarcadores de imagem ou líquido cefalorraquidiano (LCR)<sup>1</sup>.

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

A DA é caracteristicamente uma doença de idade avançada<sup>1</sup>. É incomum que a DA ocorra antes dos 60 anos. A incidência e a prevalência da DA aumentam exponencialmente com a idade, essencialmente dobrando a prevalência a cada 5 anos após os 65 anos. O início dos sintomas antes dos 65 anos de idade é incomum, ocorrendo em aproximadamente cinco por cento dos pacientes com DA. Esses pacientes muitas vezes se apresentam para avaliação devido a preocupações com o desempenho no trabalho. Muitos desses pacientes não têm um padrão familiar claro e, portanto, seriam considerados esporádicos. Alguns exibem agrupamento familiar, mas geralmente com membros da família afetados sendo mais velhos no início dos sintomas. As pessoas com DA de início precoce geralmente apresentam sintomas um tanto atípicos para essa doença, como alterações de linguagem, visuais ou de humor e comportamento, em vez de perda de memória predominante<sup>1</sup>.

As formas raras de DA rotineiramente se apresentam antes dos 65 anos de idade e frequentemente na quinta década ou antes. Estes representam menos de 1 por cento de todos os casos de DA. Eles normalmente exibem um padrão de herança autossômico dominante relacionado a mutações em genes que alteram a produção ou metabolismo da proteína beta-amilóide (A $\beta$ ), incluindo proteína precursora de amiloide ( *APP* ), presenilina-1 ( *PSEN1* ) e presenilina-2 ( *PSEN2* ). A DA é cada vez mais prevalente com o avançar da idade, e a carga geral da DA é substancial em todo o mundo. Globalmente, estima-se que 47 milhões de pessoas são afetadas pela demência. Nos Estados Unidos, em 2011, havia uma estimativa de 4,5 milhões de indivíduos com idade superior a 65 anos vivendo com DA clínica; isso incluiu 0,7 milhão de pessoas de 65 a 74 anos, 2,3 milhões de 75 a 84 anos e 1,8 milhão de 85 anos ou mais. Este número deverá aumentar para 13,8 milhões nos Estados Unidos e >130 milhões em todo o

mundo até 2050. A prevalência de demência padronizada por idade varia de 5 a 7 por cento na maioria dos países desenvolvidos<sup>2</sup>.

As estimativas da incidência de demência variam entre os estudos e dependem muito da idade. Em geral, a incidência de demência dobra a cada 10 anos após os 60 anos de idade. No estudo longitudinal de Cognição Cardiovascular Health Study (CHS-CS), apenas 19 dos 160 participantes vivos aos 93 anos permaneceram livres de comprometimento cognitivo leve ou demência. Há muito pouca diferença entre os sexos na incidência e prevalência de demência ou DA, embora em números absolutos haja mais mulheres do que homens com a doença, principalmente com idade superior a 85 anos, devido às diferenças na expectativa de vida<sup>1,2</sup>.

## 1.2 FISIOPATOLOGIA

A avaliação neuropatológica da DA inclui tanto a avaliação das alterações neuropatológicas quanto a correlação com dados clínicos, neuropsicológicos, de neuroimagem e outros dados laboratoriais. As alterações neuropatológicas essenciais da DA incluem o seguinte, placas neuríticas, associadas à lesão neuronal e caracterizadas por amilóide formada a partir de beta-amilóide mais neuritos distróficos que frequentemente apresentam imunorreatividade fosfo-tau, depósitos extracelulares de peptídeos beta amilóides e degeneração neurofibrilar, melhor exemplificada por emaranhados neurofibrilares<sup>2</sup>.

A alteração neuropatológica da DA é classificada em três parâmetros: pontuação de distribuição da placa beta amilóide, estágio de distribuição do emaranhado neurofibrilar e pontuação de densidade da placa neurítica. Uma avaliação geral de níveis baixos, intermediários ou altos de alteração neuropatológica da DA é obtida com base nesses três parâmetros. Além dessas características essenciais, várias outras alterações patológicas são comumente observadas em associação com a DA. A angiopatia amiloide cerebral é frequentemente encontrada em casos com depósitos de beta amiloide no parênquima. Inclusões de acúmulo anormal de alfa-sinucleína, conhecidos como corpos de Lewy, são comuns no cenário de níveis intermediários a altos de alteração neuropatológica da DA, incluindo alguns casos de DA familiar de início precoce. Os corpos de Lewy na DA geralmente incluem extensa deposição na amígdala. A lesão cerebral vascular é encontrada comumente em cérebros com DA. As alterações patológicas da lesão vascular cerebral são causadas por oligoemia, hipoxemia ou isquemia envolvendo vasos de diferentes calibres em diferentes regiões do cérebro<sup>1,2</sup>.

A esclerose hipocampal (HS) na DA é definida pela perda de células piramidais e gliose na formação hipocampal que é desproporcional à alteração neuropatológica da DA. A HS pode

ser observada isoladamente ou no contexto de DA, degeneração lobar frontotemporal ou lesão cerebral vascular. Uma lesão semelhante também pode ser observada na epilepsia crônica e em outros processos que lesam o hipocampo. Inclusões imunorreativas da proteína de ligação ao DNA de resposta transativa 43 kD (TDP-43), como visto na maioria dos casos de esclerose lateral amiotrófica e em um subconjunto de degeneração lobar frontotemporal, também são comumente observadas em casos com alteração neuropatológica da DA<sup>3</sup>. Com exceção de indivíduos com mutações específicas que causam demência frontotemporal, não está claro se as inclusões imunorreativas de TDP-43 nessas outras doenças neurodegenerativas são um evento primário, secundário ou coincidente. Algumas evidências sugerem que a deposição hipocampal de TDP-43 está associada a progressão clínica mais rápida e atrofia hipocampal em pacientes com DA<sup>3</sup>.

### 1.3 SINTOMAS E SINAIS INICIAIS

O comprometimento da memória é o sintoma inicial mais comum da demência da DA. Mesmo quando não é a queixa principal, déficits de memória podem ser desencadeados na maioria dos pacientes com DA no momento da apresentação. Os déficits em outros domínios cognitivos podem aparecer com ou após o desenvolvimento do comprometimento da memória. O padrão de comprometimento da memória na DA é distinto. A memória episódica declarativa (memória de eventos que ocorrem em um determinado momento e local) geralmente é profundamente afetada na DA. Esse tipo de memória depende muito do hipocampo e de outras estruturas do lobo temporal medial. Em contraste, os sistemas subcorticais que suportam a memória processual e a aprendizagem motora são relativamente poupados até bem tarde na doença. A memória para fatos como vocabulário e conceitos (memória semântica) muitas vezes fica prejudicada um pouco mais tarde. A memória semântica é suportada por regiões temporais neocorticais, particularmente no lobo temporal anterior. Prejuízos sutis da memória semântica podem ser uma característica relativamente precoce, dada a patologia precoce do lobo temporal<sup>2,3</sup>.

Dentro da memória episódica, há uma distinção entre lembrança imediata (por exemplo, ensaio mental de um número de telefone), memória de eventos recentes (que entra em jogo quando o material que partiu da consciência deve ser lembrado) e memória de eventos mais distantes (memória remota). A memória para eventos recentes, servida pelo hipocampo, córtex entorrinal e estruturas relacionadas no lobo temporal medial, é proeminentemente prejudicada no início da DA<sup>1,3</sup>. Por outro lado, a memória imediata (codificada na associação sensorial e nos córtices pré-frontais) é poupada precocemente, assim como as memórias consolidadas por

longos períodos de tempo (anos), que podem ser evocadas sem função hipocampal. O déficit de memória precoce na DA é mais precisamente descrito como amnésia episódica de longo prazo anterógrada. A memória de longo prazo pode abranger períodos de tempo de menos de um minuto a anos, mas porque o intervalo de tempo absoluto durante o qual a memória de longo prazo pode falhar pode ser realmente curto (por exemplo, incapacidade de lembrar algumas palavras após alguns minutos de distração), pacientes e cuidadores geralmente descrevem problemas de "memória de curto prazo". Por esta razão, tentamos evitar a confusão proporcionada pelos termos técnicos de memória de longo prazo e memória de curto prazo e usamos o termo "deficiência de memória recente" para nos referirmos à deficiência característica. Os déficits de memória desenvolvem-se insidiosamente e progridem lentamente ao longo do tempo, evoluindo para incluir déficits de memória semântica e recordação imediata. Prejuízos da memória processual aparecem apenas nos estágios finais da DA<sup>3</sup>.

A memória geralmente é testada pedindo aos pacientes que aprendam e lembrem uma série de palavras ou objetos imediatamente e depois com um atraso de 5 a 10 minutos. A capacidade prejudicada de recordar objetos com dicas seletivas (dicas) ou reconhecer itens previamente estudados em um teste de memória de reconhecimento representa um déficit mais grave e que pode ser particularmente específico para DA em sua apresentação inicial, pois reflete envolvimento específico do lobo temporal medial função<sup>2,3</sup>.

Nos estágios iniciais da DA, o comprometimento da função executiva pode variar de sutil a proeminente. Em muitos casos, o paciente não relata esses sintomas, e uma entrevista com o informante é fundamental. Familiares e colegas de trabalho podem achar o paciente menos organizado ou menos motivado; multitarefa é muitas vezes particularmente comprometida. À medida que a doença progride, geralmente surge uma incapacidade de concluir tarefas. A percepção reduzida dos déficits (anosognosia) é uma característica comum, mas variável, da DA<sup>4</sup>. É comum que os pacientes subestimem seus déficits e ofereçam álbis ou explicações para eles quando são apontados. É necessário entrevistar um informante que conhece o paciente ao longo do tempo (geralmente um membro da família); muitas vezes é o familiar, e não o paciente, que traz a queixa de deficiência cognitiva ao atendimento médico.

A perda de percepção aumenta ao longo do tempo junto com a gravidade geral da doença. Essa perda de insight pode estar associada a distúrbios comportamentais. Aqueles com insight relativamente preservado são mais propensos a serem deprimidos; aqueles com insight mais prejudicado tendem a ser agitados, desinibidos e apresentam características psicóticas. A falta de insight também pode afetar a segurança, pois os pacientes podem tentar realizar tarefas que não têm mais capacidade de realizar de forma eficaz (por exemplo, dirigir). Outros

domínios cognitivos são afetados em pacientes com DA. As deficiências visuoespaciais geralmente estão presentes relativamente cedo, enquanto os déficits na linguagem geralmente se manifestam mais tarde no curso da doença. Esses déficits se desenvolvem e progridem insidiosamente. Menos comumente, déficits de linguagem, anormalidades visuoespaciais ou mesmo funções executivas podem ser prejudicadas como o sintoma inicial mais proeminente<sup>3,4</sup>.

#### 1.4 SINTOMAS COMPORTAMENTAIS E PSICOLÓGICOS

Os sintomas neuropsiquiátricos são comuns na DA, particularmente no curso médio e tardio da doença. Estes podem começar com sintomas relativamente sutis, incluindo apatia, desengajamento social e irritabilidade. A apatia pode ser difícil de distinguir da depressão, que pode ser difícil de diagnosticar no contexto da demência, e as diferenças devem ser procuradas com diligência devido às implicações do tratamento. Em alguns casos, o tratamento empírico da depressão presumida é uma decisão de manejo razoável. Mais problemático no manejo do paciente é o surgimento de distúrbios comportamentais, incluindo agitação, agressão, perambulação e psicose (alucinações, delírios, síndromes de identificação errônea). Uma doença médica concomitante, toxicidade de medicamentos e outras causas de delirium devem ser consideradas sempre que surgirem novos distúrbios comportamentais, especialmente se agudos ou subagudos<sup>4</sup>.

#### 1.5 OUTROS SINAIS E SINTOMAS

A dispraxia, ou dificuldade em realizar tarefas motoras aprendidas, geralmente ocorre mais tarde na doença após déficits de memória e linguagem serem aparentes<sup>3,4</sup>. Antes de se manifestar clinicamente, a dispraxia pode ser eliciada pedindo-se ao paciente que realize tarefas ideomotoras, ou seja, pantomima o uso de ferramentas (por exemplo, "mostre-me como você usaria um pente"). A dispraxia clínica leva à dificuldade progressiva primeiro com atividades motoras complexas e multipasso, depois com vestir-se, usar utensílios para comer e outras tarefas de autocuidado, e é um contribuinte significativo para a dependência nos estágios intermediários e tardios da DA. Alterações na função olfatória são comuns em pacientes com DA e têm sido exploradas como ferramenta diagnóstica. No entanto, o valor preditivo do teste simples de detecção de odor é limitado, e os desafios da avaliação padronizada limitaram o uso generalizado da avaliação olfativa. Além disso, a disfunção olfativa não é um sintoma clínico frequentemente observado pelos pacientes ou seus familiares. Dito isto, pode melhorar a classificação dos pacientes além das medidas cognitivas apenas<sup>4</sup>.



Os distúrbios do sono são comuns em pacientes com DA. Pacientes com DA passam mais tempo na cama acordados e têm sono mais fragmentado em comparação com idosos sem DA. Tais alterações podem ocorrer muito cedo no processo da doença, inclusive em pacientes que são cognitivamente normais, mas têm evidência de biomarcadores de deposição de A $\beta$ . Convulsões ocorrem em 10 a 20 por cento dos pacientes com DA, geralmente nos estágios mais avançados da doença. Pacientes mais jovens, incluindo aqueles com formas autossômicas dominantes de DA, podem estar em maior risco de convulsões, que podem ocorrer no início do curso da doença<sup>5</sup>. O tipo de crise predominante é focal não motor com consciência prejudicada, com sintomas muitas vezes sugestivos de início do lobo temporal medial (por exemplo, crises amnésticas, emoções inexplicáveis, gosto metálico, sensação epigástrica ascendente)<sup>5</sup>.

Nos estágios iniciais, os pacientes com DA geralmente têm um exame neurológico normal, exceto o exame cognitivo. Embora os sinais motores piramidais e extrapiramidais, mioclonias e convulsões ocorram em pacientes com DA, estes são achados tipicamente tardios. Se estes forem clinicamente aparentes nos estágios iniciais e intermediários, diagnósticos alternativos devem ser considerados. A mioclonia pode surgir em alguns pacientes com DA, tipicamente aqueles com declínio mais rápido do que o normal. Da mesma forma, os reflexos primitivos (agarrar, reflexos do focinho, gegenhalten) e a incontinência são características tardias, e não precoces, da DA<sup>3,5</sup>.

## 1.6 APRESENTAÇÕES ATÍPICAS

Uma minoria de pacientes com DA não se apresenta da forma clássica com demência amnésica progressiva. Distinguir esses casos de outras causas de demência pode ser um desafio. Estudos neuropatológicos em tais pacientes encontraram patologia de Alzheimer com uma distribuição neuroanatômica atípica (particularmente emaranhados neurofibrilares) que corresponde à anatomia dos déficits clínicos mais proeminentes; estudos de neuroimagem muitas vezes têm resultados correspondentes. Algumas séries de casos sugerem que essas formas atípicas são mais comuns em apresentações precoces (antes dos 65 anos de idade) em pacientes que não carregam uma das mutações familiares autossômicas dominantes. Outras características clínicas iniciais podem incluir desorientação visuoespacial, disgrafia e comprometimento da linguagem com déficits de memória semântica. O exame neuropatológico e os estudos de neuroimagem demonstram envolvimento proeminente dos lobos parietais bilateralmente<sup>2,5</sup>.

Na maioria dos pacientes, o exame neuropatológico revela patologia de Alzheimer com maior predominância de patologia envolvendo áreas de associação visual e até mesmo córtex

visual primário em comparação com apresentações mais típicas. Uma minoria de pacientes com esta síndrome tem patologias alternativas, como demência com corpos de Lewy (DLB), degeneração corticobasal (CBD), doença priônica ou degeneração lobar frontotemporal (FTLD). Nesses pacientes, outras características principais das respectivas doenças geralmente estão presentes (por exemplo, cognição flutuante, alucinações visuais recorrentes e parkinsonismo na DCL; rigidez dos membros, acinesia, distonia ou mioclonia no CBD)<sup>5</sup>.

A afasia progressiva primária (APP) refere-se a um grupo clínico e patologicamente heterogêneo de distúrbios neurodegenerativos caracterizados por dificuldade progressiva de linguagem com relativa economia de memória e outras funções cognitivas, pelo menos no início do curso da doença. Com base no tipo de comprometimento da linguagem, o PPA é ainda subclassificado em três variantes: não fluente, semântico ou logopênico. O PPA é geralmente associado à DLFT e não à patologia de Alzheimer. A variante clínica da APP mais provável de ser devido à DA é a variante logopênica, caracterizada por pausas frequentes para encontrar palavras e erros de fala parafásicos sem grandes déficits gramaticais ou de compreensão. A patologia da DA também às vezes é encontrada em pacientes com variantes não fluentes ou semânticas de APP, mas isso é menos comum<sup>4,5</sup>.

Em pacientes com APP variante logopênica, a imagem estrutural geralmente mostra atrofia perisilviana ou parietal posterior esquerda predominante. A tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose 18-F (FDG-PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) podem evidenciar hipometabolismo ou hipoperfusão nas mesmas áreas. O sinal elevado com imagem PET amiloide sugere um papel para a patologia da DA e é visto em aproximadamente 85% dos casos de variantes logopênicas e em aproximadamente 20% das variantes semânticas e não fluentes em uma série, mas alguns casos têm patologias mistas, portanto, a PET amiloide não deve ser vista como um diagnóstico de DA<sup>5</sup>.

Um subconjunto de pacientes com DA apresenta déficits proeminentes na função executiva em relação à amnésia. Em uma série de casos de 88 desses pacientes, a ressonância magnética (RM) revelou mais afinamento nas regiões corticais frontoparietais, o curso clínico parecia envolver uma progressão mais rápida e a prevalência do alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (*APOE*) foi menor em comparação com os pacientes com DA mais típicos com déficits de memória proeminentes<sup>4,5</sup>.

É comum que a patologia de Alzheimer coexista com outros processos, incluindo lesões vasculares, corpos de Lewy corticais, depósitos de proteína de ligação ao DNA TAR 43 (TDP-43), doença de grãos argirofílicos e doença de Parkinson. A combinação de duas patologias

pode influenciar a apresentação clínica e o curso da doença e apresentar desafios diagnósticos<sup>6</sup>. Em geral, essas patologias adicionais resultam em maior probabilidade de demência e taxa de declínio mais rápida do que o normal. Outra combinação descrita é a de corpos de Lewy difusos e demência de DA. Em pacientes afetados, a perda de memória proeminente pode coexistir com uma ou mais características da DCL, incluindo alucinações visuais, flutuações no sensorio, parkinsonismo e quedas<sup>6</sup>.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): early Alzheimer's; Diagnosis; Clinic; Treatment. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 12 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a incidência, a prevalência, os fatores de risco para DA, o diagnóstico e o tratamento da Doença de Alzheimer.

### 3 DESENVOLVIMENTO

Embora a patogênese da DA permaneça obscura, todas as formas de DA parecem compartilhar superprodução e/ou diminuição da depuração de peptídeos beta-amilóides. Os peptídeos beta amilóides são produzidos pela clivagem endoproteolítica da proteína madura traduzida a partir do gene da proteína precursora de amiloide ( APP ) e clivados por beta-secretase e gama-secretase. A presenilina faz parte do complexo gama-secretase, e mutações na presenilina 1 ( PSEN1 ) ou na presenilina 2 ( PSEN2 ) parecem favorecer a produção de beta-amiloide em geral, ou formas mais neurotóxicas de beta-amiloide. A neurotoxina final na DA é debatida, mas evidências experimentais destacam pequenos agregados de peptídeos beta-amiloides chamados oligômeros, em oposição a agregados maiores chamados fibrilas<sup>1,3,6</sup>.

A patogênese da DA também envolve uma segunda proteína, a tau. Tau é uma proteína associada a microtúbulos que auxilia na montagem e estabilização de microtúbulos. Na DA, a tau torna-se hiperfosforilada e agrega-se para formar o filamento helicoidal pareado (PHF) tau, um componente importante dos emaranhados neurofibrilares dentro do citoplasma neuronal. O acúmulo dessa proteína alterada é tóxico para neurônios em modelos experimentais. Além disso, a transmissão de formas patológicas de tau entre neurônios foi proposta para explicar a disseminação da DA no cérebro, que segue uma progressão distinta nas regiões do cérebro à medida que a DA avança<sup>5,6</sup>.

Existem várias outras vias importantes e potencialmente sobrepostas provavelmente envolvidas na patogênese da DA, muitas das quais foram implicadas pelos vários genes de risco que foram identificados. Como exemplo, o gene da apolipoproteína E humana ( APOE ) é uma lipoproteína pleiotrópica envolvida em múltiplos processos celulares, incluindo transporte de colesterol, desenvolvimento, plasticidade sináptica e regulação imune, entre outros. Existem três alelos de APOE, chamados epsilon 2 (e2), e3 e e4, e suas isoformas codificadas também variam em diversas atividades. Pelo menos um mecanismo pelo qual a herança da APOE e4 pode aumentar o risco de DA é prejudicando a depuração de beta-amiloide do cérebro<sup>6</sup>.

A DA também é prevalente em adultos mais jovens com demência, embora haja menos estudos populacionais em indivíduos com idade inferior a 65 anos. Um estudo do Reino Unido estimou que a incidência de demência em indivíduos de 30 a 65 anos foi de aproximadamente 54 por 100.000 pessoas-ano. As causas mais comuns de demência nesses pacientes foram DA (34%), demência vascular (18%), demência frontotemporal (12%), demência com corpos de Lewy (7%), demência relacionada ao álcool (10%) e outras. (19 por cento). Um estudo de base populacional separado na Inglaterra relatou uma incidência de DA de 4,2 casos por 100.000 pessoas-ano entre indivíduos de 45 a 64 anos<sup>2,6</sup>.

Há um longo período pré-sintomático entre o início das alterações bioquímicas no cérebro e o desenvolvimento dos sintomas clínicos da DA, sugerindo que estudos epidemiológicos de longo prazo com início em idade precoce são necessários para estudar adequadamente os determinantes ambientais do estilo de vida dos genes da doença vascular amiloide. doença e neurodegeneração. No estudo de Rotterdam, por exemplo, a idade média no diagnóstico de demência foi de 82 anos, e as queixas de memória nesses pacientes começaram 16 anos antes do diagnóstico. O longo período pré-sintomático também foi demonstrado em famílias com DA hereditária dominante devido a mutações genéticas na proteína precursora de amilóide ( APP ), presenilina 1 ( PSEN1 ) ou presenilina 2 ( PSEN2 ). Tais mutações carregam um risco de quase 100 por cento de DA precoce, que normalmente é diagnosticada entre 35 e 50 anos de idade, dependendo da família<sup>6</sup>. Além da idade, os fatores de risco mais claramente estabelecidos para DA são uma história familiar de demência, raras mutações hereditárias dominantes em genes que afetam a amilóide no cérebro e o alelo apolipoproteína E ( APOE ) epsilon 4 (e4).

### 3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

A DA é altamente hereditária, mesmo nos chamados casos esporádicos. A base genética da DA é compreendida mais claramente na forma de início precoce, que representa menos de 1% dos casos. A DA de início precoce segue um padrão de herança autossômico dominante relacionado a mutações em genes que alteram a produção, agregação ou depuração da proteína beta amilóide, incluindo proteína precursora amilóide ( APP ), presenilina 1 ( PSEN1 ) e presenilina 2 ( PSEN2 ). Essas mutações são altamente penetrantes, o que significa que os portadores têm quase 100% de chance de desenvolver a doença durante a vida. Outros casos de início precoce sem mutações podem apresentar-se clinicamente antes dos 65 anos de idade. Embora uma porcentagem deles tenha proporções mais altas de APOE e4, nem todos têm, e esse grupo de início precoce não é totalmente compreendido<sup>3,6</sup>.

### 3.2 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO TARDIO

A base genética da DA de início tardio é mais complexa, com suscetibilidade provavelmente conferida por uma variedade de fatores genéticos mais comuns, mas menos penetrantes, interagindo com influências ambientais e epigenéticas. O fator de risco genético mais firmemente estabelecido para DA de início tardio é a APOE ; portadores de um alelo e4 têm duas a três vezes mais chances de desenvolver DA em comparação com não portadores, e aqueles com dois alelos e4 têm chances aproximadamente 8 a 12 vezes maiores. A força da

associação pode ser modificada por vários fatores, incluindo sexo, raça e fatores de risco vascular. Muitos outros genes de suscetibilidade candidatos foram identificados por meio de estudos de associação de todo o genoma e outras técnicas. As razões de chances de resumo alélico médias para esses candidatos são modestas, variando de aproximadamente 1,1 a 1,5 na maioria dos casos<sup>2,3,6</sup>.

A história familiar de demência é fator de risco para o desenvolvimento de DA; pacientes com um parente de primeiro grau com demência têm um risco aumentado de 10 a 30 por cento de desenvolver a doença. Indivíduos em famílias com dois ou mais irmãos afetados com DA de início tardio têm um risco três vezes maior de DA em comparação com a população geral. Um estudo descobriu que o risco aumentado em parentes de primeiro grau era menor se o paciente desenvolvesse DA mais tarde na vida (85 anos ou mais); seu risco foi semelhante ao de um grupo de controle. Além disso, o risco excessivo de DA em parentes de pacientes com doença associada de início precoce e não mutacional foi maior quando os parentes eram mais jovens e diminuiu à medida que os parentes envelheceram: a taxa de risco de desenvolver DA em parentes de um paciente com doença de início precoce foi de 19,7 quando o parente tinha entre 50 e 54 anos, mas diminuiu para 1,2 entre os 90 e 94 anos. Parentes de primeiro grau de afro-americanos com DA parecem ter um risco cumulativo maior de demência do que parentes de brancos. Isso foi ilustrado em um estudo epidemiológico de 17.639 parentes biológicos de primeiro grau de 2.339 probandos brancos e 2.281 parentes biológicos de primeiro grau de 255 probandos afro-americanos com DA<sup>7</sup>. O risco cumulativo da doença nos parentes afro-americanos e brancos foi de 43,7 e 26,9 por cento, respectivamente (risco relativo [RR] 1,6, IC 95% 1,4-1,9).

### 3.3 FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS

Uma variedade de fatores poligênicos ou adquiridos pode influenciar o risco de DA, incluindo hipertensão, dislipidemia, doença cerebrovascular, metabolismo alterado da glicose e trauma cerebral. Muitos desses fatores de risco parecem ser mais relevantes quando estão presentes na meia-idade<sup>6,7</sup>. Em um estudo, indivíduos com dois ou mais fatores de risco vasculares na meia-idade tiveram chances quase três vezes maiores de deposição de amiloide cerebral no final da vida, conforme medido por tomografia por emissão de pósitrons amiloides (PET). Como tal, o manejo agressivo de fatores de risco vascular durante a meia-idade representa uma estratégia chave para reduzir o risco, progressão e gravidade da DA e outras formas de demência. Estima-se que até um terço dos casos de DA em todo o mundo podem ser

atribuídos a fatores de risco modificáveis, como diabetes, hipertensão da meia-idade e inatividade física.

A hipertensão da meia-idade tem sido consistentemente associada ao risco de demência e DA em estudos de coorte transversais e longitudinais<sup>5,6</sup>. O risco é provavelmente mediado por doença cerebrovascular e os efeitos a longo prazo da pressão arterial elevada, tabagismo e diabetes<sup>4,5,6</sup>. A associação pode ser mais forte nas mulheres do que nos homens, embora este achado não tenha sido consistente. A rigidez arterial e a variabilidade da pressão arterial podem desempenhar um papel importante na relação entre a pressão arterial e o risco de DA. A rigidez arterial aumenta com a idade, os níveis de pressão arterial e, possivelmente, com diabetes e tabagismo. Em uma coorte de idosos livres de demência de 83 a 96 anos, por exemplo, a rigidez arterial estava diretamente relacionada à deposição de placa beta amilóide, independente da pressão arterial e do genótipo da apolipoproteína E (APOE). Outros estudos mostraram associações semelhantes. Embora estudos observacionais sugiram que o tratamento da hipertensão reduz o risco de demência, os ensaios clínicos de terapias medicamentosas anti-hipertensivas não demonstraram consistentemente uma redução no risco de demência. No entanto, a maioria dos ensaios mediu os resultados a curto prazo, e continua a ser possível que o tratamento a longo prazo da hipertensão, particularmente a partir da meia-idade, altere o risco de DA mais tarde na vida<sup>6,7</sup>.

Embora alguns estudos epidemiológicos tenham relatado uma associação entre os níveis de colesterol total ou de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), especialmente na meia-idade, e o risco de DA, a interpretação desses estudos é complexa. O LDL-C do sangue periférico não atravessa a barreira hematoencefálica, a menos que a barreira seja danificada por fatores como doença vascular. A maior parte do colesterol no cérebro é sintetizada por astrócitos e neurônios e fornecida às células cerebrais por complexos de lipoproteína de alta densidade (HDL), e há pouco ou nenhum LDL-C no cérebro. Especula-se que o colesterol cerebral pode aumentar o risco de DA, aumentando a formação e/ou deposição de beta-amiloide, ou que pode afetar fatores não amilóides, como risco cerebrovascular, inflamação local ou metabolismo da tau. Com base nessas associações observadas, tem havido um interesse considerável na terapia de redução do colesterol como uma potencial terapia preventiva para a DA. Os dados observacionais foram misturados, no entanto, e estudos randomizados em pacientes com doença cardiovascular ou com maior risco de doença cardiovascular não mostraram um efeito protetor das estatinas para a cognição (embora esses estudos não tenham sido projetados para identificar a demência incidente como um desfecho primário)<sup>7</sup>. As estatinas orais também não afetam a taxa de declínio na DA leve a moderada.

A doença cerebrovascular e DA frequentemente coexistem, e a co-ocorrência de DA e patologia vascular é muitas vezes referida como demência mista. A doença cerebral de pequenos vasos é comum no envelhecimento, não ocorre isoladamente e está associada à DA. Os fatores de risco incluem hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade, baixa atividade física e hiperlipidemia. A diminuição do fluxo sanguíneo antes da deposição de beta-amiloide foi observada em ambos os modelos de camundongos de DA e estudos em humanos e foi proposto para contribuir diretamente para o acúmulo de amilóide, provavelmente pelo comprometimento da depuração de amilóide. Fatores vasculares também podem contribuir para a quebra da barreira hematoencefálica. Em um estudo de coorte de base populacional, a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) foi associada a um risco aumentado de DA, particularmente em combinação com anormalidades da substância branca<sup>8</sup>.

A obesidade e o diabetes tipo 2 têm sido associados a um risco aumentado de aproximadamente 1,5 vezes de DA. Tal como acontece com outros fatores de risco vascular, os dados são mais fortes para a obesidade na meia-idade e mais mistos para o índice de massa corporal no final da vida. Os efeitos diretos da hiperinsulinemia e resistência à insulina no cérebro, bem como uma possível relação entre insulina e metabolismo beta-amiloide, são áreas de investigação ativa. Alguns estudos sugeriram um papel da enzima de degradação da insulina (IDE), que metaboliza tanto a beta-amiloide quanto a insulina, no acúmulo de beta-amiloide oligomérica. Outros estudos estão investigando um papel patogênico para o acúmulo de produtos finais de glicação avançada no tecido cerebral. Pequenos estudos piloto de insulina intranasal e manipulação dietética em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou DA mostrando melhora da função cognitiva ou perfis bioquímicos fornecem suporte adicional para a potencial ligação entre a insulina cerebral e a patogênese da DA<sup>8</sup>. Estudos de acompanhamento maiores estão em andamento.

### 3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A DA deve ser suspeitada em qualquer idoso com início insidioso, declínio progressivo da memória e pelo menos um outro domínio cognitivo que leve ao funcionamento prejudicado. Assim, um exame neurológico cognitivo e geral detalhado é fundamental. Os médicos também devem considerar os potenciais contribuintes para a síndrome demencial, como efeitos adversos da medicação, depressão e distúrbios e deficiências metabólicas. Muitos médicos fazem uso de escalas padronizadas de estado mental para documentar a presença e progressão da demência. O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) é uma ferramenta de avaliação breve preferida porque tem melhor sensibilidade para disfunção executiva e de



linguagem em comparação com outros testes breves, como o Mini-Mental State Examination (MMSE). A pontuação de corte típica para desempenho normal no MoCA é 26 (ou seja, 25 e abaixo é considerado anormal). Os pontos de corte devem ser ajustados com base em normas apropriadas, incluindo ajuste de educação<sup>5,8</sup>.

O diagnóstico de demência não pode ser feito simplesmente com base em uma pontuação baixa em um desses testes; a parte mais importante da avaliação diagnóstica é uma história detalhada, incluindo a perspectiva de um informante (por exemplo, cônjuge ou filho adulto), entrevistado separadamente do paciente, se possível. O uso de questionários validados para documentar a preservação ou perda da função independente, bem como a presença ou tipos de sintomas neuropsiquiátricos, também é parte importante da avaliação. Questionários validados para medir sintomas cognitivos também podem ser úteis. A avaliação neuropsicológica formal pode ser útil na avaliação de indivíduos com comprometimento cognitivo e demência. O teste cognitivo sob condições padronizadas usando normas demograficamente apropriadas é mais sensível à presença de deficiências, especialmente deficiências da função executiva<sup>7,8</sup>.

A imagem cerebral, preferencialmente com ressonância magnética (RM), é indicada na avaliação de pacientes com suspeita de DA. A ressonância magnética cerebral pode documentar possíveis diagnósticos alternativos ou adicionais, incluindo doença cerebrovascular, outras doenças estruturais (hematoma subdural crônico, neoplasia cerebral, hidrocefalia de pressão normal) e atrofia cerebral regional sugerindo demência frontotemporal (DFT) ou outros tipos de doença neurodegenerativa. Os achados estruturais de RM na DA incluem atrofia generalizada e focal, bem como lesões da substância branca. Em geral, esses achados são inespecíficos. O achado focal mais característico na DA é o volume hipocampal reduzido ou atrofia do lobo temporal medial. Como os volumes do hipocampo diminuem no envelhecimento normal, no entanto, são necessários critérios específicos para a idade. O achado de atrofia hipocampal fornece suporte incremental para um diagnóstico de DA em um paciente com apresentação clínica típica, mas não é suficientemente específico para contribuir significativamente para a precisão do diagnóstico sobre a avaliação clínica isolada. Alguns estudos sugeriram que os recursos de ressonância magnética podem prever a taxa de declínio da DA e, no futuro, podem orientar as decisões de tratamento<sup>7,8</sup>. A volumetria do hipocampo usando normas corrigidas por idade disponíveis na Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer pode prever as taxas de progressão do comprometimento cognitivo leve (CCL) para demência. No entanto, as ferramentas para gerar essas medidas não são amplamente utilizadas, nem esses achados foram validados na prática clínica.

As imagens funcionais do cérebro com tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose 18-F (FDG-PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) revelam regiões distintas de hipometabolismo (PET) e hipoperfusão (SPECT) na DA. Essas áreas incluem o hipocampo, o precuneus (lobos parietais mesiais) e o córtex parietal lateral e temporal posterior. Na prática, FDG-PET pode ser mais útil para distinguir DA de DFT em pacientes com apresentações atípicas, bem como discriminar condições não neurodegenerativas, como depressão. FDG-PET e SPECT são os únicos métodos de neuroimagem funcional que estão atualmente razoavelmente amplamente disponíveis para uso clínico. Os traçadores de PET amilóide (florbetapir F-18 , flutemetamol F-18 , florbetaben F-18) medem a carga de lesão amilóide no cérebro; estes auxiliam no diagnóstico da DA, diferenciando a DA de outras causas de demência. Um grande estudo sobre o uso de imagens de PET amiloide na tomada de decisões clínicas foi concluído em dezembro de 2017 (NCT02420756) e revelou que um resultado de PET amiloide afetou significativamente o manejo clínico e o diagnóstico etiológico<sup>9</sup>. Atualmente, esses exames geralmente não são cobertos pela maioria dos planos de saúde nos Estados Unidos.

Existem vários biomarcadores amplamente investigados para o processo molecular e degenerativo da DA que podem auxiliar no diagnóstico de DA, mas ainda não são recomendados para fins de diagnóstico de rotina<sup>8,9</sup>. Esses testes podem adicionar confiança incremental a um diagnóstico clínico de DA, no entanto, e podem ser úteis em certas circunstâncias, incluindo demência de início precoce e apresentações atípicas de DA em que o diagnóstico diferencial inclui outras doenças neurodegenerativas não amilóides, como DFT. A evidência da presença de amiloide também pode orientar o início do aducanumabe , que visa especificamente essa proteína. Biomarcadores moleculares de deposição de proteína A $\beta$  incluem, líquido cefalorraquidiano baixo (CSF) A $\beta$ 42 (ou razão A $\beta$ 42:A $\beta$ 40) e imagem PET amilóide positiva usando um dos marcadores de PET amilóide. Os biomarcadores de deposição de tau (um componente chave dos emaranhados neurofibrilares) incluem aumento da tau total e fosfo-tau do LCR e imagens Tau PET usando flortaucipir F-18<sup>9</sup>.

### 3.5 DIAGNÓSTICO

Uma avaliação clínica detalhada fornece precisão diagnóstica razoável para DA na maioria dos pacientes, embora a sensibilidade e a especificidade em particular sejam limitadas. Dito isto, o diagnóstico errado é quase sempre outra causa neurodegenerativa ou irreversível. Os critérios clínicos para DA incluem uma história de início insidioso e curso progressivo de declínio cognitivo, exclusão de outras etiologias e documentação de deficiências

cognitivas em um ou mais domínios. O diagnóstico definitivo de DA requer exame histopatológico, que raramente é feito na vida. Os critérios para o diagnóstico de provável demência da DA foram estabelecidos pelo National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) e atualizados mais recentemente em 2011<sup>9</sup>.

**Os critérios NIA-AA para provável demência de DA** requerem a presença de demência e as seguintes características, interferência na capacidade de funcionar no trabalho ou nas atividades habituais, um declínio de um nível anterior de funcionamento e desempenho, não explicado por delírio ou transtorno psiquiátrico maior, comprometimento cognitivo estabelecido pela anamnese do paciente e de um informante experiente; e exame objetivo do estado mental à beira do leito ou teste neuropsicológico e comprometimento cognitivo envolvendo um mínimo de dois dos seguintes domínios: capacidade prejudicada de adquirir e lembrar de novas informações, raciocínio prejudicado e entrega de tarefas complexas, julgamento ruim, habilidades visuoespaciais prejudicadas, funções de linguagem prejudicadas e mudanças na personalidade, comportamento ou comportamento. Outros critérios clínicos principais incluem, início insidioso, história clara de piora e os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são um dos seguintes: apresentação amnésica (ou seja, prejuízo na aprendizagem e recordação de informações recentemente aprendidas) **ou** apresentações não amnésicas (incluindo uma apresentação de linguagem, com déficits proeminentes de busca de palavras; uma apresentação visuoespacial, com déficits cognitivos; ou uma apresentação disexecutiva, com comprometimento proeminente de raciocínio, julgamento e/ou resolução de problemas). Nenhuma evidência de doença cerebrovascular concomitante substancial, características centrais de demência com corpos de Lewy (DLB), características proeminentes de demência frontotemporal (DFT) variante comportamental ou características proeminentes de variantes semânticas ou não fluentes/agramáticas de afasia progressiva primária (PPA) ou evidência de outra doença neurológica ou não neurológica ativa concomitante ou uso de medicação que possa ter um efeito substancial na cognição<sup>8,9</sup>.

**Os critérios NIA-AA para possível demência de DA** incluem qualquer um dos seguintes cenários clínicos: curso atípico, os principais critérios clínicos acima são atendidos em termos da natureza dos déficits cognitivos, mas há um início súbito de comprometimento cognitivo ou detalhes históricos insuficientes ou documentação objetiva de declínio progressivo. Apresentação etiologicamente mista, todos os critérios clínicos principais para demência da DA são atendidos, mas o indivíduo também tem evidência de doença cerebrovascular concomitante, características de DCL que não a própria demência, ou evidência

de outra comorbidade neurológica ou médica ou medicação que possa ter um efeito substancial na cognição<sup>7,9</sup>.

**Os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) para DA** também são comumente usados. Os critérios para AD foram revisados em 2013. A definição do DSM-5 de provável DA (agora chamada de transtorno neurocognitivo maior devido a DA) difere das versões anteriores em que os domínios cognitivos foram renomeados e expandidos para incluir aprendizagem e memória, linguagem, função executiva, atenção complexa, perceptivo-motor, e cognição social. Anteriormente, os critérios reconheciam cinco domínios (memória, afasia, apraxia, agnosia e função executiva). Como as versões anteriores, os critérios continuam a exigir tanto comprometimento da memória quanto evidência de declínio em pelo menos um outro domínio cognitivo. Novo para os critérios é o reconhecimento de resultados de testes genéticos, se conhecidos, como suporte de um diagnóstico de provável DA. Embora menos substancialmente validado em comparação com os critérios NIA-AA, os critérios DSM-IV pareciam ter precisão semelhante. As características de desempenho dos critérios DSM-5 em comparação com os critérios DSM-IV e NIA-AA ainda não são conhecidas<sup>5,9</sup>.

### 3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os distúrbios mais comuns considerados no diagnóstico diferencial da DA são a demência vascular e outras demências neurodegenerativas. As duas demências neurodegenerativas mais comuns após a DA são a demência com corpos de Lewy (DLB) e a demência frontotemporal (DFT)<sup>8,9</sup>.

A demência vascular é causada por acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico ou doença cerebrovascular de pequenos vasos. O diagnóstico é mais específico se houver um curso da doença semelhante a um acidente vascular cerebral, sinais neurológicos de acidente vascular cerebral no exame e evidências de imagem de doença cerebrovascular. No entanto, o curso da doença pode parecer suavemente progressivo e pode não haver sinais neurológicos elementares. A doença cerebrovascular comumente ocorre concomitantemente com a DA. Com o aumento da idade, é mais comum encontrar tanto DA quanto doença cerebrovascular no cérebro de um paciente com demência<sup>9</sup>.

## 4 DISCUSSÃO

O estudo epidemiológico da DA concentrou-se em três hipóteses inter-relacionadas sobre a fisiopatologia da DA<sup>2,9</sup>, as placas amilóides extracelulares (principalmente compostas

por peptídeos beta amilóides contendo 42 aminoácidos [beta amilóide 42]) são uma doença genética e de estilo de vida única devido ao aumento da produção de beta amilóide 42 em indivíduos mais jovens, geneticamente de alto risco e metabolismo e remoção reduzidos entre os mais velhos. Indivíduos. A doença vascular é um determinante independente da demência vascular, mas também do aumento da deposição de amiloide e da neurodegeneração. A demência é devida principalmente ao envelhecimento e à neurodegeneração, independente da doença amiloide e vascular.

Em uma meta-análise em 1.307 pacientes com DA autossômica dominante, a idade média de início dos sintomas foi de 46 anos e foi altamente correlacionada com a idade de início dos pais e o tipo de mutação. Os pacientes com mutações *PSEN1* tiveram a idade média de início mais precoce (43 anos). A faixa de início dos sintomas em todos os tipos de mutação é, no entanto, bastante ampla, com algumas apresentações na quarta década e algumas mutações não manifestando sintomas até a sétima década. Se houver suspeita, é importante coletar informações detalhadas sobre o histórico familiar para documentar um possível padrão familiar autossômico dominante<sup>9</sup>.

Um diagnóstico definitivo de DA requer exame histopatológico, mas a maioria dos estudos epidemiológicos de DA se baseia em critérios clínicos para definir os casos. Os critérios clínicos para um diagnóstico de provável DA mudaram ao longo do tempo, e grande parte da literatura mais antiga não distinguiu entre DA e outras formas de demência ou utilizou estudos do tipo caso-controle relativamente pequenos em populações selecionadas. Os estudos epidemiológicos continuarão a evoluir com a adoção de critérios clínicos mais sensíveis e específicos para a DA e a incorporação de técnicas para medição in vivo da neuropatologia, como a tomografia por emissão de pósitrons amilóides (PET), que permitirá diagnósticos antemortem mais precisos. O custo dessas novas tecnologias impõe desafios para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos em larga escala, porém limitando o tamanho das amostras e a seletividade das populações estudadas<sup>10</sup>.

Uma consideração adicional é que as alterações patológicas da DA muitas vezes não são encontradas isoladamente; muitos pacientes que morrem com demência têm evidência de patologia mista. Com base em informações de vários grandes estudos clínico-patológicos de base populacional em adultos mais velhos, as seguintes observações podem ser feitas sobre a relação entre patologia cerebral e fatores de risco antemortem para DA, existe uma correlação muito alta entre um diagnóstico clínico ante-mortem de DA e medidas post-mortem de DA. Aproximadamente um terço dos indivíduos com idade superior a 85 anos que morrem sem diagnóstico antemortem de demência ou DA tem patologia compatível com DA. A doença

cerebrovascular é muito comum entre pessoas que morrem com demência, e a presença de patologia de DA e doença vascular cerebral juntas é comum entre indivíduos que morrem com demência. Em indivíduos mais velhos, o risco de demência está associado a menos patologia de DA quando há doença vascular concomitante ou uma maior presença de corpos de Lewy. Os tipos mistos de demência são a patologia mais comum em indivíduos mais velhos<sup>9,10</sup>.

Vários estudos relataram que a prevalência de demência por todas as causas pode estar diminuindo ao longo do tempo em países de alta renda. Como exemplo, um estudo de base populacional em Roterdã relatou uma diminuição da incidência de demência em todas as faixas etárias entre 1990 e 2000, bem como um aumento no volume cerebral como porcentagem do volume intracraniano. Em outro estudo usando dados do Framingham Heart Study nos Estados Unidos, a taxa cumulativa de risco de demência em cinco anos caiu de 3,6 por 100 pessoas no final da década de 1970 para 2,0 por 100 pessoas no final da década de 2000. A magnitude do declínio foi maior para a demência vascular do que para a demência da DA, e as taxas de hipertensão, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral também caíram no mesmo período. Possíveis razões para tal tendência incluem melhores níveis educacionais das coortes de nascimentos mais recentes que estão atingindo a idade de risco de demência, ou melhor prevenção e tratamento de fatores de risco para doenças vasculares. Por outro lado, as taxas de mortalidade ajustadas por idade por DA especificamente aumentaram nos Estados Unidos na última década. Permanece possível que o aparente declínio na demência geral seja um artefato introduzido pela definição de demência como um nível específico de comprometimento cognitivo, especialmente memória e incapacidade relacionada, em vez de uma mudança relativa. Indivíduos com melhor educação e funcionamento cognitivo podem tolerar uma maior extensão de alteração neuropatológica antes de atingir o limiar de demência (este conceito é denominado "reserva cognitiva")<sup>11</sup>. Se a demência é definida como uma mudança na cognição abaixo de um nível absoluto e a educação melhora ao longo do tempo, a prevalência de demência pode parecer diminuir quando a única coisa que mudou é o nível inicial (mais alto) de educação. Em apoio a isso, um estudo de base populacional no norte dos Estados Unidos não encontrou nenhuma mudança na incidência de demência ao longo do tempo em uma população de ensino superior relativamente homogênea<sup>11</sup>.

Em séries de autópsias, a patologia vascular é encontrada em 34 a 50 por cento das pessoas com DA patológica. Por outro lado, aproximadamente um terço dos pacientes diagnosticados com demência vascular terão patologia de DA na autópsia. Usando as definições relativamente frouxas de critérios patológicos para DA e demência vascular, os pacientes com demência clínica são mais propensos a ter patologia combinada em vez de DA ou demência

vascular isoladamente. Um grande estudo de autópsia descobriu que a coexistência de lacunas e grandes enfartes estava associada a uma maior probabilidade de diagnóstico clínico de DA apenas quando a carga de patologia da DA era baixa. O genótipo APOE epsilon 4 (e4) está associado a um risco aumentado de doença cardiovascular e de DA. Em um estudo de autópsia de 99 indivíduos, a gravidade da doença arterial coronariana foi significativamente associada à densidade de características neuropatológicas da DA, principalmente em portadores de APOE e4. Em outra série de autópsias, a APOE e4 foi associada a alterações microvasculares subcorticais, mas não a patologia cerebrovascular macroscópica, em pacientes com DA<sup>10,11</sup>.

A doença cerebrovascular tem sido associada a um pior desempenho cognitivo em pacientes com DA, e estudos clínico-patológicos sugerem que a doença cerebrovascular reduz o limiar para demência clínica em pacientes com diagnóstico neuropatológico de DA. Numerosos estudos encontraram um risco aumentado de DA em associação com vários marcadores de neuroimagem ou patológicos de doença cerebrovascular, incluindo aterosclerose no círculo de Willis, lesões da substância branca periventricular, micro-hemorragias cerebrais, e infartos corticais. A partir desses e de outros estudos, alguns concluem que um mecanismo vascular pode ser um fator etiológico primário na DA<sup>12</sup>.

Os indivíduos fisicamente ativos têm menor incidência e prevalência de declínio cognitivo e demência, incluindo DA. Uma meta-análise de 16 estudos prospectivos sugeriu uma redução de 28% na demência geral e uma redução de 45% na DA entre aqueles que eram fisicamente ativos em comparação com aqueles que eram menos ativos, mesmo após o ajuste para variáveis de confusão. A Alzheimer's Association e o World Dementia Council revisaram as evidências de fatores de risco modificáveis para declínio cognitivo e demência e concluíram que evidências suficientes apoiam a ligação entre atividade física regular e controle de fatores de risco cardiovascular (diabetes, obesidade, tabagismo e hipertensão) e redução de declínio cognitivo e possivelmente demência. Eles também encontraram fortes evidências para concluir que uma dieta saudável e aprendizado ao longo da vida (treinamento cognitivo) também podem reduzir o risco de declínio cognitivo. Pequenos ensaios clínicos também mostraram que o exercício melhora a função cognitiva e também pode aumentar o volume do hipocampo e do cérebro total. A maioria desses estudos foi de curta duração, no entanto, e nenhum estudo avaliou os efeitos do exercício sustentado no risco a longo prazo de DA, especialmente entre indivíduos normais<sup>11,12</sup>.

Estudos genéticos em larga escala produziram alelos de risco preditivos limitados além da apolipoproteína E (APOE) epsilon 4 (e4), há um interesse renovado em exposições

ambientais e tóxicas como fatores de risco potenciais para DA. Em um estudo transversal de 2.692 nunca fumantes com 60 anos ou mais na China, a exposição ao fumo passivo foi associada a um risco aumentado de DA (risco relativo ajustado [RR] 2,28, IC 95% 1,82-2,84). O risco foi maior para a exposição em casa em comparação com a exposição no trabalho. Estudos em animais e dados epidemiológicos humanos limitados fornecem suporte para a poluição do ar como um fator de risco potencial para DA. Um aumento nas placas amilóides difusas e inflamação no bulbo olfatório, hipocampo e lobos frontais foram descritos em amostras de autópsia cerebral de adultos que vivem na Cidade do México e Monterrey, áreas conhecidas por altos níveis de poluição do ar, em comparação com adultos que vivem em cidades menores no México com níveis mais baixos de poluição do ar. Achados semelhantes também foram relatados em crianças e adultos jovens. Vários estudos têm implicado a exposição ocupacional ou ambiental a pesticidas como um fator de risco para DA. Como exemplo, um estudo caso-controle examinou os níveis séricos de diclorodifenildicloroetileno (DDE) em 86 casos de DA patologicamente confirmados e 79 controles e descobriu que os níveis de DDE eram 3,8 vezes maiores naqueles com DA<sup>10,11,12</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

As alterações neuropatológicas essenciais da doença de Alzheimer (DA) incluem placas neuríticas, depósitos extracelulares de beta-amiloide e degeneração neurofibrilar. Embora a patogênese da DA permaneça obscura, todas as formas de DA parecem compartilhar superprodução e/ou diminuição da depuração de uma família de proteínas conhecidas como peptídeos beta amilóides. A patogênese da DA também envolve a tau, uma proteína associada aos microtúbulos que auxilia na montagem dos microtúbulos. Um diagnóstico definitivo de DA requer exame histopatológico. Os critérios clínicos para o diagnóstico de DA evoluíram ao longo do tempo, e a capacidade de diagnosticar com precisão a DA melhorou com o desenvolvimento de técnicas para medição in vivo da neuropatologia. O diagnóstico de DA requer um declínio tanto na cognição, especialmente na memória, quanto na função, bem como na neuropatologia específica.

A DA é cada vez mais prevalente com o avançar da idade, e a carga geral da DA é substancial em todo o mundo. A prevalência de demência padronizada por idade varia de 5 a 7 por cento na maioria das regiões do mundo. Estima-se que a prevalência global de demência aumentará para > 100 milhões até 2050. Há um longo período pré-sintomático entre o início das alterações bioquímicas no cérebro e o desenvolvimento dos sintomas clínicos da DA, sugerindo que estudos epidemiológicos de longo prazo com início em idade precoce são



necessários para estudar adequadamente os determinantes ambientais do estilo de vida dos genes da doença vascular amiloide. doença e neurodegeneração. Além da idade, os fatores de risco mais claramente estabelecidos para DA são uma história familiar de demência, raras mutações hereditárias dominantes em genes que afetam a amilóide no cérebro e o alelo apolipoproteína E ( *APOE* ) epsilon 4 (e4).

Os fatores de risco para doença vascular, incluindo hipertensão, obesidade e diabetes, podem aumentar o risco de DA, particularmente quando estão presentes na meia-idade. Os mecanismos patogênicos que ligam vários fatores cardiometabólicos e a DA não são bem compreendidos, e mecanismos vasculares e não vasculares podem estar envolvidos. O metabolismo do colesterol cerebral pode ser um importante determinante da DA. A relação entre dieta, genética, níveis de lipoproteínas no sangue e DA é complexa e inconsistente. Doença cerebrovascular e DA frequentemente coexistem. A hipertensão é o principal fator de risco para doença vascular cerebral. A doença cerebrovascular está associada a um pior desempenho cognitivo em pacientes com DA, e estudos clínico-patológicos sugerem que a doença cerebrovascular reduz o limiar para demência clínica em pacientes com diagnóstico neuropatológico de DA. Dados acumulados sugerem que atividades sociais, mentais e físicas estão inversamente associadas ao risco de DA e outras formas de demência, e há um interesse considerável em seu potencial como estratégias preventivas.

Os **déficits cognitivos** aparecem e progridem insidiosamente. O comprometimento da memória, especificamente a perda de memória de eventos recentes, é a característica mais frequente da DA e geralmente é sua primeira manifestação. Outros déficits cognitivos aparecem com ou após o desenvolvimento do comprometimento da memória. Disfunção executiva e habilidades visuoespaciais prejudicadas tendem a ser afetadas precocemente, enquanto déficits na função da linguagem e sintomas comportamentais geralmente se manifestam mais tarde. Os **sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais** são comuns nos estágios intermediários e tardios da DA, mas podem ocorrer no início do curso em alguns pacientes. Os **déficits neurológicos não cognitivos**, sinais motores piramidais e extrapiramidais, mioclonias e convulsões podem ocorrer nos estágios finais da DA, mas são incomuns nos estágios iniciais e intermediários. As **apresentações atípicas** incluem uma variante visual (atrofia cortical posterior), uma variante com afasia progressiva e uma variante com disfunção executiva progressiva como sintoma predominante. As apresentações atípicas são mais comuns em pessoas mais jovens com DA.

A DA é inexoravelmente progressiva, mas a taxa de progressão pode variar. A expectativa média de vida após o diagnóstico foi relatada entre 8 e 10 anos, mas pode variar de

3 a 20 anos. A DA deve ser suspeitada em qualquer idoso com início insidioso, declínio progressivo da memória e pelo menos um outro domínio cognitivo que leve ao funcionamento prejudicado. O diagnóstico da DA é feito em grande parte por essa avaliação clínica. Testes neuropsicológicos podem fornecer informações confirmatórias e auxiliar no manejo do paciente. Um estudo de neuroimagem deve ser obtido em todos os pacientes com suspeita de DA.

## REFERÊNCIAS

- [1] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019.
- [2] Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123 Pt 3:484.
- [3] Parakh R, Roy E, Koo E, Black S. Pantomime and imitation of limb gestures in relation to the severity of Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2004; 55:272.
- [4] Barrett AM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology* 2005; 64:693.
- [5] Vessel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: Causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017; 16:311.
- [6] Galasko D, Hansen LA, Katzman R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994; 51:888.
- [7] Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, et al. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 39:63.
- [8] Hu WT, Wang Z, Lee VM, et al. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLN and AD. *Neurology* 2010; 75:881.
- [9] Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA* 2019; 321:1286.
- [10] Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013; 70:587.
- [11] Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLN pathology. *Neurology* 2008; 70:25.
- [12] Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; 4:39.