

## Diagnóstico

Não existe um teste nem clínico nem complementar para diagnosticar a doença de Alzheimer (DA). Tipicamente, os médicos começam a fazer o processo do diagnóstico pela exclusão de outras doenças e condições mórbidas que também causam perda de memória, embora não significa que essa perda de memória seja aquela que é encontrada na DA. A chance para a perda de memória fazer parte do diagnóstico de DA é de 50%, os outros 50% pertencem às outras causas de demência. Por exemplo, a depender da dose de vitamina-B12 no sangue, pode causar problemas com a memória, confusão mental e mimetizar um quadro clínico de DA numa pessoa idosa (os problemas que a vitamina-B12 e seus congêneres podem causar ao sistema nervoso são vários). Portanto, três diagnósticos clínicos de DA podem ser realizados—doença de Alzheimer possível ou doença de Alzheimer provável ou doença de Alzheimer definida. Possível é tudo que tem menos de 50% de chance para ser, por exemplo, vitamina-B12 alterada; Provável é tudo que tem mais de 50% de chance para acontecer; no caso, não existe uma justificativa clínica para a perda cognitiva; e definido é quando o diagnóstico clínico de possível ou de provável é confirmado pela autópsia (a conclusão do fato).

Pequenos acidentes vasculares encefálicos que não são detectados podem causar demência pela interrupção temporária ou crônica do fluxo de sangue em áreas nobres do cérebro. Pessoas com doença de Parkinson podem progressivamente desenvolver demência, principalmente as que começam a doença depois dos 70 anos ou vivem até depois dessa data. Depressão pode causar lapsos de memória ou até fazer parte ou iniciar a demência encontrada na DA. Interação medicamentosa pode causar dificuldade de pensar com clareza, como ocorre com pessoas que usam benzodiazepínicos sem controle, especialmente para induzir o sono noturno. Acredita-se que cerca de 50% das doenças que atingem o encéfalo evoluem com algum tipo de demência, iniciando-se a demência no começo, no meio ou no fim da doença neurológica. Distinguir a DA de outro tipo de demência para traçar um prognóstico para a família é tarefa da neurologia do comportamento.

### Aspectos epidemiológicos

Os estudos de epidemiologia de incidência e de prevalência para a DA e de outras demências são assustador. Incidência é o número de novos casos de uma doença que se desenvolvem em um determinado período de tempo. Prevalência é o número de casos existentes de uma doença em uma população num dado período de tempo. Uma estimativa de incidência anual de DA parece aumentar dramaticamente com a idade, de aproximadamente 53 novos casos por 1000 pessoas na idade de 65 anos para 170 novos casos para 1000 pessoas na idade e 85 anos ou mais. Segundo dados estatísticos, a cada 68 segundos uma pessoa inicia DA nos Estados Unidos da América. Os dados de prevalência mostram que numa estimativa de 5 milhões de Americanos com 65 anos ou mais uma em cada nove pessoas com 65 anos ou mais (11%) tem DA e um terço das pessoas com

85 anos ou mais (32%) tem DA.

Após os 90 anos os estudos são controversos, isso nos mostra mais uma vez, que DA não é a mesma que demência senil nem envelhecimento fisiológico. Com relação àqueles que têm DA, uma estimativa de 4% é para os com até 65 anos, 13% entre as idades de 65 a 74 anos, 44% para as idades entre 75 a 84 anos e, 38%, para as idades de 85 anos ou mais.

### **História médica**

A entrevista com o paciente e seu cônjuge ou algum familiar que conviva com o paciente, sobre a história da doença é a peça mais importante no diagnóstico. As características clínicas que vão acontecendo na entrevista devem ser percebidas e anotadas para comparação tanto com a própria história médica como com a congruência de exames complementares. A escuta psicanalítica também deve ser valorizada na entrevista, porque nela poderá estar sendo guardado outro diagnóstico clínico, ainda velado. Como uma metáfora, podemos dizer que o médico deve estar preparado para arrumar um quebra-cabeça, cuja figura é um tabuleiro de xadrez onde se precisar dar um xeque-mate – o diagnóstico correto. O diagnóstico pode ser do tipo falso-positivo quando os sintomas não correspondem aos sintomas da doença; um tipo falso-negativo no caso dos sintomas não serem percebidos e o paciente realmente ter a doença. Com relação à doença de Alzheimer, o diagnóstico mais comum é o de um falso-positivo.

### **Avaliação do estado mental**

Os testes de atenção, memória, capacidade para resolver problemas, visoespaciais e linguagem podem ajudar o médico quando são realizados com substrato neurológico. Cinco grandes redes podem ser examinadas no cérebro humano:

1. Rede de atenção espacial dominante no hemisfério cerebral direito, tendo como epicentros o córtex parietal posterior, o campo frontal dos olhos e o giro do cíngulo;
2. Rede de linguagem dominante no hemisfério cerebral esquerdo, com epicentros nas áreas de Wernicke e de Broca;
3. Rede de memória e emoção com epicentros nas regiões entorrinal, hipocampal e complexo amigdalóide;
4. Rede que comporta as funções executivas com epicentros no córtex pré-frontal lateral, orbito-frontal e parietal posterior;
5. Rede de identificação de objeto e face com epicentros no córtex temporal lateral e no polo temporal.

É importante ressaltar que essas redes neurais estão de acordo com o perfil de personalidade e de humor de cada pessoa. A diversidade de comportamentos e perfis cognitivos representados nas redes sofrem interferências que são desencadeadas por disfunções neurológicas, fatores de risco, doenças neurodegenerativas ou qualquer outro processo mórbido que altere sua funcionalidade para formar síndromes neurológicas. Portanto, apesar de a neuropsicologia ter seu lugar reconhecido no cenário da neurologia do comportamento, não é responsável pelo

diagnóstico etiológico de doenças neurodegenerativas. Sua avaliação tem utilidade limitada em pacientes analfabetos, com baixa escolaridade, afásicos e idosos.

A neuropsicologia clínica pode ajudar bastante o paciente após o diagnóstico etiológico, tentando reestruturar suas redes neurais. Portanto, a neuropsicologia clínica é uma ferramenta de avaliação e pesquisa em neurologia do comportamento. A base neuropsicológica encontra-se em parte nas marcas mnêmicas, a qual, ainda não está estabelecida com segurança. Por outro lado, as condições psicológicas favoráveis ao registro e à evocação de uma lembrança não estão bem esclarecidas; tanto o registro quanto a evocação necessitam de um grau suficiente da vigília. A evocação pode ser fruto de um esforço voluntário, sendo necessária concentração da atenção, a criação e utilização de associações múltiplas.

A maioria das lembranças é criada e evocada como que ao acaso. Parece que as chances de uma informação ser registrada ou evocada ou inscrever-se na “corrente da consciência” estão no seio do vivenciado a quem elas se associam, seja no componente perceptivo-motor ou no componente afetivo. No tempo em que estamos distraídos com os nossos pensamentos, o subconsciente pode colocar em ação comportamentos diferente que nós mesmos criamos, porque a maioria do que temos armazenado em nossa memória foi *copiada*, quando observávamos as outras pessoas na infância. Por isso lutamos tanto contra a nossa programação do subconsciente, embora as células sejam obrigadas a seguir a sua programação. Dessa maneira, a retenção e a evocação das lembranças colocam em jogo as tendências mais profundas da personalidade e as pulsões afetivas conscientes ou inconscientes que desempenham um papel importante no determinismo da memória e do esquecimento.

Esse último parágrafo nos faz pensar nas palavras de Gabriel García Márquez: “*A vida não é a que vivo, senão a de uma lembrança, e como a lembro para contá-la*”. Portanto, sabe-se que, dentro das altas funções corticais superiores, estão às aptidões para captar as relações, conferir um sentido a um conjunto de elementos sucessivos ou variados, para generalizar, elevando-se da atitude concreta para o nível conceitual. Manifesta-se na capacidade de raciocinar, resolver os problemas, prever as consequências da ação e, conseqüentemente, organizá-las. Ainda nesse contexto, pode ser percebido se existe no paciente empatia, assertividade e autorrevelação.

A capacidade de julgamento reside na apreciação relativa dos seres e das coisas, e seu exercício envolve completamente a personalidade do indivíduo submetida à atividade intelectual e à influência das emoções. Para pesar judiciosamente o pró e o contra, para realizar um equilíbrio entre seu próprio ponto de vista e o do outro, é necessária a capacidade de isenção, a qual condiciona a qualidade do julgamento. A perda da autocrítica indica deterioração do julgamento. É importante ressaltar as influências das primeiras percepções infantis, tanto do paciente como da família, já que o ato de comparar é uma necessidade para a aquisição da consciência. As referências paternas e maternas, inicialmente, e depois as sociais, são âncoras de desenvolvimento da personalidade. Nesse particular, o afeto tem papel preponderante, conforme a qualidade dos sentimentos atribuídos a tudo aquilo que compõe as nossas experiências, teremos uma percepção, uma *representação psicológica* do mundo.

## Exames complementares

A doença de Alzheimer não pode ser diagnosticada por nenhum exame complementar. Entretanto, taxas específicas do sangue devem ser realizadas para confirmar ou afastar outras condições mórbidas: o que digo é que nem toda perda de memória significa tratar-se de DA. Por exemplo, o exame de sangue da vitamina-B12, da homocisteína, do ácido fólico e do hemograma pode m direcionar ou não ao diagnóstico de DA. Isso porque pode existir DA com ou sem alteração desses exames de sangue. Entretanto, a taxa sanguínea de homocisteína alterada deve ser corrigida como fator associado à evolução de DA e de outras demências, como a demência vascular. A taxa no sangue de VDRL e FTA-abs pode mostrar um passado de sífilis, podendo facilitar o diagnóstico da demência, embora a clínica seja determinante. A taxa dos hormônios da tireoide alterada pode mostrar distireoidismo e isso ter relevância com o diagnóstico de demência. A taxa baixa de sódio cronicamente vista no exame de ionograma pode justificar o nível de consciência alterado e, consequente, disfunção do conteúdo da consciência. A taxa de glicemia, mesmo em indivíduos não diabéticos, é de importância devido aos casos de insulinoma.

Os pacientes com insulinoma sem diagnóstico podem evoluir com hipoglicemia flutuante, deterioração da cognição e demência. A diabetes tipo III é uma das causas de DA, embora seu marcador biológico ainda não exista no Brasil. Exames de sangue que mostram taxas de creatinina e ou uréia alteradas, como as taxas de funções hepáticas, podem direcionar o diagnóstico para outro sentido. Os exames de dislipidemia, colesterol total, frações e triglicerídeos não são de grande relevância para o diagnóstico de DA. Entretanto, existe uma forma clínica de DA que evolui lentamente com alteração de colesterol, razão por que, durante muito tempo, chegou-se a acreditar que as alterações cognitivas são causadas pelo aumento dos níveis de colesterol no sangue. Geralmente o exame de eletroencefalograma é tido como normal, especialmente na fase leve de DA, sobretudo com o aparecimento de ondas lentas cerebrais: thetas e delta. Exame de ressonância magnética do crânio (RMC) pode mostrar atrofia dos hipocampos em graus variados de I a IV da escala de Scheltens, sendo mais proeminente do que a atrofia do córtex cerebral, embora essa alteração não seja diagnóstica; outra forma de apresentação de DA vista na RMC é a dilatação dos ventrículos, esta forma traz dificuldades diagnósticas com outras formas de demência.

Cintilografia por emissão de pósitrons simples cerebral (SPECT) pode mostrar várias hipoperfusões, sendo a mais característica, com cerca de 80% comparada ao PET *scan*, são as alterações têmporo-parietais posteriores nas proximidades do *carrefour*. Outras regiões com hipoperfusão podem ser encontradas, embora não tenham grande valor clínico, mas formas temporais mesiais podem corresponder à forma mais comum de DA em idosos. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) *scan* tendo como marcador o flúor-18 pode mostrar depósitos de beta amiloide no córtex cerebral, servindo como indicador para o diagnóstico de DA. Mesmo assim, é importante que os depósitos estejam situados em zonas de transição de circuitos neuronais. O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) pode mostrar alteração na quantificação entre os marcadores histológicos de DA, a beta amiloide e a degeneração neurofibrilar, que podem indicar o diagnóstico de acordo com o quadro clínico.

O gene da apolipoproteína-E (APO-E) tem alguma relevância com o diagnóstico de DA, apresentando-se sob três formas: e2, e3, e4. A forma mais associada à DA é a e4 tanto heterozigota como homozigota. A forma e4 heterozigota chega à frequência de 20 a 30% da população, enquanto a forma e4 homozigota, a 2%. Cerca de 40 a 65% dos pacientes com DA apresentam, pelo menos, um gene e4. Esse gene está relacionado com o metabolismo do colesterol e tem influência sobre as artérias coronárias e no *turnover* da membrana neuronal. Pacientes com doença coronariana constatada e a presença do gene e4 homozigoto, principalmente, têm maior chance de desenvolver uma demência da doença de Alzheimer. Esse procedimento não deve ser utilizado como prova diagnóstica, no máximo como fator de risco – todos os exames complementares apresentados acima dependem do conhecimento clínico; isolados, não fazem diagnóstico de DA.

### Diagnóstico do comprometimento cognitivo leve

O tempo entre o início dos depósitos de amiloide no cérebro e o aparecimento dos sintomas avançados de doença de Alzheimer é considerado pelos cientistas como o *continuum*, de DA. Desde o começo deste *continuum* o indivíduo pode ser capaz de viver normal apesar dos depósitos no cérebro. Ao longo do *continuum* o cérebro aos poucos deixa de compensar os déficits cognitivos ocasionados com a perda de circuitos neuronais. Então, o indivíduo começa apresentar falhas da sua performance cognitiva. Em alguns casos, o neurologista identifica este ponto do continuum como comprometimento cognitivo leve (CCL).

O comprometimento cognitivo leve é um diagnóstico sintomático isolado de perda de memória episódica (ME), sem nenhuma outra alteração cognitiva, comportamental ou funcional. O indivíduo exerce suas atividades de vida diária normalmente, mas com falhas na ME. O seguimento do CCL como preditor de DA é o seguinte: memória episódica prejudicada, presença de apolipoproteína-E cópia de ε4, redução do metabolismo da glicose e do fluxo sanguíneo na região têmporoparietal, perda neuronal no córtex entorrinal e na camada II do CA1 do hipocampo através de teste de estresse cognitivo usando ressonância magnética funcional.

Estudos indicam que 10 a 20% das pessoas com mais de 65 anos são portadoras de CCL e metade das pessoas que procuram neurologista com queixa de CCL, desenvolve DA. Quando o CCL é identificado em amostra de comunidade, cujos critérios são avaliados sem considerar se eles têm queixas cognitivas ou de memória, a taxa de progressão para DA é bem menor – até 10% ao ano. O que faz as pessoas da comunidade terem uma taxa de progressão para DA mais baixa quando comparadas aquelas que vivem fora da comunidade? Quando uma pessoa desenvolve CCL e não progride para DA muitos cientistas acreditam que o CCL é, de verdade, uma forma particular de demência, mais do que uma entidade isolada.

### Diagnóstico pré-clínico

Dentro deste léxico, distinguem-se dois estágios pré-clínicos de DA nos quais os indivíduos assintomáticos, ainda têm a presença de biomarcadores ou uma forma monogênica de DA. Foi





proposto o termo de *risco assintomático* para os indivíduos com a presença de biomarcadores da patologia de DA, ao passo que a DA pré-sintomática é designada para portadores da forma monogênica de DA em que a doença ocorrerá invariavelmente. Nesse estágio, existem alterações que podem ser mensuráveis pela presença dos biomarcadores no cérebro por meio do exame do líquido cérebro-espinhal e ou no sangue, imagens de PET scan marcadas com flúor-18 e da genética, que podem indicar os sinais mais precoces de DA, mesmo que o indivíduo ainda não tenha desenvolvido sintomas como perda de memória episódica, sintomas cognitivos e não tenha casos de familiares que morreram com a referida doença. O diagnóstico sem sintomas e confirmado apenas pela presença dos biomarcadores que corresponde ao que chamamos em pesquisa clínica de diagnóstico falso-negativo.

Esse estágio reflete o atual pensamento de que os achados histológicos de DA estão depositados no cérebro há mais de 20 anos, embora não estejam amadurecidos. Não é sabido se todas as pessoas que apresentam, havia 20 anos do diagnóstico, os depósitos de  $\beta$ -amiloide no cérebro desenvolverão a DA. Esse diagnóstico pré-clínico não está autorizado a ser realizado na prática neurológica, apenas em pesquisa. É muito importante lembrar os pensamentos de Gandhi com relação à programação do nosso futuro. Isso significa que não deveremos ser vítimas da cultura, principalmente aquela que está cravada nas nossas células desde o nascimento. Fica no subconsciente, e todas as informações desconfortáveis que nos chegam ao presente passam a ativá-las, trazendo as marcas para o agora, e isso nos ameaça e nos causa desespero. Assim gostaríamos de lembrar um refrão usado em medicina que geralmente não é entendido pela grande maioria da classe médica: Existem doentes, embora não existem doenças. Quando as novidades acontecem nas nossas vidas, precisam ser sedimentadas porque dependem do antigo para formar o novo. O novo é uma atualização do passado, mas quem não conheceu o passado acredita que o novo é único – “nada existe de novo sob o sol”.