

História

Muitas doenças que têm adquirido nomes modernos foram bem conhecidas antes do século XIX, como a doença de Alzheimer (DA). Há 3.000 anos A.C., no Egito, está registrado um dos mais precoces casos de esquecimento crônico em população idosa, que se refere a uma suposta forma de DA descrita no príncipe Ptah-hotep, que representava um Deus da mitologia egípcia e, segundo a teologia menfita, ele foi o Deus primeiro.

No período Romano que governou o imperador Nero, de 54 a 68 D.C, viveu uma paciente por nome de Lavínia, esposa de Cornélio e mãe de Perseu. Essa paciente chegou a uma fase de demência muito avançada, ficando alienada. Não falava nem se movimentava, apenas piscava os olhos. Mas contam as Sagradas Escrituras que essa paciente nos seus últimos momentos teve oportunidade de quebrar o seu silêncio, estado de abulia cognitiva. O fato ocorreu quando ouviu falar Simão, filho de João e irmão de André, conhecido como Pedro o pescador. Durante breve momento no terraço de sua casa, quando teve contato com São Pedro, a paciente falou, agradeceu-lhe por um favor antigo e disse que estava pronta para morrer, morrendo logo em seguida.

Entre 130-200 D.C., nasceu na Sicília e viveu em Roma um proeminente médico e filósofo chamado Cláudio Galeno ou Elio Galeno, mais conhecido como Galeno de Pérgamo, que descreveu sintomas de esquecimento crônico em população idosa, apesar de ser habilidoso cirurgião dos gladiadores romanos. Suas teorias influenciaram a ciência médica ocidental por mais de um milênio.

Em 1.383 D.C., na Inglaterra, existia um teste verbal para avaliar o esquecimento crônico da população idosa: O referido teste dizia: 1. Em que cidade você mora agora? 2. Quantos cônjuges você teve? 3. Quantos dias existem em uma semana? 4. Quantos *shillings* têm em 40 *penny*? 5. Você prefere 20 moedas de prata ou moedas de 40 *penny*?

O caso mais discutido na época foi o de Emma de Beeston, uma habitante do reino de Lynn em Norfolk, que, em 1378, ficou mentalmente insana. Ela estava velha (mas não se sabia precisar a sua idade) e senil. Uma inquisição foi ordenada em 1382, na qual foi determinado que ela não tinha retardo de berço, mas estava insana há 4 anos. Ela não tinha intervalos lúcidos, e o rei ordenou que suas terras, bens no reino de Lynn fossem confiadas ao parente Philip Wyth durante a sua enfermidade. Emma ficou sob a guarda do Prefeito de Lynn e de vários outros homens da cidade que alegavam que a inquisição tinha sido subornada por Philip Wyth, mas, aparentemente, Emma não questionou a guarda.

Em 1383, uma segunda inquisição foi realizada na igreja de St. Benedict, em Lincoln, para, finalmente, determinar o estado mental dela. O exame foi registrado em detalhes e, tendo que aparecer antes na justiça, quando lhe foi perguntada: 1. De onde você está vindo? Ela respondeu que não sabia. 2. Em que cidade você está? Emma disse que estava em Ely. 3. Que dia é hoje da semana? Ela disse que não sabia. 4. Quantos dias existem em uma semana? Emma disse sete, mas não pôde nomeá-los. 5. Quantos cônjuges você teve? Ela disse que três, dando o nome de um deles e não sabendo o nome dos outros. 6. Você teve filhos com eles? Ela disse que tinha tido um

marido e um filho dele, mas não sabia seu nome. 7. Quantos *shillings* existem em 40 *penny*? Emma disse que não sabia. 8. Você trocaria 20 moedas de prata por 40 *penny*? Ela disse que eles eram do mesmo valor. Emma ficou sob a guarda de um parente, mas a sua propriedade foi administrada por quatro burgueses em nome dela. Ela nunca recuperou a sanidade, morrendo em 1386, alheia a si e ao ambiente.

O termo demência foi cunhado na França entre os anos de 1745-1826 por um médico chamado Philippe Pinel, autor de um livro de medicina considerado antipsiquiátrico que constava de manias, melancolias, e demências. Era diretor do manicômio de Bicêtre, que se situava nos arredores de Paris e impressionado com as condições subhumanas vividas pelos internos, em 1798, conseguiu autorização da comuna parisiense para libertar os pacientes, uma vez que muitos deles viviam algemados há 30 anos. Pinel influenciou o Mundo com suas ideias sobre como tratar pacientes psiquiátricos, transpassando o tempo e os mares. Em 1912, o médico recifense Ulysses Pernambucano (1892-1943) foi estudar na França e trouxe a inspiração das obras de Pinel para criar a escola de neuropsiquiatria no Nordeste do Brasil.

Entre os anos de 1772-1840, viveu Jean Etienne Esquirol, que descreveu demência como uma doença cerebral caracterizada por perda dos sentidos, inteligência e interesse. Na época, seus relatos sobre demência foram mais profundos, sendo considerada uma síndrome orgânica do cérebro no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais de 1952 - Academia Americana de Psiquiatria.

Em fins do século XIX, na Alemanha, Emil Kraepelin descreve o termo demência precoce. A palavra demência significava qualquer aberração psicológica, associada com doença cerebral de longa duração até o dia 25 de novembro de 1901 quando a Sra. August Deter, de 51 anos, deu entrada no Hospital de Lunáticos e Epilépticos de Frankfurt, tendo sido atendida pelo Dr. Nítche, assistente do Dr. Alzheimer. O marido da paciente contou que a sua esposa sempre fora uma mulher saudável, educada e tímida. Segundo ele, há seis meses, ela havia apresentado súbita e escandalosa crise de ciúme, seguida de perda progressiva da memória. Por se tratar de um caso incomum, o jovem médico avisou esse fato ao diretor do hospital, Emil Sioli.

No dia seguinte, o Dr. Alois Alzheimer visitou a paciente e por mais quatro dias consecutivos. No dia 26 de novembro, ao visitá-la, ele encontrou uma mulher sentada na cama com expressão de desamparo. Confirmou seu primeiro nome e não lembrou o nome do marido nem tinha certeza de que era casada. Ela estava desorientada tanto no tempo como no espaço. Desconhecia a comida e trocava o nome de espinafre por couve-flor. Ao lhe ser pedido para ler, posicionou o livro, como se tivesse perdido o campo visual. Não sabia escrever seu próprio nome, e, por insistência, escreveu "Auguste". Durante as outras visitas médicas, às vezes, a paciente o desconhecia como se ele fosse um visitante e pedia desculpas por ela não ter terminado o seu trabalho. Em outras ocasiões, ela gritava, dizendo que ele queria abri-la ao meio. Outras vezes, ela o rejeitava com completa indignação e com expressão indicando que estava com medo de que ele atentasse contra a sua honra.

Dr. Alzheimer acompanhou o caso da paciente de perto, até 1903, quando foi convidado por Emil Kraepelin para trabalhar na Clínica de Psiquiatria Real, em Munique. E, aos poucos, a paciente apresentou comportamento hostil e ansioso, andando com as cobertas pelos corredores do

hospital. Em 11 de novembro de 1904, a paciente adquiriu posição fetal, incontinência urinária e emudeceu. Em novembro de 1905, começou a aparecer úlcera de decúbito e febre. O óbito ocorreu às 6: 15 h do dia 8 de abril de 1906, aos 55 anos; a paciente encontrava-se em fase profunda de uma demência progressiva.

A autópsia constou de hidrocefalia moderada, atrofia cerebral, arteriosclerose dos pequenos vasos cerebrais e, nos pulmões, pneumonia em ambos os lobos inferiores e nefrite. O seu cérebro foi enviado junto com o prontuário para o Dr. Alzheimer examinar. O tecido cerebral mostrou placas senis (PS) e degeneração neurofibrilar (DNF). As placas senis já tinham sido descritas há 10 anos por Block e Marinesco, mas a DNF ainda não era conhecida na época. Ambos os achados histológicos são considerados hoje como os marcadores de DA. Em novembro do mesmo ano, Alzheimer apresentou o caso anatomoclínico no 37^o Encontro da Sociedade Alemã de Alienistas do Sudoeste sob o título de *Uma estranha doença do córtex cerebral*. Um segundo paciente, Johann F, aparentemente portador da mesma anomalia, foi descrito por Alzheimer em 1910.

Convencido de que estava diante de uma nova doença, Emil Kraepelin, fundador da psiquiatria moderna, incluindo as bases da psicofarmacologia e da genética psiquiátrica, introduziu o epônimo de doença de Alzheimer na oitava edição do seu tratado de psiquiatria lançado em julho de 1910. Quando Kraepelin começou a revisão dessa edição, sob o título *Demência degenerativa no idoso*, ele estava familiarizado com as publicações mencionadas dos quatro pacientes similares a Auguste Deter. Nele, a gratidão por Kraepelin a Alzheimer, foi expressa no capítulo 7, intitulado “Demência Pré-senil e Senil”, tendo escrito na página 624: “Alzheimer descreveu um grupo de casos que apresentam alterações neurais graves”. Curiosamente, quando Alzheimer publicou seu artigo em um segundo paciente, Johann F., em 1909, não fez nenhuma referência ao fato de que a doença havia sido batizada por Kraepelin com o seu sobrenome. Em 1912, Alzheimer aceitou o convite do rei da Prússia para dirigir a Clínica de Psiquiatria e Neurologia em Breslau na Polônia. Na viagem de trem, adquiriu amigdalite que evoluiu com artrite, problemas cardíacos e renais. Não recuperou mais a saúde e morreu em 1915, aos 51 anos, vítima de endocardite bacteriana.

Em 1976, é publicado no editorial da revista *Archives of Neurology*, pelo eminente neurologista *Robert Katzman*, de que não havia distinção clínica e patológica entre a doença de Alzheimer e a antiga demência senil. Com esse depoimento, aumentaram, de forma dramática, os números de casos de DA, extrapolando um número de estudos de pequenas comunidades, realizados nas décadas de 50 e 60, *Katzman* estimou 1. 200.000 casos de DA nos Estados Unidos da América. Após *Katzman*, *Terry* e *Bick* realizarem mais estudos e conferências, concluíram que a DA e a demência senil não pertenciam a uma entidade única – a demência senil da doença de Alzheimer – mas que essa última entidade não faz parte de um processo de envelhecimento normal.

Em 1984, *McKhann* e colaboradores publicaram, na revista americana *Neurology*, os critérios para o diagnóstico de DA. Esses critérios incluíam início insidioso e prejuízo progressivo da memória e de, pelo menos, outra função cognitiva. Não havia déficit motor, sensitivo ou de coordenação na fase precoce de DA. O diagnóstico não poderia ser realizado por exames complementares, embora esses exames sejam importantes para afastar outras causas de demência. A avaliação neuropsicológica oferece consistência ao diagnóstico sindrômico de

demência e ajuda a avaliar o curso e a resposta terapêutica. Esses critérios se propõem a servir como guia para o diagnóstico de DA provável, possível e definido (confirmação por autópsia). Além do mais, esses critérios serão revisados, assim que se façam necessários.

Em 2010, Bruno Dubois e colaboradores publicaram, na revista *The Lancet Neurology*, uma revisão da definição de DA como um novo léxico. Disseram que a DA é classicamente definida como uma entidade dual tanto clínica como patológica. Os recentes avanços no uso de biomarcadores confiáveis de DA que fornecem in vivo evidências de doença têm estimulado o desenvolvimento de novos critérios para pesquisas que reconceituem o diagnóstico em torno tanto de uma forma específica de alterações cognitivas como evidências biológicas e estruturais da patologia de DA. A armação desse novo diagnóstico estimulou debates sobre a definição de DA e condições relacionadas. O potencial para o uso de drogas intercede na cascata patogênica das doenças adicionadas e requer alguma urgência para o debate. Esse artigo apoiado pelo *Internatational Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD* permite avançar na discussão científica para fornecer um diagnóstico além do que se propõe o espectro clínico de DA e pela proposta de um léxico comum como um ponto de referência para pesquisa clínica e de comunidades. A pedra angular desse léxico é a de considerar a DA isolada como uma entidade sintomática e clínica, que engloba tanto a pré-demência como as fases da demência.

As pesquisas persistem com o objetivo de cada vez mais encontrar os marcadores de DA no encéfalo, utilizando biomarcadores com a ajuda da neuroimagem, tomografia por emissão de prótons e por exame de proteínas específicas encontradas no líquido céfalo-raqueano. Essas pesquisas baseiam-se nos argumentos de que, cerca de 20 anos antes dos sintomas cognitivos, os marcadores de DA já dentro do encéfalo, embora estejam ainda em fases imaturas, sem sabermos ao certo se eles irão, realmente, evoluir para marcadores patológicos, a ponto de causar os sintomas cognitivos compatíveis com DA no encéfalo de todas as pessoas que forem submetidas ao referido exame. Assim, isso nos sugere estarmos diante de um assunto de cunho ético e religioso.

Partindo da premissa do diagnóstico de DA sem sintomas, abre-se o caminho para a passagem da engenharia genética (EG). Assim, os estudos da EG nos marcadores histológicos imaturos de DA mudarão o seu futuro. Atualmente, essa proposta ainda é muito arriscada devido ao uso de uma terapêutica em um diagnóstico patológico que ainda não aconteceu. Aí, três perguntas se fazem necessárias: 1) Os marcadores histológicos imaturos de DA tornar-se-ão marcadores maduros em todas as pessoas? 2) Se não para DA, para onde se direcionarão os resultados das modificações realizadas nas proteínas cerebrais pela EG? 3) Com a interferência da EG, existirá o risco de aparecer uma nova doença no cérebro? – Lembre-se de que a vida é um caminho sem volta.