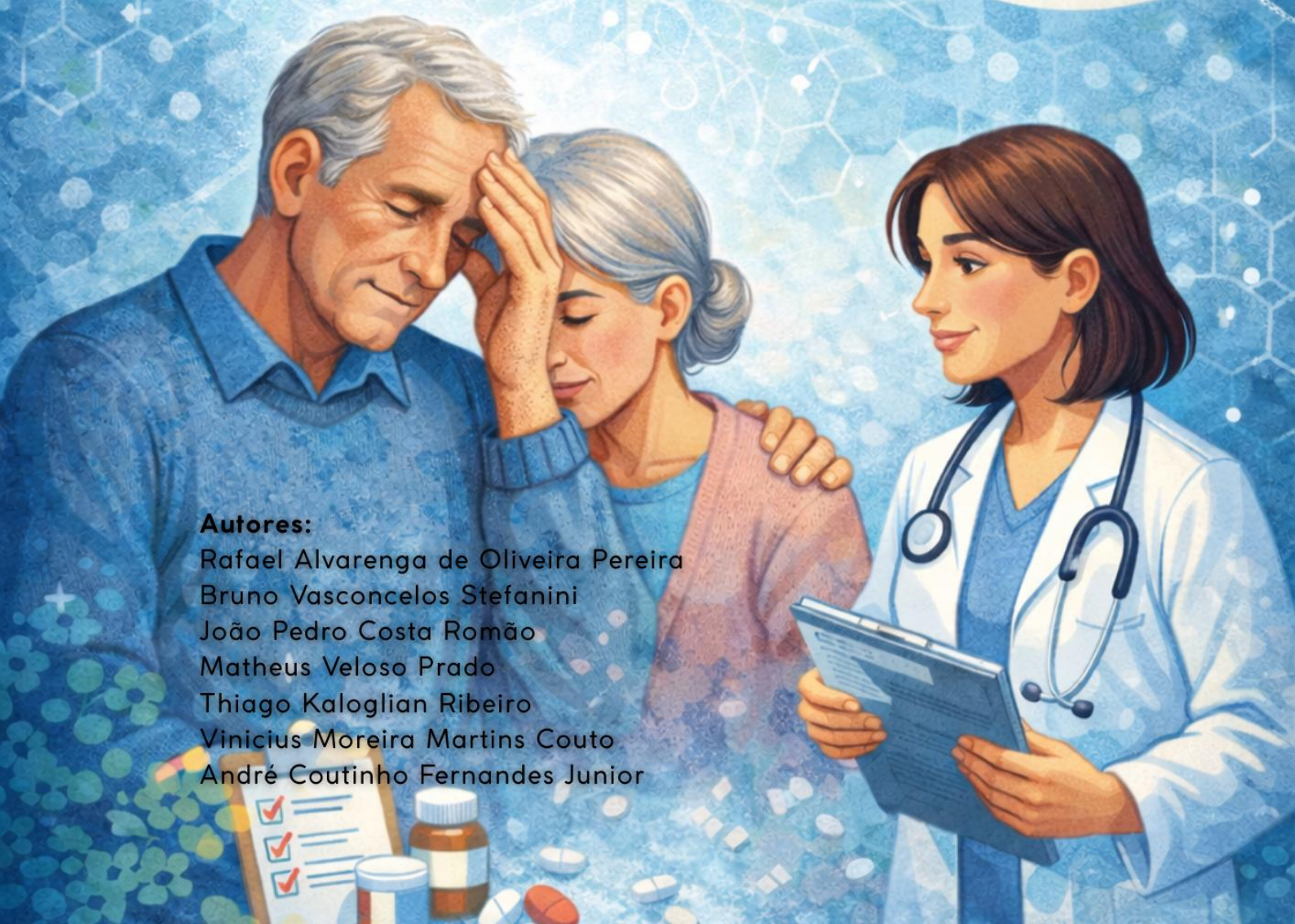


DOENÇA DE ALZHEIMER

UMA DOENÇA PREVALENTE E
SILENCIOSA NA POPULAÇÃO IDOSA

Autores:

Rafael Alvarenga de Oliveira Pereira
Bruno Vasconcelos Stefanini
João Pedro Costa Romão
Matheus Veloso Prado
Thiago Kaloglian Ribeiro
Vinicius Moreira Martins Couto
André Coutinho Fernandes Junior



Doença de Alzheimer: uma doença prevalente e silenciosa na população idosa

Organizadores

Rafael Alvarenga de Oliveira Pereira
Bruno Vasconcelos Stefanini
João Pedro Costa Romão
Matheus Veloso Prado
Thiago Kaloglian Ribeiro
Vinicius Moreira Martins Couto
André Coutinho Fernandes Junior

DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA DOENÇA PREVALENTE E
SILENCIOSA NA POPULAÇÃO IDOSA



Copyright © Editora Humanize
Todos os direitos reservados

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação do copyright (Lei 5.988/73 e Lei 9.61/98)

Autor

Rafael Alvarenga de Oliveira Pereira
Bruno Vasconcelos Stefanini
João Pedro Costa Romão
Matheus Veloso Prado
Thiago Kaloglian Ribeiro
Vinicius Moreira Martins Couto
André Coutinho Fernandes Junior

Publicação

Editora Humanize

Diagramação e Editoração

Luis Filipe Oliveira Duran
Caroline Taiane Santos da Silva
Naiara Paula Ferreira Oliveira

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(Editora Humanize, BA, Salvador)**

R136d PEREIRA, Rafael Alvarenga de Oliveira;STEFANINI,Bruno Vasconcelos;
DI35383 ROMÃO,João Pedro Costa; PRADO,Matheus Veloso; et al.

Doença de Alzheimer: uma doença prevalente e silenciosa na população idosa- 1ªed.
Bahia / BA: Editora Humanize, 2026
1 livro digital; ed. I; il.

ISBN: 978-65-5255-172-6

CDU 610

1. Saúde 2. Saúde do Idoso 3. Alzheimer
I. Título

Índice para catálogo sistemático

1. Saúde	01
2. Saúde do Idoso	16
3. Alzheimer	19

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
PANORAMA GERAL E EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO	7
NEUROANATOMIA APLICADA À DOENÇA DE ALZHEIMER	12
FISIOPATOLOGIA I: A HIPÓTESE AMILOIDE	16
FISIOPATOLOGIA II: PROTEÍNA TAU E NEURODEGENERAÇÃO	20
FISIOPATOLOGIA III: O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO	24
GENÉTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RISCOS E HEREDITARIEDADE	28
ABORDAGEM CLÍNICA INICIAL: A ANAMNESE DIRECIONADA	32
INSTRUMENTOS DE TRIAGEM COGNITIVA NA PRÁTICA MÉDICA	37
COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) VS. ENVELHECIMENTO NORMAL	41
ESTÁGIOS CLÍNICOS E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	45
NEUROIMAGEM I: TOMOGRAFIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	49
NEUROIMAGEM II: PET-CT E MEDICINA NUCLEAR	53
BIOMARCADORES NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR)	56
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL I: CAUSAS METABÓLICAS E REVERSÍVEIS	60
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL II: OUTRAS DEMÊNCIAS NEURODEGENERATIVAS	64
FARMACOTERAPIA I: INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE	68
FARMACOTERAPIA II: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA	72

TERAPIAS EMERGENTES E PERSPECTIVAS DE MODIFICADORES DA DOENÇA	76
MANEJO DE SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS	80
INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS E REABILITAÇÃO COGNITIVA	84
FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E PREVENÇÃO PRIMÁRIA	88
O SUPORTE AO FAMILIAR E A SAÚDE DO CUIDADOR	92
BIOÉTICA E ASPECTOS LEGAIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	95
CUIDADOS PALIATIVOS E FINAL DE VIDA EM PACIENTES DEMENCIADOS	99
CONCLUSÃO: O PAPEL TRANSFORMADOR DO MÉDICO NA ATENÇÃO AO IDOSO	103
REFERÊNCIAS	106

APRESENTAÇÃO

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada principalmente pelo comprometimento da memória, das funções cognitivas e da autonomia do indivíduo. Seu impacto ultrapassa o âmbito biológico, alcançando dimensões emocionais, sociais e familiares, especialmente em um contexto de envelhecimento populacional crescente. Compreender essa condição torna-se essencial para qualificar o cuidado, reduzir estigmas e promover intervenções mais eficazes e humanizadas.

Este livro foi concebido com o propósito de apresentar uma abordagem clara, atualizada e acessível sobre a Doença de Alzheimer, reunindo conhecimentos científicos fundamentais e aspectos clínicos relevantes. Ao longo da obra, são discutidos os mecanismos fisiopatológicos, os fatores de risco, os sinais e sintomas iniciais, bem como a evolução da doença. A organização do conteúdo busca favorecer o entendimento progressivo, respeitando diferentes níveis de formação do leitor.

Além dos fundamentos teóricos, a obra dedica atenção especial às estratégias de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, considerando tanto as intervenções farmacológicas quanto as não farmacológicas. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce e do cuidado contínuo, fundamentais para a manutenção da funcionalidade e da qualidade de vida. O livro reforça ainda o papel da equipe multiprofissional na condução do cuidado integral.

Outro aspecto central abordado é o impacto do Alzheimer na família e nos cuidadores, frequentemente expostos a sobrecarga física e emocional. A obra reconhece o cuidador como parte essencial do processo terapêutico, enfatizando a necessidade de apoio, orientação e educação em saúde. Ao valorizar o cuidado compartilhado, o livro contribui para práticas mais empáticas e sustentáveis no manejo da doença.

Assim, este livro destina-se a estudantes, profissionais da saúde, cuidadores e demais interessados em aprofundar seus conhecimentos sobre a Doença de Alzheimer. Ao integrar ciência, prática clínica e sensibilidade humana, a obra reafirma o compromisso com a promoção da saúde, do acolhimento e da dignidade das pessoas que convivem com essa condição, fortalecendo uma atuação ética e baseada em evidências.

PANORAMA GERAL E EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

O fenômeno do envelhecimento populacional representa, simultaneamente, um dos maiores triunfos da medicina moderna e um dos desafios mais complexos para os sistemas de saúde pública no século XXI. Para o acadêmico de medicina, compreender esse cenário não é apenas um exercício de memorização de dados estatísticos, mas a construção de uma base necessária para enfrentar o que muitos especialistas já denominam de epidemia silenciosa. À medida que a transição demográfica avança, a inversão da pirâmide etária traz consigo uma mudança profunda no perfil de morbimortalidade das populações. Se no início do século passado a preocupação central residia nas doenças infectocontagiosas, hoje o foco se desloca para as doenças crônico-degenerativas, entre as quais as demências ocupam um lugar de destaque absoluto pela sua capacidade de comprometer a autonomia e a dignidade da pessoa idosa.

No panorama global, os números são tão grandiosos quanto preocupantes. Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam com demência em todo o mundo, e a Organização Mundial da Saúde projeta que esse número possa chegar a 139 milhões até o ano de 2050. A Doença de Alzheimer (DA) é a principal protagonista dessa crise, sendo responsável por cerca de 60% a 80% de todos os casos de síndrome demencial. É fundamental notar que, historicamente, acreditava-se que o declínio cognitivo era uma parte intrínseca e inevitável do "ficar velho" — o conceito já ultrapassado de

senilidade. Hoje, contudo, a ciência médica é enfática: embora a idade avançada seja o fator de risco isolado mais significativo para o desenvolvimento da DA, a doença não é um processo fisiológico normal do envelhecimento.

A dinâmica epidemiológica no Brasil apresenta particularidades cruciais. Diferentemente de nações europeias ou do Japão, onde o envelhecimento ocorreu de forma gradual ao longo de quase um século, o Brasil envelhece em um ritmo acelerado e comprimido em poucas décadas. Essa rapidez não permitiu que a infraestrutura socioeconômica e o sistema de saúde se adaptassem plenamente para oferecer o suporte necessário. Estimativas nacionais apontam que aproximadamente 1,2 milhão de brasileiros vivem com algum tipo de demência, e a incidência está em ascensão. O impacto é acentuado pelas desigualdades sociais, uma vez que baixos níveis de escolaridade e o acesso limitado a cuidados preventivos cardiovasculares são fatores de risco modificáveis que, em países de baixa e média renda, contribuem significativamente para a carga da doença.

Ao analisar a incidência — a taxa de novos casos que surgem anualmente —, percebemos que o risco de desenvolver Alzheimer dobra aproximadamente a cada cinco anos após os 65 anos de idade. Esse crescimento exponencial coloca o clínico diante de uma realidade inevitável: em qualquer especialidade que venha a seguir, o contato com pacientes no espectro do declínio cognitivo será frequente. A prevalência, por sua vez, reflete o acúmulo de casos existentes e destaca o prolongamento da sobrevivência desses pacientes, muitas vezes em estados de dependência severa, o que sobrecarrega não apenas o sistema hospitalar, mas o núcleo familiar e os cuidadores. O custo econômico e

emocional do manejo da DA é multibilionário, envolvendo gastos com medicações, hospitalizações por complicações secundárias e a perda de produtividade dos familiares que se dedicam integralmente ao cuidado.

Um ponto crítico que este panorama epidemiológico revela é o subdiagnóstico. Estima-se que apenas uma fração dos indivíduos com Alzheimer receba um diagnóstico formal em estágios precoces. Muitas vezes, os sintomas iniciais, como a perda de memória episódica recente ou a desorientação temporal sutil, são ignorados ou atribuídos ao estresse e à depressão. No contexto acadêmico, é imperativo treinar o olhar clínico para distinguir o esquecimento benigno, que não afeta a funcionalidade, do comprometimento cognitivo leve, que muitas vezes serve como o precursor clínico da DA. O atraso no diagnóstico priva o paciente da oportunidade de intervenções farmacológicas e não farmacológicas que, embora ainda não ofereçam a cura, são fundamentais para a manutenção da qualidade de vida e para o planejamento da progressão inevitável da doença.

A relevância da Doença de Alzheimer também se estende à compreensão de que ela é uma condição de longa duração, com uma fase pré-clínica que pode durar décadas. Enquanto a prevalência foca no paciente que já manifesta a síndrome demencial, a epidemiologia moderna começa a olhar para a janela de oportunidade que existe muito antes dos primeiros sinais clínicos. Identificar fatores que aceleram ou protegem o cérebro durante o envelhecimento tornou-se uma prioridade de pesquisa. O conceito de reserva cognitiva, por exemplo, explica por que indivíduos com maior nível educacional podem resistir por

mais tempo às alterações patológicas da doença antes de demonstrarem declínio funcional externo.

A formação médica, portanto, deve estar alinhada a essa urgência. Não basta apenas reconhecer o paciente em fases avançadas de desorientação e perda de funções básicas; o verdadeiro valor clínico reside na capacidade de interpretar as estatísticas como um chamado para a ação precoce. A prevalência crescente significa que a Doença de Alzheimer deixará de ser uma nota de rodapé em tratados de neurologia para se tornar o cotidiano das unidades básicas de saúde, das enfermarias e dos consultórios de geriatria e psiquiatria. Compreender que o Brasil terá uma das maiores populações de idosos do mundo em poucos anos é entender o tamanho da responsabilidade que o diagnóstico correto e o manejo clínico humanizado carregam.

Dessa forma, a análise epidemiológica e o estudo do envelhecimento fornecem a moldura necessária para que se possa olhar para dentro do organismo. Entender que a DA é uma doença prevalente e silenciosa exige que o conhecimento ultrapasse os números e alcance a biologia. Para que o reconhecimento de sinais precoces seja possível, é preciso compreender o que o tempo e a patologia fazem com a arquitetura cerebral, transformando o que antes era um mapa vibrante de conexões em um território marcado pela atrofia e pelo silêncio sináptico. Reconhecer a magnitude da Doença de Alzheimer nas estatísticas globais e brasileiras é, em última análise, o primeiro passo para o desenvolvimento de um raciocínio clínico que valorize cada sutil alteração de memória e comportamento, preparando o médico para intervir onde a biologia começa a falhar. Todas essas transformações estruturais que as estatísticas

tentam traduzir têm um endereço certo no sistema nervoso central, e é para lá que a investigação deve agora se voltar, focando naqueles centros de processamento que são os primeiros a sofrer o impacto dessa marcha degenerativa.

NEUROANATOMIA APLICADA À DOENÇA DE ALZHEIMER

Para que o acadêmico de medicina compreenda a progressão clínica da Doença de Alzheimer (DA), é imperativo que o conhecimento saia do campo das estatísticas e se ancore na precisão da neuroanatomia funcional. A doença não se manifesta de forma difusa e aleatória desde o início; pelo contrário, ela segue uma coreografia neuroanatômica estereotipada, iniciando-se em regiões profundamente localizadas no lobo temporal medial. Compreender essa geografia cerebral é a chave para correlacionar o que o paciente relata no consultório com o que está ocorrendo microscopicamente em seus circuitos neurais.

O epicentro desse processo é, sem dúvida, o córtex entorrinal. Localizado no giro parahipocampal, o córtex entorrinal atua como a principal interface entre o mundo exterior e o hipocampo. Ele funciona como uma estação de revezamento ou um "funil" que recebe informações processadas de praticamente todas as áreas de associação cortical — visão, audição, somatossensorial — e as direciona para o sistema de formação da memória. Na Doença de Alzheimer, esta é frequentemente a primeira área a exibir evidências de degeneração neurofibrilar. Quando o córtex entorrinal começa a falhar, a comunicação entre o neocórtex e o hipocampo é interrompida. O resultado clínico é uma desconexão: o paciente percebe o ambiente, mas as informações não conseguem ser integradas e enviadas para o armazenamento de longo prazo.

Avançando pela via perfurante, chegamos ao hipocampo, uma estrutura em forma de cavalo-marinho que é, talvez, a região mais icônica da neurobiologia da memória. O hipocampo não é um depósito de memórias antigas, mas sim o processador central necessário para a consolidação de novas memórias episódicas e declarativas. Ele é dividido em subcampos — como o giro denteado e as áreas CA1 a CA4 — cada um com funções específicas no processamento da informação. Na DA, a atrofia do hipocampo é um marcador radiológico clássico. A vulnerabilidade seletiva dos neurônios piramidais, especialmente na área CA1, explica por que o esquecimento de fatos recentes é o sintoma cardinal. O paciente consegue lembrar-se com clareza de episódios da sua infância, pois estas memórias já foram consolidadas e transferidas para o córtex cerebral ao longo de décadas, mas é incapaz de recordar o que almoçou há duas horas, pois o "processador" hipocampal está severamente comprometido.

A compreensão da memória na DA exige que o estudante olhe além do hipocampo isolado e considere o complexo hipocampal e o sistema límbico como um todo. O sistema límbico é o centro das emoções e da memória, e suas conexões são fundamentais para dar significado ao que vivemos. O fórnix, uma via de projeção de substância branca que emerge do hipocampo, conecta essa estrutura aos corpos mamilares do hipotálamo e ao tálamo anterior, formando o clássico Circuito de Papez. Na neuroanatomia aplicada à DA, a degeneração destas vias de conexão explica a desorientação espacial. O hipocampo contém as chamadas "células de lugar" (place cells), que permitem que criemos mapas mentais do ambiente. Quando o hipocampo e suas conexões límbicas

degradam, o paciente se perde em trajetos que antes eram automáticos, uma vez que a capacidade de navegação espacial depende da integridade desses circuitos.

Outra estrutura crítica no sistema límbico frequentemente afetada é a amígdala, situada anteriormente ao hipocampo. A amígdala é responsável pelo processamento emocional, especialmente o medo e a agressividade. A patologia da DA na amígdala correlaciona-se com os sintomas neuropsiquiátricos da doença, como a ansiedade, a irritabilidade e, em estágios mais avançados, a apatia ou a desinibição. A proximidade anatômica e a densa conectividade entre a amígdala e o hipocampo explicam por que lembramos com mais facilidade de eventos carregados de emoção. À medida que ambas as estruturas sofrem atrofia, o paciente perde não apenas a precisão factual dos eventos, mas também a ressonância emocional que estes costumam evocar.

Não podemos negligenciar o papel do neocórtex, especialmente o córtex associativo. Embora a doença comece no lobo temporal medial, ela se expande para as áreas de associação parietal e temporal lateral. Isso explica por que, após a perda de memória inicial, surgem as afasias (dificuldades de linguagem), as agnosias (incapacidade de reconhecer objetos ou rostos) e as apraxias (dificuldade em realizar movimentos motores coordenados com propósito). O dano ao córtex pré-frontal, embora ocorra geralmente mais tarde do que no lobo temporal, impacta as funções executivas, prejudicando o julgamento, o planejamento e a capacidade de resolver problemas simples do cotidiano.

Para o médico em formação, a visualização dessas estruturas em exames de imagem, como a ressonância magnética, torna-se uma ferramenta

diagnóstica poderosa. A avaliação da espessura do córtex entorrinal e do volume hipocampal não é apenas um dado anatômico, mas um indicador do estágio patológico em que o paciente se encontra. A dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais, por exemplo, é uma consequência direta da perda de tecido no hipocampo subjacente. Ao observar uma imagem radiológica, o acadêmico deve ser capaz de projetar o impacto funcional: uma atrofia visível no giro temporal superior sugere que o paciente em questão terá dificuldades crescentes na compreensão da linguagem oral.

A neuroanatomia da Doença de Alzheimer é, portanto, a base sobre a qual se constrói toda a semiologia demencial. Ao compreender que o córtex entorrinal é o portão de entrada para a memória e que o hipocampo é seu motor de consolidação, o diagnóstico precoce deixa de ser uma busca por testes laboratoriais complexos e passa a ser o reconhecimento de falhas em sistemas anatômicos específicos. Esta vulnerabilidade seletiva de certas populações neuronais em áreas como o sistema límbico e o lobo temporal medial desafia a medicina a entender o porquê de certas células morrerem enquanto outras permanecem intactas. Essa investigação nos leva inevitavelmente ao nível molecular, onde a arquitetura macroscópica que revisamos começa a ser desmontada por processos bioquímicos invisíveis, especificamente aqueles que envolvem o processamento proteico defeituoso que leva ao colapso da homeostase neuronal.

FISIOPATOLOGIA I: A HIPÓTESE AMILOIDE

Compreender a Doença de Alzheimer exige que o acadêmico de medicina mergulhe na complexidade da biologia molecular, pois é na escala nanoscópica das membranas neuronais que a doença inicia sua trajetória destrutiva. A hipótese da cascata amiloide, proposta originalmente na década de 1990, permanece como o pilar central para entender a patogênese da doença. Ela postula que o evento primário e desencadeador da DA é o desequilíbrio entre a produção e a depuração do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$), levando ao seu acúmulo e subsequente agregação em placas sênis extracelulares. Para entender como um constituinte normal do cérebro se torna uma toxina letal, devemos analisar detalhadamente o metabolismo da Proteína Precursora Amiloide, a APP.

A APP é uma proteína transmembrana do tipo I, expressa em altos níveis nos neurônios e concentrada nas sinapses. Embora sua função exata ainda seja objeto de estudo, acredita-se que ela desempenhe papéis importantes na plasticidade sináptica, na adesão celular e no crescimento axonal. O destino da APP é determinado por um processo de clivagem proteolítica realizado por enzimas denominadas secretases. Existem duas vias metabólicas principais que competem pelo processamento da APP: a via não-amiloidogênica e a via amiloidogênica.

Na via não-amiloidogênica, que é a rota predominante em condições fisiológicas saudáveis, a APP é primeiramente clivada pela enzima alfa-

secretase. Essa clivagem ocorre exatamente no meio do domínio da sequência beta-amiloide, impedindo, portanto, a formação do peptídeo patogênico. O resultado dessa ação é a liberação de um fragmento solúvel chamado sAPP α , que possui propriedades neuroprotetoras e tróficas, e a manutenção de um fragmento C-terminal na membrana (C83), que é posteriormente processado pela gama-secretase de forma inócua.

O cerne da fisiopatologia da Alzheimer reside na mudança para a via amiloidogênica. Nesse processo, a primeira clivagem é realizada pela enzima beta-secretase, também conhecida como BACE1 (Beta-site APP Cleaving Enzyme 1). Diferente da alfa-secretase, a BACE1 corta a APP em uma extremidade específica que deixa a sequência beta-amiloide intacta, liberando um fragmento chamado sAPP β e gerando um fragmento retido na membrana conhecido como C99. É sobre este fragmento C99 que a terceira protagonista, a gama-secretase, exercerá sua função.

A gama-secretase é, na verdade, um complexo multiproteico complexo, onde a proteína presenilina desempenha o papel catalítico central. Esta enzima realiza uma clivagem intramembranosa no fragmento C99, liberando finalmente o peptídeo beta-amiloide (A β) no espaço extracelular. O comprimento desse peptídeo pode variar, mas as duas formas mais comuns são o A β -40 e o A β -42. Aqui reside um detalhe técnico de extrema relevância clínica: enquanto o A β -40 é produzido em maior quantidade e é relativamente solúvel, o A β -42 é mais hidrofóbico, possui maior tendência à agregação e é o principal componente das placas neuríticas encontradas nos cérebros de pacientes com Alzheimer.

Uma vez liberado, o A β -42 não se torna imediatamente uma placa sêbil. Ele passa por um processo de oligomerização. Inicialmente, formam-se monômeros, que se agrupam em dímeros, trímeros e oligômeros solúveis de alto peso molecular. Evidências científicas robustas sugerem que são esses oligômeros solúveis, e não as placas insolúveis em si, as entidades mais neurotóxicas. Eles são capazes de se difundir no parênquima cerebral, interferir na sinalização sináptica, induzir estresse oxidativo e provocar disfunção mitocondrial muito antes de a primeira placa ser visível em um exame de imagem ou lâmina histológica.

O acúmulo desses peptídeos ocorre por dois mecanismos principais que o médico deve diferenciar: o aumento da produção ou a falha na depuração. Nos casos de Alzheimer familiar de início precoce, mutações nos genes da APP ou das Presenilinas 1 e 2 forçam o metabolismo para a via amiloidogênica ou aumentam a proporção de A β -42 em relação ao A β -40. Já no Alzheimer esporádico, que representa a vasta maioria dos casos na população idosa, o problema parece residir majoritariamente em uma falha dos mecanismos de "limpeza" do cérebro, incluindo o sistema glinfático e a degradação enzimática proteolítica.

As placas beta-amiloides, portanto, representam o estágio final de um longo processo de agregação. Elas são depósitos extracelulares que, além do A β , recrutam micróglia ativada e astrócitos reativos, desencadeando uma cascata inflamatória localizada. Essa inflamação crônica contribui para o dano neuronal e para a ruptura das redes de comunicação sináptica que discutimos anteriormente ao abordar a anatomia do hipocampo. A presença dessas placas

altera o microambiente neuronal, criando condições hostis para a sobrevivência celular.

Para o estudante de medicina, é vital entender que a clivagem pela beta e gama-secretase é o alvo de inúmeras tentativas terapêuticas. Compreender a bioquímica destas enzimas permite entender por que certas drogas falharam em estudos clínicos e por que os novos anticorpos monoclonais focam na remoção dessas formas agregadas de amiloide. A hipótese amiloide oferece a explicação para o "gatilho" da doença, mas ela não explica sozinha a morte neuronal massiva. A presença do amiloide parece desencadear uma série de eventos secundários no interior da célula, sendo o mais devastador deles a desestabilização de outra proteína essencial para a integridade estrutural do neurônio, transformando uma patologia de depósitos extracelulares em uma catástrofe intracelular irreversível.

FISIOPATOLOGIA II: PROTEÍNA TAU E NEURODEGENERAÇÃO

Se a hipótese amiloide nos ajuda a compreender o gatilho extracelular e a formação das placas sênis, é no interior do neurônio que encontramos o carrasco final da viabilidade celular: a proteína tau. Para o acadêmico de medicina, entender a patologia da tau é fundamental, pois, ao contrário das placas beta-amiloides, a progressão dos emaranhados neurofibrilares apresenta uma correlação muito mais estreita e direta com o declínio cognitivo e a severidade dos sintomas clínicos observados no paciente. Enquanto o amiloide parece preparar o terreno, a tau é a responsável pela execução da morte neuronal.

Em condições fisiológicas normais, a proteína tau é uma proteína solúvel essencial para a manutenção da arquitetura dos neurônios. Sua principal função é estabilizar os microtúbulos, que funcionam como os "trilhos" de um sistema ferroviário complexo dentro dos axônios. Esses microtúbulos são vitais para o transporte axonal, permitindo que vesículas carregadas de neurotransmissores, nutrientes e organelas se desloquem do corpo celular até as fendas sinápticas. A afinidade da tau pelos microtúbulos é regulada por processos de fosforilação e desfosforilação; a adição de grupos fosfato faz com que ela se desprenda momentaneamente para permitir o tráfego celular, ligando-se novamente em seguida para garantir a rigidez estrutural.

O colapso se inicia quando ocorre um desequilíbrio nesse processo, levando à hiperfosforilação da proteína tau. Sob a influência do ambiente tóxico

gerado pelos oligômeros de beta-amiloide, enzimas quinases tornam-se hiperativas, adicionando uma quantidade excessiva de grupos fosfato à tau. Uma vez hiperfosforilada, a proteína tau perde sua afinidade pelos microtúbulos e se desprende definitivamente. Sem o suporte da tau, os microtúbulos se desintegram, desfazendo o sistema de transporte interno do neurônio. Imagine uma cidade onde os trilhos do trem se desfazem: os suprimentos básicos param de chegar às periferias (as sinapses) e os resíduos param de ser removidos. O neurônio, privado de nutrientes e incapaz de se comunicar, entra em um estado de falência funcional.

A tau livre no citoplasma, agora com uma conformação alterada, torna-se "pegajosa". Ela começa a se agrupar em pequenos filamentos helicoidais pareados que, com o tempo, se agregam em estruturas volumosas conhecidas como emaranhados neurofibrilares (ENF). Esses emaranhados são marcos patológicos intracelulares da Doença de Alzheimer. Eles ocupam o espaço citoplasmático, comprimem organelas e interferem no metabolismo basal da célula. Mais grave ainda é a descoberta recente de que a tau patológica possui um comportamento prion-like: ela é capaz de se espalhar de um neurônio para outro através das sinapses, "contagiando" células saudáveis e induzindo a hiperfosforilação da tau vizinha.

Esse mecanismo de propagação explica a progressão previsível da doença que revisamos na neuroanatomia. A patologia da tau geralmente começa no córtex entorrinal e no hipocampo (Estágios I e II de Braak), onde causa os primeiros lapsos de memória episódica devido à morte neuronal nessas áreas críticas. À medida que os emaranhados se espalham para as áreas de associação

temporal e parietal (Estágios III e IV), o paciente começa a apresentar dificuldades de linguagem e orientação espacial. Finalmente, quando a tau atinge o neocórtex associativo de forma difusa (Estágios V e VI), a demência torna-se severa, com perda global de funções cognitivas e comportamentais.

O impacto da degeneração da tau na sinapse é devastador. Antes mesmo que o neurônio morra de fato, a perda da estabilidade do microtúbulo resulta em uma "poda sináptica" patológica. As extremidades dos axônios e dendritos retraem-se, e os contatos sinápticos desaparecem. Como a memória e a inteligência dependem da força e da integridade dessas conexões, a desconexão neuronal precede em muito o desaparecimento físico do neurônio. Na lâmina histológica, o que o patologista observa como um "neurônio fantasma" — um emaranhado neurofibrilar que permanece onde antes havia uma célula viva — é o testemunho silencioso de uma batalha metabólica perdida.

Para o clínico, é essencial entender que a hiperfosforilação da tau não é apenas um subproduto do amiloide, mas um processo que ganha autonomia. Isso explica por que remover as placas amiloides em estágios avançados da doença muitas vezes não reverte os sintomas; uma vez que a "tempestade de tau" foi desencadeada e os microtúbulos colapsaram, o destino daquela população neuronal está praticamente selado. A detecção da tau fosforilada (P-tau) no líquido cefalorraquidiano ou através de PET-scan de tau tornou-se um dos biomarcadores mais precisos para prever o declínio funcional iminente do paciente.

Dessa forma, a neurodegeneração na Doença de Alzheimer é o resultado de uma pinça patológica: de um lado, o insulto extracelular das placas

amiloides; do outro, o colapso intracelular provocado pela tau. No entanto, este cenário de destruição não ocorre em um vácuo. No momento em que os microtúbulos começam a falhar e as proteínas se agregam, o sistema de vigilância imunológica do cérebro é ativado. O que deveria ser uma resposta de proteção transforma-se em um elemento de agressão adicional, onde a tentativa do organismo de limpar os detritos proteicos acaba gerando um estado de fogo amigo, intensificando ainda mais o dano às sinapses que ainda restam.

FISIOPATOLOGIA III: O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO

Para o acadêmico de medicina, a compreensão da Doença de Alzheimer (DA) frequentemente se inicia pelo binômio amiloide-tau, mas a visão contemporânea da patogênese exige a inclusão de um terceiro e decisivo pilar: a neuroinflamação. O cérebro não é um órgão imunologicamente passivo; ao contrário, ele possui um sistema de defesa intrínseco e altamente sofisticado, cuja desregulação é um dos motores mais potentes da degeneração sináptica. Na DA, a inflamação não é apenas uma consequência passiva da morte neuronal, mas um processo ativo que muitas vezes precede e acelera o declínio cognitivo, transformando o microambiente cerebral em um cenário de hostilidade metabólica.

O protagonista absoluto dessa resposta imunológica inata é a micróglia. Estas células, de origem mieloide, atuam como os sentinelas residentes do Sistema Nervoso Central (SNC). Em um cérebro saudável, as micróglias estão em um estado constantemente "vigilante", utilizando seus prolongamentos móveis para monitorar a integridade sináptica e remover debris celulares. Contudo, na presença das placas beta-amiloides e dos agregados de proteína tau que discutimos anteriormente, a micróglia sofre uma mudança fenotípica drástica. Os padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) ativam receptores de reconhecimento de padrões na superfície microglial, como o TREM2 e o CD33, desencadeando um estado de ativação crônica.

Uma vez ativada, a micróglia assume um papel ambíguo. Inicialmente, ela tenta exercer uma função protetora através da fagocitose das fibrilas de beta-amiloide, tentando conter a expansão das placas. No entanto, com a progressão da doença e o acúmulo persistente de proteínas mal dobradas, esse sistema de limpeza torna-se ineficiente e sobrecarregado. A micróglia, então, passa a liberar mediadores pró-inflamatórios, como citocinas (TNF- α , IL-1 β), quimiocinas e espécies reativas de oxigênio (EROs). Esse estado de ativação persistente cria um ciclo de retroalimentação positiva deletério: a inflamação induz mais dano celular, que por sua vez libera mais sinais de alerta, perpetuando a ativação imune.

Esse fenômeno de "fogo amigo" é particularmente evidente na perda de sinapses. Em um processo conhecido como poda sináptica mediada pelo sistema complemento, a micróglia ativada passa a marcar e fagocitar sinapses viáveis de forma errônea. Proteínas do sistema complemento, como C1q e C3, depositam-se sobre os terminais pré-sinápticos em resposta aos sinais inflamatórios, servindo como "etiquetas" que instruem a micróglia a destruir essas conexões. Como a rede sináptica é a base neuroanatômica da memória e do raciocínio, essa destruição imunomediada é um dos principais determinantes da perda de função executiva no paciente com Alzheimer.

Os astrócitos, as maiores células da glia e fundamentais para o suporte metabólico dos neurônios, também desempenham um papel crucial nesse cenário. Na DA, observamos a astrogliose reativa, um processo no qual os astrócitos alteram sua morfologia e função. Eles perdem a capacidade de manter a homeostase do glutamato e de fornecer suporte trófico aos neurônios,

passando a secretar moléculas pró-inflamatórias que exacerbam a resposta microglial. Além disso, a barreira hematoencefálica muitas vezes torna-se permeável no envelhecimento patológico, permitindo o influxo de células imunes periféricas e proteínas plasmáticas que intensificam o estado inflamatório parenquimatoso.

Um conceito fundamental que o futuro médico deve compreender é o da senescência celular associada à inflamação, frequentemente chamado de inflammaging. Com o avançar da idade, as células imunes do SNC perdem sua plasticidade e tornam-se menos eficientes na resolução da inflamação. Na Doença de Alzheimer, essa senescência é acelerada. A micróglia ativada de forma crônica entra em um estado de exaustão, onde não consegue mais proteger os neurônios nem remover as fibrilas de tau, mas continua a secretar substâncias neurotóxicas. Esse ambiente bioquímico tóxico reduz o limiar para a morte neuronal e prejudica qualquer tentativa de reparo endógeno.

A relevância clínica da neuroinflamação é evidenciada pelo fato de que biomarcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano correlacionam-se com a velocidade da atrofia cerebral. Estudos epidemiológicos sugeriram no passado que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) poderia ter um efeito protetor, mas ensaios clínicos focados em suprimir a inflamação em pacientes já diagnosticados demonstraram resultados frustrantes. Isso indica que a inflamação na DA é um processo complexo: sua modulação deve ser feita no momento certo e de forma específica, visando restaurar as funções protetoras da glia e não apenas suprimir sua atividade.

A integração dos conhecimentos de neuroinflamação com a anatomia funcional e a proteopatia (amiloide e tau) permite uma compreensão holística da doença. Não estamos lidando apenas com uma falha de "hardware" neuronal, mas com um colapso completo do ecossistema cerebral. A ativação microglial é o elo que une o acúmulo de proteínas tóxicas à morte celular massiva. Esta interação entre genética e ambiente celular torna-se ainda mais evidente quando observamos que as variações genéticas que mais aumentam o risco de desenvolver a doença estão frequentemente localizadas em genes que regulam a função imune inata do cérebro. Assim, a investigação da vulnerabilidade do paciente exige agora que olhemos para o seu código genético, onde os riscos hereditários e as predisposições moleculares desenham o futuro da sua saúde cognitiva.

GENÉTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: RISCOS E HEREDITARIEDADE

A genética da Doença de Alzheimer (DA) é um dos campos mais fascinantes e clinicamente relevantes da medicina moderna, pois permite distinguir duas formas da doença que, embora compartilhem achados patológicos, possuem trajetórias biológicas e implicações familiares distintas. Para o acadêmico de medicina, é fundamental compreender que a DA não é uma condição puramente esporádica ou puramente hereditária; ela se manifesta em um espectro onde a influência do código genético pode variar de um aumento sutil na suscetibilidade até uma determinação quase absoluta do destino clínico.

No topo desse espectro de determinação, encontramos a Doença de Alzheimer Familiar de Início Precoce (DAFIP). Embora represente menos de 1% a 5% de todos os casos, o estudo dessa variante foi o que permitiu o desenvolvimento da hipótese amiloide. A DAFIP caracteriza-se por uma herança autossômica dominante, o que significa que filhos de um portador possuem 50% de chance de herdar a mutação e desenvolver a doença. Três genes principais foram identificados como os culpados nesse cenário: APP, PSEN1 e PSEN2.

O gene da Proteína Precursora Amiloide (APP), localizado no cromossomo 21, é o local das primeiras mutações descobertas. Mutações neste gene forçam o metabolismo da APP para a via amiloidogênica ou alteram a estabilidade do peptídeo A β pós-clivagem. Um exemplo clássico da relevância

desse gene é observado na Síndrome de Down (Trissomia do 21). Pelo fato de possuírem uma cópia extra do gene APP, esses indivíduos produzem níveis mais elevados da proteína desde o nascimento, resultando no desenvolvimento de patologia amiloide quase universalmente por volta dos 40 anos de idade.

Todavia, as mutações no gene da Presenilina 1 (PSEN1), situadas no cromossomo 14, são as causas mais comuns de Alzheimer autossômico dominante. A presenilina 1 é o componente catalítico do complexo gama-secretase que discutimos no estudo da fisiopatologia molecular. Mutações nesse gene alteram o local de clivagem da gama-secretase, aumentando drasticamente a razão entre o peptídeo A β -42 (o mais propenso à agregação) e o A β -40. Menos frequentes, mas com efeito similar, são as mutações no gene da Presenilina 2 (PSEN2), no cromossomo 1. O traço comum dessas mutações é a agressividade: a doença costuma manifestar-se entre os 30 e 50 anos, muito antes do que é observado na população idosa geral, com uma progressão rápida e, muitas vezes, sintomas neurológicos adicionais, como mioclonias.

Por outro lado, a vasta maioria dos casos de Alzheimer ocorre de forma esporádica após os 65 anos, o que chamamos de Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT). Aqui, a genética atua de forma poligênica, onde múltiplos genes de risco interagem entre si e com fatores ambientais. O protagonista absoluto do risco genético na população idosa é o gene da Apolipoproteína E (APOE), localizado no cromossomo 19. A APOE é uma proteína envolvida no transporte de lipídios e, fundamentalmente, na depuração (clearance) do peptídeo beta-amiloide do cérebro.

Existem três alelos comuns do gene APOE na população: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 3$ é o mais frequente e é considerado neutro. O alelo $\epsilon 2$ é relativamente raro, mas parece exercer um efeito neuroprotetor. O sinal de alerta clínico, contudo, é o alelo $\epsilon 4$. Indivíduos que herdaram uma cópia do alelo $\epsilon 4$ (heterozigotos) apresentam um risco de 3 a 4 vezes maior de desenvolver Alzheimer em comparação com a população geral. Já os homozigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ possuem um risco aumentado de 10 a 15 vezes, além de uma tendência à manifestação dos sintomas em uma idade mais precoce. É vital que o futuro médico entenda que a presença do alelo APOE- $\epsilon 4$ é um fator de risco, não um determinante diagnóstico; existem muitos idosos portadores do alelo que nunca desenvolvem demência, assim como pacientes sem o alelo que apresentam a doença.

A relevância da APOE- $\epsilon 4$ reside na sua ineficiência. Neurônios e micróglia que produzem a isoforma $\epsilon 4$ da proteína não conseguem degradar as fibrilas de amiloide com a mesma eficácia que as outras isoformas, facilitando o acúmulo de placas senis. Além disso, estudos recentes sugerem que a APOE- $\epsilon 4$ também pode exacerbar a resposta inflamatória das micróglia e acelerar a patologia da proteína tau, conectando os diferentes pilares fisiopatológicos da doença através de uma base genética comum.

Além da APOE, o advento dos estudos de associação genômica ampla (GWAS) revelou mais de 40 outros loci que conferem riscos menores. O que impressiona nessas descobertas é a convergência funcional: muitos desses novos genes identificados, como TREM2, CLU e CR1, estão envolvidos na resposta imune inata, no metabolismo do colesterol e no sistema de transporte

vesicular. Isso reforça a ideia de que a Alzheimer esporádica é uma falha de sistema, onde a predisposição genética do indivíduo compromete a capacidade do cérebro de gerenciar o estresse metabólico do envelhecimento.

A utilidade prática desse conhecimento genético na rotina médica deve ser aplicada com rigor ético e clínico. Enquanto em casos de Alzheimer de início muito precoce o aconselhamento genético e a testagem para PSEN1 podem ser indicados para planejamento familiar, na rotina da população idosa, a genotipagem da APOE não é recomendada como ferramenta de rastreio populacional. O diagnóstico de Alzheimer permanece eminentemente clínico e baseado em biomarcadores de imagem e líquido. A genética nos ajuda a entender a "geometria do risco", mas é na história de vida, nos sintomas e no exame físico que o médico encontrará as ferramentas definitivas para o cuidado.

A jornada do diagnóstico da Doença de Alzheimer começa muito antes de solicitarmos qualquer painel genético ou exame de alta complexidade. Ela se inicia na escuta atenta, na capacidade de filtrar, através de uma entrevista detalhada, o que é um esquecimento benigno e o que é o início de um declínio cognitivo em um paciente predisposto por sua herança e trajetória. Assim, após compreendermos os mecanismos moleculares e os riscos herdados, o próximo passo essencial para o acadêmico é transpor esse conhecimento para a beira do leito, dominando a arte da anamnese direcionada para desvendar os primeiros sinais que a doença sussurra nos relatos do paciente e de seus familiares. Quando o paciente se senta à nossa frente, ele não é apenas um portador de alelos, mas uma narrativa em transformação que o médico precisa aprender a ler com precisão.

ABORDAGEM CLÍNICA INICIAL: A ANAMNESE DIRECIONADA

A transição do conhecimento teórico-molecular para a prática clínica exige que o acadêmico de medicina domine a mais fundamental das ferramentas médicas: a anamnese. Na Doença de Alzheimer, a anamnese não é apenas uma coleta de sintomas, mas um exercício de investigação forense onde o médico deve reconstruir a trajetória cognitiva e funcional do paciente. Diferente de uma dor precordial ou de uma crise hipertensiva, o início da DA é insidioso e frequentemente confundido com o processo de envelhecimento normal tanto pelo paciente quanto pelo seu círculo social. O desafio reside em identificar o momento em que a "falha" deixa de ser um evento isolado e passa a ser um padrão de declínio.

Um preceito inegociável na abordagem do idoso com suspeita de demência é a presença de um informante confiável. Devido à anosognosia — a perda da autocrítica e do reconhecimento dos próprios déficits, comum em estágios iniciais e moderados da doença —, o paciente pode minimizar suas dificuldades ou até mesmo negá-las com veemência. Portanto, a anamnese deve ser, obrigatoriamente, colateral. É no relato do cônjuge, dos filhos ou do cuidador que o médico encontrará os detalhes sobre lapsos de memória recente, mudanças de temperamento e, crucialmente, o impacto dessas alterações nas atividades de vida diária.

O roteiro de coleta de dados deve começar pelo estabelecimento de uma cronologia precisa. Quando as alterações foram notadas pela primeira vez? O

início foi súbito ou gradual? Na Doença de Alzheimer típica, o início é sempre insidioso e a progressão é lenta e contínua. Um início abrupto deve imediatamente desviar o raciocínio clínico para hipóteses de etiologia vascular ou causas reversíveis, como distúrbios metabólicos ou depressão. A queixa inicial mais frequente é a perda de memória episódica: o paciente repete as mesmas perguntas em curtos intervalos, esquece compromissos agendados, perde objetos de valor e apresenta dificuldade em reter novas informações, enquanto as memórias remotas permanecem, em um primeiro momento, intocadas.

Para sistematizar a investigação, o médico deve explorar domínios cognitivos específicos através de perguntas direcionadas aos informantes. No domínio da linguagem, questiona-se sobre a ocorrência de anomia — a dificuldade em encontrar palavras para objetos comuns, muitas vezes substituídas por termos genéricos como "aquilo" ou "coisa". No domínio da orientação, deve-se indagar se o idoso já se sentiu desorientado em locais familiares ou se confunde frequentemente datas e dias da semana. Alterações nas funções executivas são reveladas por relatos de dificuldade em lidar com finanças, planejar compras ou seguir receitas complexas que antes eram executadas com facilidade.

Além da cognição, a anamnese deve investigar proativamente os Sintomas Neuropsiquiátricos e Comportamentais (SNPC). Muitas vezes, o motivo da consulta não é o esquecimento, mas uma apatia persistente que a família confunde com depressão, ou episódios de irritabilidade e desinibição social que não condizem com a personalidade prévia do paciente. Investigar o padrão de

sono e apetite também é vital, pois distúrbios do sono e mudanças nos hábitos alimentares (como a busca excessiva por doces) podem fornecer pistas sobre as áreas cerebrais em degeneração.

A revisão dos antecedentes pessoais e hábitos de vida é o momento de identificar os fatores de risco que discutimos anteriormente. O médico deve listar rigorosamente as comorbidades, com foco especial em hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemias, que aceleram o dano vascular cerebral. A avaliação do nível de escolaridade é indispensável para interpretar o conceito de reserva cognitiva e para calibrar a expectativa sobre o desempenho do paciente em futuros testes formais. Outro ponto crítico é a polifarmácia: muitos idosos fazem uso crônico de benzodiazepínicos, anticolinérgicos ou hipnóticos Z, medicações que sabidamente prejudicam a performance cognitiva e podem simular ou exacerbar um quadro demencial.

O olhar clínico durante a anamnese deve ser atento também à funcionalidade. O divisor de águas entre o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a demência instalada é a perda da autonomia. Perguntas sobre Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) são essenciais: o paciente ainda dirige com segurança? Consegue usar o telefone e gerenciar as próprias medicações? Um indivíduo que esquece nomes, mas ainda gerencia sua vida de forma independente, requer uma abordagem distinta daquele que já necessita de supervisão para sair de casa.

Em uma abordagem técnica estruturada, o Caso Clínico de Dona Margarida, 78 anos, levada pela filha à consulta, ilustra bem essa dinâmica. A filha relata que, há dois anos, a mãe vem apresentando repetições constantes de

histórias. Dona Margarida, por sua vez, afirma estar "muito bem" e que o esquecimento é "da idade". Na investigação detalhada, a filha menciona que a mãe parou de fazer seu famoso bolo de fubá porque "se confundia com os ingredientes" e que o banco ligou avisando sobre contas vencidas. Dona Margarida parou de caminhar na praça perto de casa porque, certa vez, não soube retornar. Este relato combina início insidioso, padrão amnésico, déficit executivo, desorientação espacial e perda de funcionalidade, formando o arquétipo da suspeita clínica de Alzheimer.

Para garantir que nenhum dado essencial seja omitido, o médico pode se guiar pelo seguinte guia de verificação durante a primeira consulta:

- **Identificação da queixa principal:** Diferenciar se a queixa é do paciente ou do acompanhante.
- **Cronologia:** Definir o marco inicial e o padrão de progressão (contínuo vs. degraus).
- **Memória:** Verificar repetição de frases, esquecimento de eventos recentes e perda de objetos.
- **Linguagem e Funções Executivas:** Observar anomia e dificuldades em tarefas complexas (finanças, cozinha).
- **Orientação:** Investigar desorientação temporal e espacial (mesmo em trajetos curtos).
- **Funcionalidade:** Avaliar a transição da independência para a necessidade de auxílio.
- **Comportamento:** Rastrear apatia, ansiedade, agitação ou mudanças de personalidade.
- **Histórico Médico e Familiar:** Listar riscos vasculares e casos similares em parentes de primeiro grau.
- **Reconciliação Medicamentosa:** Identificar drogas com potencial impacto cognitivo.

Esta coleta estruturada de dados é o que fornece a substância para o raciocínio diagnóstico. Contudo, a anamnese, por mais rica que seja, carece de

objetividade mensurável para fins de acompanhamento e comparação científica. Uma vez que o médico suspeita do declínio com base na narrativa, ele deve materializar essa percepção através de ferramentas que permitam quantificar o déficit. O passo seguinte, portanto, é a aplicação de instrumentos de triagem que transformam o relato em escores, permitindo que a subjetividade da queixa seja cruzada com o rigor da avaliação cognitiva padronizada. Assim que os dados da história clínica são consolidados, o médico deve estar pronto para realizar o exame do estado mental, utilizando os testes que servem como o termômetro da função cerebral no cotidiano da prática médica.

INSTRUMENTOS DE TRIAGEM COGNITIVA NA PRÁTICA MÉDICA

Uma vez que a anamnese colateral acendeu o sinal de alerta sobre um possível declínio cognitivo, o médico precisa de métricas objetivas para transformar a suspeita subjetiva em dados clínico-quantitativos. No cotidiano da prática médica, seja na Unidade Básica de Saúde ou no consultório especializado, os instrumentos de triagem cognitiva funcionam como extensões do exame físico neurológico. Eles não fecham o diagnóstico de Doença de Alzheimer por si sós, mas são fundamentais para documentar o déficit, estadiar a gravidade e monitorar a progressão ao longo do tempo. O acadêmico de medicina deve dominar a aplicação técnica dessas ferramentas, compreendendo que a interpretação do escore final é indissociável do contexto escolar e sociocultural do paciente.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é, sem dúvida, o instrumento mais difundido globalmente. Sua aplicação é rápida — cerca de 10 minutos — e avalia domínios como orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, atenção, cálculo e linguagem. Para aplicá-lo corretamente, o examinador deve seguir o roteiro rigorosamente: perguntar o dia, mês, ano e local; pedir para o paciente repetir três palavras (por exemplo: carro, vaso, tijolo) e solicitá-las novamente após uma tarefa de distração, como o cálculo de subtrações sucessivas de 7 a partir de 100 ou o soletrar da palavra "mundo" de trás para frente. É crucial entender que o ponto de corte do MEEM no Brasil é variável: para analfabetos, considera-se 20 pontos; para indivíduos com 1 a 4

anos de escolaridade, 25; de 5 a 8 anos, 26; e para quem tem mais de 9 anos de estudo, o corte é de 28 ou 29 pontos. Um escore baixo no MEEM sugere fortemente a presença de demência, mas uma pontuação normal não exclui a DA em estágios muito precoces ou em pacientes com alta reserva cognitiva.

Para superar as limitações do MEEM, especialmente na detecção do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e nas fases iniciais da Alzheimer, surgiu o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). O MoCA é mais sensível por explorar de forma mais densa as funções executivas, a atenção e a memória de evocação tardia. Ele inclui tarefas de trilhas (conectar números e letras), cópia de um cubo, desenho do relógio e testes de nomeação de animais menos comuns. Enquanto o MEEM é um bom instrumento para demências moderadas, o MoCA é a ferramenta de escolha para o rastreio fino. Se um paciente com alta escolaridade apresenta queixas de memória mas pontua 30 no MEEM, o MoCA frequentemente revelará as falhas sutis em planejamento e abstração que o primeiro teste deixou escapar.

Complementando esses escores, o Teste do Relógio (TR) é uma ferramenta simples e poderosa que avalia múltiplos domínios simultaneamente: compreensão verbal, planejamento, memória visual, função executiva e habilidades visoconstrutivas. O comando deve ser claro: "Desenhe um relógio, coloque todos os números e marque a hora 'dez e dez'". Um paciente com Alzheimer pode apresentar erros de escala (números amontoados), perseveração (repetir números) ou, classicamente, erros na colocação dos ponteiros. O erro no ajuste do horário "dez e dez" é particularmente revelador, pois exige que o paciente ignore o estímulo visual imediato do número dez e

use a abstração para entender que o ponteiro dos minutos deve apontar para o dois.

A aplicação desses testes deve ocorrer em um ambiente tranquilo, sem interrupções e com o paciente usando suas próteses visuais e auditivas, se necessário. O papel do médico não é apenas somar pontos, mas observar o processo. O paciente demonstra ansiedade diante das falhas? Ele tenta usar estratégias de compensação? Ele compreende os comandos de primeira? Essas observações qualitativas são tão ricas quanto o número final.

No contexto de uma gestão de tempo eficiente na consulta, o médico pode utilizar o seguinte roteiro prático para aplicação da triagem:

- **Preparação:** Verifique a escolaridade do paciente e certifique-se de que ele está confortável.
- **Aplicação do MEEM:** Inicie pela orientação. Se o paciente errar o dia da semana ou o mês, redobre a atenção na evocação de palavras.
- **Aplicação do Teste do Relógio:** Peça o desenho entre as fases de repetição e evocação do MEEM para servir como tarefa distratora.
- **Aplicação do MoCA:** Se o MEEM for normal mas a queixa for persistente e o paciente for escolarizado, proceda para o MoCA.
- **Interpretação:** Ajuste o escore pela idade e escolaridade. Registre não apenas o total, mas em quais domínios o paciente falhou (ex.: "perda total na evocação, mas orientação preservada").

Para visualizar a aplicação real, consideremos o caso de Sr. Arnaldo, 72 anos, ex-contador com 12 anos de escolaridade. No MEEM, ele pontua 27, perdendo pontos apenas na evocação de palavras. Para muitos, este seria um teste "normal". Contudo, ao realizar o MoCA, Sr. Arnaldo pontua 22, falhando miseravelmente no teste de trilhas e na abstração de semelhanças, além de

desenhar um relógio com os números fora do círculo. A discrepância entre os testes revela que Sr. Arnaldo já apresenta um declínio objetivo que ultrapassa o esperado para sua idade, mas que sua reserva cognitiva ainda mascarava o déficit em testes mais simples.

O domínio dessas ferramentas permite que o acadêmico estabeleça a fronteira entre o que é um envelhecimento bem-sucedido e o que é o início de um processo patológico. Quando os escores de triagem caem abaixo do esperado, o médico se depara com o desafio de classificar esse declínio: estamos diante de um quadro demencial pleno ou de um estágio intermediário, onde o cérebro já não funciona perfeitamente, mas o indivíduo ainda consegue manter sua rotina? Esta distinção é o alicerce para as decisões terapêuticas futuras e para o aconselhamento da família. Por isso, após quantificar os déficits através dos instrumentos de triagem, é essencial aprofundar o conhecimento sobre a zona cinzenta do diagnóstico, compreendendo as nuances que separam os esquecimentos benignos da senescência do estado prodrômico que antecede a Doença de Alzheimer estabelecida.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) VS. ENVELHECIMENTO NORMAL

Para o acadêmico de medicina, uma das distinções mais desafiadoras e, ao mesmo tempo, mais cruciais na prática clínica geriátrica é a fronteira entre o declínio cognitivo esperado para a idade e o início de um processo neurodegenerativo. É comum que pacientes e familiares cheguem ao consultório ansiosos, questionando se o esquecimento de chaves ou nomes de conhecidos é o presságio da Doença de Alzheimer. A resposta médica deve ser precisa: o envelhecimento causa, de fato, uma lentificação no processamento de informações e uma dificuldade discreta em evocar nomes (o fenômeno da "ponta da língua"), mas estes eventos são esporádicos e, fundamentalmente, não interferem na funcionalidade ou na autonomia do indivíduo. Quando essa linha é cruzada, entramos no território do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

O Comprometimento Cognitivo Leve é definido como um estado de transição entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência. Os critérios diagnósticos, estabelecidos por Petersen e refinados por grupos internacionais, baseiam-se em quatro pilares fundamentais: primeiro, deve haver uma queixa de memória, preferencialmente confirmada por um informante; segundo, o paciente deve apresentar um déficit objetivo em um ou mais domínios cognitivos (memória, linguagem, funções executivas ou habilidades visuoespaciais) quando comparado a pessoas de mesma idade e escolaridade; terceiro, o funcionamento cognitivo global deve estar preservado; e, quarto, as

atividades de vida diária devem estar mantidas, de modo que o paciente não preencha os critérios para demência.

No Envelhecimento Normal, o idoso pode levar mais tempo para aprender uma lista de palavras, mas, se lhe forem dadas pistas ou tempo extra, ele consegue recordar a informação. No CCL, especialmente na variante amnésica, o déficit reside na consolidação: a informação simplesmente não é armazenada de forma estável no hipocampo. Assim, mesmo com pistas, o paciente tem dificuldade em evocar o que foi aprendido. Esta distinção é o "divisor de águas" clínico. Enquanto o idoso saudável queixa-se de memória ("eu sinto que minha memória está ruim"), o paciente com CCL amnésico muitas vezes minimiza o problema, enquanto sua família relata episódios consistentes de repetição e perda de informações recentes.

As taxas de conversão do CCL para a Doença de Alzheimer sublinham a importância desse diagnóstico precoce. Estatisticamente, cerca de 10% a 15% dos indivíduos com CCL progridem para demência a cada ano, em contraste com apenas 1% a 2% da população idosa saudável. Em um período de cinco anos, aproximadamente metade dos pacientes com CCL terá convertido para Alzheimer. No entanto, é vital notar que o CCL é uma entidade heterogênea. Alguns pacientes permanecem estáveis por décadas e uma pequena parcela pode até reverter para a normalidade, caso o déficit seja causado por fatores tratáveis, como apneia do sono, deficiências vitamínicas (especialmente B12) ou quadros depressivos.

A identificação do subtipo de CCL ajuda a prever a trajetória patológica. O CCL amnésico (onde o único ou principal domínio afetado é a memória)

possui uma alta probabilidade de evolução para a Doença de Alzheimer típica. Já o CCL não-amnéstico (que afeta funções executivas ou linguagem, preservando a memória) pode evoluir para outras formas de demência, como a Demência Frontotemporal ou a Demência por Corpos de Lewy. Para o médico, reconhecer o subtipo amnéstico em um idoso que pontua levemente abaixo do corte em testes como o MoCA é o sinal de que este paciente deve ser monitorado de perto e investigado com biomarcadores, se disponíveis.

O conceito de reserva cognitiva desempenha um papel fundamental nesta fase. Indivíduos com maior escolaridade e hábitos de vida intelectualmente ativos podem "mascarar" o início da patologia cerebral por mais tempo, mantendo um desempenho funcional normal mesmo com danos neuronais em curso. Quando esses indivíduos finalmente cruzam a fronteira para o CCL, a carga de patologia (placas amiloides e emaranhados tau) costuma ser maior, e a progressão para a demência pode ocorrer de forma mais célere. Por isso, a avaliação médica não deve se basear em um único teste, mas na observação da mudança em relação ao nível prévio do paciente.

Diferenciar o esquecimento benigno do patológico exige paciência e técnica. O médico deve realizar o inventário das Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) de forma minuciosa. Se o paciente ainda gerencia suas finanças, cozinha pratos conhecidos e dirige sem se perder, mas apresenta falhas de memória documentadas em testes formais (como o RAVLT ou o MoCA), ele está no estágio de CCL. Se, contudo, os erros de memória já começam a gerar dependência — como esquecer o fogão ligado repetidamente ou não conseguir mais pagar as contas no banco —, a fronteira da demência foi ultrapassada.

Entender o Comprometimento Cognitivo Leve é preparar-se para o manejo de um continuum. A Doença de Alzheimer não surge de um dia para o outro; ela se infiltra silenciosamente na vida do idoso, corroendo primeiro a precisão das memórias recentes antes de avançar para a destruição das bases da autonomia pessoal. O reconhecimento desta fase de transição é a oportunidade de ouro para intervenções modificadoras de estilo de vida, controle rigoroso de riscos vasculares e acolhimento familiar. À medida que a doença progride, o desafio do diagnóstico diferencial é substituído pelo desafio do estadiamento clínico, onde o médico precisará mapear o declínio funcional através das fases que marcam a evolução da demência estabilizada, guiando o paciente e seus cuidadores pelas águas turbulentas da perda progressiva de si mesmo.

ESTÁGIOS CLÍNICOS E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A progressão da Doença de Alzheimer é um processo contínuo e inexorável, mas, para fins de manejo clínico e planejamento terapêutico, a medicina a divide em estágios que refletem o avanço da neurodegeneração do lobo temporal medial para o neocórtex associativo. Para o acadêmico de medicina, entender esses estágios é fundamental para alinhar expectativas com a família e ajustar as metas de cuidado. O marcador definitivo que separa cada fase não é apenas o escore em testes cognitivos, mas o grau de independência funcional do paciente. À medida que a doença avança, observamos a "retrogênese", um processo em que o idoso perde habilidades na ordem inversa em que as adquiriu ao longo da vida, caminhando da autonomia complexa para a dependência total.

O estágio leve da Doença de Alzheimer é frequentemente a fase em que o diagnóstico é estabelecido. Clinicamente, o sintoma cardinal é o déficit de memória episódica recente. O paciente esquece conversas ocorridas há poucos minutos, repete as mesmas perguntas e apresenta o fenômeno da "anomia", a dificuldade de encontrar nomes para objetos ou pessoas. No entanto, o que define a fase leve é a preservação da autonomia nas atividades básicas de vida diária, como vestir-se e alimentar-se, paralelamente ao início do comprometimento nas atividades instrumentais complexas. Gerenciar as próprias finanças torna-se um desafio, a condução de veículos pode começar a apresentar riscos por erros de julgamento espacial, e a adesão ao tratamento de

outras comorbidades (como diabetes ou hipertensão) torna-se errática. No aspecto emocional, é comum o aparecimento de apatia ou depressão, que muitas vezes o paciente tenta mascarar com estratégias de compensação ou negação (anosognosia).

À medida que a patologia de placas e emaranhados se dissemina para as áreas parietais e frontais, entramos no estágio moderado. Esta é, reconhecidamente, a fase mais longa e desafiadora para os cuidadores. Aqui, o déficit de memória torna-se tão profundo que o paciente pode esquecer detalhes da sua própria história de vida. A desorientação têmporo-espacial acentua-se: o idoso pode se perder dentro da própria casa ou trocar o dia pela noite. A linguagem sofre um declínio significativo, com frases mais curtas e vocabulário empobrecido. É neste estágio que a dependência atinge as atividades básicas: o paciente necessita de auxílio ou supervisão constante para escolher roupas adequadas ao clima, para realizar a higiene pessoal e para tomar banho. Os Sintomas Neuropsiquiátricos e Comportamentais (SNPC) tornam-se proeminentes: agitação psicomotora, delírios de roubo ou ciúmes e alucinações visuais podem surgir, refletindo a perda da integridade das redes neurais inibitórias. A segurança torna-se uma prioridade, pois o risco de quedas e fugas aumenta drasticamente.

O estágio grave representa a fase de declínio cognitivo e físico terminal. A comunicação verbal torna-se mínima, muitas vezes reduzida a grunhidos ou à repetição de sílabas isoladas (ecolalia), evoluindo eventualmente para o mutismo. A memória, mesmo a remota, desaparece quase por completo, e o paciente deixa de reconhecer familiares próximos. Funcionalmente, a

dependência é total. O idoso perde a capacidade de deambular, ficando restrito à poltrona ou ao leito. Surgem complicações motoras e neurológicas graves, como a disfagia (dificuldade de engolir), que leva a um risco elevado de broncoaspiração e pneumonias aspirativas — uma das causas mais comuns de óbito nesta população. A perda do controle esfinteriano é universal nesta fase. O foco do cuidado médico desloca-se quase inteiramente para o conforto, a prevenção de escaras de decúbito e o suporte paliativo, visando a dignidade do paciente no fim da vida.

A escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) é uma ferramenta valiosa que o estudante deve conhecer para sistematizar esse estadiamento. O CDR 1 correlaciona-se à fase leve, o CDR 2 à moderada e o CDR 3 à grave. Utilizar uma escala padronizada permite que diferentes profissionais falem a mesma língua e compreendam exatamente o nível de suporte que o paciente exige em determinado momento. Além disso, o acompanhamento longitudinal através de instrumentos como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) mostra que, em média, um paciente com Alzheimer perde de 2 a 4 pontos por ano, embora essa velocidade possa variar dependendo de intercorrências infecciosas ou da reserva cognitiva prévia.

O papel do médico ao longo desses estágios é o de um navegador em águas turbulentas. No estágio leve, o foco é o diagnóstico precoce e a otimização da autonomia; no moderado, o manejo do comportamento e a segurança; no grave, a prevenção do sofrimento e o acolhimento da família. A progressão funcional segue uma lógica biológica que o acadêmico deve saber prever. Cada falha na memória episódica, cada dificuldade em abotoar uma camisa e cada

engasgo durante a alimentação são reflexos macroscópicos do que discutimos anteriormente nos capítulos de neurobiologia.

A compreensão desses estágios clínicos permite que o médico use a tecnologia de forma racional. Se o diagnóstico é suspeitado no estágio leve, a neuroimagem assume um papel fundamental para confirmar os achados de atrofia e excluir outras patologias. Diagnosticar a Doença de Alzheimer em sua fase inicial exige a capacidade de enxergar o que os olhos não veem através da clínica visual: as mudanças estruturais sutis no encéfalo. Por isso, após mapear a evolução dos sintomas, o próximo passo essencial na formação médica é dominar a interpretação dos exames de imagem, aprendendo a identificar os sinais radiológicos de atrofia que corroboram o quadro de declínio funcional e dão contorno definitivo à suspeita clínica.

NEUROIMAGEM I: TOMOGRAFIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A neuroimagem estrutural, representada pela Tomografia Computadorizada (TC) e, preferencialmente, pela Ressonância Magnética (RM), constitui um dos pilares fundamentais na investigação de um quadro demencial. Para o acadêmico de medicina, é vital compreender que o papel da imagem evoluiu: se no passado utilizávamos a TC apenas para excluir "causas reversíveis", como tumores, hematomas subdurais crônicos ou hidrocefalia de pressão normal, hoje a RM é uma ferramenta de suporte positivo para o diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA). Através dela, buscamos evidências de atrofia focal que corroboram a suspeita clínica de desintegração dos circuitos de memória.

O foco central da análise radiológica na DA recai sobre o lobo temporal medial, especificamente o complexo hipocampal e o córtex entorrinal. Diferente da atrofia cortical difusa, que pode ocorrer no envelhecimento normal ou em outras doenças sistêmicas, a atrofia na Alzheimer segue um padrão topográfico característico. Na Ressonância Magnética, o plano coronal, ponderado em T1 e perpendicular ao eixo longo do hipocampo, é o "padrão-ouro" para essa avaliação. É nesse corte que conseguimos observar com precisão a redução do volume da formação hipocampal e o consequente alargamento do corno temporal do ventrículo lateral e da fissura coroídea.

Para tornar essa avaliação objetiva e reproduzível na prática clínica, utilizamos a Escala de Scheltens, também conhecida como Escala de Atrofia

Medial Temporal (MTA). Trata-se de uma escala visual semiquantitativa que gradua a atrofia de 0 a 4. No escore 0, não há atrofia; no escore 1, observa-se apenas um alargamento discreto da fissura coroídea. No escore 2, nota-se o alargamento do corno temporal do ventrículo lateral. O escore 3 indica uma perda moderada de volume do hipocampo, e o escore 4 representa uma atrofia terminal, onde o hipocampo está severamente reduzido. Para pacientes abaixo de 75 anos, um escore MTA igual ou maior a 2 é considerado patológico e altamente sugestivo de DA. Acima dos 75 anos, devido à perda volumétrica fisiológica do envelhecimento, o ponto de corte sobe para um escore igual ou maior a 3.

Além da região hipocampal, o médico deve estar atento ao córtex parietal. A atrofia do precuneus e do giro do cíngulo posterior é outro marco visual importante, muitas vezes avaliado pela escala de Koedam (Escala de Atrofia Parietal Posterior). Enquanto a atrofia hipocampal é o sinal clássico das variantes amnésticas, a atrofia parietal pode ser proeminente em pacientes mais jovens ou em variantes não amnésticas da doença. A combinação de um escore MTA elevado com atrofia parietal posterior aumenta significativamente a especificidade diagnóstica para a doença.

A Tomografia Computadorizada, embora possua menor resolução de contraste que a RM, ainda desempenha um papel importante na atenção primária pela sua maior disponibilidade. Nela, o clínico deve buscar sinais indiretos, como a proeminência dos sulcos corticais e o aumento das cisternas da base. Contudo, é fundamental não superestimar achados de "leucoencefalopatia vascular" ou "microangiopatia". Pequenos focos de

hipodensidade na substância branca são comuns em idosos hipertensos e, embora contribuam para o declínio cognitivo, não devem desviar o médico da busca ativa pela atrofia temporal medial se o quadro clínico for de Alzheimer.

É crucial que o estudante de medicina não interprete o laudo da neuroimagem isoladamente. Um laudo que descreve "atrofia cerebral compatível com a idade" pode mascarar um processo neurodegenerativo em curso se a escala de Scheltens não for aplicada criteriosamente. Por outro lado, a presença de atrofia hipocampal não é exclusiva da DA; pode ser encontrada na Esclerose Hipocampal do idoso ou em estágios avançados de depressão. Portanto, a interpretação deve ser sempre integrativa: os achados de imagem devem "conversar" com a pontuação do MoCA e com o relato do informante colhido na anamnese.

A utilização da Ressonância Magnética com protocolos específicos para demência — que incluem sequências volumétricas T1, sequências sensíveis a ferro (T2 ou SWI) para detectar micro-hemorragias e sequências FLAIR para avaliar a carga vascular — permite um diagnóstico muito mais refinado. Estamos saindo da era da radiologia puramente descritiva para a era da radiologia funcional e molecular. Embora a RM estrutural nos mostre o "dano consumado", ou seja, o tecido que já se perdeu, as novas fronteiras da medicina nuclear nos permitem hoje visualizar o cérebro em atividade, identificando falhas metabólicas e depósitos proteicos antes mesmo que a atrofia macroscópica se torne evidente para o radiologista. Este salto para a neuroimagem funcional é o que nos permite entender por que um cérebro que

ainda parece estruturalmente íntegro na RM pode já estar falhando em suas tarefas energéticas mais básicas.

NEUROIMAGEM II: PET-CT E MEDICINA NUCLEAR

Para o acadêmico de medicina, se a Ressonância Magnética estrutural revela o "mapa" do dano já consumado, a medicina nuclear atua como um filmagem em tempo real da "infraestrutura energética" do cérebro. O avanço tecnológico na área de neuroimagem funcional e molecular permitiu uma mudança de paradigma: hoje, somos capazes de detectar a Doença de Alzheimer (DA) antes mesmo que a atrofia hipocampal se torne visível no exame estrutural comum. O uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) representa a fronteira entre diagnosticar uma síndrome clínica e identificar um processo biológico em curso, oferecendo uma precisão que é fundamental em casos de diagnóstico duvidoso ou em pacientes muito jovens.

O principal expoente desse campo na prática clínica é o PET-FDG (Fluordesoxiglicose marcada com Flúor-18). Este exame funciona rastreando o consumo de glicose pelos neurônios e glia; como a atividade sináptica é o maior consumidor de energia do cérebro, áreas com baixa taxa metabólica sinalizam disfunção ou perda neuronal. Na Doença de Alzheimer, o PET-FDG apresenta uma “assinatura” clássica — um padrão de hipometabolismo nas regiões temporoparietais bilaterais e no córtex do cíngulo posterior/precuneus. É notável que, em muitos pacientes, o precuneus já demonstra baixo consumo de glicose quando o lobo temporal medial ainda parece anatomicamente normal na Ressonância Magnética. Esse achado auxilia na diferenciação de outras demências: enquanto o Alzheimer poupa o córtex motor e sensorial primário, a

Demência Frontotemporal apresentará hipometabolismo predominantemente nos lobos frontais e temporais anteriores.

Contudo, a verdadeira revolução diagnóstica veio com o desenvolvimento de radiotraçadores específicos para as proteínas patológicas da doença, conhecidos como PET-Amiloide e PET-Tau. O PET-Amiloide utiliza moléculas que se ligam diretamente às placas sênis extracelulares. Um exame "positivo" revela um aumento captado em áreas corticais, indicando a presença de patologia amiloide. A força deste exame reside no seu altíssimo valor preditivo negativo: se o PET-Amiloide for normal em um paciente com declínio cognitivo, a probabilidade de a causa ser Doença de Alzheimer é virtualmente zero. Todavia, o médico deve interpretar um resultado positivo com cautela em idosos muito velhos, pois placas amiloides podem estar presentes em indivíduos cognitivamente normais (a chamada fase patológica subclínica).

O PET-Tau é a ferramenta mais recente e, em muitos aspectos, a mais valiosa para correlacionar a biologia com a clínica. Como discutimos na fisiopatologia, a proteína tau é o carrasco da morte neuronal e sua disseminação pelo neocórtex dita a gravidade da demência. Diferente do amiloide, que pode se acumular de forma difusa sem sintomas imediatos, a detecção de agregados de tau no PET-CT correlaciona-se precisamente com as áreas de déficit cognitivo do paciente. Se o traçador de tau brilha nas áreas de linguagem, esperamos que o paciente apresente afasia; se brilha no parietal, prevemos déficits visuoespaciais. Esta ferramenta permite um estadiamento "vivo" da patologia, servindo quase como uma biópsia molecular não invasiva.

Na prática médica brasileira, embora o PET-Amiloide e o PET-Tau ainda enfrentem barreiras de custo e disponibilidade, o PET-FDG já está estabelecido como um critério de apoio diagnóstico robusto. O uso desses critérios funcionais é particularmente indicado quando há discrepância entre a queixa do paciente e os testes de triagem, ou quando se deseja diferenciar a DA de causas psiquiátricas, como a "pseudodemência" da depressão severa, onde o metabolismo cortical costuma estar preservado.

Entender o uso desses biomarcadores funcionais permite que o estudante perceba a Doença de Alzheimer como um continuum. Saímos de um diagnóstico baseado apenas em "excluir outras causas" para um diagnóstico baseado na "procurar a evidência da doença". A medicina nuclear nos dá a prova de que a rede neuronal está perdendo sua resiliência energética e acumulando resíduos tóxicos. Contudo, o custo e a radiação desses exames fazem com que busquemos alternativas igualmente precisas, mas talvez menos invasivas e mais acessíveis no cotidiano das enfermarias e laboratórios. Se o PET nos mostra a imagem da patologia, existe uma forma de "ler" essas mesmas proteínas amiloide e tau diretamente nos líquidos que banham o sistema nervoso central, oferecendo uma janela bioquímica complementar e, por vezes, ainda mais sensível para o diagnóstico definitivo.

BIOMARCADORES NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR)

A análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) representa um dos avanços mais significativos na transição do diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA) de um campo puramente clínico-descritivo para uma medicina de precisão molecular. Para o acadêmico de medicina, é fundamental compreender que o líquido, por estar em contato direto com o espaço intersticial do parênquima cerebral, funciona como um espelho bioquímico do que está ocorrendo no tecido nervoso. Através da punção lombar, somos capazes de quantificar as proteínas patológicas centrais da doença — o peptídeo beta-amiloide e a proteína tau — permitindo um diagnóstico de alta certeza mesmo em fases prodromáticas ou de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

O perfil neuroquímico clássico da Doença de Alzheimer no LCR é composto por três marcadores principais: o Abeta42 (peptídeo beta-amiloide de 42 aminoácidos), a tau total (t-tau) e a tau fosforilada (p-tau). A interpretação desses resultados exige um raciocínio fisiopatológico sólido. No caso do Abeta42, observamos uma redução dos seus níveis no líquido de pacientes com DA. À primeira vista, pode parecer contraintuitivo que uma doença caracterizada pelo acúmulo de amiloide apresente baixos níveis da proteína no líquido. Contudo, a explicação reside no sequestro: o peptídeo Abeta42 está sendo agregando em placas sênis no parênquima cerebral, "ficando preso" no tecido e, conseqüentemente, diminuindo sua concentração disponível para circulação no LCR. Uma redução isolada de Abeta42 é o primeiro sinal

bioquímico a surgir, muitas vezes precedendo os sintomas em mais de uma década.

Por outro lado, os níveis de proteína tau no líquido apresentam-se elevados na DA. A tau total (t-tau) é interpretada como um marcador inespecífico de lesão e morte neuronal; sua elevação indica que os neurônios estão sofrendo um processo de lise e liberando seu conteúdo intracelular no líquido. Já a tau fosforilada (p-tau, especificamente o epítipo p-tau181 ou p-tau217) é um marcador muito mais específico para a Alzheimer. Sua elevação reflete não apenas a morte celular, mas o processo de hiperfosforilação e formação de emaranhados neurofibrilares que discutimos anteriormente na fisiopatologia. Assim, o perfil "positivo" para DA é a combinação de Abeta42 baixo com t-tau e p-tau elevadas.

A utilização clínica desses biomarcadores é particularmente valiosa em quatro cenários específicos: primeiro, quando o paciente apresenta um quadro de início precoce (antes dos 65 anos), onde o diagnóstico diferencial com outras demências ou transtornos psiquiátricos é mais complexo; segundo, em casos de apresentações atípicas, como variantes de linguagem ou visuoespaciais; terceiro, no Comprometimento Cognitivo Leve, para identificar aqueles indivíduos com alto risco de conversão rápida para demência; e, quarto, para auxiliar na exclusão de DA em pacientes com quadros depressivos graves que simulam demência (pseudodemência). Atualmente, a razão Abeta42/Abeta40 tem sido utilizada para aumentar a acurácia diagnóstica, corrigindo variações individuais na produção total de amiloide.

Apesar da alta sensibilidade e especificidade — que em centros de excelência ultrapassam os 90% — a punção lombar ainda enfrenta resistência na prática clínica brasileira, muitas vezes por receios infundados do paciente ou da família quanto ao procedimento. O médico deve estar preparado para explicar que a punção lombar diagnóstica é um procedimento seguro, realizado sob técnica asséptica e com agulhas atraumáticas de fino calibre, o que minimiza drasticamente o risco de cefaleia pós-punção. O valor de um diagnóstico definitivo, que permite o planejamento familiar, a organização de cuidados e a utilização precoce de terapias específicas, supera significativamente o desconforto transitório do exame.

Para sistematizar a interpretação dos resultados do LCR, o clínico pode seguir este guia rápido:

- ***Abeta42 Baixo:*** Indica deposição amiloide no cérebro. É o biomarcador de presença da doença, mas não necessariamente de sintomas imediatos.
- ***t-tau Elevada:*** Indica intensidade da neurodegeneração. Quanto mais alto, maior a destruição neuronal em curso no momento.
- ***p-tau Elevada:*** Indica a assinatura específica da Alzheimer (patologia tau). É o marcador de progressão clínica.
- ***Razão p-tau / Abeta42:*** Um dos índices mais robustos; se elevado, confirma a biologia Alzheimer com alta probabilidade.

É importante ressaltar que os biomarcadores do LCR não devem ser solicitados de forma indiscriminada. Eles servem como critérios de apoio quando o exame clínico, a triagem cognitiva e a imagem estrutural (RM) deixam dúvidas. O diagnóstico da Doença de Alzheimer continua sendo uma construção integrativa. Além disso, antes de atribuírmos o declínio cognitivo à

biologia da Alzheimer, o médico tem o dever ético e técnico de realizar um "pente-fino" laboratorial básico. Muitas vezes, um quadro que simula perfeitamente a fase inicial da DA pode estar sendo causado ou agravado por desequilíbrios metabólicos perfeitamente tratáveis. Portanto, após dominar a sofisticação dos biomarcadores do líquido, o acadêmico deve retornar à simplicidade do laboratório clínico geral para garantir que causas reversíveis de demência não passem despercebidas, privando o idoso de uma recuperação potencial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL I: CAUSAS METABÓLICAS E REVERSÍVEIS

Uma das responsabilidades mais críticas do médico ao investigar um quadro de declínio cognitivo é a busca incansável por causas reversíveis. Para o acadêmico de medicina, diagnosticar a Doença de Alzheimer (DA) é um processo que deve ocorrer por inclusão de critérios positivos, mas também por um rigoroso processo de exclusão. Chamar um quadro de "demência degenerativa" sem realizar um rastreio metabólico completo é uma negligência terapêutica, pois priva o paciente da chance de reversão de um sintoma que, embora mimetize a DA, tem origem em desequilíbrios sistêmicos tratáveis. Estima-se que até 10% dos casos de comprometimento cognitivo em idosos possam ter um componente reversível ou, ao menos, passível de controle que melhore significativamente a performance cerebral.

A deficiência de vitamina B12 (cobalamina) ocupa o topo da lista de prioridades em qualquer investigação de memória no idoso. Devido a mudanças na acidez gástrica, uso crônico de inibidores de bomba de prótons ou gastrites atróficas, muitos idosos apresentam má absorção de B12. A carência de cobalamina não se manifesta apenas com anemia megaloblástica; ela pode se apresentar isoladamente como um quadro de confusão mental, irritabilidade e lapsos de memória episódica que simulam perfeitamente a fase leve da DA. Além da dosagem da B12 sérica, o clínico deve estar atento: valores "limítrofes" (entre 200 e 400 pg/mL) podem esconder uma deficiência tecidual. Nesses casos, a dosagem de ácido metilmalônico ou homocisteína é fundamental, pois o

aumento desses metabólitos confirma a deficiência metabólica funcional de B12 mesmo com níveis séricos aparentemente normais.

O hipofunção da glândula tireoide é outra causa clássica de "pseudodemência" metabólica. O hipotireoidismo amortece o metabolismo basal do sistema nervoso central, resultando em bradicinesia (lentificação motora) e bradipsiquismo (lentificação do pensamento). O paciente torna-se apático, com dificuldade de concentração e evocação, padrão que pode ser facilmente confundido com a apatia típica do Alzheimer. A dosagem de TSH e T4 livre deve ser rotina. É importante notar que no idoso, mesmo o hipotireoidismo subclínico pode estar associado a um pior desempenho cognitivo, e a reposição hormonal cuidadosa pode trazer benefícios notáveis na clareza mental do paciente.

As alterações eletrolíticas, embora muitas vezes relacionadas a quadros agudos de *delirium*, podem se manifestar de forma insidiosa, mimetizando demência quando crônicas. A hiponatremia, frequentemente causada pelo uso de diuréticos tiazídicos ou pela síndrome da secreção inapropriada de ADH, é um exemplo comum. Além disso, a função renal (ureia e creatinina) e a função hepática devem ser avaliadas, visto que a encefalopatia urêmica ou hepática em graus leves pode comprometer a atenção e a velocidade de processamento, prejudicando o desempenho em testes como o MEEM ou o MoCA.

Outro ponto de investigação obrigatória no contexto brasileiro é a triagem para doenças infecciosas que afetam o SNC. A neurosífilis, embora pareça um diagnóstico do século passado, tem apresentado um ressurgimento preocupante e sua fase terciária pode se manifestar como demência progressiva

e alterações de personalidade. Por isso, a solicitação de VDRL ou testes treponêmicos é padrão-ouro na propedêutica. Da mesma forma, a sorologia para HIV deve ser considerada, especialmente em apresentações atípicas ou em pacientes mais jovens, uma vez que o transtorno neurocognitivo associado ao HIV pode simular quadros demenciais.

O roteiro laboratorial básico para exclusão de causas reversíveis, conforme preconizado pelas diretrizes da Academia Brasileira de Neurologia e do Departamento de Geriatria, deve incluir no mínimo:

- **Hemograma completo:** Para avaliar anemias e sinais de infecção crônica.
- **Bioquímica:** Glicemia de jejum, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), ureia e creatinina.
- **Provas de função hepática:** TGO, TGP e Gama-GT.
- **Perfil tireoidiano:** TSH e T4 livre.
- **Dosagem de vitaminas:** Vitamina B12 e, se possível, ácido fólico.
- **Sorologias:** VDRL e HIV.
- **Exame de Urina (EAS):** Infecções urinárias subclínicas em idosos são causas frequentes de flutuação cognitiva.

O médico deve agir como um clínico geral qualificado antes de se comportar como um especialista em demência. Não é raro que um idoso com uma “Alzheimer de início súbito” apresente, na verdade, uma infecção urinária silenciosa ou uma desidratação crônica. A correção desses fatores pode não apenas “limpar” o diagnóstico, permitindo ver se sobra algum déficit degenerativo real, mas também pode devolver ao paciente meses ou anos de funcionalidade que seriam perdidos se rotulados erroneamente de Alzheimer.

É crucial, portanto, que ao final desta investigação laboratorial, o clínico tenha segurança para dizer: “Os rins, o fígado, as vitaminas e a tireoide estão funcionando bem, e mesmo assim o prejuízo cognitivo persiste”. Somente após este “filtro” metabólico é que o diagnóstico diferencial deve avançar para a comparação entre as demências neurodegenerativas. Afinal, se o problema não é o combustível (o metabolismo sistêmico), as falhas devem residir na própria mecânica das redes neurais ou em danos estruturais de outra natureza, como os provocados pela patologia vascular ou por outras formas de acúmulo proteico que disputam espaço com a biologia clássica da Alzheimer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL II: OUTRAS DEMÊNCIAS NEURODEGENERATIVAS

Uma vez que as causas metabólicas e reversíveis foram excluídas, o desafio diagnóstico do acadêmico de medicina amadurece: é necessário distinguir a Doença de Alzheimer (DA) de outras patologias neurodegenerativas que também acometem a população idosa. Embora a DA seja a mais prevalente, o médico não pode cair no erro do "vício de confirmação", rotulando todo esquecimento como Alzheimer. Cada síndrome demencial possui uma assinatura clínica, um padrão de progressão e uma base neuropatológica distinta, e a diferenciação correta é vital, pois o manejo farmacológico e o prognóstico variam drasticamente entre elas.

A Demência Vascular (DV) é a principal "rival" diagnóstica da DA e, frequentemente, ambas coexistem no que chamamos de demência mista. Diferente da DA, que apresenta um início insidioso e progressivo, a DV clássica costuma ter um início súbito ou uma progressão em "degraus" — o paciente apresenta um declínio após um evento isquêmico, estabiliza e volta a declinar após um novo insulto. Na DV, os déficits dependem da localização do infarto cerebral; é comum encontrarmos sinais focais no exame neurológico (hemiparesias discretas, alterações de marcha ou reflexos assimétricos) e uma carga maior de prejuízo nas funções executivas e na velocidade de processamento, enquanto a memória episódica pode estar menos comprometida do que na DA. O diagnóstico é reforçado pela presença de

fatores de risco vasculares proeminentes e evidências de lesões isquêmicas na Ressonância Magnética.

A Demência por Corpos de Lewy (DCL) representa um desafio clínico particular devido à sua tríade característica: flutuação cognitiva, alucinações visuais recorrentes e parkinsonismo espontâneo. Diferente da DA, onde a memória é a primeira a falhar, na DCL o paciente apresenta oscilações marcantes no nível de atenção e alerta — em um momento está lúcido, em outro parece confuso ou sonolento. As alucinações visuais são tipicamente bem formadas (pessoas, animais ou objetos detalhados) e ocorrem precocemente. O parkinsonismo (rigidez, bradicinesia e instabilidade postural) surge simultaneamente ou logo após o início dos sintomas cognitivos. Um detalhe crítico que o médico deve lembrar: pacientes com Lewy possuem hipersensibilidade extrema a antipsicóticos; o uso de medicação para controlar as alucinações pode desencadear um agravamento severo dos sintomas motores, algo que raramente ocorre na DA típica.

A Demência Frontotemporal (DFT), especificamente em sua variante comportamental, é frequentemente confundida com quadros psiquiátricos ou com o estágio moderado da DA, embora ocorra em pacientes geralmente mais jovens (entre 45 e 65 anos). Na DFT, a memória episódica e a orientação espacial podem estar surpreendentemente preservadas no início, enquanto a personalidade do paciente sofre uma transformação radical. Observamos desinibição social (comportamentos inadequados em público, perda do filtro social), apatia profunda, perda de empatia e comportamentos obsessivo-compulsivos ou rituais alimentares (como a busca súbita por doces). Ao

contrário do paciente com Alzheimer, que se sente angustiado por esquecer, o paciente com DFT costuma estar alheio ao impacto de seu comportamento nos outros. Nas variantes de linguagem da DFT (Afasia Progressiva Primária), o sintoma inicial não é a memória, mas a dificuldade progressiva em produzir ou compreender a fala, mantendo a autonomia funcional por mais tempo do que na DA.

Para facilitar a diferenciação à beira do leito, o acadêmico pode se guiar pelas seguintes características distintivas:

- **Doença de Alzheimer:** Início insidioso; memória episódica (esquecimento recente) como sintoma cardinal; desorientação espacial precoce; atrofia hipocampal na RM.
- **Demência Vascular:** História de AVC ou risco vascular; progressão em degraus; sinais neurológicos focais; lesões de substância branca e infartos na RM.
- **Demência por Corpos de Lewy:** Flutuação do nível de consciência; alucinações visuais precoces e detalhadas; parkinsonismo; transtorno comportamental do sono REM.
- **Demência Frontotemporal:** Início pré-senil (mais jovem); mudança drástica de personalidade e conduta social; preservação relativa da memória inicial; atrofia lobar frontal e temporal anterior na RM.

O diagnóstico diferencial não é apenas um exercício acadêmico; ele define a segurança do paciente. Errar o diagnóstico de uma Demência por Corpos de Lewy e prescrever um antipsicótico potente pode ser catastrófico. Da mesma forma, diagnosticar DA em um paciente com DFT pode levar à frustração terapêutica com o uso de medicações que podem, em alguns casos, piorar a agitação comportamental nessas outras patologias.

Após percorrer o labirinto dos diagnósticos diferenciais e confirmar a presença da Doença de Alzheimer através da clínica, da imagem e, quando necessário, dos biomarcadores, o médico deve passar para a etapa ativa do tratamento. A compreensão da biologia cerebral nos ensinou que, embora ainda não tenhamos a cura, possuímos ferramentas para modular a sinalização química que ainda resta no cérebro do paciente. O foco terapêutico inicial reside na restauração da comunicação sináptica, agindo na fenda onde a acetilcolina tenta sobreviver ao avanço da neurodegeneração. Dominar o uso dessas medicações é o passo inicial para devolver ao paciente e aos seus familiares um tempo precioso de clareza e funcionalidade.

FARMACOTERAPIA I: INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE

O pilar farmacológico central no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) fundamenta-se na hipótese colinérgica, que postula que a degeneração dos neurônios no núcleo basal de Meynert leva a uma deficiência crônica de acetilcolina no neocórtex e no hipocampo. Para o acadêmico de medicina, é essencial compreender que os Inibidores da Acetilcolinesterase (IACE) não são drogas curativas, mas sim modificadoras de sintomas. Eles agem bloqueando a enzima responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade deste neurotransmissor e, conseqüentemente, melhorando a eficiência da sinalização nas redes neurais que ainda permanecem viáveis.

Atualmente, três fármacos compõem o arsenal dos IACE: Donepezila, Galantamina e Rivastigmina. Embora compartilhem o mesmo mecanismo básico, possuem particularidades farmacocinéticas que orientam a escolha do médico para cada perfil de paciente. A Donepezila é um inibidor reversível e seletivo, com uma meia-vida longa (cerca de 70 horas), o que permite a conveniência de uma única tomada diária, geralmente à noite para minimizar o impacto de tonturas. A Galantamina, além de inibir a enzima, atua como um modulador alostérico positivo dos receptores nicotínicos, o que teoricamente potencializa a neurotransmissão colinérgica. Já a Rivastigmina é um inibidor "pseudo-irreversível" que atua tanto na acetilcolinesterase quanto na butirilcolinesterase, sendo a única do grupo disponível em formulação de

adesivo transdérmico (patch), uma vantagem logística imensa para pacientes com disfagia ou intolerância gastrointestinal severa.

A introdução destas medicações deve seguir rigorosamente o princípio "start low, go slow" (comece baixo, avance devagar). O sistema colinérgico não está presente apenas no cérebro; ele regula funções autonômicas em todo o corpo, e o aumento súbito de acetilcolina pode desencadear efeitos adversos sistêmicos significativos. Os efeitos colaterais mais comuns são gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia e perda de apetite. Outros efeitos relevantes incluem bradicardia sinusal, síncope e aumento da motilidade vesical, o que pode exacerbar uma incontinência urinária pré-existente. Para mitigar esses riscos, a titulação da dose é obrigatória.

No manejo prático, a Donepezila costuma ser iniciada na dose de 5 mg/dia, com aumento para 10 mg após quatro a seis semanas. A Galantamina de liberação prolongada inicia-se com 8 mg/dia, progredindo para 16 mg e, se tolerado, 24 mg. A Rivastigmina oral requer doses divididas (começando com 1,5 mg duas vezes ao dia), mas o adesivo transdérmico facilitou o manejo, iniciando-se com o patch de 4,6 mg/24h e progredindo para 9,5 mg/24h após um mês. É imperativo que o médico realize um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento e após o alcance das doses máximas, monitorando o intervalo PR e a frequência cardíaca para evitar bloqueios atrioventriculares ou bradicardias sintomáticas.

O benefício esperado com os IACE é modesto, mas clinicamente relevante. Estudos clínicos demonstram que essas drogas podem retardar o declínio cognitivo e funcional em cerca de 6 a 12 meses, além de ajudarem no controle

de sintomas neuropsiquiátricos leves, como a apatia. É fundamental alinhar as expectativas com os familiares: o sucesso terapêutico não é a "melhora" do paciente aos níveis pré-doença, mas sim a estabilização do quadro ou uma perda de pontos no MEEM mais lenta do que a esperada pela história natural da doença. Se um paciente permanece estável por um ano, a medicação cumpriu seu papel com excelência.

Ao tratar o Sr. José, um paciente de 74 anos em fase leve de DA, a escolha recai sobre a Donepezila 5 mg pela facilidade posológica. No retorno de 30 dias, a família relata que o paciente está mais atento, mas que passou a apresentar episódios de náuseas matinais. Nesse cenário, o médico deve orientar a tomada da medicação junto a uma refeição ou considerar a troca pela Rivastigmina transdérmica, que ignora a passagem gástrica inicial e costuma ser melhor tolerada pelo trato digestório. Esse ajuste fino entre a eficácia sináptica e o conforto sistêmico do idoso é a marca de uma boa prática geriátrica.

A interrupção dos IACE deve ser discutida com cautela. Em estágios muito avançados (grave), onde a perda de neurônios colinérgicos é quase total, o custo biológico dos efeitos colaterais pode superar o benefício cognitivo. No entanto, a retirada súbita pode causar um declínio funcional abrupto em alguns pacientes. O médico deve avaliar periodicamente a relação custo-benefício de manter o estímulo colinérgico.

Dominar os IACE é apenas o primeiro passo na estratégia farmacológica. À medida que a Doença de Alzheimer progride para os estágios moderados e graves, o desequilíbrio neuroquímico torna-se mais complexo, envolvendo não apenas a falta de estímulo, mas também o excesso de toxicidade mediada pelo

sistema glutamatérgico. O próximo nível de intervenção farmacológica exige que retiremos o foco da acetilcolina e olhemos para a excitotoxicidade nervosa. É nesse contexto que o uso de agentes que modulam os canais iônicos e protegem o neurônio do estresse oxidativo torna-se a peça complementar essencial para o tratamento combinado, visando uma proteção mais robusta contra a marcha da neurodegeneração.

FARMACOTERAPIA II: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA

À medida que o acadêmico de medicina avança na compreensão da Doença de Alzheimer (DA), torna-se evidente que a deficiência colinérgica, embora central na sintomatologia, é acompanhada por um distúrbio profundo em outro sistema de neurotransmissão: o glutamatérgico. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central, essencial para os processos de aprendizagem e plasticidade sináptica. Contudo, na DA, a patologia amiloide e a neurodegeneração provocam uma liberação crônica e excessiva de glutamato no espaço sináptico, gerando o que chamamos de excitotoxicidade. É para combater esse fenômeno que utilizamos a Memantina, o principal expoente da classe dos antagonistas dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).

Para compreender a ação da memantina, é necessário revisar a fisiologia do receptor NMDA. Em condições normais, este receptor atua como um canal iônico controlado por voltagem e ligante, sendo fundamental para a Potenciação de Longa Duração (LTP) — a base biológica da formação da memória. No estado de repouso, o canal do receptor NMDA está bloqueado por um íon magnésio (Mg^{2+}), que impede a entrada excessiva de cálcio. Na Doença de Alzheimer, esse bloqueio fisiológico é perdido devido a uma despolarização parcial crônica da membrana neuronal. O resultado é um ruído de fundo tônico de ativação do receptor, permitindo a entrada contínua de cálcio na célula. Esse excesso de

cálcio intracelular é letal: ele ativa enzimas degradativas, gera radicais livres e precipita a apoptose neuronal.

A memantina atua como um antagonista não competitivo de afinidade moderada e dependente de voltagem para os receptores NMDA. A genialidade biológica desta droga reside em sua afinidade. Ela é forte o suficiente para bloquear a ativação tônica patológica (o ruído de fundo causado pelo excesso de glutamato), protegendo o neurônio da excitotoxicidade, mas é decididamente mais fraca que a afinidade do glutamato liberado durante uma sinapse real e funcional. Isso significa que, quando ocorre um esforço cognitivo legítimo, a memantina é deslocada do receptor, permitindo que o sinal fisiológico passe. Dessa forma, a memantina atua "limpando" o ruído de fundo sem impedir a comunicação neuronal essencial, exercendo um papel de neuroproteção ativa.

A indicação clínica da memantina difere dos inibidores da acetilcolinesterase. Enquanto a donepezila e seus pares podem ser usados desde a fase leve, a memantina é indicada especificamente para pacientes nos estágios moderado a grave da Doença de Alzheimer (geralmente com escores no MEEM entre 5 e 14). Sua eficácia foi amplamente demonstrada na preservação da funcionalidade nas tarefas do cotidiano e no controle de sintomas neuropsiquiátricos, como agitação e agressividade, que frequentemente emergem nessas fases mais avançadas.

A administração da memantina também requer uma titulação cuidadosa para garantir a tolerabilidade, embora seja geralmente melhor tolerada que os agentes colinérgicos. O esquema clássico de escalonamento de dose dura quatro semanas: inicia-se com 5 mg/dia na primeira semana, aumentando para 10

mg/dia na segunda (5 mg duas vezes ao dia), 15 mg/dia na terceira e, finalmente, a dose plena de 20 mg/dia (10 mg duas vezes ao dia) a partir da quarta semana. Recentemente, formulações de liberação prolongada (XR) permitiram a tomada única diária, melhorando significativamente a adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns incluem tontura, cefaleia, confusão mental leve e constipação irritativa, mas são geralmente transitórios e de intensidade leve.

Um dos pontos mais relevantes para a prática médica é o benefício da terapia combinada. Estudos clínicos robustos mostram que a associação de um inibidor da acetilcolinesterase (como a donepezila) com a memantina produz resultados superiores à monoterapia em pacientes com DA moderada. Essa sinergia faz todo o sentido biológico: enquanto os IACE aumentam o "sinal" químico restaurando a acetilcolina, a memantina reduz o "ruído" patológico e a toxicidade do glutamato. Na prática, essa combinação pode ser o diferencial que permite ao paciente manter a continência esfinteriana ou a capacidade de se alimentar sozinho por mais alguns meses, o que tem um valor inestimável para a qualidade de vida da família e do cuidador.

Consideremos o caso do Sr. Antenor, 80 anos, com diagnóstico de DA de longa data, agora em estágio moderado-grave (MEEM 11). Ele já faz uso de Rivastigmina 9,5 mg/dia, mas passou a apresentar episódios de agitação ao final da tarde (efeito *sundowning*). A introdução gradual da memantina, atingindo 20 mg/dia, não apenas auxiliou na estabilização cognitiva, mas reduziu a frequência das crises de agitação sem a necessidade de recorrer a antipsicóticos, que carregam riscos cardiovasculares elevados nessa faixa etária. O ajuste da função renal é vital, pois a memantina é excretada pelos rins; em pacientes com

clearance de creatinina entre 5 e 29 mL/min, a dose máxima deve ser limitada a 10 mg/dia.

O uso da memantina simboliza a transição do cuidado paliativo puramente sintomático para uma abordagem de preservação sistêmica da viabilidade neuronal. Ao modular o receptor NMDA e conter a excitotoxicidade do glutamato, o médico oferece ao paciente uma barreira contra o estresse oxidativo que acelera a morte celular. Entretanto, embora tenhamos progredido significativamente no manejo dos sintomas através do equilíbrio desses neurotransmissores, a medicina contemporânea busca agora alvos ainda mais ambiciosos. Estamos vivendo o início de uma nova era onde não apenas tentamos gerenciar a química das sinapses remanescentes, mas buscamos atuar diretamente na raiz proteica do problema. O foco agora se desloca para as terapias imunobiológicas projetadas para remover as placas amiloides que iniciam toda essa cascata destrutiva, abrindo caminho para o que chamamos de intervenções modificadoras da doença.

TERAPIAS EMERGENTES E PERSPECTIVAS DE MODIFICADORES DA DOENÇA

Entramos em um dos momentos mais vibrantes e transformadores da história da neurologia moderna. Para o acadêmico de medicina, entender as terapias emergentes na Doença de Alzheimer (DA) significa compreender a transição definitiva de um tratamento puramente sintomático para a era das terapias modificadoras da doença. Após décadas de sucessivos fracassos em ensaios clínicos, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados contra as proteínas patológicas abriu uma janela de esperança, permitindo que, pela primeira vez, tenhamos substâncias capazes de alterar a trajetória biológica do declínio cognitivo, em vez de apenas mascarar suas falhas neuroquímicas.

O foco central das terapias modificadoras atuais reside na remoção das placas beta-amiloides através da imunoterapia passiva. Anticorpos monoclonais como o Lecanemab e o Donanemab foram desenhados para se ligar seletivamente às formas agregadas do peptídeo beta-amiloide (oligômeros e protofibrilas), sinalizando para o sistema imune cerebral (micróglia) que esses depósitos devem ser removidos via fagocitose. Os resultados de estudos de fase III, como o Clarity AD, demonstraram que o Lecanemab foi capaz de reduzir significativamente a carga amiloide no cérebro e, crucialmente, retardar o declínio clínico e funcional em cerca de 27% ao longo de 18 meses em pacientes em fases muito iniciais da doença.

Para o médico, a aplicação dessas novas terapias exige um refinamento diagnóstico sem precedentes. Diferente dos inibidores da acetilcolinesterase,

que podem ser prescritos com base apenas na suspeita clínica, as terapias antiamiloides exigem a comprovação biológica da patologia. Não se pode tratar um paciente com esses anticorpos sem que haja um PET-Amiloide positivo ou biomarcadores de LCR (Abeta42 reduzido) que confirmem que o amiloide é, de fato, a causa do declínio. Além disso, a janela de oportunidade é estreita: esses medicamentos demonstraram eficácia apenas nos estágios de Comprometimento Cognitivo Leve ou demência em fase leve. Em estágios moderados ou graves, onde a morte neuronal e a patologia da tau já são maciças, a remoção do amiloide parece não oferecer benefício clínico substancial.

Entretanto, o uso desses imunobiológicos traz desafios técnicos e de segurança que o acadêmico precisa dominar. O principal efeito adverso associado aos anticorpos monoclonais antiamiloides é o fenômeno conhecido como ARIA (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*). Existem dois tipos: ARIA-E (edema ou efusão vasogênica) e ARIA-H (micro-hemorragias ou siderose superficial). Esses eventos ocorrem devido à saída do amiloide das paredes dos vasos cerebrais durante o processo de limpeza, o que pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica. Embora a maioria dos casos de ARIA seja assintomática e detectada apenas em Ressonâncias Magnéticas de controle, uma parcela dos pacientes pode apresentar cefaleia, confusão mental ou crises convulsivas. Portanto, o protocolo de tratamento exige monitoramento radiológico rigoroso com RM de crânio em intervalos pré-determinados.

Outro ponto de atenção no futuro próximo é a terapia antitau. Como discutimos nos capítulos de fisiopatologia, a proteína tau está intimamente ligada à morte neuronal direta e à propagação dos sintomas. Diversas

estratégias estão em teste, incluindo vacinas que induzem a produção de anticorpos contra formas hiperfosforiladas da tau e oligonucleotídeos antisense (ASO) que visam reduzir a produção total da proteína no SNC. A expectativa científica é que a combinação de terapias antiamiloide (para conter o gatilho) e antitau (para conter a execução do dano) possa representar o "coquetel" definitivo para o controle da Alzheimer nas próximas décadas.

Além da imunoterapia, as perspectivas de futuro envolvem a modulação da neuroinflamação e o uso de agentes que melhoram a resiliência sináptica. A manipulação de receptores microgliais, como o TREM2, visa "reativar" o sistema de limpeza do cérebro sem desencadear a cascata inflamatória destrutiva. Da mesma forma, intervenções focadas na saúde metabólica cerebral e na correção da resistência à insulina no SNC (um campo que investiga a "diabetes tipo 3") podem oferecer caminhos complementares para retardar a neurodegeneração.

É vital que o estudante de medicina receba essas novidades com um equilíbrio entre otimismo e cautela. Embora estejamos finalmente "movendo a agulha" na progressão da doença, esses tratamentos ainda são de alto custo, exigem infraestrutura complexa para infusão venosa e acompanhamento com imagem de alta resolução. No contexto da saúde pública brasileira, a implementação dessas terapias enfrentará desafios logísticos imensos. Todavia, a existência dessas drogas muda o discurso médico: a Doença de Alzheimer deixa de ser um veredito inevitável e passa a ser uma condição crônica passível de intervenção biológica direta.

O futuro do tratamento exigirá um médico que seja, ao mesmo tempo, um excelente clínico e um biólogo molecular aplicado. Mas, enquanto aguardamos

a democratização dessas terapias modificadoras e o avanço das curas biológicas, o paciente que está em nossa frente hoje continua sofrendo as consequências imediatas da desintegração de suas redes neurais. Frequentemente, o maior desafio na prática diária não é a carga amiloide, mas os sintomas comportamentais que decorrem do colapso desses circuitos. Antes que possamos curar o cérebro do amanhã, devemos ser mestres no manejo das crises, da agitação e das angústias do hoje. Por isso, após olhar para as promessas do futuro, é essencial retornar à realidade do manejo clínico prático, onde a abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos torna-se a base necessária para garantir a dignidade e a segurança do paciente e o equilíbrio de sua família durante todo o curso da enfermidade.

MANEJO DE SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS

Os Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência (SCPD) representam, para a maioria das famílias e cuidadores, o aspecto mais extenuante da Doença de Alzheimer. Para o médico, o surgimento de agitação, agressividade, distúrbios do sono, delírios e apatia marca um ponto de inflexão no manejo clínico, pois esses sintomas são os principais preditores de institucionalização precoce, declínio funcional acelerado e sobrecarga mental do cuidador. Embora a perda de memória seja o marco diagnóstico, é o comportamento que dita a qualidade de vida no cotidiano. O acadêmico de medicina deve compreender que o manejo desses sintomas exige uma abordagem em camadas, onde a modificação do ambiente e a investigação de desencadeadores biológicos devem sempre preceder o uso de psicofármacos.

A primeira regra de ouro no manejo dos SCPD é a busca por causas agudas subjacentes. Um paciente com Alzheimer que apresenta uma agitação psicomotora súbita muitas vezes não está sofrendo uma progressão rápida da neurodegeneração, mas sim manifestando um quadro de *delirium* sobreposto à demência. Antes de prescrever um sedativo, o médico deve realizar um "pente-fino" clínico: existe uma infecção urinária silenciosa? O paciente está desidratado? Há impactação fecal (fecaloma) ou retenção urinária causando dor? O idoso está sob o efeito de alguma medicação nova com propriedades anticolinérgicas? Frequentemente, a correção de um desconforto físico ou de uma infecção resolve a agitação de forma muito mais segura e eficaz do que qualquer antipsicótico.

Uma vez descartadas as causas médicas agudas, o foco deve se deslocar para as intervenções não farmacológicas. O comportamento gera sentido; muitas vezes, a agitação é uma forma de comunicação não verbal de uma necessidade não atendida. O ambiente deve ser calmo, bem iluminado durante o dia para evitar a síndrome do pôr do sol (*sundowning*) e livre de ruídos excessivos ou espelhos que possam causar alucinações ou sustos. Estabelecer uma rotina rígida, com horários fixos para refeições e banho, oferece ao paciente um senso de segurança preditiva que os circuitos do hipocampo já não conseguem mais prover. A música suave, a validação empática — em vez da confrontação direta com a realidade — e a distração com atividades prazerosas são ferramentas terapêuticas de primeira linha.

Quando as medidas ambientais falham e os sintomas colocam em risco a integridade física do paciente ou do cuidador, a farmacoterapia torna-se necessária. Para a depressão e a ansiedade, que afetam cerca de 30% a 40% dos pacientes, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são os fármacos de escolha. A Sertralina e o Citalopram (em doses baixas para evitar prolongamento do intervalo QT) são bem tolerados. Deve-se evitar a Fluoxetina devido à sua longa meia-vida e potenciais interações medicamentosas comuns no idoso polifarmácia. É fundamental notar que a depressão na DA pode se manifestar de forma atípica, através de uma apatia profunda, que muitas vezes responde parcialmente ao uso dos inibidores da acetilcolinesterase ou a antidepressivos ativadores.

O manejo da insônia e dos distúrbios do ciclo sono-vigília é um desafio hercúleo. O uso de benzodiazepínicos (como Diazepam ou Alprazolam) deve

ser proscrito ou restrito a situações de extrema exceção, devido ao alto risco de quedas, sedação excessiva e exacerbação da confusão mental. A Melatonina em doses baixas pode ajudar na regulação do ciclo circadiano. Em casos de agitação noturna persistente, agentes como a Trazodona ou a Mirtazapina (especialmente se houver perda de peso e apetite) são alternativas mais seguras para promover o sono sem comprometer excessivamente a cognição no dia seguinte.

Para os sintomas psicóticos graves, como delírios persecutórios e alucinações visuais aterrorizantes, ou agitação agressiva, os antipsicóticos atípicos podem ser empregados em doses mínimas eficazes. A Risperidona e a Quetiapina são as mais estudadas, embora a última tenha um perfil de segurança superior quanto a sintomas extrapiramidais. Contudo, o médico deve ser transparente com a família: o uso de antipsicóticos em idosos com demência está associado a um alerta de caixa preta (*black box warning*) devido ao aumento do risco de eventos cerebrovasculares e mortalidade por todas as causas. Portanto, essas drogas devem ser usadas pelo menor tempo possível e com monitoramento cardiológico constante.

A agitação motora também pode se beneficiar da otimização das terapias colinérgicas e da Memantina, que, como vimos, ajudam a reduzir o "ruído" excitatório glutamatérgico. Em alguns casos, estabilizadores de humor como o Ácido Valproico em doses baixas podem ser considerados, embora a evidência seja menos robusta do que para os antipsicóticos. O equilíbrio entre o controle dos sintomas e a preservação do que resta de consciência no paciente é o terreno mais difícil da prática gerontológica.

Ao atender a Senhora Odete, 82 anos, que nas últimas semanas passou a gritar e bater na cuidadora durante o banho, o médico deve resistir à tentação de dobrar a dose da quetiapina de imediato. Ao investigar, descobre-se que a cuidadora mudou o horário do banho para a noite, período em que o ambiente está mais escuro e a paciente mais confusa. Além disso, Dona Odete parou de evacuar há quatro dias. A conduta correta envolve a resolução da constipação, o retorno do banho para o meio da manhã em um ambiente aquecido e iluminado, e o uso de técnicas de distração musical. Somente se o comportamento agressivo persistir após essas correções é que o ajuste medicamentoso deve ser ponderado.

O manejo dos SCPD é, acima de tudo, uma prova de paciência e humanidade. O médico não trata apenas o receptor de dopamina ou serotonina, mas a angústia de um ser humano que já não compreende o mundo ao seu redor. Este cuidado integral, entretanto, não se encerra no consultório médico ou na prescrição farmacológica. O bem-estar do idoso com Alzheimer depende de uma rede de suporte que envolva estímulos motores, linguísticos e ocupacionais que mantenham as conexões neurais ativas pelo maior tempo possível. Por isso, uma vez estabilizados os sintomas comportamentais agudos, o foco terapêutico deve se expandir para as intervenções multidisciplinares, buscando na reabilitação cognitiva e no suporte funcional as ferramentas para que o paciente viva, e não apenas sobreviva, à progressão de sua enfermidade.

INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS E REABILITAÇÃO COGNITIVA

O tratamento da Doença de Alzheimer é frequentemente reduzido, na visão do acadêmico de medicina, à escolha do melhor inibidor da acetilcolinesterase ou ao ajuste fino da memantina. No entanto, a prática clínica baseada em evidências demonstra que o cuidado medicamentoso é apenas uma fração de um ecossistema terapêutico muito maior. Sem as intervenções não farmacológicas e a reabilitação cognitiva, o suporte ao paciente torna-se manco, negligenciando a plasticidade sináptica latente e a manutenção da dignidade funcional. O médico deve atuar como o maestro de uma equipe multidisciplinar, compreendendo que a prescrição de estímulos ambientais e motores possui, muitas vezes, um impacto mais profundo na qualidade de vida do idoso do que as próprias drogas.

A Terapia Ocupacional (TO) ocupa um lugar central nesse cenário. A Doença de Alzheimer desintegra a capacidade do indivíduo de realizar atividades que antes eram automáticas. O terapeuta ocupacional não busca apenas "entreter" o paciente, mas reabilitar e adaptar a execução de Atividades de Vida Diária (AVDs). Através de técnicas de simplificação de tarefas — dividindo um banho ou a preparação de uma refeição em passos pequenos e compreensíveis —, o profissional de TO ajuda a manter a autonomia do idoso por mais tempo. Além disso, a adaptação do domicílio é uma "prescrição" vital: remoção de tapetes para evitar quedas, instalação de barras de apoio e o uso de sinalização visual em portas (como etiquetas escrito "banheiro" ou "cozinha")

são estratégias que reduzem a confusão mental e preservam o senso de agência do paciente.

No campo da estimulação cognitiva, o objetivo é exercitar a reserva funcional do cérebro. Diferente de tarefas genéricas, a reabilitação cognitiva deve ser personalizada. Para um paciente em fase leve, o foco pode ser o uso de agendas, calendários e técnicas de arquivamento de memória para compensar os déficits do hipocampo. Já para fases moderadas, a terapia de reminiscência — o uso de fotografias antigas, músicas da juventude e cheiros familiares — utiliza a memória remota preservada para fortalecer a identidade do idoso e reduzir episódios de apatia e depressão. Esses estímulos agem reduzindo o isolamento social, um fator que comprovadamente acelera a atrofia cortical na DA.

A fisioterapia desempenha um papel preventivo e reabilitador indispensável. A progressão da DA leva a alterações na marcha, perda de massa muscular (sarcopenia) e prejuízo no equilíbrio, o que culmina em quedas recorrentes e fraturas de fêmur, eventos que muitas vezes selam o destino funcional do idoso. A atividade física aeróbica e o treinamento de força supervisionado não melhoram apenas a mobilidade; estudos mostram que o exercício físico aumenta a liberação de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), promovendo neuroplasticidade e melhorando o fluxo sanguíneo cerebral. Para o médico, prescrever "caminhada supervisionada" é tão técnico e necessário quanto prescrever donepezila.

A fonoaudiologia, por sua vez, torna-se a linha de frente de segurança em estágios moderados a graves. A Doença de Alzheimer evolui para a disfagia

orofaríngea, onde o risco de aspiração silenciosa e pneumonias secundárias é altíssimo. O fonoaudiólogo atua na avaliação da deglutição, na adaptação de consistências alimentares e em manobras posturais que garantem uma alimentação segura. Além disso, estratégias de comunicação alternativas ajudam a lidar com a afasia, minimizando a frustração do paciente que "perdeu as palavras" e reduzindo crises de agitação psicomotora desencadeadas pela incompreensão.

O sucesso dessas intervenções depende de um conceito médico fundamental: a individualização. Para o Sr. Carlos, um entusiasta da marcenaria em fase inicial de demência, a reabilitação pode envolver a manutenção simplificada do uso de ferramentas manuais sob supervisão, o que preserva sua autoestima. Para a Dona Eunice, que sempre amou música, a musicoterapia pode ser a chave para reduzir a agitação do final da tarde. O médico deve documentar essas terapias em seu prontuário, acompanhando os ganhos funcionais com a mesma seriedade com que monitora os níveis de creatinina ou a pontuação no MEEM.

Entender o cuidado além da prescrição médica exige que o profissional vença a barreira do "niilismo terapêutico". Se a doença é progressiva e incurável, a função da equipe multidisciplinar é garantir que cada dia vivido pelo paciente seja um dia com propósito e o mínimo de sofrimento. Essa visão holística ensina que a biologia do cérebro não responde apenas a moléculas químicas, mas a conexões humanas, estímulos sensoriais e ao movimento do corpo.

Contudo, essa rede de cuidados paliativos e reabilitadores é muito mais eficaz quando aplicada a um cérebro que foi preservado ao longo da vida. A

medicina moderna está aprendendo que o destino cognitivo de um indivíduo é traçado décadas antes do surgimento da primeira placa amiloide. Embora foquemos no manejo do dano estabelecido, a verdadeira fronteira da saúde pública reside na capacidade de intervir nos fatores de risco que precedem a doença. O controle da biologia sistêmica — da pressão arterial ao metabolismo da glicose e até mesmo à saúde auditiva — desenha o limiar de resistência do órgão cerebral. Por isso, após consolidarmos as ferramentas de cuidado do idoso diagnosticado, torna-se imperativo mover o relógio clínico para trás, compreendendo como as escolhas de ontem e o controle das doenças crônicas de hoje podem, de fato, prevenir ou retardar o silêncio cognitivo do amanhã.

FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Uma das transformações mais impactantes na medicina geriátrica contemporânea foi a constatação de que a Doença de Alzheimer não é apenas um destino ditado pela genética ou pela má sorte biológica. Segundo o relatório da comissão *The Lancet* de 2020, aproximadamente 40% dos casos de demência em todo o mundo poderiam ser prevenidos ou adiados através do controle rigoroso de doze fatores de risco modificáveis ao longo da vida. Para o acadêmico de medicina, esta informação muda o foco da enfermidade: deixamos de apenas gerenciar o declínio para atuar na construção de um cérebro resiliente. A prevenção primária da DA não começa na oitava década de vida; ela é uma jornada de manutenção vascular e metabólica que se inicia na meia-idade.

No centro desse espectro preventivo está o controle da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O cérebro é um órgão altamente vascularizado e dependente de uma perfusão constante e estável. A hipertensão crônica, especialmente quando não controlada adequadamente entre os 40 e 65 anos, provoca danos estruturais silenciosos na microvasculatura cerebral, levando a microinfartos e à rarefação da substância branca. Além disso, a pressão elevada prejudica a integridade da barreira hematoencefálica e o sistema glinfático, dificultando o *clearance* de proteínas tóxicas como a beta-amiloide. Estudos clínicos robustos demonstraram que o tratamento intensivo da pressão arterial

sistólica para metas abaixo de 120 mmHg reduz significativamente o risco de desenvolvimento de Comprometimento Cognitivo Leve.

O Diabetes Mellitus Tipo 2 atua como um acelerador metabólico da neurodegeneração. A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina periférica repercutem diretamente no encéfalo, levando a um estado de inflamação sistêmica e estresse oxidativo. A insulina desempenha papéis tróficos no cérebro, auxiliando na memória e na regulação sináptica; quando a sinalização insulínica falha, os neurônios tornam-se vulneráveis e a formação de emaranhados de proteína tau é exacerbada. Por essa razão, alguns pesquisadores referem-se à Doença de Alzheimer como a "Diabetes Tipo 3". Controlar a hemoglobina glicada não é apenas uma meta para prevenir nefropatia ou retinopatia, mas uma estratégia essencial para preservar a densidade sináptica.

O sedentarismo é outro fator de peso na balança do risco cognitivo. A inatividade física contribui para a obesidade e para a síndrome metabólica, que são pró-inflamatórias. Em contrapartida, o exercício físico aeróbico regular induz a liberação de irisina e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que agem como fertilizantes neuronais, promovendo o crescimento de dendritos e a neuroplasticidade, especialmente no hipocampo. O idoso ativo fisicamente possui uma reserva funcional que permite ao cérebro tolerar por mais tempo o acúmulo de patologias proteicas antes de manifestar sintomas clínicos.

Um dos fatores modificáveis mais negligenciados, porém com maior impacto individual, é a perda auditiva na meia-idade. A privação sensorial

auditiva leva a uma diminuição dramática do estímulo ao córtex temporal, o que resulta em atrofia cortical acelerada por desuso. Além disso, o esforço cognitivo necessário para decifrar sons em um ambiente ruidoso consome recursos mentais que seriam usados para a memória e o raciocínio, acelerando a exaustão das redes neurais. O isolamento social decorrente da dificuldade de comunicação agrava ainda mais o quadro. O médico deve, portanto, realizar o rastreio auditivo e incentivar o uso de próteses auditivas precocemente; esta simples intervenção é capaz de reduzir o risco relativo de declínio cognitivo de forma impressionante.

Além destes, o controle da obesidade, o combate ao tabagismo, o tratamento da depressão e a manutenção de altos níveis de escolaridade e engajamento intelectual formam o conjunto de ferramentas da prevenção primária. Para o futuro médico, a mensagem é clara: o controle rigoroso da pressão de um paciente de 50 anos ou a correção da audição de um paciente de 60 anos são intervenções antidemência tão potentes quanto qualquer droga experimental em desenvolvimento.

O incentivo à mudança do estilo de vida e ao manejo de morbidades sistêmicas representa a esperança de achatar a curva de prevalência da Doença de Alzheimer nas próximas décadas. Ao transformarmos o perfil de saúde da população, não estamos apenas evitando diagnósticos, mas garantindo que o envelhecimento seja acompanhado de lucidez e propósito. No entanto, por mais que sejamos bem-sucedidos na prevenção, muitos idosos ainda cruzarão a fronteira da doença. Quando isso ocorre, o foco do cuidado médico deve se expandir para além do paciente biológico. A Doença de Alzheimer nunca atinge

uma pessoa isoladamente; ela engole todo o sistema familiar ao seu redor. À medida que as sinapses do paciente falham, a estrutura emocional e física de quem cuida começa a ser testada até o seu limite. Por isso, ao fecharmos o ciclo da prevenção e do tratamento do idoso, devemos imediatamente abrir o capítulo do suporte àqueles que são as mãos e a memória do paciente: os cuidadores, cuja saúde e equilíbrio são os pilares invisíveis que sustentam todo o manejo ambulatorial da demência.

O SUPORTE AO FAMILIAR E A SAÚDE DO CUIDADOR

Uma das realidades mais duras que o acadêmico de medicina deve enfrentar é que a Doença de Alzheimer não possui apenas um paciente, mas dois: o indivíduo que sofre a neurodegeneração e aquele que dedica sua vida a cuidá-lo. Na prática clínica, é comum que o médico foque toda a sua atenção na evolução dos escores do MoCA ou na titulação da Donepezila, ignorando que o sucesso de qualquer plano terapêutico depende diretamente da integridade emocional e física do cuidador. Sem um cuidador saudável, o paciente com Alzheimer perde sua rede de segurança, o que leva ao aumento de internações, erros na administração de medicamentos e um colapso precoce da estrutura domiciliar.

O suporte ao familiar começa com a educação sobre a doença. Grande parte da sobrecarga inicial advém da incompreensão: o cônjuge ou filho muitas vezes interpreta a repetição de perguntas ou a teimosia do idoso como uma afronta pessoal ou preguiça. O médico tem o dever de explicar que estes comportamentos são manifestações de danos estruturais no lobo frontal e no hipocampo. Quando o cuidador entende que o "erro" é o cérebro falhando, e não o caráter do ente querido mudando, o nível de estresse reativo diminui. No entanto, o conhecimento técnico não é um escudo completo contra a erosão causada pelo cuidado contínuo, especialmente na fase moderada da doença, onde a dependência é total e as noites de sono são interrompidas.

O rastreio sistemático da Síndrome de Burnout no cuidador é uma competência essencial para o médico. Durante a consulta, deve-se indagar proativamente: "Como o senhor(a) está dormindo?", "Qual foi a última vez que teve um momento de lazer sem o paciente?" ou "O senhor(a) sente que está no seu limite?". Sinais de alerta incluem fadiga crônica, irritabilidade explosiva com o paciente, isolamento social, perda de apetite e o uso crescente de álcool ou benzodiazepínicos para suportar a rotina. A sobrecarga do cuidador — muitas vezes mensurada pela Escala de Zarit — correlaciona-se com um aumento significativo de morbidades cardiovasculares e transtornos depressivos no familiar. O médico deve, se necessário, encaminhar o cuidador para suporte psicoterapêutico ou grupos de apoio, como os oferecidos pela Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz).

A orientação para a segurança no domicílio é outra peça do suporte que o médico deve prescrever. O ambiente doméstico precisa ser adaptado para reduzir o estresse de ambas as partes. Sugestões práticas incluem a retirada de chaves do alcance do paciente (se houver risco de perambulação), a instalação de travas de segurança em janelas e fogões, e a eliminação de tapetes e móveis baixos que facilitem quedas. O uso de pulseiras de identificação com o contato do familiar é uma medida de segurança básica. Além disso, a iluminação adequada e a remoção de espelhos, que podem causar alucinações aterrorizantes em estágios avançados, ajudam a manter um ambiente sereno, diminuindo a necessidade de sedação farmacológica.

Outro ponto crítico é a recomendação do "rodízio do cuidado". O médico deve incentivar a família a não centralizar todas as tarefas em uma única pessoa.

O cuidador principal precisa de períodos de descanso — o chamado "descanso do cuidador" (respite care) — para que possa manter sua própria saúde. Delegar tarefas simples, como a supervisão do banho ou a compra de medicamentos, a outros familiares ou a contratação de cuidadores profissionais, não deve ser visto como omissão, mas como uma estratégia de preservação da longevidade do cuidado.

É fundamental que o acadêmico compreenda que, ao cuidar da saúde do cuidador, ele está protegendo o paciente. Um familiar exausto e deprimido terá mais dificuldade em aplicar as estratégias não farmacológicas que discutimos anteriormente, recorrendo mais facilmente a contenções físicas ou medicamentosas inadequadas. O acolhimento médico deve ser empático; por vezes, a pergunta "Como você está lidando com tudo isso?" tem um valor terapêutico maior do que o ajuste de qualquer dosagem.

Dessa maneira, o suporte ao familiar fecha o ciclo do manejo clínico ambulatorial, garantindo que o cuidado seja sustentável ao longo dos anos. Porém, à medida que a doença progride e a autonomia do paciente se esvai, surgem dilemas que ultrapassam a esfera da saúde física e emocional. O médico, o paciente e o cuidador entram, então, em um território complexo de decisões sobre o futuro, a capacidade de decisão e os limites da intervenção. Quando o indivíduo já não pode mais responder por si, a lei e a ética devem intervir para garantir que seus desejos e sua dignidade sejam respeitados. Esse cenário nos conduz à necessidade de compreender os aspectos legais e as diretrizes antecipadas, preparando o profissional para lidar com o peso das decisões de interdição e curatela que a terminalidade cognitiva inevitavelmente impõe.

BIOÉTICA E ASPECTOS LEGAIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

À medida que a Doença de Alzheimer avança, o médico deixa de ser apenas um prescritor de fármacos para se tornar um mediador de conflitos éticos e um guardião da dignidade humana. A perda progressiva das funções executivas e da autocrítica coloca o paciente em uma zona de vulnerabilidade jurídica e existencial, onde a linha entre proteger a autonomia e garantir a segurança torna-se tênue. Para o acadêmico de medicina, compreender a bioética aplicada às demências é tão vital quanto conhecer a fisiopatologia, pois as decisões tomadas no consultório terão repercussões diretas na capacidade civil, no patrimônio e no destino final do indivíduo.

O conceito central a ser discutido é o das Diretivas Antecipadas de Vontade (DAV). No cenário ideal, o diálogo sobre o fim da vida e as preferências terapêuticas deve ocorrer logo após o diagnóstico, enquanto o paciente ainda se encontra no estágio leve da doença e mantém sua capacidade de discernimento. As DAV permitem que o indivíduo registre quais intervenções deseja ou não receber em estágios avançados — como o uso de sondas alimentares, ventilação mecânica ou reanimação cardiopulmonar. O médico deve atuar como o facilitador dessa conversa, registrando essas vontades em prontuário ou orientando a formalização em cartório, garantindo que a vontade do paciente prevaleça mesmo quando ele já não puder mais expressá-la. Respeitar as diretivas antecipadas é o exercício máximo da autonomia do paciente,

protegendo-o da obstinação terapêutica e do prolongamento artificial do sofrimento.

No entanto, a realidade clínica muitas vezes nos confronta com pacientes que já cruzaram a fronteira da competência decisória sem terem deixado suas vontades registradas. Surge então a necessidade de avaliar a capacidade civil. No Brasil, o Estatuto da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015) alterou significativamente a visão sobre a interdição. Hoje, entende-se que a deficiência cognitiva não retira automaticamente o direito à autonomia. A interdição, ou curatela, passou a ser vista como uma medida extraordinária, devendo ser proporcional e limitada aos atos de natureza patrimonial e negocial. O médico perito ou o assistente deve avaliar se o idoso compreende o valor das escolhas, as consequências de suas decisões e se possui memória funcional suficiente para manter uma vontade coerente.

A curatela é, muitas vezes, um passo necessário para garantir que o patrimônio do idoso seja usado em seu próprio benefício e para evitar abusos financeiros por terceiros — uma forma de violência contra o idoso infelizmente comum. O processo de curatela exige um laudo médico detalhado que descreva não apenas o diagnóstico de CID-10, mas o impacto funcional e a impossibilidade de o indivíduo exprimir sua vontade de forma plena. É fundamental orientar a família de que a curatela não anula a dignidade do paciente; ela é um instrumento de proteção legal que confere ao curador a responsabilidade de zelar pelos interesses do interditado até o fim de sua vida.

Do ponto de vista puramente ético, o desafio reside na "autonomia delegada". Quando o paciente já não decide, quem fala por ele? Na ausência de

diretivas antecipadas, a família e o médico devem buscar o que chamamos de "julgamento substituído": o que este paciente teria escolhido se pudesse nos ouvir agora? Essa reflexão evita que decisões sejam baseadas apenas nos desejos dos filhos ou na conveniência hospitalar. Decidir pela não introdução de uma sonda de gastrostomia em um paciente em fase terminal de Alzheimer, por exemplo, é uma decisão baseada no princípio da não maleficência, evitando procedimentos invasivos que comprovadamente não prolongam a vida ou melhoram a qualidade da mesma em demências avançadas.

O médico também deve estar atento às questões de sigilo profissional e à revelação do diagnóstico. Existe o direito de saber e o direito de não saber, mas, na DA, omitir o diagnóstico daquele que ainda tem capacidade de planejar seu futuro é uma violação bioética. A verdade deve ser dita de forma compassiva e gradual, permitindo que o paciente participe da organização de sua própria finitude.

Portanto, lidar com a Doença de Alzheimer exige um preparo jurídico e humanístico robusto. O médico precisa navegar entre os artigos do Código de Ética Médica e as normativas do Conselho Federal de Medicina, sempre priorizando o bem-estar do paciente sobre a técnica fria. À medida que as luzes da consciência se apagam e os instrumentos legais assumem a guarda do indivíduo, a medicina também deve mudar o seu tom. Quando não há mais capacidade civil a ser protegida e a autonomia desapareceu completamente sob o peso da neurodegeneração, o foco clínico desloca-se da proteção dos direitos para a pura proteção da dignidade no silêncio. Entramos, então, na fase final do acompanhamento médico, onde a tecnologia dá lugar ao conforto e a cura dá

lugar ao cuidado paliativo, assegurando que os últimos passos do paciente sejam dados com o máximo de humanidade e o mínimo de dor possível.

CUIDADOS PALIATIVOS E FINAL DE VIDA EM PACIENTES DEMENCIADOS

À medida que a Doença de Alzheimer atinge seus estágios terminais, a medicina deve realizar uma das suas transições mais nobres e tecnicamente exigentes: a passagem do esforço curativo e modificador para a abordagem integral dos cuidados paliativos. Para o acadêmico de medicina, é fundamental desconstruir a ideia de que "não há nada mais a ser feito". Pelo contrário, nesta fase, o fazer médico torna-se intenso, focado na prevenção do sofrimento e na manutenção da dignidade de um ser humano que perdeu a capacidade de expressar sua dor. A demência avançada deve ser reconhecida como uma condição terminal e incurável, e o planejamento do final de vida precisa refletir essa realidade biológica, priorizando o conforto sobre a intervenção tecnológica fútil.

O primeiro pilar dos cuidados paliativos na demência é o controle rigoroso de sintomas físicos. O paciente em estágio grave de Alzheimer frequentemente padece de dores osteoarticulares, úlceras por pressão, constipação severa e, crucialmente, falta de ar e sede. Devido à afasia global, o médico não pode esperar pelo relato verbal; ele deve ser treinado para identificar a "linguagem da dor" através da observação de fácies de sofrimento, agitação psicomotora, taquicardia e sudorese durante a manipulação. O uso criterioso de analgésicos, incluindo opioides em doses paliativas para o controle da dispnéia e da dor intensa, deve ser parte do arsenal terapêutico, sempre

monitorando o nível de sedação para não privar o paciente do contato mínimo com seus entes queridos.

Um dos dilemas mais frequentes no final de vida é a questão da hidratação e nutrição artificial. Nas fases terminais da DA, a disfagia torna-se severa, levando a engasgos constantes e ao risco iminente de pneumonia aspirativa. É imperativo que o médico saiba conduzir a conversa sobre a não introdução de sondas de alimentação (GTT ou nasoenteral). Evidências científicas robustas demonstram que, em pacientes com demência avançada, a nutrição artificial não prolonga a sobrevida, não reduz o risco de pneumonia e não previne úlceras por pressão. Pelo contrário, pode aumentar o desconforto, causar agitação (levando a contenções físicas) e privar o paciente do prazer sensorial da alimentação oral cuidadosa. A estratégia de "confort feeding" — oferecer pequenas quantidades de alimento pastoso por prazer e conforto, enquanto for seguro e desejado — é a abordagem que melhor respeita a biologia do paciente nesta fase.

Evitar a obstinação terapêutica, ou distanásia, é um imperativo ético. No cenário de uma infecção respiratória ou urinária em um paciente com Alzheimer terminal, o médico deve avaliar o benefício real da antibioticoterapia agressiva ou da hospitalização. Muitas vezes, o ambiente hospitalar, com suas luzes excessivas, ruídos constantes e isolamento familiar, exacerba o sofrimento. O tratamento de sintomas no domicílio ou em ambientes de *hospice*, focado no controle da febre e do desconforto, respeita a trajetória natural da doença. Decidir pela não intubação e pela não admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) não é abandono, mas sim um gesto de proteção contra a

invasividade inútil em um organismo que já não possui reserva funcional para recuperação.

O suporte espiritual e emocional à família é indissociável do cuidado paliativo. O luto na Doença de Alzheimer é peculiar; ele é chamado de "luto antecipatório", pois os familiares perdem a pessoa amada em pedaços ao longo de anos. O médico deve acolher a angústia dos filhos e cônjuges, validando a decisão pelo conforto e ajudando-os a compreender que a morte digna é o último ato de amor que podem oferecer. A comunicação clara sobre o que esperar nas últimas horas — como o padrão respiratório alterado e a diminuição da consciência — reduz o pânico e permite que a família se despeça em paz.

Ao cuidar de Dona Helena, 90 anos, acamada há dois anos em decorrência da DA, o médico nota que ela apresenta episódios frequentes de tosse após a ingestão de líquidos e perda de peso progressiva. Em vez de solicitar exames radiológicos ou sugerir uma sonda gástrica, ele se reúne com a família para revisar o plano de cuidados. Juntos, decidem priorizar o controle da dor com dipirona e morfina se necessário, manter a hidratação oral mínima apenas por conforto e garantir que Dona Helena permaneça em seu quarto, rodeada de suas músicas e do toque de seus filhos. Esse planejamento assegura que a biologia terminal da Alzheimer não se transforme em uma tortura tecnológica.

Garantir o conforto e a dignidade na terminalidade é a prova final da competência médica. Ao dominar os princípios dos cuidados paliativos, o acadêmico compreende que o sucesso na medicina não é medido apenas pela cura, mas pela capacidade de não permitir que a doença roube a humanidade do paciente em seus momentos finais. Este fechamento digno da trajetória

biológica do indivíduo é o que confere sentido a todo o conhecimento técnico acumulado até aqui. À medida que o curso da enfermidade chega ao seu desfecho irremediável, o papel do médico se eleva para uma dimensão mais profunda, fundindo a ciência da vida com a arte de cuidar até o fim. Esta visão humanizada e integral do paciente idoso é, afinal, o que transforma a prática da medicina em uma missão de transformação social e resgate do valor de cada vida humana, independentemente de sua clareza cognitiva.

CONCLUSÃO: O PAPEL TRANSFORMADOR DO MÉDICO NA ATENÇÃO AO IDOSO

Ao concluirmos esta jornada pelo universo da Doença de Alzheimer, o acadêmico de medicina deve perceber que o conhecimento técnico acumulado — da cascata amiloide aos critérios diagnósticos do DSM-5 — ganha seu real valor apenas quando transmutado em uma prática clínica profundamente humanizada. Percorremos um longo caminho: desde a compreensão da epidemiologia que redesenha o Brasil como uma das nações que mais rapidamente envelhece, passando pela neuroanatomia do hipocampo e do córtex entorrinal, até chegarmos aos complexos dilemas bioéticos e ao acolhimento dos cuidados paliativos. No entanto, a síntese definitiva deste aprendizado reside na compreensão de que o médico não trata apenas uma patologia neurodegenerativa, mas cuida de uma biografia em processo de desintegração.

O papel do médico frente ao paciente com Alzheimer é, essencialmente, o de um preservador de dignidade. Em um mundo que valoriza a produtividade e a rapidez mental, o idoso com demência é frequentemente marginalizado pelo sistema de saúde e pela sociedade. Cabe ao profissional de medicina romper com esse niilismo. Ser um médico capacitado para lidar com a Doença de Alzheimer significa ter a sensibilidade técnica para identificar um Comprometimento Cognitivo Leve através de ferramentas de triagem como o MoCA ou o Teste do Relógio, garantindo que o paciente tenha acesso precoce a inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas de NMDA, mas significa

também ter a coragem ética de evitar a obstinação terapêutica quando a biologia já não permite a recuperação.

Sintetizar o papel do médico nesta área exige reconhecer o equilíbrio necessário entre a ciência de ponta e a arte da escuta. Vimos que o futuro nos promete biomarcadores no líquido e anticorpos monoclonais antiamiloides, ferramentas que transformarão o curso da doença. Todavia, nenhuma tecnologia substituirá a eficácia de uma anamnese colateral bem conduzida ou a importância de orientar um cuidador exausto sobre como manejar os sintomas neuropsiquiátricos sem recorrer ao uso abusivo de antipsicóticos. O médico transformador é aquele que compreende que o controle da hipertensão e do diabetes na meia-idade é uma intervenção antidemência tão potente quanto qualquer fármaco experimental, atuando na prevenção primária com o mesmo rigor com que atua na reabilitação cognitiva.

A humanização do cuidado na geriatria e neurologia não é um conceito abstrato ou puramente sentimental; é uma exigência técnica. Ela se manifesta quando o médico prescreve uma adaptação domiciliar para evitar quedas, quando acolhe o Burnout do familiar e quando orienta sobre as diretivas antecipadas de vontade. Humanizar é entender que a perda da capacidade civil e funcional não retira do idoso sua condição de sujeito de direitos. Ao médico, cabe o papel de ser o "fio de Ariadne" que conduz a família pelo labirinto da perda progressiva de memória, oferecendo suporte técnico para as crises de agitação e suporte paliativo para o silêncio do fim da vida.

A Doença de Alzheimer continuará a ser um dos maiores desafios da saúde pública global. No entanto, o peso dessa estatística é suavizado quando o

acadêmico de medicina assume o compromisso de oferecer um cuidado integral, que olhe para o cérebro, mas enxergue a pessoa. O médico deve ser o mestre da multidisciplinaridade, integrando fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos em um esforço comum para manter a chama da independência acesa pelo maior tempo possível.

Que esta formação tenha servido para despertar em cada futuro médico não apenas o rigor científico necessário para o diagnóstico de precisão, mas também a humildade necessária para aprender com o silêncio do paciente demenciado. O verdadeiro médico do idoso é aquele que entende que, quando a cura não é possível, o cuidado é obrigatório. Ao fechar este livro, o acadêmico encerra o estudo teórico, mas inicia o seu papel mais transformador: o de um profissional que, diante das placas amiloides e dos emaranhados tau, escolhe enxergar o brilho residual de uma vida que merece ser protegida, respeitada e amparada até o seu último suspiro. O compromisso com o paciente com Alzheimer é, em última análise, o compromisso com a própria humanidade, reafirmando que a medicina é a ciência da vida, mas, acima de tudo, a arte do cuidado incondicional.

REFERÊNCIAS

- ALEXOPOULOS, G. S.; MEYERS, B. S.; YOUNG, R. C. et al. "Vascular depression" hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, v. 54, n. 10, p. 915-922, 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787000/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- BELLEVILLE, S.; CLÉMENT, F.; MELLAH, S. et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, v. 134, n. 6, p. 1623-1634, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21596773/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BLENNOW, K.; HAMPEL, H.; WEINER, M. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 16, n. 3, p. 161-172, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060527/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; MINTHON, L. Cerebrospinal fluid levels of tau, phospho-tau, and A-beta 42 in patients with AD and other dementias. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 65, n. 8, p. 832-840, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896307/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. Temporal and spatial relationships between Alzheimer's tangles and amyloid-beta deposits in the developing and aging human brain. *Neurobiology of Aging*, v. 18, n. 4, p. 351-365, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9330961/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BRASIL. *Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003*: Estatuto do Idoso. Brasília, 2003. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil03/leis/2003/l10.741.htm>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BRASIL. *Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015*: Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil03/ato2015-2018/2015/lei/l13146.htm>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BRASIL. *Lei nº 13.666, de 16 de maio de 2018*: Inclusão de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer na Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME). Brasília, 2018. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil03/ato2015-2018/2018/lei/L13666.htm>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria 2.528, de 19 de outubro de 2006*: Política Nacional de Saúde do Idoso. Brasília, 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt252819102006.html>. Acesso em: 03 fev. 2026.

- CORDER, E. H.; SAUNDERS, A. M.; STRITTMATTER, W. J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science*, v. 261, n. 5123, p. 921-923, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346443/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- CUIJPERS, P.; VAN STRATEN, A.; SMIT, F. Psychological treatment of late-life depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 21, n. 12, p. 1139-1149, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955421/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- DELACOURTE, A.; DAVID, J. P.; SERGEANT, N. et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, v. 52, n. 6, p. 1158-1165, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10214737/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- DEVANAND, D. P.; MICHAELS-MARSTON, K. S.; LIU, X. et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *The American Journal of Psychiatry*, v. 157, n. 9, p. 1399-1405, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10964854/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- ERICKSON, K. I.; VOSS, M. W.; PRAKASH, R. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 15, p. 5855-5863, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21490231/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- FRATIGLIONI, L.; WANG, H. X.; ERICSSON, K. et al. Influence of social network on occurrence of dementia. *The Lancet*, v. 355, n. 9212, p. 1315-1319, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10776744/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- FRISONI, G. B.; FOX, N. C.; JACK, C. R. et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 6, n. 2, p. 67-77, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20139996/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- GILL, S. S.; BRONSKILL, S. E.; NORMAND, S. L. et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 22, p. 2665-2676, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596410/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- GOATE, A.; CHARTIER-HARLIN, M. C.; MULLAN, M. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, v. 349, n. 6311, p. 704-706, 1991. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/349704a0>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- GORNO-TEMPINI, M. L.; HILLIS, A. E.; WEINTRAUB, S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, v. 76, n. 11, p. 1006-1014, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325651/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

HAASS, C.; SCHLOSSMACHER, M. G.; HUNG, A. Y. et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, v. 359, n. 6393, p. 322-325, 1992. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/359322a0>. Acesso em: 03 fev. 2026.

HAMPEL, H.; BLENNOW, K.; SHAW, L. M. et al. Total and phosphorylated tau as biomarkers for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 4, p. 387-405, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298963/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

HARDY, J. A.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, v. 256, n. 5054, p. 184-185, 1992. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.256.5054.184>. Acesso em: 03 fev. 2026.

INSTITUTO BRASILEIRO DE PROTEÇÃO AO CONSUMIDOR (IBPC). *Direitos do Idoso no Brasil*: Publicação Oficial. [s.d.]. Disponível em: <https://www.senado.gov.br/senadores/senador/cascata/docs/IdosoBR.pdf>. Acesso em: 03 fev. 2026.

JACK, C. R.; BENNETT, D. A.; BLENNOW, K. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

KAPLAN, E.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB, S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

KARIKARI, T. K.; PASCOAL, T. A.; ASHTON, N. J. et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A diagnostic performance and predictive validity study. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 5, p. 422-433, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353313/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

KNOPMAN, D. S.; DEKOSKY, S. T.; CUMMINGS, J. L. et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, v. 56, n. 9, p. 1143-1153, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342677/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

LARSON, E. B.; WANG, L.; BOWEN, J. D. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, v. 144, n. 2, p. 73-81, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418406/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

LAUNER, L. J.; ROSS, G. W.; PETROVITCH, H. et al. Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, v. 21, n. 1, p. 49-55, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794848/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

LYKETSOS, C. G.; LOPEZ, O.; JONES, B. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, v. 288, n. 12, p. 1475-1483, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12243634/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

- MENDEZ, M. F.; GHAJARANIA, M.; PERRYMAN, K. M. Posterior cortical atrophy: Clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 14, n. 1, p. 33-40, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145454/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- MILLER, B. L.; BOEVE, B. F.; CUMMINGS, J. L. et al. From classification to clinical trial: Standardized progressive cognitive decline in frontotemporal dementia. *Neurology*, v. 73, n. 2, p. 106-113, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597131/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- MOE, K. E.; VITIELLO, M. V.; LARSEN, L. H. et al. Sleep and activity patterns in Alzheimer's disease patients with dementia and depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 4, n. 1, p. 2-9, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2064302/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- MOSCONI, L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 32, n. 4, p. 486-510, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15747152/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- MOSCONI, L.; TSUI, W. H.; DE SANTI, S. et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: Automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, v. 68, n. 22, p. 1931-1938, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568021/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BÉDIRIAN, V. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 53, n. 4, p. 695-699, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E. et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, v. 18, n. 4, p. 241-246, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592137/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- OTT, A.; STOLK, R. P.; VAN HARSKAMP, F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, v. 53, n. 9, p. 1937-1942, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10599761/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- PERES, K.; CHRYSOSTOME, V.; FABRIGOULE, C. et al. Restriction in activities of daily living and incidence of dementia. *Neurology*, v. 66, n. 3, p. 344-350, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476931/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324362/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

- PETROVITCH, H.; ROSS, G. W.; STEINHORN, S. C. et al. AD lesions and olfactory dysfunction in the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*, v. 54, n. 4, p. 697-702, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8684781/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- PETROVITCH, H.; WHITE, L. R.; IZMIRILIAN, G. et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: The HAAS. *Neurobiology of Aging*, v. 21, n. 1, p. 57-62, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10794849/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- PRINCE, M.; BRYCE, R.; ALBANESE, E. et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, n. 1, p. 63-75, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305823/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- RASCOVSKY, K.; HODGES, J. R.; KNOPMAN, D. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, v. 134, n. 9, p. 2456-2477, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21810890/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- REY, A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, v. 28, p. 286-340, 1941.
- RIELLO, M.; ANDERSON, D.; BERGMAN, H. et al. Patterns of cognitive decline and preservation in aging: The predictive value of educational and occupational attainment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v. 24, n. 8, p. 1032-1045, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12650229/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- RIEMANN, D.; KRONE, L. B.; WULFF, K. et al. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 45, n. 1, p. 74-89, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284207/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- ROMAN, G. C. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 51, n. 5, p. 296-304, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588576/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- SALLOWAY, S.; CHALKIAS, S.; BARKHOF, F. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in lecanemab: AD study cohort. *Neurology*, v. 98, n. 17, p. e1753-e1767, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379559/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- SCARMEAS, N.; STERN, Y.; TANG, M. X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, v. 59, n. 6, p. 912-921, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622828/>. Acesso em: 03 fev. 2026.
- SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 3, p. 280-292, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514248/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

SQUIRE, L. R. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, v. 99, n. 2, p. 195-231, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1594723/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

STERN, Y. What influences cognitive reserve? Life-long intellectual activity and psychosocial engagement. *Current Alzheimer Research*, v. 9, n. 5, p. 646-649, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471867/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

TAPIOLA, T.; ALAFUZOFF, I.; HERUKKA, S. K. et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 and tau proteins in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology Supplement*, v. 72, n. 8, p. A345, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282422/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

WAEGEMANS, T.; MÖSSLER, H.; ARAINE, F. et al. Clinical efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, v. 19, n. 4, p. 275-287, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12027138/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

WINBLAD, B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Reviews*, v. 11, n. 2, p. 169-182, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16007238/>. Acesso em: 03 fev. 2026.

YAFFE, K.; BLACKWELL, T.; GORE, R. et al. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women. *Archives of General Psychiatry*, v. 56, n. 5, p. 425-430, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232296/>. Acesso em: 03 fev. 2026.