

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer Ministério da Saúde - Novembro de 2017

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Estudos de prevalência estimam um total de aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença

Para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), foi realizada uma nova revisão de literatura buscando em três bases de dados meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013, ano da sua última versão, sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico da demência devido a DA.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico sindrômico de demência de qualquer etiologia de acordo com os critérios do National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association (NIA/AA) (Quadro 1), endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN)

Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:

- (a) interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais;
- (b) representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho;

(c) não são explicáveis por delirium (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior.

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história do paciente e de avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir um diagnóstico confiável.

Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais devem afetar no mínimo dois dos seguintes campos:

- memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem repetição das mesmas perguntas ou assuntos e esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;

- funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas como compreensão pobre de situações de risco e redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;

- habilidades visuo-espaciais, com sintomas que incluem incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou de encontrar objetos no campo visual, ou dificuldade para manusear utensílios ou para vestir-se, inexplicáveis por deficiência visual ou motora;

- linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem dificuldade para encontrar ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, inexplicáveis por déficit sensorial ou motor;

- personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incaracterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição e comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido a doença de Alzheimer segundo o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)* [*Criteria for Alzheimer Disease – NIA-AA*], endossados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) (10,11).

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER PROVÁVEL
→ Critérios de demência foram preenchidos , mais as seguintes características:
A. início insidioso (meses a anos);
B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante;
C. o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:
- apresentação amnésica: mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas;
- apresentação não amnésica: prejuízos na linguagem, habilidades visuo-espaciais ou função executiva.
D. Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência de:
- DCV* concomitante substancial, definida por (a) história de AVC** temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva ou (b) presença de múltiplos e extensos infartos, (c) extensa hiperintensidade de substância branca;
- Características proeminentes de outras demências primárias: DFT*** variante comportamental,

Demência por corpos de Lewy, DFT*** variantes de linguagem;

- Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.

* DCV (doença cardiovascular); **AVC (acidente vascular cerebral); ***DFT (demência frontotemporal)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada.

A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação.

Hipotireoidismo deve ser pesquisado nos pacientes idosos.

Um exame de imagem cerebral – tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para a demência, como infarto cerebral, neoplasia e coleções de líquido extra cerebral.

O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui:

- história completa (com paciente e familiar ou cuidador),

APÊNDICE 2

ESCALA CDR (CLINICAL DEMENTIA RATING)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Escore final categórico: ____

	Saudável CDR 0	Demência questionável CDR 0,5	Demência leve CDR 1	Demência moderada CDR 2	Demência grave CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente.	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; "esquecimento benigno".	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o déficit interfere com atividades do dia-a-dia.	Perda de memória grave; apenas material <i>muito</i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos.	Perda de memória grave; permanecem apenas fragmentos.
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado.	Plenamente orientado.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado no espaço durante o exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais.	Geralmente desorientado.	Orientação pessoal apenas.
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado.	Leve comprometimento da solução de problemas, semelhanças e diferenças.	Dificuldade moderada da solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido.	Solução de problemas, semelhanças e diferenças gravemente comprometidas. Juízo social geralmente comprometido.	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico.
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Atuação independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais.	Leve dificuldade nessas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa.	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa.
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos.	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados.	Comprometimento levemente evidente em casa; abandono das tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados.	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos.	Sem qualquer atividade significativa em casa.
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz.	Plenamente capaz.	Necessita assistência ocasional.	Requer assistência no vestir e na higiene.	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente.

- avaliação clínica – incluindo a escala de avaliação clínica da demência (CDR, Apêndice 2) , rastreio cognitivo – testes cognitivos como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM, Apêndice 1)

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome do paciente: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Escolaridade (nº de anos completos de estudo): _____

Ex: levou 10 anos para concluir a 4ª série, considera-se escolaridade de 4 anos.

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)		
ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	5	
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ¹) (nº ou andar ²).	5	
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL . (Pedir para prestar atenção, pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até 5 vezes, para que evoque corretamente e anotar número de vezes: _____)	3	
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) Alternativo ³ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	5	
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	3	
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso (sem estar no pulso).	2	
* Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.	1	
* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão”. (Falar essa frase de forma inteira e apenas uma vez).	3	
* Ler (“só com os olhos”) e executar: FECHE OS OLHOS	1	
* Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)	1	
* Copiar o desenho:	1	
		
TOTAL:	30	
¹ Rua é usado para visitas domiciliares. Local para consultas no hospital ou outra instituição. ² Nº é usado para visitas domiciliares. Andar para consultas no hospital ou outra instituição. ³ Alternativo é usado quando o entrevistado erra JÁ na primeira tentativa, OU acerta na primeira e erra na segunda. SEMPRE que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação!		

Obs.: na forma alternativa a pontuação máxima também é de 5 pontos.

A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação.

Assinatura e carimbo do médico: _____

- exames laboratoriais – hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e alaninoaminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), vitamina B12, ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos), e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Não há evidências suficientes que sustentem a indicação na prática clínica de uso dos seguintes exames:

- medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC
- tomografia computadorizada por emissão simples de fótons (single photon emission computed tomography)
- testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob
- genotipagem da ApoE para DA,
- eletroencefalograma
- punção lombar, tomografia por emissão de pósitrons (pósitron emission tomography),
- marcadores genéticos para DA não listados acima,
- marcadores biológicos no líquido ou outros para DA e mutações da proteína
- Tau e mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal.
- punção lombar deve ser procedida apenas nos casos de suspeita de câncer metastático, de infecção do sistema nervoso central (SNC) e em pacientes com sorologia sérica reativa para sífilis, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão e suspeita de vasculite do SNC.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência, porém na prática clínica não se recomenda biópsia para tal diagnóstico.

TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.

Tratamento medicamentoso

O objetivo é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Os inibidores da acetilcolinesterase como a donepezila, galantamina e rivastigmina são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro.

A conclusão geral das meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA é a de que os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada.

Não há diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica. Uma das limitações do uso desses medicamentos é sua tolerância. Para esse fim, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo para aplicação transdérmica (patch). Em uma análise dos autores Lee e Seigny, foi observado que pacientes de baixo peso eram particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrointestinais quando utilizavam a apresentação de cápsulas orais, mas não quando utilizavam o adesivo transdérmico.

A revisão sistemática da Cochrane evidenciou eficácia similar entre as formas de apresentação da rivastigmina, mas menos efeitos adversos com os adesivos transdérmicos.

A análise principal da eficácia e da segurança do medicamento considerou doses entre 6 mg/dia a 12 mg/dia de rivastigmina oral e 9,5 mg/dia de rivastigmina transdérmica comparadas com placebo.

A atualização da literatura realizada por ocasião da elaboração deste protocolo também apontou para evidência de eficácia de memantina em monoterapia ou em combinação com inibidores da colinesterase. Além da degeneração do sistema colinérgico, a DA está também associada ao aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo.

Intervenções não farmacológicas:

Exercício físico de qualquer modalidade demonstrou efeito benéfico sobre a cognição de pacientes com demência devido a DA, embora o número de estudos incluídos na meta-análise, avaliada para elaboração do protocolo, tenha sido pequeno e a heterogeneidade tenha sido muito grande, impedindo recomendações sobre qual tipo de exercício deveria ser feito.

Intervenções diádicas (terapêuticas que envolviam o indivíduo com demência e seu cuidador em atividades amplamente definidas como psicossociais, estimulando atividades significativas de vida diária e fazendo adaptações ambientais) foram efetivas em minimizar o declínio funcional, em uma revisão sistemática que avaliou o efeito de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas nas atividades de vida diária de indivíduos com demência. Neste caso os estudos incluídos também demonstraram grande heterogeneidade quanto aos tipos de intervenções e pobre detalhamento das técnicas utilizadas, tanto nas suas características como na frequência, intensidade e duração.

Desta forma conclui-se que a evidência em relação aos benefícios de treino e reabilitação cognitiva para pacientes com demência segue limitada.

Sendo assim, esses aspectos necessitam ser aprimorados para que intervenções não farmacológicas padronizadas, bem definidas e operacionalizadas, e assim reproduzíveis, sejam incorporadas às tecnologias em saúde usadas no tratamento das demências.

A efetividade de estatinas, compostos atenuantes de proteínas metálicas, latrepirdina, ômega 3, vitamina E, ginseng, agonistas PPAR- γ (rosiglitazona, pioglitazona, telmisartana), antagonistas histaminérgicos para o tratamento dos sintomas cognitivos, comportamentais ou na funcionalidade de indivíduos com DA não foi demonstrada nas meta-análises selecionadas desta revisão da literatura, assim como nenhum medicamento demonstrou maior evidência de eficácia nos problemas de sono em indivíduos com demência ou no tratamento de epilepsia em pacientes com DA.

FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina:
 - cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg;
 - solução oral de 2 mg/mL.
 - adesivos transdérmicos de 5 cm² contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 h e de 10 cm² contendo 18 mg de rivastigmina, percentual de liberação de 9,5 mg/24 h.
- Memantina: comprimidos revestidos de 10mg.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Donepezila:** iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4- 6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.
- **Galantamina:** iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de liberação prolongada, devem ser administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em caso de insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.
- **Rivastigmina:** iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9

mg/dia e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. É desnecessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela em caso de insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

No uso de adesivos transdérmicos, inicia-se com a apresentação de 5 cm² e, se houver boa tolerância em pelo menos 4 semanas de uso, a dose deve ser aumentada para 10 cm², que é a dose efetiva. Aplica-se um adesivo a cada 24 horas em um dos lados da parte superior do braço, do peito ou da parte superior ou inferior das costas. Pacientes tratados com rivastigmina oral podem ser transferidos para o tratamento com adesivos transdérmicos da seguinte forma: pacientes que estão recebendo uma dose menor de 6 mg/dia de rivastigmina oral podem ser transferidos para a apresentação de 5 cm²; já os que estão recebendo uma dose de 6-12mg/dia de rivastigmina via oral podem ser diretamente transferidos para a apresentação de 10 cm². Recomenda-se que a aplicação do primeiro adesivo seja feita um dia após a última dose oral.

- Memantina: iniciar com 5 mg/dia por via oral (1/2 comprimido), aumentar 5 mg/semana nas 3 semanas subsequentes até chegar à dose de 20 mg/dia (1 comprimido de 10mg duas vezes por dia) na quarta semana e manter esta dose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>