



Distribuição exclusiva à classe médica. Impresso em agosto de 2016.

NEUROLOGIA COGNITIVA | DO CONHECIMENTO BÁSICO E DO ENVELHECIMENTO | À ABORDAGEM CLÍNICA

NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO

DO CONHECIMENTO BÁSICO À ABORDAGEM CLÍNICA

OMNIFARMA
FARMACIA E SAÚDE



NORBERTO ANÍZIO FERREIRA FROTA
JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA-NETO
MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR
RICARDO NITRINI
E COLABORADORES

1ª EDIÇÃO



NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO

DO CONHECIMENTO BÁSICO À ABORDAGEM CLÍNICA

**NORBERTO ANÍZIO FERREIRA FROTA
JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA-NETO
MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR
RICARDO NITRINI
E COLABORADORES**

**SÃO PAULO • 2016
1ª EDIÇÃO**

EDITORA OMNIFARMA LTDA

Rua Capitão Otávio Machado, 410 - São Paulo, SP - CEP 04718-000
PABX: 55.11.5180-6169 - E-mail: atendimento@editoraomnifarma.com.br

Diretor Executivo: Marcelo Valente
Diretor: José Eduardo Valente
Administrativo: Marcello Colosimo e Francine Albuquerque
Contato: Magali de Souza e Heloise Gavioli
Coordenador de Produção: Edson Honorio
Diagramação: Fernando F. dos Santos
Revisão: Renata Del Nero

© 2016 Editora OMNIFARMA Ltda. - Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/98. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, sem autorização prévia, por escrito da Editora OMNIFARMA Ltda., sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros. O conteúdo deste material é de inteira responsabilidade dos autores. Código da Publicação: 4500.2016.

Distribuição exclusiva à classe médica.

NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO DO CONHECIMENTO BÁSICO A ABORDAGEM CLÍNICA

Copyright® 2016, Produzido por Editora e Eventos Omnifarma Ltda. Todos os direitos reservados para Editora e Eventos Omnifarma Ltda. Proibida a reprodução total ou parcial dessa obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento do editor. Todos os direitos dessa edição estão reservados à Editora Omnifarma & Eventos Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)	
Neurologia cognitiva e do envelhecimento do conhecimento básico a abordagem clínica / [coordenadores] Norberto Anízio Ferreira Frota...[et al.]. -- São Paulo : Editora e Eventos Omnifarma, 2016.	
Outros coordenadores: José Ibiapina Siqueira Neto, Marcio Luiz Figueredo Balthazar, Ricardo Nitritini Vários colaboradores. ISBN 978-85-62477-55-3	
1. Envelhecimento 2. Neurociência cognitiva 3. Neuropsicologia 4. Neuropsicologia cognitiva 5. Neuropsiquiatria I. Frota, Norberto Anízio Ferreira. II. Siqueira Neto, José Ibiapina. III. Balthazar, Marcio Luiz Figueredo. IV. Nitritini, Ricardo.	
16-06795	CDD-616.8

Índices para catálogo sistemático:

1. Neurologia cognitiva : Medicina 616.8



Coordenadores

Norberto Anízio Ferreira Frota. Membro Titular e Coordenador do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza. Supervisor da Residência Médica em Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza.

José Ibiapina Siqueira-Neto. Membro Titular e Vice-coordenador do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Neurologia pela Faculdade Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Pós-doutor em Neurologia da Cognição na Faculdade Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Preceptor da Residência Médica do Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará. Coordenador do Setor de Neurologia da Cognição do Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará. Professor Titular de Neurologia da Universidade Federal do Ceará.

Marcio Luiz Figueredo Balthazar. Membro Titular e Secretário do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Pós-doutorado em Neurologia Cognitiva e Neuroimagem pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Ricardo Nitrini. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Colaboradores

Adalberto Studart Neto. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará e Residência em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Neurologista do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Alan Luiz Eckeli. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Doutor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Coordenador do Setor de Medicina do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Ana Flávia M.K. Carletti Cassani. Psicóloga Formada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Especialista em Neuropsicologia pelo Centro de Estudos Psicocirúrgicos e Divisão de Psicologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e em Terapia Comportamental e Cognitiva: Teoria e Aplicação pela Universidade de São Paulo – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo. Mestranda em Ciências Médicas com Área de Concentração em Neurologia na Universidade de Campinas.

Augusto Celso S. Amato Filho. Membro Titular da Sociedade Paulista de Radiologia. Médico Neurorradiologista Assistente do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, do Hospital Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e do Hospital Vera Cruz de Campinas.

Benito Pereira Damasceno. Membro Emérito da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Titular, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Campinas.

Christiano da Cunha Tanuri. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador do Ambulatorio de Distúrbios Cognitivos da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Neurologista do Núcleo de Excelência em Memória do Hospital Israelita Albert Einstein.

Elias Engelhardt. Membro Emérito da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Titular (aposentado), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (INDC-CDA/IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Elisa de Paula França Resende. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista Assistente no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Fabio Porto. Neurologia Cognitiva e do Comportamento. Pós-graduando do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. *Fellow do Center for Brain Mind Medicine at Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.*

Fabricio Ferreira de Oliveira. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Afiliado do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Médico e Administrador com Residência Médica em Clínica médica (Universidade Federal do Rio de Janeiro) e Neurologia (Universidade Estadual de Campinas). Mestre em Ciências Médicas (Neurologia) pela Universidade Estadual de Campinas. Doutor em Neurologia/Neurociências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Pós-doutor pela FAPESP. Consultor em Saúde do Gerson Lehman Group.

Felipe Kenji Sudo. Mestre em Psiquiatria e Saúde Mental. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio de Janeiro. Cientista do Nosso Estado - Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro.

Fernanda Martins Maia Carvalho. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. Professora Adjunta da Pós-graduação em Ciências Médicas e do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza. Coordenadora do Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza.

Francisco de Assis Carvalho do Vale. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto, curso de Medicina na Universidade Federal de São Carlos. Coordenador do Ambulatório de Neurologia da Universidade Federal de São Carlos. Mestre e Doutor em Neurologia/Neurociências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Gilberto Sousa Alves. Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Pesquisador de Pós Doutorado - *Institut für Allgemein Medizin*, Universidade Goethe, Alemanha. Professor Adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal do Ceará.

Ivan Hideyo Okamoto. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Mestre em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo Neurologista do Núcleo de Excelencia em Memória do Hospital Israelita Albert Einstein.

Jerson Laks. Professor Associado, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro; Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional, Biotrans, Universidade Unigranrio.

Jerusa Smid. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Grupo Médico-assistencial de Memória do Hospital Israelita Albert Einstein. Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo.

Jose Luiz de Sá Cavalcanti. Membro Emérito da Academia Brasileira de Neurologia. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina Souza Marques da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. Diretor do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (aposentado).

José Wagner Leonel Tavares Júnior. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista pelo Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará. Mestrando em Neurologia Cognitiva pela Universidade Federal do Ceará.

Júlio César Vasconcelos da Silva. Mestre em Ciências do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Subárea Neurologia). Doutorando do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Karolina Gouveia Cesar. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora de Neurologia da Universidade de Taubaté. Membro do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Karoline Carvalho Carmona. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Residência em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *Fellow* em Neurologia Cognitiva e Movimentos Anormais no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Mestranda no Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Leonardo Caixeta. Ph.D. Mestrado e Doutorado em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Associado de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do Serviço de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Leonardo Cruz de Souza. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista. Doutor em Neurociências - *Université Paris 6* (França). Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Leonel Tadao Takada. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Médico Neurologista do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Ciências pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Manoel Alves Sobreira Neto. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista com Atuação em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica. Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará e da Universidade de Fortaleza.

Márcia Lorena Fagundes Chaves. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Supervisora da Residência Médica em Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Márcia Radanovic. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista, Mestre e Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-doutoranda do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Docente do Programa de Pós-graduação do Programa de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Mariana Teófilo Leitão. Neuropsicóloga do Hospital Israelita Albert Einstein. Especialista em Neuropsicologia, Reabilitação e Terapia Cognitiva.

Mateus Mistieri Simabukuro. Médico Neurologista Assistente do Grupo de Encefalopatias Imunomediadas e do Pronto Socorro de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Nara Maria Borges Alves. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Médica Neurologista, Especialista em Saúde Pública, Urgência e Emergência. Pós-graduanda em Neurogenética na Universidade Estadual de Campinas.

Paula Christina de Azevedo. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro Titular da *American Academy of Neurology* e da *Movement Disorder Society*. Mestra em Neurociências pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Coordenadora do Ambulatório de Neuroinfecologia da Universidade Estadual de Campinas. Neurologista Assistente da Unidade de Emergência Referenciada do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Neurologista Colaboradora dos Ambulatórios de Neurogenética e de Distúrbios do Movimento da Universidade Estadual de Campinas.

Paulo Caramelli. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Associado da Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo. Chefe do Setor de Neurologia do Comportamento - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Núcleo de Envelhecimento Cerebral.

Paulo Ribeiro Nóbrega. Médico Responsável pela Enfermaria do Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará. Coordenador do Ambulatório de Neurologia Geral do Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará. Médico da Emergência Neurológica do Hospital Geral de Fortaleza, Médico do Ambulatório de Neurogenética do Hospital Geral de Fortaleza.

Renata Areza-Fegyveres. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista Pesquisadora do Ambulatório de Reabilitação Cognitiva Pós-traumatismo Craniano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Renato Anghinah. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista Chefe do Ambulatório de Reabilitação Cognitiva Pós-traumatismo Craniano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rodrigo Rizek Schultz. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador do Ambulatório de Demência Grave do Setor de Neurologia do Comportamento da Universidade Federal de São Paulo. Neurologista do Instituto da Memória - Núcleo de Envelhecimento Cerebral – Universidade Federal de São Paulo. Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Sonia Maria Dozzi Brucki. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professora Livre-docente, Faculdade de Medicina de São Paulo. Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Centro de Referências em Distúrbio Cognitivos, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Hospital Santa Marcelina.

Valéria Santoro Bahia. Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Neurologista Pesquisadora do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Docente da Universidade Cidade de São Paulo.

Vitor Tumas. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Setor de Distúrbios do Movimento e Neurologia Comportamental. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Caros leitores,

Nós do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) tivemos o prazer de escrever o livro **“Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica”**.

Nos primeiros capítulos, discutimos as bases fundamentais para boa abordagem de queixas cognitivas na prática diária, com informações importantes sobre neuroanatomia da cognição assim como dicas de anamnese, avaliação cognitiva, prevalência de alterações cognitivas e abordagem clínica inicial.

Os capítulos seguintes são dedicados às etiologias mais comuns de alterações cognitivas na prática diária, com dicas e informações importantes a todos os médicos que atendem pacientes com queixas cognitivas. Todos os capítulos foram escritos por membros do Departamento Científico da ABN com expertise no assunto.

Agradecemos a contribuição de todos os colaboradores responsáveis pelos capítulos, assim como o suporte da ABN e das demais instituições que possibilitaram essa publicação. Esperamos que este seja o primeiro de muitos livros do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN.

Capítulo 1

Neuroanatomia da cognição 1

Ana Flávia M.K. Carletti Cassani e Marcio Luiz Figueredo Balthazar

Introdução	1
Princípios de organização anatômica	2
Neuroanatomia das funções cognitivas	4
■ Lobos frontais.....	4
■ Lobos temporais	7
■ Lobos parietais.....	9
■ Sistema límbico	11
■ Conexões frontais-subcorticais	12
■ Cerebelo	12
Referências bibliográficas	13

Capítulo 2

Anamnese dos sintomas cognitivos 14

Karoline Carvalho Carmona e Paulo Caramelli

Introdução	14
História da doença	16
■ Caracterização do início e curso do problema	16
■ Declínio e distorções da memória	16
■ Funcionalidade.....	17
■ Anomia e outros distúrbios de linguagem	18
■ Desorientação espacial.....	18
■ Disfunção executiva	19
■ Mudanças no comportamento.....	19
■ Humor	20
■ Perda de discernimento (<i>insight</i>)	21
■ Sono e comportamentos noturnos.....	21

Histórico médico pregresso e comorbidades	22
Medicações atuais e medicações progressas relevantes	22
Hábitos de vida	23
Revisão dos sistemas	24
História social, incluindo escolaridade, profissão e qualquer possível problema de aprendizado	24
História familiar, incluindo história de problemas de memória, mesmo se considerados normais para a idade	25
Conclusões	26
Referências bibliográficas	26

Capítulo 3

Avaliação cognitiva à beira do leito.....	27
Adalberto Studart Neto e Ricardo Nitrini	
Introdução.....	27
Avaliação de rastreio cognitivo.....	29
Atenção.....	32
Funções executivas.....	33
■ Memória operacional	34
■ Controle inibitório.....	35
■ Atos motores alternados e flexibilidade mental	35
■ Planejamento.....	36
■ Fluências verbais	36
■ Julgamento e resolução de problemas.....	37
■ Abstração	37
■ Sinais de “frontalização” e transtornos na cognição social.....	38
Memória.....	39
Linguagem	43
■ Fala espontânea.....	43
■ Nomeação	44
■ Compreensão	45
■ Repetição	45
■ Leitura e escrita.....	46
Praxias.....	46
Funções visuoespaciais.....	47
Funções visuoperceptivas	49
Considerações finais.....	51
Referências bibliográficas	52

Capítulo 4

Avaliação neuropsicológica	56
Benito Pereira Damasceno	
Introdução	56
Questões teórico-metodológicas.....	57
Testagem neuropsicológica	58
Referências bibliográficas	62

Capítulo 5

Prevalência de demência e comprometimento cognitivo	63
Karolina Gouveia Cesar	
Introdução	63
Demência	64
■ Prevalência de demência no mundo	64
■ Prevalência de demência no Brasil	66
Comprometimento cognitivo.....	68
■ Prevalência de comprometimento cognitivo no mundo	68
■ Prevalência de comprometimento cognitivo no Brasil	70
Considerações finais.....	70
Referências bibliográficas	71

Capítulo 6

Genética e alterações cognitivas: quando pensar e como investigar.....	74
Leonel Tadao Takada	
Introdução	74
Doença de Alzheimer	76
Demência frontotemporal	78
Demência com corpúsculos de Lewy	82
Doenças priônicas.....	82
Como investigar mutações genéticas em pacientes com demência?	83
■ Devem-se pesquisar mutações em familiares de primeiro grau de pacientes com demência monogênica, mas que não têm sintomas?	86
Referências bibliográficas	87

Capítulo 7

Causas reversíveis de demência: quando e como pesquisar? 89

Márcia Lorena Fagundes Chaves

Introdução	89
Classificação das causas de demência potencialmente reversível.....	91
Diagnóstico	94
■ Como investigar?	94
Considerações finais.....	95
Referências bibliográficas	95

Capítulo 8

Biomarcadores em demência: devem ser utilizados rotineiramente? 97

Elisa de Paula França Resende e Leonardo Cruz de Souza

Introdução.....	97
Biomarcadores da doença de alzheimer	97
■ Biomarcadores no líquido	97
■ Biomarcadores no líquido para diagnóstico precoce de doença de Alzheimer e na fase prodrômica (pré-demência).....	99
■ Biomarcadores no líquido para o diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e outras demências.....	100
■ Biomarcador de neuroimagem molecular.....	101
Recomendações	102
Referências bibliográficas	103

Capítulo 9

Neuroimagem nas demências: como ela pode nos ajudar?105

Augusto Celso S. Amato Filho e Marcio Luiz Figueredo Balthazar

Introdução.....	105
Método clínico-anatomofuncional	106
Protocolos de neuroimagem estrutural	106
Escalas úteis para neuroimagem em demências	108
■ Escala de atrofia global ou escala de Pasquier	108
■ Escala de atrofia medial temporal de Scheltens	109
■ Escala de atrofia parietal de Koedam	110

■ Escalas para avaliação de doença vascular de substância branca.....	110
Aspectos da neuroimagem nas causas mais comuns de demências.....	113
■ Doença de Alzheimer.....	113
■ Comprometimento cognitivo vascular.....	117
■ Degeneração lobar frontotemporal.....	123
■ Degeneração corticobasal.....	126
■ Demência com corpos de Lewy	127
■ Paralisia supranuclear progressiva	127
■ Hidrocefalia de pressão normal.....	128
■ Doença de Creutzfeldt-Jakob.....	130
Referências bibliográficas	131

Capítulo 10

Comprometimento cognitivo leve..... 133

Ivan Hideyo Okamoto e Christiano Cunha Tanuri

Introdução	133
Critérios clínicos para diagnóstico de CCL	134
CCL devido à doença de Alzheimer.....	134
Critérios de pesquisa incorporando biomarcadores.....	135
Diagnóstico de CCL – Associação de critérios clínicos e biomarcadores	137
■ Critérios clínicos básicos	137
■ CCL devido à doença de Alzheimer – probabilidade intermediária	137
■ CCL devido à doença de Alzheimer – probabilidade alta	138
■ CCL não devido à doença de Alzheimer.....	138
Referências bibliográficas	138

Capítulo 11

Fisiopatologia da doença de Alzheimer..... 139

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

Introdução	139
Cascata amiloide.....	139
Necessária mas não suficiente?	142
Cascata mitocondrial.....	143
Fator vascular	145
Conclusões	148
Referências bibliográficas	148

Capítulo 12

Doença de Alzheimer: quadro clínico e investigação complementar150

Francisco de Assis Carvalho do Vale

Introdução.....	150
Quadro clínico	151
Crítérios clínicos.....	157
Crítérios NINCDS-ADRDA	157
Crítérios NIA-AA.....	158
Demência da doença de Alzheimer	159
Codificação internacional	162
■ Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (cid-10)	162
■ Quinta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5)	162
Curso clínico e evolução da doença de Alzheimer	162
Investigação complementar	164
Referências bibliográficas	167

Capítulo 13

Doença de Alzheimer: tratamento, onde estamos e para onde estamos caminhando?169

Sonia Maria Dozzi Brucki

Introdução.....	169
Tratamento atual da doença de Alzheimer	173
Uso de doses mais altas de inibidores das colinesterases e memantina	176
Novos tratamentos em desenvolvimento	177
Referências bibliográficas	179

Capítulo 14

Comprometimento cognitivo vascular181

José Wagner Leonel Tavares Júnior, Gilberto Sousa Alves,

Mariana Teófilo Leitão e José Ibiapina Siqueira-Neto,

Introdução	181
------------------	-----

Fisiopatologia e subtipos de demência vascular	182
Crítérios diagnósticos para comprometimento cognitivo vascular	184
Diagnóstico com neuroimagem no comprometimento cognitivo vascular	187
■ Tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	187
■ Neuroimagem nas lesões subcorticais.....	188
■ Uso de novos métodos	188
■ Neuroimagem vascular	190
■ Tensor de difusão.....	190
Avaliação neuropsicológica em comprometimento cognitivo vascular.....	191
■ Instrumentos de avaliação	191
Considerações finais.....	193
Referências bibliográficas	194

Capítulo 15

Comprometimento cognitivo vascular: como prevenir e tratar196

Elias Engelhardt, Felipe Kenji Sudo, Gilberto Sousa Alves,

Júlio César Vasconcelos da Silva e Jerson Laks

Introdução	196
Aspectos fisiopatológicos	198
Fatores de risco.....	198
Vascularização cerebral	200
■ Artérias cerebrais.....	200
■ Fluxo sanguíneo cerebral	201
■ Patologia dos vasos cerebrais	201
■ Lesão do tecido nervoso	201
■ Principais tipos de lesão.....	202
■ Estruturas de integração cognitivo-comportamental.....	202
■ Sistemas de neurotransmissores.....	203
Diagnóstico	203
Manifestações clínicas.....	204
Prevenção e tratamento	205
Prevenção primária.....	207
Prevenção secundária	209
Estratégia terciária de tratamento	210
Conclusão	213
Referências bibliográficas	214

Capítulo 16

Demência com corpos de Lewy	217
Vitor Tumas	
Introdução.....	217
Epidemiologia da demência com corpos de Lewy	217
Neuropatologia e neuroquímica da demência com corpos de Lewy	218
Quadro clínico da demência com corpos de Lewy	220
■ Manifestações características	220
■ Outras manifestações	222
Diagnóstico clínico da demência	
com corpos de lewy	222
Exames complementares no diagnóstico diferencial da	
demência com corpos de Lewy	224
Fisiopatologia da disfunção cognitiva na demência com corpos de Lewy	225
Características neuropsicológicas da demência com corpos de Lewy	226
Tratamento da demência com corpos de Lewy e da	
demência na doença de Parkinson	228
Referências bibliográficas	230

Capítulo 17

Demência na doença de Parkinson.....	233
Fernanda Martins Maia e Norberto Anizio Ferreira Frota	
Introdução.....	233
Quais pacientes apresentam maior risco?	234
Fisiopatologia	234
Avaliação cognitiva.....	234
■ Comprometimento cognitivo leve	235
■ Critérios diagnósticos para demência na doença de Parkinson	236
Avaliação complementar.....	236
Diagnóstico diferencial	238
Tratamento.....	238
Referências bibliográficas	241

Capítulo 18

Demência frontotemporal variante comportamental.....	243
Valéria Santoro Bahia	

Introdução	243
Quadro clínico	245
Demência frontotemporal de variante comportamental com doença do neurônio motor	247
Histopatologia e genética	247
Diagnóstico	249
Avaliação neuropsicológica	249
Neuroimagem	250
Diagnóstico diferencial	251
Tratamento	251
Referências bibliográficas	252

Capítulo 19

Alterações comportamentais: qual o melhor manejo? 254

Rodrigo Rizek Schultz

Introdução	254
Característica geral das demências	255
Alterações do comportamento	257
Abordagem terapêutica	257
Abordagem não farmacológica	258
Abordagem farmacológica	259
Antipsicóticos	262
Antidepressivos	263
Benzodiazepínicos	265
Anticonvulsivantes	265
Conclusões	265
Referências bibliográficas	266

Capítulo 20

Afasia progressiva primária..... 268

Leonardo Caixeta

Breve histórico	268
Classificação	269
Genética	269
Patologia	270
Diagnóstico	271
Alterações cognitivas	273

Alterações de comportamento.....	274
Neuroimagem.....	274
Diagnósticos diferenciais.....	275
Evolução.....	277
Tratamento.....	277
Referências bibliográficas.....	278

Capítulo 21

Atrofia cortical posterior	279
Márcia Radanovic	
Introdução.....	279
Epidemiologia e aspectos genéticos.....	280
Quadro clínico	281
Exames complementares.....	283
■ Neuroimagem estrutural	283
■ Neuroimagem funcional	285
■ Biomarcadores líquóricos.....	286
Neuropatologia	286
Tratamento.....	287
Conclusão.....	288
Referências bibliográficas	288

Capítulo 22

Demências por príons	290
Jerusa Smid e Ricardo Nitrini	
Introdução.....	290
Epidemiologia.....	291
Doença de Creutzfeldt-Jakob.....	291
■ Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica.....	291
■ Doença de Creutzfeldt-Jakob genética	294
■ Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob.....	295
■ Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica	296
Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker	297
Insônia fatal.....	297
Prionopatia variavelmente sensível à protease	298
Kuru.....	299
Polimorfismos do PRNP e suscetibilidade às doenças priônicas	299

Tratamento.....	300
Referências bibliográficas	300

Capítulo 23

Outras demências infecciosas 302

Nara Maria Borges Alves e Paula Christina de Azevedo

Introdução	302
Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida.....	302
Sífilis	305
Outras etiologias infecciosas para síndromes demenciais	307
■ Encefalite herpética.....	307
■ Hepatite c.....	309
■ Miscelânea.....	309
Referências bibliográficas	309

Capítulo 24

Encefalites autoimunes 311

Paulo Ribeiro Nóbrega , José Wagner Leonel Tavares Júnior,

Mateus Mistieri Simabukuro e José Ibiapina Siqueira-Neto

Introdução	311
Epidemiologia	313
Síndromes clínicas — apresentação.....	314
Encefalite límbica autoimune.....	316
Encefalite anti-NMDAR.....	319
Quando pensar em encefalite autoimune?.....	322
Demências.....	322
Sintomas psiquiátricos	323
Epilepsia	324
Distúrbios do movimento.....	324
Como diagnosticar as encefalites autoimunes?	325
■ Suspeita de autoanticorpos contra proteínas de superfície neuronal e sinápticas.....	325
■ Quais anticorpos pedir?.....	326
Diagnóstico diferencial	327
Estratégias de tratamento e prognóstico	328
Referências bibliográficas	330

Capítulo 25

Hidrocefalia de pressão normal 332

Norberto Anízio Ferreira Frota

Introdução.....	332
Epidemiologia.....	333
Fatores de risco e fisiopatologia.....	333
Quadro clínico	334
■ Sintomas motores.....	337
■ Sintomas cognitivos.....	338
■ Alterações urinárias.....	339
■ Alterações psiquiátricas	339
■ Escalas de avaliação.....	339
Neuroimagem.....	340
■ Cisternocintilografia.....	340
■ Tomografia de crânio	341
■ Ressonância magnética.....	341
■ <i>Posítron emission tomography</i> (PET) e <i>single photon emission computed tomography</i> (SPECT)	343
Escolha de pacientes para cirurgia	344
■ Teste de punção (tap test).....	344
■ Drenagem lombar contínua	345
■ Teste de resistência à infusão líquórica (r_{inf}).....	345
■ Monitorização da pressão intracraniana.....	346
■ Alterações neuropatológicas associadas.....	346
Cirurgia	346
Considerações finais.....	348
Referências bibliográficas	348

Capítulo 26

Encefalopatia traumática crônica: história, nomenclatura e definição 350

Renata Areza-Fegyveres e Renato Anghinah

Patogenia e fisiopatologia.....	351
Anatomia patológica.....	352
Anamnese e apresentação clínica.....	354
Diagnóstico, diagnósticos diferenciais e critérios diagnósticos.....	355
Exames complementares.....	357

■ Exames laboratoriais.....	358
■ Ressonância magnética de crânio com volumetria	358
■ <i>Positron emission tomography (PET) e single photon emission computed tomography (SPECT)</i>	358
Avaliação neuropsicológica	359
Grupo de risco para encefalopatia traumática crônica	360
Tratamento e prevenção	360
Referências bibliográficas	361

Capítulo 27

Aspectos éticos nas demências 364

Jose Luiz de Sá Cavalcanti

Introdução	364
Pesquisa, genética e fase pré-clínica.....	366
Diagnóstico e devolução do diagnóstico.....	368
Tratamento.....	370
Cidadania.....	372
■ Direção de veículos	372
■ Independência financeira e de moradia	373
■ Voto.....	374
■ Interdição e curatela	374
■ Fases avançada e terminal	375
Conclusões	376
Referências bibliográficas	377

Capítulo 28

Demências: o que pode ser feito para preveni-las? 380

Fabio Porto

Conceito e epidemiologia.....	380
Prevenção de demência: racional	382
■ Reserva cognitiva e cerebral.....	382
■ Morbidades associadas.....	383
■ Deposição de patologia cerebral	384
■ Outros mecanismos.....	384
Evidência e recomendações atuais.....	384
Conclusões	385
Referências.....	386

Transtornos do sono e demência: causa ou consequência? 388
Alan Luiz Eckeli, José Ibiapina Siqueira-Neto e Manoel Alves Sobreira Neto

Introdução388

Relação fisiopatológica entre sono e cognição..... 389

Abordagem dos transtornos do sono nos pacientes com demência392

Insônia.....392

Sonolência excessiva 398

Movimentação anormal durante o sono 402

Referências bibliográficas 406

ANA FLÁVIA M.K. CARLETTI CASSANI
MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR
.....

NEUROANATOMIA DA COGNIÇÃO

INTRODUÇÃO

O conhecimento dos correlatos neuroanatômicos das funções mentais é de grande importância na prática clínica do atendimento de pacientes com demência. O princípio de avaliação do paciente deve seguir o método neurológico de identificação de síndromes, localização anatômica e, posteriormente, diagnóstico etiológico.

Uma anamnese detalhada com o paciente e o acompanhante para identificar sintomas de disfunção de memórias (operacional, episódica, semântica), funções executivas, linguagem, habilidades visuoespaciais, praxias e sintomas neuropsiquiátricos é o primeiro e fundamental passo diagnóstico. Por exemplo, um paciente com achados isolados de agnosia visual, apraxia construtiva e desorientação espacial deve ter disfunção de estruturas parieto-occipitais, a qual tem como diagnóstico diferencial, entre outras causas, a variante visual da doença de Alzheimer. Porém a relação entre lesão e sintoma em neurologia cognitiva pode ser menos precisa do que em outras áreas da neurologia. Isso acontece porque uma única função psicológica complexa é fruto da atividade integrada de diferentes regiões cerebrais, cada qual contribuindo de forma particular e específica. Por exemplo, a memória pode estar prejudicada por lesões no córtex pré-frontal que processam atenção e seleção de estratégias de evocação; por lesões no lobo temporal medial que processa a consolidação da informação aprendida; por alterações em córtices associativos que promovem a codificação e o armazenamento de informações. Ainda, lesão em uma única região pode causar diferentes

sintomas complexos, como alterações na região parietal inferior esquerda que podem causar desorientação espacial, acalculia, dificuldade de interpretar frases com relação lógica, entre outros que envolvam um princípio “espacial”. Assim, regiões cerebrais específicas não são responsáveis por determinada “faculdade” cognitiva, mas sim são unidades de processamento de funções elementares, como exemplificado anteriormente no “princípio espacial”.

Neste capítulo, trataremos primeiro da organização anatomofuncional geral do sistema nervoso central e, depois, de funções cognitivas relacionadas a determinadas regiões específicas.

PRINCÍPIOS DE ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA

O princípio mais básico do sistema nervoso é mediar a relação entre estímulos do meio ambiente e do meio interno de um organismo biológico. Em sua forma mais simples, como no arco reflexo, os estímulos do meio externo quase invariavelmente desencadeiam uma ação. Durante a evolução, com o refinamento das funções do sistema nervoso, há uma progressiva intermediação desse processo sensação/ação, que deixa de ser automático e passa a ser processado e representado por diferentes estruturas neurais intermediárias¹.

Esse princípio de intermediação e processamento se mantém no cérebro humano. Assim, as funções mentais são mediadas pela interconexão de diferentes grupos neuronais de estruturas corticais, subcorticais e cerebelo. Em relação ao córtex cerebral, uma das classificações mais aceitas leva em conta esse princípio funcional, além de características citoarquitetônicas. Mesulam² propôs a existência de cinco subtipos de áreas corticais:

1) Áreas primárias (sensoriais e motora): córtex somatossentivo primário (giro pós-central); visual (polo occipital e fissura calcarina); auditivo (giro de Heschl no giro temporal superior); córtex motor primário (giro pré-central).

2) Áreas secundárias (córtex de associação unimodal ou modalidade específica): córtex pré-motor, no lobo frontal, adjacente ao córtex motor primário; córtex de associação somatossentivo, no lóbulo parietal superior; córtex de associação auditiva no giro temporal superior (inclui parte da área de Wernicke); córtex de associação visual, nos lobos occipitais e giros temporais médio e inferior).

3) Áreas terciárias (córtex de associação heteromodal ou de diferentes modalidades): córtex pré-frontal; lóbulo parietal inferior (giros angular e supra-marginal); região parietal medial; sulco temporal superior.

4) Áreas paralímbicas: córtex orbitofrontal, ínsula, polo temporal, giro do cíngulo e giro para-hipocampal.

5) Áreas límbicas: hipocampus, córtex olfatório, amígdala, área septal e substância inominada.

Nessa classificação, as áreas primárias de todas as modalidades sensoriais e a área motora primária estão em íntima relação com o meio externo, enquanto as áreas límbicas estão em íntima ligação com o hipotálamo e o meio interno. À medida que o processamento das informações interna e externa se aprofundam nas áreas paralímbicas e terciárias, ocorre uma integração refinada entre sensação, percepção, motivação, planejamento e ação.

O processamento dessas informações é decorrente de interconexões recíprocas e se dá por várias vias paralelas que formam as redes neurofuncionais. Mesulam² descreve pelo menos cinco redes neurofuncionais em larga escala: (1) rede de atenção espacial do hemisfério direito com epicentros no córtex parietal dorsal posterior, no campo ocular frontal e no giro do cíngulo; (2) rede de linguagem do hemisfério esquerdo com epicentros nas áreas de Broca e Wernicke; (3) rede de memória/emoção com epicentros nas regiões hipocampus/entorri-nais e amígdala; (4) rede de funções executivas e de comportamento com epicentros em córtex pré-frontal dorsolateral, córtex orbitofrontal e córtex parietal posterior; (5) rede de identificação de faces e objetos, com epicentro nos córtex temporais laterais e polo temporal.

Recentemente, novas técnicas de neuroimagem, com destaque para ressonância magnética funcional, mostraram que essas redes são compostas de subpartes. Ainda, identificaram-se outras redes neurofuncionais, como a rede de modo padrão (do inglês *default mode network* — DMN), constituída por algumas áreas-chaves, como giro do cíngulo posterior, pré-cúneo, córtex pré-frontal medial anterior, formação hipocampal, entre outras, cujas estruturas se “ativam” quando o indivíduo não está engajado em atividades que demandem atenção ao mundo externo. Embora haja cada vez mais evidência de que a DMN seja uma rede neurobiológica complexa, com várias subpartes e características próprias, suas funções ainda não são completamente conhecidas. Há estudos que apontam que há relação, predominantemente, com diferentes processos mentais autorreferenciais, como memória autobiográfica, memória episódica, automonitoramento, planejamento de ações e cognição social^{3,4}. A DMN tem também uma interação dinâmica importante com pelo menos duas outras redes, a rede de detecção de estímulos relevantes (do inglês *salience network* — SN), composta

por ínsula anterior, córtex do cíngulo dorsal anterior, amígdala e estriado ventral, e a de funções executivas, que medeia a atenção para eventos do mundo externo⁵.

NEUROANATOMIA DAS FUNÇÕES COGNITIVAS

LOBOS FRONTAIS

Áreas de associação motora (córtex pré-motor, área motora suplementar e campos oculares frontais). Todas as áreas do lobo frontal participam de diferentes maneiras do controle do comportamento motor. A atividade neuronal nas regiões do córtex pré-motor refletem comportamentos motores globais (portanto, menos específicos do que a área motora primária) como a combinação de gestos para serem usados em uma sequência de movimentos. A maioria desses neurônios se ativa quando há tarefas motoras complexas, com ações com finalidades específicas, como manipular objetos. Todas essas áreas se projetam para o córtex motor primário e também para vias motoras da medula espinhal, modulando o movimento. Ainda, as áreas de associação motora recebem aferências de várias regiões unimodais e heteromodais do cérebro, tendo acesso à informação sensorial complexa de todas as modalidades. Por exemplo, as áreas pré-motoras mantêm extensas conexões com estruturas parietais associativas, formando diferentes circuitos visuomotores que medeiam comportamentos motores guiados visualmente, como alcançar objetos⁶. Também, a área motora suplementar e o córtex pré-motor têm papel importante no planejamento motor e na seleção de respostas motoras mais adequadas ao contexto.

Lesões nas áreas de associação motoras produzem déficits complexos do movimento, como alguns tipos de apraxia, que se caracterizam por perda da capacidade de executar uma função motora previamente aprendida na ausência de déficit sensitivo, motor primário ou de coordenação. Por exemplo, lesões que desconectam essas áreas dos componentes posteriores da rede de linguagem podem causar apraxia ideomotora, em que o paciente tem dificuldade de imitar gestos por mímica sob comando verbal, embora não tenha essa dificuldade ao usar o objeto em si. Por exemplo, o paciente é incapaz de mostrar a utilização de uma escova de dentes através de mímica, porém consegue usá-la para escovar os dentes. Seguindo o mesmo princípio, lesões nos campos oculares frontais podem levar à apraxia ocular, com problemas para movimentos oculares exploratórios ou sob comando, enquanto o movimento espontâneo permanece

intacto; lesões na parte pré-motora da área de Broca podem causar apraxia da fala, com anormalidade na articulação da fala em relação a duração e fluência; lesões na área motora suplementar podem interferir com a iniciação, mas não com outras fases do movimento.

Em síntese, lesões nos córtex associativos motores causam uma desconexão entre cognição e ação.

Córtex pré-frontal heteromodal (córtex pré-frontal dorsolateral) e funções executivas. Uma das principais funções do córtex pré-frontal heteromodal relaciona-se às funções executivas. Estas podem ser definidas brevemente como as capacidades de planejar, organizar, executar e monitorar atividades de forma consciente. Essas funções incluem também volição, autoavaliação, abstração e capacidade de julgamento. Essas funções complexas são grandemente desenvolvidas no ser humano e estão relacionadas a uma grande região dos lobos frontais que envolvem as áreas de Brodmann 9, 10, 11, 45, 46 e 47. Essas regiões recebem aferências de todos os córtex de associação secundária, de todos os outros córtex de associação terciária, assim como de regiões paralímbicas como o córtex orbitoventromedial².

Clinicamente, pacientes com disfunção executiva apresentam dificuldade de tomar decisões, resolver problemas, participar da vida financeira da família (muitas vezes os filhos ou o cônjuge passam a assumir essa tarefa) e planejar eventos como viagens ou almoços de família. Podem apresentar também dificuldades de julgamento, organização de seus pertences ou tarefas e dificuldade de atenção e concentração.

Córtex pré-frontal paralímbico orbitoventromedial. O córtex orbitofrontal e as estruturas paralímbicas ventrais (córtex pré-frontal ventromedial, amígdala, ínsula ventral e polo temporal) estão ligados, entre outras funções, à cognição social.

O córtex orbitofrontal está relacionado à tomada de decisões sociais e emocionais. Lesões no córtex orbitofrontal levam os pacientes a tomar decisões de forma impulsiva, baseadas em pistas perceptivas e não mais de contexto social, como atender o celular de outra pessoa apenas porque este toca. Além disso, demonstram mudança de personalidade, diminuição do senso de responsabilidade e possível comportamento agressivo à medida que podem não inibir impulsos agressivos ou respostas socialmente inapropriadas. Pelo fato de não

se preocuparem com as consequências sociais, alguns deles podem emitir comportamentos considerados antissociais, como piadas fora de contexto ou contar intimidades para desconhecidos.

Pacientes com necessidades acentuadas de dicas perceptivas/ambientais para guiar seus comportamentos apresentam o que foi chamado por Lhermitte⁷ de comportamento de utilização, no qual o paciente tem conhecimento de como utilizar os objetos, mas apresenta uma incapacidade para avaliar o contexto social para saber se o comportamento é adequado ou não.

A tomada de decisão emocional também sofre influência do córtex orbito-frontal à medida que ele é responsável por interpretar a adequação emocional dos estímulos (aversivo ou reforçador). Além disso, há relação entre as áreas paralímbicas ventrais com a capacidade de dar valência emocional às ações, uma vez que as áreas paralímbicas vinculam a cognição a estados viscerais e emoções. Essa habilidade torna as decisões mais efetivas, pois se utiliza de indicadores emocionais para guiar os comportamentos. Lesões nessas áreas levam os pacientes a se tornarem alheios às futuras consequências de seus atos, podendo correr mais riscos à medida que não antecipam a resposta emocional de forma adequada.

Área de Broca e produção do discurso. A área de Broca está localizada na região frontal lateral do hemisfério dominante do cérebro (*pars triangularis* e *pars opercularis* do giro frontal inferior, em geral, esquerdo) e envolve as áreas 44 e 45 de Brodmann. É responsável, de modo genérico, pela parte motora da produção da linguagem e pela transformação do fluxo de pensamento em símbolos linguísticos. Ainda, pelo planejamento da articulação da fala, assim como pelo monitoramento do que é dito, corrigindo eventuais erros e promovendo ajustes no fluxo do discurso. Lesões nessa área, como também em áreas frontais adjacentes (superfície da área 6 e as áreas 8, 9, 10 e 46 de Brodmann) e estruturas subcorticais provocam o quadro conhecido como afasia de Broca (motora, de expressão, eferente ou agramática). Esses pacientes apresentam problemas na fluência, com esforço para iniciar a produção da fala que, frequentemente, se torna telegráfica, com falta de palavras funcionais. Apresentam também anomia, dificuldades de estruturação gramatical (agramatismo), problemas de articulação e repetição.

Embora seja bastante comum em lesões de natureza vascular, doenças neurodegenerativas como a afasia progressiva primária agramática ou não fluente começam com sintomas semelhantes aos descritos para afasia de Broca.

LOBOS TEMPORAIS

Estruturas mediais e memória episódica. As estruturas mediais temporais são compostas por hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, córtex para-hipocampal e córtex perirrinal. Essas estruturas fazem parte do sistema de memória declarativa (ou de evocação consciente) para experiências pessoais e concretas, chamada de “memória episódica”. O lobo temporal medial é extremamente importante no processo de aprendizagem de informações novas, e o hipocampo, mais especificamente, mostrou-se indispensável na etapa de consolidação dessas informações.

Lesões nessas áreas causam alterações em todas as etapas da memória (codificação, armazenamento, consolidação e evocação) causando um quadro de amnésia retrógrada e anterógrada, e a gravidade dos déficits depende da extensão da lesão. Por exemplo, lesões exclusivas no hipocampo podem levar ao esquecimento de um ou dois anos antes da lesão (amnésia retrógrada), como também determinam o déficit na consolidação de novas informações (amnésia anterógrada). Os pacientes apresentam sintomas de repetitividade, dificuldade de se manterem atualizados com notícias da família ou do país, dificuldades com recados e compromissos e esquecem onde guardaram objetos ou itens de listas de compras, por exemplo. Alterações da memória episódica são as características mais proeminentes em pacientes com doença de Alzheimer.

Córtex heteromodal temporal e agnosias. O córtex heteromodal temporal está relacionado com o processo de reconhecimento de objetos, faces e vozes, pois é uma área de convergência de diversos tipos de informações visuais. Lesões no lobo temporal levam a diferentes alterações relacionadas a esse processo.

Lesões no córtex temporal inferior causam agnosia visual, que é caracterizada por déficits no reconhecimento de objetos. A agnosia visual ainda é subdividida em aperceptiva ou associativa. A primeira delas é uma dificuldade perceptiva e está ligada à ruptura da primeira etapa do reconhecimento dos objetos, mais ligada ao córtex temporal inferior posterior. Esse tipo de agnosia causa dificuldade na integração das informações visuais em representações sensoriais dos objetos como um todo e é percebida pela dificuldade na capacidade de combinar ou copiar formas visuais. Já a agnosia associativa está relacionada à dificuldade na associação da representação sensorial de um objeto com o conhecimento de seu significado ou sua função. Esses pacientes podem combinar ou copiar objetos complexos, mas não podem reconhecê-los. Esse tipo de agnosia é percebida

depois de lesões no córtex temporal inferior anterior, área que também tem propriedades relacionadas com a memória semântica.

Uma das funções do córtex heteromodal no giro temporal médio é fazer a relação entre a representação visual de faces com outras associações, por exemplo, nome ou voz. Sabe-se que a dificuldade para reconhecer faces (prosopagnosia) é uma das funções do giro fusiforme. Nesse caso, os pacientes são capazes de reconhecer que o que estão vendo são faces, reconhecer suas partes e até mesmo suas emoções, mas não as associam a uma pessoa específica⁸.

Polo temporal e memória semântica. A memória semântica é um subtipo de memória declarativa que se caracteriza pelo conhecimento de fatos do mundo externo e conceitos, sem estar relacionada ao contexto em que a informação foi aprendida. O aspecto semântico da linguagem é uma das aptidões humanas mais importantes para codificar, significar e reter nossa experiência do mundo. Assim, a memória semântica torna possível guardar informações, significados, associações entre palavras, conceitos e símbolos^{9,10}. A deterioração desse tipo de memória implica dificuldade em nomear, categorizar e generalizar: implica perda do conhecimento. A evidência clínica de comprometimento de todas as modalidades de conhecimento em pacientes com lesão da parte anterior dos lobos temporais (por exemplo, na demência semântica, nas encefalites por herpes simplex ou mesmo na doença de Alzheimer) sugere que essas regiões cerebrais podem servir como um centro que integraria as informações provenientes das áreas relacionadas a percepção, ação, linguagem, entre outras.

As características anatômicas dos lobos temporais reforçam essa hipótese. A parte anterior dos lobos temporais tem extensa conexão com os três giros temporais, os quais recebem projeções de áreas associativas secundárias; a parte anterior do giro temporal inferior é o término da via de processamento visual ventral; o giro temporal médio integra aferências provenientes das vias visuais, auditivas e somatossensitivas; o giro temporal superior assim como o sulco temporal superior têm papel importante na percepção auditiva, e mais especificamente no hemisfério dominante para a linguagem, na percepção do discurso verbal. Ainda, o polo temporal e a parte anterior do giro temporal inferior enviam projeções para os córtex pré-frontal e orbitofrontal¹¹. Outras áreas cerebrais também processam informações semânticas, notadamente as regiões pré-frontais, estruturas mediais temporais e tálamos, entre outras.

Pacientes com afasia progressiva primária fluente (ou demência semântica)

apresentam atrofia das partes anteriores dos lobos temporais, de forma assimétrica, com predomínio à esquerda. Clinicamente, apresentam-se inicialmente com anomia mesmo para palavras comuns, mantendo preservada a fluência e a repetição (conseguem repetir, mas não conseguem definir palavras). Evoluem com dificuldade de compreensão de palavras, de categorização, anomia severa, parafasias semânticas e perda do conhecimento em geral.

Área de Wernicke e compreensão da linguagem. A área de Wernicke está localizada na região de confluência da parte posterior do giro temporal superior e do lóbulo parietal inferior esquerdo (incluindo a área de Brodmann 22). Essa área é parte importante de um sistema que associa sons da fala com seus conceitos, sobretudo de sentenças. Lesões na área de Wernicke ou, em casos mais graves, também no giro temporal médio e na substância branca profunda levam à chamada afasia de Wernicke (receptiva ou sensorial).

Pacientes com afasia de Wernicke apresentam alterações na produção e na compreensão da linguagem. Apresentam boa fluência (por vezes até exagerada, logorreica), boa entonação e bom ritmo. Contudo, o discurso muitas vezes se apresenta como ininteligível devido a erros na escolha de palavras ou fonemas, trocando a ordem dos sons, adicionando ou subtraindo palavras e distorcendo o plano fonêmico. A troca incorreta de fonemas ou palavras inteiras é chamada de “parafasia fonêmica” (por exemplo, “camisa” versus “tamisa”). Esses pacientes também apresentam parafasias semânticas que são caracterizadas pela seleção de palavras erradas para o que querem dizer, usando palavras semanticamente relacionadas (por exemplo, “mãe” versus “esposa”). Podem apresentar também invenção de palavras novas (neologismos). Dessa forma, a nomeação se torna alterada pela presença das parafasias. Já a compreensão está comprometida de forma importante podendo interferir na capacidade de repetição, à medida que o paciente pode não compreender o que lhe é solicitado.

LOBOS PARIETAIS

Os lobos parietais localizam-se estrategicamente entre áreas de processamento de informação visual e de planejamento motor. Assim, de forma simplificada, têm papel importante no controle visual do comportamento motor e na percepção espacial da relação entre objetos. Assim, os lobos parietais estão envolvidos na organização mental de sínteses simultâneas espaciais e simbólicas com com-

ponente espacial¹². Do ponto de vista anatômico, essas divisões também têm um correlato específico: a parte ventral do lobo parietal, mais próxima ao córtex occipital, processa principalmente informações espaciais; a parte dorsal está mais relacionada a funções motoras⁶.

Córtex parietal dorsomedial. Relacionadas primariamente às funções motoras, as lesões nessa área causam prejuízo na percepção corporal, no controle motor e na orientação visual do comportamento motor. Lesões no hemisfério dominante levam à apraxia ideomotora, com a qual o paciente é incapaz de realizar certos movimentos de forma voluntária, sob comando verbal ou imitação, mas consegue fazê-lo de forma espontânea, por evocação do hábito, como acenar para se despedir. Outro quadro encontrado por lesões nessa área é a assomatognosia, um distúrbio de percepção corporal em que os pacientes negam a existência de um membro de seu corpo do lado contralateral à lesão. Podem apresentar também ataxia óptica caracterizada pela dificuldade na coordenação entre a percepção visual e o movimento da mão, como ao pegar um objeto em seu campo de ação errando o local ao tentar alcançá-lo. Contudo, quando esse comportamento não depende da visão, por exemplo, pegar uma parte do corpo no escuro, eles fazem corretamente⁶. A ataxia óptica é um dos componentes da síndrome de Bálint (os outros são apraxia oculomotora e simultanagnosia, decorrentes de lesões parieto-occipitais) e pode estar presente em pacientes com síndrome de atrofia cortical posterior.

Córtex parietal ventrolateral. Área relacionada com as funções espaciais e cognição. Lesões nessa região, sobretudo em hemisfério não dominante, levam à chamada “negligência hemiespacial” que está relacionada à desatenção a tudo o que ocorre na metade contralateral à área lesionada. Outra dificuldade relacionada a lesões nessa área é chamada de “apraxia construtiva”. Ela se apresenta como uma dificuldade de o paciente desenhar e arranjar formas anteriormente reproduzidas sem dificuldades. Também podem ser observados déficits em tarefas cognitivas que necessitem de pensamento espacial abstrato, por exemplo, pacientes com acalculia que apresentam dificuldades para manipular mentalmente números de múltiplos dígitos⁶. Ainda, pacientes com lesões na região do giro angular esquerdo apresentam dificuldade com sua posição no espaço (por exemplo, com confusão direita-esquerda), dificuldade em vestir suas roupas (apraxia do vestir), apresentando agrafia (dificuldade para posicionar os tra-

ços das letras) e alexia à medida que a leitura, a escrita ou o soletrar envolvem um pensamento espacial. Também, alguns pacientes apresentam dificuldade de compreensão de frases com estruturas lógico-gramaticais complexas, decompondo partes das frases sem conseguir juntá-las em um todo¹².

Lobos occipitais e percepção visual. Aqui serão abordadas apenas as alterações do córtex visual secundário (áreas 18 e 19 de Brodmann), unimodal, que recebe aferências do córtex visual primário (área 17) que, por sua vez, decompõe o estímulo visual em características básicas como forma, cor, contraste, entre outras.

Assim, o córtex visual secundário tem o papel de sintetizar e codificar os estímulos visuais organizados de forma somatotópica no córtex primário, apresentando dessa maneira papel central no processamento das informações visuais.

Lesões do córtex occipital secundário causam alteração da percepção visual (e não hemianopsia), com dificuldade para integração de estímulos visuais e combinação desses estímulos em padrões completos, o que leva a problemas no reconhecimento visual do objeto. Dessa forma, os pacientes também não conseguem copiar ou fazer desenhos e, muitas vezes, tentam desenhar partes individuais do desenho proposto. Embora os pacientes não consigam identificar objetos visualmente, eles o fazem quando são apresentados por outra modalidade sensorial, como tato, odor e sons. Ainda, para o diagnóstico de agnosia visual é necessário que a acuidade e as vias visuais estejam íntegras e que o objeto mostrado seja conhecido do paciente.

SISTEMA LÍMBICO

Em 1937, James Papez sugeriu um circuito cerebral para o processamento das emoções. As estruturas cerebrais que formariam esse circuito incluíam o hipotálamo, o tálamo anterior, o giro do cíngulo e o hipocampo, entre outras. Mais tarde Paul MacLean nomeou essas estruturas como “circuito de Papez”, mas também incluiu no circuito a amígdala, o septo e o córtex pré-frontal e chamou esse circuito ampliado de “sistema límbico”. MacLean propôs que o sistema límbico processaria informações de conteúdo emocional. Contudo, estudos posteriores indicaram que algumas áreas do sistema límbico, por exemplo, a amígdala e o córtex pré-frontal ventromedial, exercem um papel importante nas emoções, mas outras, como o hipocampo, estão amplamente relacionadas à memória episódica.

A amígdala é uma estrutura complexa do sistema límbico localizada no lobo temporal. As aferências da amígdala têm origem no neocórtex, no giro para-hipocampal e no córtex cingulado e elas se conectam ao hipotálamo por dois grandes feixes (estria terminal e amígdalofulgal ventral). Estudos indicam que essa região é responsável pela interação entre a entrada de informações e a emissão de respostas do sistema de medo. Assim, lesões na amígdala prejudicam a verificação do perigo e o paciente não aprenderia respostas condicionadas de medo (estímulos antes aversivos tornam-se neutros). Além da relação com a aprendizagem de memórias implícitas em relação ao medo, a amígdala modula (facilita ou dificulta) a formação de memórias explícitas/consolidação de informações no hipocampo e em áreas afins.

Estruturas do sistema límbico medeiam também a canalização das emoções e sensações como fome, sede e libido para tornarem-se conscientes e para orientarem comportamentos extrapessoais. Ainda, fazem a ligação entre estímulos autonômicos e hormonais e a atividade mental.

CONEXÕES FRONTAIS-SUBCORTICAIS

Existem diversos circuitos pré-frontais/subcorticais com relevância clínica nas demências, sobretudo no comprometimento cognitivo vascular subcortical¹³. Dentre esses, destacam-se:

- Circuito pré-frontal dorsolateral/subcortical: lesões causam principalmente disfunção executiva, diminuição da velocidade de processamento motor, diminuição da fluência verbal em testes de palavras/minuto perseveração.
- Circuito orbitofrontal/subcortical: desinibição, mania e comportamentos obsessivo-compulsivos.
- Cíngulo anterior/subcortical: apatia, mudanças de humor, diminuição da velocidade de processamento.

CEREBELO

Tradicionalmente, o cerebelo era visto apenas com funções motoras, sobretudo relacionadas à coordenação. Recentemente, foi reconhecido o papel do cerebelo também em processos cognitivos e emocionais.

A síndrome cognitivo-afetiva do cerebelo é caracterizada por alterações nas funções executivas (dificuldades de planejamento, alternância de foco, raciocí-

nio abstrato, memória de trabalho e fluência verbal), alterações espaciais (desorganização visuoespacial e comprometimento da memória visuoespacial), alterações da personalidade (embotamento afetivo, desinibição ou comportamento inadequado) e alterações do discurso e da linguagem (dificuldade na prosódia, agramatismo e leve anomia). Há a hipótese de que, da mesma maneira que o cerebelo regula o ritmo, a força e a coordenação fina dos movimentos, também possa estar envolvido na regulação da velocidade, da capacidade, da consistência e da adequação dos processos mentais ou cognitivos¹⁴. Assim, sugere-se que em lesões cerebelares ou em circuitos corticopontocerebelares pode haver uma “dismetria afetiva”, como ocorre no afeto pseudobulbar, em que há uma incongruência entre a experiência subjetiva e a expressão motora da emoção (por exemplo, choro ou riso imotivados).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bounds D. *Biology of Mind*. 2.ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 1999.
2. Mesulam MM. *Principles of Behavior and Cognitive Neurology*. 2.ed. Nova York: Oxford University Press, 2000.
3. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bormpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain — a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*. 2006;31:440-57.
4. Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage*. 2011;57:1221-33.
5. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:9673-8.
6. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A. *Princípios de Neurociências*. 5.ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
7. Lhermitte F. 'Utilization Behavior' and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain*. 1983;106:237-55.
8. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Neurociência cognitiva: A biologia da mente*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
9. Papanicolaou AC. *The amnesias: a clinical textbook of memory disorders*. Nova York: Oxford University Press, 2006.
10. Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol*. 1987; 6:67-80.
11. Rogers TT, McClelland JL. A PDP theory of semantic cognition. In: Rogers TT, McClelland JL. *Semantic cognition: a Parallel Distributed Processing Approach*. Cambridge: MIT Press; 2004a. p.49-81.
12. Luria AR. *Fundamentos de Neuropsicologia*. 1.ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1981.
13. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann Ny Acad Sci*. 1995;769:1-13.
14. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16: 367-78.

KAROLINE CARVALHO CARMONA
PAULO CARAMELLI

ANAMNESE DOS SINTOMAS COGNITIVOS

INTRODUÇÃO

Como em qualquer outra área da medicina e da neurologia, a anamnese dos sintomas cognitivos é de importância crucial para os corretos diagnóstico e tratamento de doenças e transtornos que afetam a cognição. O diagnóstico de síndrome demencial é essencialmente clínico, sendo suas principais ferramentas uma história clínica detalhada e uma adequada avaliação cognitiva^{5,7-9}.

A maioria das diretrizes existentes para diagnóstico dos diferentes tipos de demência é baseada, principalmente, em características clínicas. Os elementos da anamnese dos sintomas cognitivos são similares aos de outras avaliações médicas e devem incluir:

- História da doença atual (ou dos sintomas presentes).
- Histórico médico pregresso.
- Medicamentos atuais e medicamentos pregressos relevantes/alergias medicamentosas.
- Hábitos de vida.
- Revisão dos sistemas.
- História social incluindo escolaridade, profissão e qualquer possível problema de aprendizado.
- História familiar, incluindo história de problemas de memória, mesmo se considerados normais para a idade.

A particularidade fundamental da anamnese dos sintomas cognitivos é a necessidade e a importância da entrevista com um familiar ou outro acom-

panhante que conviva o suficiente com o paciente para perceber mudanças de comportamento e problemas de memória, linguagem ou de outros aspectos do funcionamento cognitivo. Não colher a história do familiar ou de outro informante aumenta muito a chance de erro diagnóstico⁸. Eles devem ser entrevistados a fim de se obterem dados mais detalhados. É comum que pacientes com perda de memória não se lembrem dos episódios de esquecimentos. É também comum haver certa relutância dos pacientes em admitir os problemas de memória, mesmo para eles próprios, devido ao medo do rótulo do mal de Alzheimer⁵ (termo erroneamente traduzido do francês *maladie*, que deve ser evitado, preferindo-se doença de Alzheimer [DA]). Deve-se considerar ainda a anosognosia cognitiva em pacientes desenvolvendo amnésia no contexto da DA, por exemplo⁸. Por outro lado, familiares ou outros acompanhantes também são muitas vezes resistentes a contar ao médico toda a história detalhada na presença do paciente. Tal resistência pode se dever ao fato de o paciente negar a existência de problemas de memória e o acompanhante não querer confrontá-lo ou deixá-lo triste com a exposição; ou também pela presença de comportamentos inapropriados do paciente, como hipersexualidade, agressividade, dificuldades para dirigir veículos ou outras questões delicadas que o familiar prefira falar longe do paciente⁵. O ideal, portanto, é que as entrevistas do paciente e do acompanhante sejam feitas separadamente, uma de cada vez.

Sugere-se que se inicie a consulta com o paciente e o acompanhante para explicar a ambos como será a dinâmica e o que acontecerá a seguir. Depois, solicita-se ao acompanhante que aguarde na sala de espera para que se converse a sós com o paciente. Nessa conversa inicial, procura-se ouvir as queixas e a percepção do paciente sobre seus problemas, se ele relata algum sintoma ou se está lá por insistência dos familiares. Também já se inicia a avaliação da linguagem, do humor, do comportamento, entre outros. Ao término da entrevista, explica-se novamente ao paciente que haverá uma conversa com o acompanhante a sós, para saber a percepção externa sobre os problemas que o levaram até a consulta. É muito importante não conversar com o acompanhante na presença do paciente. A entrevista feita separadamente leva tempo e, se necessário, pode ser dividida em mais de uma visita. Outra razão para a eventual divisão da avaliação em mais de uma consulta é o tempo necessário para construir uma relação com pacientes e familiares. Muitas vezes o paciente já chega para a primeira consulta com história típica e exames complementares prontos, ou seja, todas as informações para definição diagnóstica. Recomenda-se, nesses casos, marcar um

segundo encontro e só então esclarecer o diagnóstico, para que haja tempo do paciente e seus familiares construir uma relação de confiança com o médico⁵. Dentre os critérios de demência de McKhann et al.¹ estão a existência de sintomas neuropsiquiátricos, cognitivos e comportamentais que interfiram na habilidade para o exercício do trabalho ou das atividades cotidianas e que representem um declínio no nível do desempenho anterior. Portanto, deve-se sempre procurar determinar de forma clara e precisa o grau de funcionalidade basal do paciente e interpretar a cognição e a funcionalidade atuais com base em suas habilidades prévias. Procura-se por atividades que o paciente costumava exercer sem muitas dificuldades, e que hoje precisa de ajuda ou mesmo delega a função a outras pessoas da família. Após a constatação de que se trata de síndrome demencial, o próximo passo é determinar a etiologia. Mais uma vez a história tem papel fundamental. Outro ponto importante é tentar diferenciar demência primária e secundária. De acordo com a etiologia e o mecanismo envolvidos no processo demencial, podem-se separar duas categorias: demências degenerativas primárias e demências secundárias.

HISTÓRIA DA DOENÇA

Elementos importantes que devem ser investigados na história incluem:

CARACTERIZAÇÃO DO INÍCIO E CURSO DO PROBLEMA

Um aspecto especialmente relevante é a cronologia do aparecimento dos sintomas: desde o primeiro sintoma percebido, mesmo que retrospectivamente, até os sintomas atuais⁹. O modo de início — se os primeiros sintomas foram amnésicos, comportamentais, disexecutivos ou de outra ordem — é também peça importante; assim como a taxa de progressão, se os sintomas são graduais e insidiosos ou rapidamente progressivos^{7,9}.

DECLÍNIO E DISTORÇÕES DA MEMÓRIA

O hipocampo e outras estruturas do lobo temporal medial são as regiões do cérebro mais precoce e gravemente atingidas na DA. Como o hipocampo é a estrutura cerebral mais diretamente responsável pela memória episódica (memória de longo prazo para eventos), o comprometimento desta é, geralmente, um dos mais pre-

coces sinais da doença^{5,9}. Geralmente os pacientes se queixam de não saber onde guardaram objetos, de esquecer compromissos ou de dar recados e de esquecer o fogão ligado; os familiares relatam que o paciente está repetitivo, perguntando as mesmas coisas e repetindo as mesmas histórias. O distúrbio de memória da DA, assim como outros distúrbios da memória episódica, apresenta-se como amnésia anterógrada ou dificuldade de guardar novas informações, podendo também apresentar amnésia retrógrada ou dificuldade de se lembrar de informações guardadas previamente. Entretanto, os pacientes tipicamente apresentam preservação da memória para informações remotas. Dessa forma, alguns pacientes e familiares costumam aceitar que o paciente não possui um quadro demencial pois tem a memória muito boa, podendo contar com detalhes fatos do passado muito remoto, só não está guardando as informações recentes⁵.

Além do rápido esquecimento, pacientes com DA também experimentam distorções da memória e falsas memórias¹⁴. Essas distorções podem incluir falsas lembranças de que já desligaram o fogão ou tomaram suas medicações, levando os pacientes a negligenciarem tais esquecimentos. Distorções mais graves da memória ocorrem quando o paciente substitui uma pessoa por outra em suas lembranças, combina duas memórias em uma só ou pensa ser recente um evento que ocorreu há muito tempo. Algumas vezes, uma memória falsa pode ser confundida com um delírio ou uma alucinação. É importante para o correto diagnóstico tentar diferenciar alucinação verdadeira de uma distorção da memória, pois alucinações, particularmente as visuais, podem sugerir demência com corpos de Lewy (DCL) ou um quadro de *delirium*, por exemplo^{5,9}.

FUNCIONALIDADE

Como dito anteriormente, entender como está a funcionalidade do paciente é crucial em qualquer avaliação cognitiva. Faz parte da definição de demência o declínio notável na funcionalidade prévia. Para pacientes levemente afetados, pergunta-se sobre a capacidade de preparar uma refeição (simples e mais elaborada), pagar as contas, lembrar compromissos e fazer compras. Para pacientes mais comprometidos, pergunta-se sobre a independência para tomar as medicações, se tem comportamento de perambulação pela casa, se precisam de ajuda para o banho, para se vestir e usar o banheiro. Um bom método para avaliar a funcionalidade do paciente é determinar o grau de dependência para as atividades básicas e instrumentais da vida diária⁵.

ANOMIA E OUTROS DISTÚRBIOS DE LINGUAGEM

Há várias áreas do cérebro envolvidas na tarefa de nomeação, a maioria delas é afetada pela DA, como a porção inferolateral dos lobos temporais (envolvidos na representação das palavras e seus significados)¹³ e os lobos frontais (envolvidos na seleção ou na escolha da palavra específica que está sendo procurada)¹⁴. Dessa forma, depois da perda de memória, os distúrbios de linguagem são um dos sintomas mais comuns da doença. Os pacientes começam a usar palavras genéricas como “coisa”, “negócio”, “treco”, ou tentar explicar de outras formas o que querem dizer, por exemplo: “o que usamos para saber as horas”, quando querem falar relógio). Podem também trocar palavras por outras com semântica ou fonêmica semelhantes, como chamar lápis de caneta (parafasia semântica) ou elefante de efelante (parafasia fonêmica). Deve-se perguntar também sobre pausas no discurso e dificuldades de leitura e escrita. Em alguns casos, os distúrbios de linguagem são, inicialmente, os únicos sintomas e, quando mantidos os principais sintomas por pelo menos dois anos, pode-se tratar de um quadro de afasia progressiva primária (APP)¹¹.

DESORIENTAÇÃO ESPACIAL

Outra região do cérebro afetada precocemente na DA é o lobo parietal. Ele está envolvido na orientação espacial, empregada em tarefas como andar ou dirigir¹². Isso explica em parte por que pacientes com a doença com frequência pegam caminhos errados e ficam perdidos ou confusos. Essas dificuldades acontecem mesmo em trajetos conhecidos, e os pacientes têm grande dificuldade para planejar novas rotas. Familiares começam a perceber que há algo de errado quando o paciente fica perdido em lugares públicos, não consegue achar o caminho para um lugar novo ou quando fica perdido em um restaurante, procurando a mesa onde estava sentado, após ir ao banheiro. Mais tarde, o paciente fica perdido mesmo em locais conhecidos⁵. Pacientes com demência frontotemporal (DFT), por sua vez, têm suas habilidades espaciais mais preservadas, proporcionando um forte contraste com as deficiências espaciais típicas da DA e de outras formas de demência com comprometimento encefálico mais posterior^{5,9,10}.

DISFUNÇÃO EXECUTIVA

Os lobos frontais, especificamente o córtex pré-frontal, são envolvidos em vários aspectos do funcionamento cerebral, incluindo solução de problemas, abstração,

raciocínio e julgamento. Essas habilidades cognitivas são, em conjunto, chamadas de funções executivas^{5,10,14}. Os lobos frontais são também críticos para a atenção, a concentração e a memória operacional — a habilidade de manter e manipular temporariamente informações. Os indivíduos com disfunção executiva podem apresentar déficits de recuperação e seleção de informação e confabulações, pelo comprometimento também da memória episódica¹⁰. Pacientes com DA manifestam dificuldades nessas áreas de várias formas diferentes. Dificuldades com questões complexas, como pagar contas e lidar com finanças, ocorrem frequentemente. Eles podem ser incapazes de executar tarefas que requeiram raciocínio simples, previamente feitas com facilidade, e apresentam dificuldades para realizar duas tarefas simultaneamente. Na DFT, a presença universal de disfunção executiva é a maior característica cognitiva do quadro, com a preservação de habilidades instrumentais primárias de linguagem, percepção visual, habilidade espacial e memória, principalmente nas fases iniciais da doença^{5,10}.

MUDANÇAS NO COMPORTAMENTO

Além de raciocínio, julgamento e atenção, os lobos frontais, assim como a amígdala, estão envolvidos no controle do comportamento, bem como de personalidade e afeto^{5,10}. Na DA e na DFT, particularmente sua variante comportamental, as alterações de comportamento são muito comuns. Mais de 80% dos indivíduos diagnosticados com DA apresentam mudanças no comportamento e afeto em algum estágio da doença⁵. Muitas vezes essas mudanças aparecem de forma precoce e evoluem progressivamente. Apesar de se manifestarem de diferentes formas, a apatia é a alteração comportamental mais comum no início da doença, seguida pela irritabilidade^{5,9,10}. Com a progressão, muitos pacientes mostram uma exacerbação das características de suas personalidades prévias. Uma pessoa que sempre foi competitiva pode se tornar agressiva, enquanto uma pessoa que sempre foi tímida pode parar de conversar totalmente⁵. Na DFT, as alterações de comportamento são mais proeminentes, duradouras e as que mais ocasionam estresse entre os cuidadores. Portadores da DFT carecem de emoções básicas apropriadas aos diferentes contextos sociais, como tristeza e emoções sociais (como simpatia e empatia)¹⁰. Ao se abordar o comportamento durante a anamnese, é sempre interessante perguntar se houve algum acontecimento próximo em que o paciente agiu de forma inadequada ou inesperada para os padrões sociais (por exemplo, indiferença com notícias tristes, como o falecimento de uma pessoa próxima, até a maneira de se vestir ou se comportar em um evento

social ou com pessoas estranhas). Na DA, entretanto, as mudanças na personalidade são leves. Apesar de o paciente estar mais agressivo ou mais passivo do que de costume, o familiar ainda o vê como o pai ou o marido agindo diferente, e não como uma pessoa completamente estranha (como acontece com pacientes com a variante comportamental da DFT)⁵. Alguns sintomas resultam da combinação da disfunção do lobo frontal com a perda cognitiva, como a apatia e o desinteresse^{5,10}. Por exemplo, uma pessoa que gostava muito de livros pode não mais ser capaz de se lembrar do que lê e perde o interesse por eles. Um engenheiro pode não possuir mais atenção, noção visuoespacial e habilidades de solucionar problemas necessárias para projetar um prédio. Ideias delirantes de cunho paranoide ou persecutório são sintomas comuns que resultam da disfunção do lobo frontal associada à disfunção cognitiva. Um exemplo frequente é quando o paciente guarda objetos de valor por medo de ser roubado, depois esquece onde os colocou e tem a certeza de que foi roubado⁵. Outras mudanças comportamentais que devem ser investigadas é a mudança do comportamento ou hábito alimentar (hiperfagia, caprichos alimentares, preferência por carboidratos e doces); a presença de comportamentos repetitivos, estereotipados ou ritualísticos (perseverações, maneirismos motores, rotinas comportamentais complexas); e comportamentos de desinibição e impulsividade, que são outros fortes discriminantes de DFT^{9,10}.

HUMOR

Transtornos do humor, principalmente depressão e ansiedade são extremamente comuns nos primeiros estágios da DA¹⁵. Esses sintomas são compreensíveis quando o paciente percebe que está com perda de memória ou tem medo de estar doente. A relação entre DA e depressão é complexa e controversa¹⁶. Durante muito tempo, a depressão foi pensada como causa comum de problemas de memória. Apesar de ser verdade que indivíduos com depressão frequentemente se queixam de problemas de memória, eles muitas vezes apresentam uma desordem primária da memória, como na DA⁵. Durante a anamnese, deve-se sempre procurar por sintomas de transtorno do humor, principalmente depressivos, que podem ser a causa ou estar colaborando para as queixas de memórias. Deve-se lembrar de que no idoso os sintomas podem não ser tão típicos, podendo se manifestar até mesmo com queixas algícas. É muito importante também diferenciar sintomas depressivos de apatia. Muitas vezes os familiares relatam que o paciente está triste e desmotivado, quando na realidade ele está apático.

PERDA DE DISCERNIMENTO (*INSIGHT*)

Pacientes desenvolvendo amnésia no contexto de uma doença neurodegenerativa podem subestimar suas dificuldades devido à anosognosia, enquanto pacientes com queixa puramente subjetiva de problemas de memória tendem a sobrevalorizá-los⁸. Costumava-se dizer que se o paciente se queixa de problemas de memória é porque ele não tem problemas de memória; o paciente que nega problemas de memória, apesar da queixa de familiares, é o que tem DA ou outras demências⁵. Essa regra traz a questão do *insight* e apesar de a regra valer para algumas situações, é importante observar que pacientes num estágio muito inicial de demência — e aqueles em estágio pré-demencial, como o comprometimento cognitivo leve, frequentemente sabem que estão com problemas de memória. Ocasionalmente, até mesmo pacientes em estágio moderado de demência demonstram alguma percepção sobre a doença preservada. Em geral, pacientes mais jovens, independentemente do estágio da doença, são mais propensos a demonstrar percepção sobre suas dificuldades. Além disso, a queixa subjetiva isolada de memória, especialmente em países desenvolvidos com escolaridade alta, é muitas vezes preditora de declínio cognitivo¹⁷. Portanto, nem sempre a preservação do insight está associada à ausência de comprometimento.

SONO E COMPORTAMENTOS NOTURNOS

A qualidade do sono está diretamente ligada a um bom desempenho cognitivo e, portanto, distúrbios do sono podem contribuir para ou causar problemas de memória. Deve-se questionar sobre o tempo de sono, roncos, apneia e outros comportamentos noturnos. Movimentação excessiva durante o sono, sonhos vívidos e sonilóquios são indicativos de transtorno comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*), que está associado a doenças degenerativas, principalmente sinucleinopatias, como a doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy^{5,9}.

HISTÓRICO MÉDICO PREGRESSO E COMORBIDADES

É importante conhecer o histórico médico pregresso geral do paciente e buscar saber especificamente sobre alguma doença ou algum transtorno neurológico ou psiquiátrico prévio⁶. Deve-se questionar sobre epilepsia na infância, história

de traumatismo cranioencefálico, mesmo sem perda de consciência (por exemplo, situações com traumatismos leves múltiplos e repetidos, como acontece em alguns esportes como futebol, lutas de MMA, boxe ou outros esportes de contato físico), história de acidentes vasculares encefálicos, tumores cerebrais ou qualquer injúria cerebral. Também se deve pesquisar história de episódios depressivos no passado, bem como outros transtornos psiquiátricos que possam estar manifestando-se atualmente e sendo fator de confusão diagnóstica. Situações pregressas e comorbidades específicas que devem ser investigadas incluem:

- Infecção do sistema nervoso central (meningite ou encefalite).
- Trauma cranioencefálico com perda de consciência.
- Traumas cranioencefálicos leves, porém repetitivos, como no futebol, em outros esportes ou por outras causas.
- Acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório.
- Crise epiléptica e história de epilepsia.
- Problemas psiquiátricos prévios, como episódios de depressão maior, transtorno de ansiedade, transtorno afetivo bipolar ou transtorno psicótico.
- Neurocirurgia.
- Doença de Parkinson.
- História pregressa de doença da tireoide, anemia, hipovitaminose B₁₂, qualquer doença sexualmente transmissível e fatores de risco para HIV.
- Internação hospitalar recente.
- Condições que são fatores de risco para a doença cerebrovascular: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, coronariopatia, fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas, apneia obstrutiva do sono.

MEDICAÇÕES ATUAIS E MEDICAÇÕES PREGRESSAS RELEVANTES

Muitas vezes os pacientes negam doenças atuais ou prévias, mas relatam que fazem ou fizeram uso de medicações para determinadas condições. Além disso, muitas medicações podem estar relacionadas a sintomas atuais do paciente, e estabelecer a relação temporal do início dos sintomas com o início de um novo medicamento é muito importante; por vezes, pode ser a solução do problema. Pacientes podem se automedicar para ansiedade ou depressão. O uso ou o abuso de medicações prescritas também deve ser levantado. Benzodiazepínicos e opiáceos são muito comumente usados, por vezes de forma abusiva, o que pode

simular um quadro demencial, particularmente quando há flutuação do humor e do comportamento e cognição preservada⁵.

Medicações como antibióticos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos e anti-colinérgicos podem causar confusão mental, insônia ou sonolência excessiva, principalmente em idosos. Deve-se pesquisar e ficar atento a duas formas particulares de reação medicamentosa. Primeiro, se existem medicações que causam agitação e confusão mental quando administradas. Suscetibilidade à confusão mental causada por medicação pode estar presente antes do aparecimento dos sintomas clínicos característicos da DA ou de outras demências. Segundo, se já foram utilizadas medicações para tratamento da DA e se estas provocam reações adversas comuns, como sintomas gastrointestinais, ou incomuns⁵.

HÁBITOS DE VIDA

Tabagismo prévio ou atual é fator de risco para doença cerebrovascular. O paciente que mantém o hábito de fumar aumenta significativamente o risco de incêndio, pois pode esquecer um cigarro aceso em um local com potencial para iniciar um incêndio⁵. A pesquisa sobre o etilismo é importante por duas razões. Primeiro, quando o uso do álcool é excessivo, pode causar síndrome de Wernicke-Korsakoff, que cursa com perda de memória, e mesmo o uso moderado, porém crônico, de álcool pode causar disfunção executiva/frontal^{5,9}. Segundo, muitos pacientes com perda de memória leve apresentam exacerbação do sintoma quando consomem álcool. Alguns pacientes podem se tornar muito confusos com pouca quantidade de bebida alcoólica, como com duas taças de vinho. Eles podem não se lembrar de quanto já beberam e por isso acabar bebendo muito⁵.

Também deve-se perguntar sobre o hábito de atividade física no passado e atual. Estudos mostram atraso no início da doença de Alzheimer e declínio cognitivo mais lento em pacientes que praticam atividade física^{2,3}. Saber sobre o hábito de se exercitar também nos ajuda a entender a funcionalidade do paciente e, quando o paciente é sedentário, devemos encorajá-lo a iniciar, o mais rápido, alguma atividade aeróbica.

REVISÃO DOS SISTEMAS

Como em qualquer outra condição médica, é importante que o médico conduza uma revisão dos sistemas que inclua sinais e sintomas de distúrbios para o diag-

nóstico diferencial da perda de memória⁵. Deve-se perguntar sobre as seguintes condições (se ainda não foram investigadas durante a história da doença atual):

- Sintomas de transtorno de humor (tristeza, anedonia, choro fácil e pensamento de morte).
- Nível de consciência flutuante ou períodos de relativa irresponsividade.
- Alucinação visual com pessoas ou animais.
- Distúrbio de marcha.
- Quedas.
- Tremor, rigidez ou outros sinais de parkinsonismo.
- Qualquer fraqueza ou dormência na face ou nos membros.
- Febre, calafrios ou sudorese noturna.
- Náusea, vômito ou diarreia.
- Dor no peito, dificuldade de respirar.
- Incontinência urinária e fecal.
- Insônia/sono agitado, sonhos vívidos ou movimentos anormais durante o sono.
- Dificuldade em distinguir sonho de realidade na transição do estado alerta para o sono.

HISTÓRIA SOCIAL, INCLUINDO ESCOLARIDADE, PROFISSÃO E QUALQUER POSSÍVEL PROBLEMA DE APRENDIZADO

Quando se faz o diagnóstico de comprometimento cognitivo ou demência, principalmente quando os sintomas são muito leves, é imprescindível levar em conta a escolaridade e a ocupação prévia do paciente. Espera-se, claro, que um professor universitário se saia melhor na maioria dos testes cognitivos-padrão do que um indivíduo com escolaridade mais baixa. Levar em conta a escolaridade e a ocupação é particularmente importante na hora de interpretar os testes cognitivos⁵.

Se o paciente ainda trabalha, saber a ocupação é importante também para orientar a necessidade de afastamento se a manutenção do trabalho trouxer algum risco de danos ao paciente ou a outras pessoas (um motorista de ônibus, por exemplo) quando confirmado o comprometimento cognitivo. Deve-se perguntar se o paciente está apresentando dificuldades no trabalho, se foi desviado de função para alguma função mais simples, ou mesmo se perdeu o emprego devido a algum problema cognitivo. Problemas prévios de atenção, memória ou outra função cognitiva, como dislexia, dificuldade de aprendizado ou transtorno

de déficit de atenção e hiperatividade também devem ser investigados para entendimento do funcionamento cognitivo basal do paciente.

HISTÓRIA FAMILIAL, INCLUINDO HISTÓRIA DE PROBLEMAS DE MEMÓRIA, MESMO SE CONSIDERADOS NORMAIS PARA A IDADE

Estudos sugerem que somente 25% a 40% dos pacientes com DA tenham um parente em primeiro grau também com a doença⁴. Portanto, existem mais pacientes com diagnóstico de DA que não têm um parente em primeiro grau acometido do que pacientes que têm. Esse fato é provavelmente atribuído a vários fatores, incluindo que a genética da doença de início tardio é complexa e que muitas vezes os parentes dos pacientes morrem relativamente jovens por outras causas, antes de atingirem a idade em que poderiam apresentar sintomas da doença. Entretanto, história familiar de DA pode ser uma pista no caso de um paciente com queixa cognitiva^{5,9}. Muitos pacientes e familiares atribuem erroneamente sintomas em membros da família como consequência normal do envelhecimento ou de outras condições, como o alcoolismo. É importante perguntar não somente sobre história de DA, mas também se há história de alguém com perda de memória na família, mesmo em idade avançada. Na maioria das vezes, o diagnóstico desses membros da família é de DA, com base no que se pode inferir da história. Mesmo um suposto diagnóstico de demência vascular, demência multi-infarto, demência senil (termo não mais utilizado) ou “esclerosado”, na era anterior ao advento da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, tratava-se na verdade de DA. História de surtos psicóticos de início tardio, mesmo tendo recebido outros diagnósticos psiquiátricos, está mais provavelmente associada a um quadro demencial (DA, DFT ou demência com corpos de Lewy) do que a um quadro psicótico primário iniciado em idade avançada. A história familiar pode apontar outra doença além da DA, como doença vascular, DP ou DFT⁵.

CONCLUSÕES

Queixas cognitivas, muitas vezes desafiadoras, são cada vez mais frequentes no dia a dia do neurologista. A anamnese dos sintomas cognitivos tem papel

fundamental para o diagnóstico cognitivo e ainda constitui instrumento-chave para um correto raciocínio clínico e a adequada condução dos casos. O modo de interrogar pode variar com a idade, a escolaridade e a formação cultural do paciente e seu acompanhante⁶. As particularidades detalhadas neste capítulo visam a um melhor direcionamento da entrevista, que deve ser refeita quantas vezes forem necessárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
2. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255-63.
3. Polidori MC, Nelles G, Pientka L. Prevention of dementia: focus on lifestyle. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010. pii: 393579.
4. Jayadev S, Steinbart EJ, Chi YY, Kukull WA, Schellenberg GD, Bird TD. Conjugal Alzheimer disease: risk in children when both parents have Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65:373-8.
5. Budson AE, Solomon PR. *Memory Loss, Alzheimer Disease and Dementia*. 2.ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
6. Campbell WW. *Dejong's The Neurological Examination*. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
7. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol*. 2009;16:168-73.
8. Larner AJ. "Who came with you?" A diagnostic observation in patients with memory problems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1739-52.
9. Miller BL, Boeve BF. *The Behavioral Neurology of Dementia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
10. Teixeira AL, Caramelli P. *Neurologia cognitiva e do comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
11. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
12. Nitz D. Parietal cortex, navigation, and the construction of arbitrary reference frames for spatial information. *Neurobiol Learn Mem*. 2009;91:179-85.
13. Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature*. 1996;380:499-505.
14. Balota DA, Cortese MJ, Duchek JM, et al. Veridical and false Memories in healthy older adults and in dementia of the Alzheimer's type. *Cogn Neuropsychol*. 1999;16:361-84.
15. Li Y, Meyer JS, Thornby J. Depressive symptoms among cognitive normal versus cognitive impaired elderly subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:455-61.
16. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:98-116.
17. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31:105-14.

ADALBERTO STUDART NETO
RICARDO NITRINI

AVALIAÇÃO COGNITIVA À BEIRA DO LEITO

INTRODUÇÃO

Uma síndrome demencial é definida a partir de sintomas cognitivos e comportamentais que interferem em atividades de vida diária levando a um declínio funcional em relação a níveis prévios, não explicáveis por delirium ou transtorno psiquiátrico maior¹. O diagnóstico desse comprometimento cognitivo deve ser realizado por meio da anamnese e de uma avaliação cognitiva ou neuropsicológica que demonstrem prejuízo em pelo menos dois domínios cognitivos (ou um domínio cognitivo e um comportamental). Além do diagnóstico, o exame cognitivo pode determinar a gravidade da doença e auxiliar na definição de sua etiologia.

A avaliação cognitiva constitui-se de uma parte do exame neurológico e já se inicia durante a obtenção da história clínica, observando-se os níveis de consciência e de atenção, o humor, o juízo crítico, a organização do pensamento, a linguagem espontânea e a capacidade de evocar fatos recentes ou remotos. Durante uma consulta no ambulatório ou na enfermaria, o exame cognitivo precisa encontrar um equilíbrio entre a abrangência e a praticidade. Diferentemente da avaliação neuropsicológica, na qual várias baterias de testes padronizados para idade e escolaridade são aplicadas para quantificar o comprometimento, o exame à beira do leito tem como objetivo principal definir de forma mais sucinta quais os domínios acometidos. Os testes neuropsicológicos são requeridos quando a avaliação cognitiva breve não for suficientemente sensível para detec-

tar o prejuízo na cognição, o que pode ocorrer em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (sobretudo se alta escolaridade)².

E assim como o exame neurológico somático, o exame cognitivo deve ser sistematizado, no caso por domínios cognitivos (atenção, funções executivas, memória, linguagem, praxias, habilidades visuoespaciais e funções visuoperceptivas). Recomenda-se iniciar a avaliação com um teste global da cognição como rastreio inicial, partindo depois para testes “domínio-específicos”. No entanto, mesmo um teste “específico” pode ser afetado, mais ou menos, por outras funções corticais (por exemplo, o teste do desenho do relógio [TDR] sofre interferência tanto de funções executivas quanto de habilidades visuoespaciais), bem como transtornos na atenção ou na linguagem podem comprometer toda a avaliação.

Essa divisão da avaliação cognitiva em domínios baseia-se na concepção atual da neuroanatomia da cognição formada por grandes redes neurais interconectadas (Tabela 1)³: pré-frontal (funções executivas e comportamento), límbica (memória e emoções), perisilviana (linguagem), dorsal parietofrontal (atenção espacial e habilidades visuoespaciais) e ventral occipitotemporal (reconhecimento de objetos e faces). Por consequência, é possível “topografar” as redes mais acometidas pelo processo patológico e levantar as hipóteses diagnósticas etiológicas baseadas nos perfis neuropsicológicos, sobretudo em doenças neurodegenerativas. Por exemplo, uma demência de predomínio amnésico sugere uma doença de Alzheimer, enquanto o predomínio de visuoconstrutivo pode indicar uma demência com corpos de Lewy. Naturalmente, conforme ocorre a evolução da doença, mais redes são acometidas e de forma mais grave, de tal forma que em estágios avançados torna-se mais difícil distinguir as etiologias subjacentes.

Com base nas recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (2005 e 2011)^{2,4} e na literatura médica, este capítulo propõe-se a elaborar um roteiro de

Tabela 1. Grandes redes neurais envolvidas na cognição.

- | |
|---|
| • Rede pré-frontal – Funções executivas e comportamento. |
| • Rede límbica – Memória e emoções. |
| • Rede perisilviana – Linguagem. |
| • Rede dorsal parietofrontal – Atenção espacial e funções visuoespaciais. |
| • Rede ventral occipitotemporal – Reconhecimento de objetos e faces. |

avaliação cognitiva à beira do leito de fácil e rápida aplicação que ajude o examinador no diagnóstico da síndrome demencial, na definição da gravidade, na topografia das redes neurais comprometidas e na determinação das hipóteses etiológicas mais prováveis.

AVALIAÇÃO DE RASTREIO COGNITIVO

Testes cognitivos de rastreio consistem em instrumentos estruturados de aplicação breve que permitem uma avaliação global da cognição do indivíduo. Há vários instrumentos padronizados, sendo o miniteste do estado mental (MEEM) o mais conhecido. O teste foi originalmente concebido como instrumento para o diagnóstico diferencial de pacientes psiquiátricos hospitalizados, mas se tornou rotineiramente utilizado na avaliação das funções cognitivas⁵. O MEEM pode ser aplicado em menos de dez minutos e os itens avaliados são: orientação, memória imediata e evocação (aprendizagem e memorização de três palavras), atenção e memória operacional (subtrações seriadas ou soletração da palavra “mundo” na ordem inversa), linguagem (nomeação, repetição, comando verbal em três etapas, leitura e escrita) e habilidades visuoespaciais (cópia de pentágonos). O escore total da escala é de 30 pontos e um resultado inferior a 24 sugere um comprometimento cognitivo. No entanto, como qualquer teste cognitivo, o desempenho no MEEM sofre influência da escolaridade. Vários estudos de validação do teste na população brasileira definiram a pontuação por escolaridade⁶. Escores abaixo de 27 pontos em indivíduos com nível superior sugerem declínio, enquanto em analfabetos a nota de corte é de 18.

As vantagens do MEEM são sua fácil aplicação, a familiaridade de médicos gerais com o teste e a possibilidade de estadiamento da progressão da doença. Idosos saudáveis permanecem estáveis na pontuação do MEEM ao longo do tempo, enquanto pacientes com doença de Alzheimer perdem em média dois a três pontos por ano. Além disso, alguns padrões de desempenho em itens do MEEM podem ajudar a distinguir demências com diferentes etiologias. Por exemplo, pacientes com demência com corpos de Lewy têm maiores dificuldades nos itens de atenção e funções visuoespaciais, enquanto pacientes com Alzheimer apresentam performance inferior na evocação das três palavras e na orientação temporal. No entanto, é importante destacar que o MEEM foi desenvolvido principalmente para quantificar a gravidade da demência e não para diagnóstico diferencial.

Por outro lado, o MEEM apresenta uma sensibilidade muito baixa para detecção de transtornos cognitivos leves. A força do teste não está no diagnóstico, e sim como instrumento para avaliações sequenciais e para permitir uma ideia geral da cognição do paciente. A principal crítica consiste na falta de itens que melhor avaliem funções executivas, sendo a prova de atenção e cálculo o único item desse domínio. Outra crítica ao MEEM é ao item de evocação de apenas três palavras como prova de memória, embora a orientação temporal torne o teste mais sensível para comprometimentos amnésicos.

Embora o MEEM esteja amplamente sedimentado na prática clínica, outros testes de rastreio cognitivo vêm sendo desenvolvidos. Aqui será destacada a avaliação cognitiva de Montreal (*Montreal cognitive assessment* — MoCA)^{7,8}. Esse instrumento tem itens de funções executivas (teste de trilhas e relógio), visuoespaciais (cópia de um cubo), memória (evocação de cinco palavras), atenção (dígitos na ordem direta e inversa, vigilância e subtrações seriadas), linguagem (nomeação, repetição e fluência verbal fonêmica [FVF]), abstração e orientação (Figura 1). O escore máximo é também de 30 pontos. A MoCA apresenta portanto maior número de domínios cognitivos, sobretudo funções executivas. A lista de cinco palavras da MoCA é uma prova de memória também mais difícil do que o teste de três palavras do MEEM. No entanto, a aprendizagem dessa lista de palavras se dá por apenas duas repetições, diferentemente de outros testes de memória com lista de palavras, em que o paciente é exposto três ou até cinco vezes às palavras.

A sensibilidade da MoCA é superior à do MEEM, o que o tornaria um teste de rastreio mais adequado em indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou com doenças cujo domínio mais acometido seja o de funções executivas, como na doença de Parkinson. Todavia, a experiência do uso da MoCA para o seguimento de pacientes com demência, sobretudo pela doença de Alzheimer, é escassa. Outro problema é a falta de notas de cortes bem definidas para populações de baixa escolaridade. Além disso, o MEEM ainda é o instrumento mais aplicado em estudos e ensaios clínicos, o que o torna importante parâmetro de comparação entre eles. Assim sendo, acredita-se que incorporando outros testes de rápida aplicação (como a bateria breve de rastreio cognitivo [BBRC], que será exposta adiante) ao MEEM, aumenta-se a sensibilidade da avaliação sem deixar de usar um instrumento cuja experiência clínica é mais ampla e definida. A Tabela 2 resume as vantagens e desvantagens dos dois instrumentos.

Independentemente do instrumento de rastreio a ser aplicado, o examinador deve prosseguir com testes que avaliem mais especificamente cada grande

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos																		
				<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>[]</div> <div>[]</div> <div>[]</div> </div>		5																		
NOVEAÇÃO																								
						3																		
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, O sujeito deve repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Rosto</td> <td style="text-align: center;">Veludo</td> <td style="text-align: center;">Igreja</td> <td style="text-align: center;">Margarida</td> <td style="text-align: center;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação	
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
1ª tentativa																								
2ª tentativa																								
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		2																		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. <div style="text-align: center;">[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B</div>																								
Subtração de 7 começando pelo 100		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>[] 93</div> <div>[] 86</div> <div>[] 79</div> <div>[] 72</div> <div>[] 65</div> </div>																						
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto																								
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []		2																		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)																								
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua																						
EVOCAÇÃO TARDIA		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Deve recordar as palavras SEM PISTAS</td> <td style="width: 10%;">Rosto</td> <td style="width: 10%;">Veludo</td> <td style="width: 10%;">Igreja</td> <td style="width: 10%;">Margarida</td> <td style="width: 10%;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>					Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho		[]	[]	[]	[]	[]						
Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
	[]	[]	[]	[]	[]																			
OPCIONAL		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Pista de categoria</td> <td style="width: 10%;">Rosto</td> <td style="width: 10%;">Veludo</td> <td style="width: 10%;">Igreja</td> <td style="width: 10%;">Margarida</td> <td style="width: 10%;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pista de múltipla escolha</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					Pista de categoria	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho							Pista de múltipla escolha					
Pista de categoria	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
Pista de múltipla escolha																								
ORIENTAÇÃO		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>[] Dia do mês</div> <div>[] Mês</div> <div>[] Ano</div> <div>[] Dia da semana</div> <div>[] Lugar</div> <div>[] Cidade</div> </div>																						
6																								

Figura 1. Avaliação cognitiva de Montreal (MoCA).

Tabela 2. Diferenças entre o minixame do estado mental (MEEM) e a avaliação cognitiva de Montreal (MoCA).

MEEM	MoCA
Vantagens <ul style="list-style-type: none"> • Maior familiaridade entre examinadores. • Fácil e rápida aplicação. • Amplamente consolidado no estadiamento da progressão de demências. • Teste mais usado em estudos e ensaios clínicos. • Validada a pontuação por escolaridade na população brasileira. 	Vantagens <ul style="list-style-type: none"> • Maior sensibilidade para comprometimento cognitivo leve. • Apresenta testes para funções executivas. • Teste de memória menos fácil. • Bem estabelecido em demências de predomínio disexecutivo (como demência da doença de Parkinson e demência vascular)
Desvantagens <ul style="list-style-type: none"> • Baixa sensibilidade para comprometimento cognitivo leve. • Não avalia funções executivas. • Teste de memória considerado fácil. 	Desvantagens <ul style="list-style-type: none"> • Escassez de estudos validando a pontuação por escolaridade na população brasileira. • Limitado conhecimento no estadiamento da progressão de demências. • Pouco usado em estudos e ensaios clínicos, sobretudo em doença de Alzheimer

rede neural acometida. A seguir, será focado cada domínio cognitivo (atenção, funções executivas, memória, linguagem, praxias, habilidades visuoespaciais e funções visuoperceptivas), com ênfase em testes que possam ser realizados de forma breve e prática em uma consulta.

ATENÇÃO

A atenção básica pode ser definida como a habilidade de manter o foco em determinada tarefa, sem distrair-se com estímulos externos e internos. Consequentemente, deve ser o primeiro domínio cognitivo a ser avaliado, uma vez que um paciente desatento pode comprometer toda a avaliação cognitiva subsequente^{3,9}. Por outro lado, denomina-se “atenção complexa” a capacidade de sustentar, selecionar, dividir e alternar o foco atencional, permitindo manipular a informação e executar tarefas de múltiplos passos. Como se verá adiante, a atenção complexa (atenção dividida, atenção seletiva e atenção sustentada) envolve também algumas funções executivas (como a memória operacional) e, por isso, será abordada no próximo item. A matriz atencional depende da integridade de estruturas subcorticais (notadamente núcleos talâmicos e o sistema ascendente

reticular ativador no tronco encefálico) e estruturas corticais (em especial o córtex frontoparietal dorsal). E ao córtex pré-frontal cabe o papel central na modulação da atenção complexa³.

A avaliação da atenção inicia-se na anamnese, em que o examinador deve observar a capacidade do paciente em se concentrar na entrevista ou se é facilmente distraído com estímulos externos. Testes da extensão de dígitos na ordem direta e de vigilância são duas fáceis avaliações de atenção básica que podem ser feitas à beira do leito². Na extensão de dígitos (ou *digit span*) na ordem direta, o examinador deve enunciar dígitos de 0 a 9 de forma aleatória, pausadamente, um dígito por segundo, sem ritmo, e em seguida o paciente deve repeti-los na mesma sequência. Inicia-se com dois dígitos (por exemplo, 2-9). Se o paciente acertar, passa-se para três e assim sequencialmente. Por exemplo, se o paciente errar ao repetir quatro dígitos, o examinador deve enunciar outros quatro dígitos. A tarefa termina quando o paciente apresenta dois erros seguidos e o resultado obtido pelo paciente corresponde ao último número de dígitos que foi capaz de repetir corretamente. Considera-se normal (ou seja, indivíduo atento) acerto de 7 ± 2 dígitos. No teste de vigilância, é solicitado ao indivíduo elevar a mão quando ouvir determinada letra em uma sequência aleatória (por exemplo, a letra A na sequência AHBGTGARUAKBSTA), enunciada também pausadamente uma por segundo. Quanto mais desatento, maior número de erros executados. Outra avaliação de atenção comumente realizada é o teste de trilhas A (*trail making A*)^{2,4}. No entanto, esse teste comumente está inserido em baterias neuropsicológicas formais e por isso sua aplicação não é recomendada à beira do leito.

FUNÇÕES EXECUTIVAS

Denomina-se “funções executivas” um conjunto de habilidades cognitivas que permitem ao indivíduo planejar, executar e monitorar um comportamento dirigido a uma finalidade¹⁰. Essas funções incluem capacidade de criar estratégias, organização do pensamento, manipular informações mentalmente, flexibilidade cognitiva, inibição de respostas inapropriadas, tomada de decisões e monitoramento de comportamentos apropriados. Portanto, as funções executivas permitem ao ser humano adaptar-se ao meio externo e desempenhar adequadamente suas atividades de vida diária. E para essa capacidade executiva, o sujeito não apenas deve estar atento, mas ser apto a sustentar, dividir e alternar o foco aten-

cional durante a execução de uma tarefa de múltiplos passos. Por conseguinte, testes de funções executivas também avaliam atenção complexa, conforme mencionamos no tópico de anterior.

Todas essas habilidades cognitivas são dependentes de circuitarias cortico-subcorticais entre o córtex pré-frontal e estruturas subcorticais como núcleos da base e núcleos talâmicos (em especial o núcleo dorsomedial)^{3,10}. A região dorso-lateral do córtex pré-frontal está associada às funções executivas, enquanto as regiões frontais mesiais e orbitofrontal exercem papéis na motivação e na cognição social, respectivamente. Ademais, essas circuitarias recebem conexões de outras redes como sistema límbico e do córtex parietal dorsal. São, portanto, amplas as estruturas que, quando comprometidas, levam a síndromes disexecutivas, e não apenas lesões frontais. A seguir serão discutidos os testes que avaliam cada uma dessas funções executivas.

MEMÓRIA OPERACIONAL

A memória operacional ou memória de trabalho (*working memory*) é a habilidade cognitiva de registrar, processar e manipular mentalmente uma informação por um curto período¹⁰. É uma memória de curto prazo, na qual a informação não é consolidada, ou seja, depois de usada por um breve intervalo, não pode ser evocada livremente depois de alguns minutos. Outra característica é sua capacidade limitada de conteúdo que pode ser mentalmente operada. Dentre os exemplos estão registrar um número de telefone para fazer uma ligação ou “ter em mente” uma lista de supermercado enquanto são feitas as compras. Apesar do termo “memória”, trata-se de uma função executiva por depender da rede pré-frontal e não de circuitarias de sistemas de memória de longo prazo, como será discutido adiante.

Em geral, a avaliação de memória operacional envolve manipular em ordem inversa uma informação enunciada pelo examinador. Um dos testes mais amplamente utilizados é a extensão de dígitos (*digit span*) na ordem inversa^{2,4,9}. As orientações são semelhantes às mencionadas anteriormente para a ordem direta. Um indivíduo normal é capaz de repetir dois dígitos a menos na ordem inversa do que consegue na ordem direta (ou seja: 5 ± 2 dígitos). Outro teste de fácil aplicação consiste em solicitar ao paciente que repita os meses do ano na ordem inversa. As subtrações seriadas e a soletração da palavra “mundo” na ordem inversa do MEEM também permitem avaliar a memória de trabalho. Por

necessitar que o paciente sustente o foco atencional durante a manipulação da informação, esses testes permitem também avaliar a atenção sustentada.

CONTROLE INIBITÓRIO

O controle inibitório consiste na capacidade de um indivíduo de suprimir uma resposta automática ou impulsiva, a um estímulo, que pode ser inapropriada ou irrelevante ao contexto^{3,10}. Duas provas práticas que podem ser feitas durante a consulta são “*go – no go*” (vai e não vai) e antissacadas. No primeiro, o examinador instrui o paciente que deverá levantar a mão quando o examinador bater a mão uma vez na mesa (*go*) e não levantar a mão quando o examinador bater a mão duas vezes (*no go*). Uma série inicial de tentativas deve ser feita para o paciente aprender as instruções. Observa-se a perda do controle inibitório quando o paciente não consegue suprir a resposta automática (erguer o braço) no contexto inapropriado (*no go*). No teste de antissacada, instrui-se o indivíduo a fazer uma sacada do olhar no sentido contralateral ao alvo visual (por exemplo, o dedo do examinador). Outros testes de controle inibitório, como o teste Stroop e trilhas B (*trail making B*), também avaliam a atenção dividida e a flexibilidade mental. Estes são geralmente aplicados em baterias neuropsicológicas^{2,4,9}. No teste de Stroop o indivíduo deve ser capaz de dizer a cor com que foram escritos os nomes das cores e não o que está escrito; na forma B do teste de trilhas, deve unir em ordem crescente números e letras em ordem alfabética, alternando-os.

ATOS MOTORES ALTERNADOS E FLEXIBILIDADE MENTAL

A flexibilidade mental reflete a habilidade de modificar o pensamento e o comportamento para se ajustar a novos contextos. Consequentemente, pacientes com disfunção executiva apresentam comportamentos perseverativos³. A realização de atos motores alternados é útil para pesquisar a presença de perseveração, observando-se se o paciente persiste no mesmo ato motor, sem passar para o movimento seguinte. O teste de Luria é a mais célebre prova, em que o examinador realiza com sua mão uma série de movimentos “punho-borda-palma” com o paciente e depois este deve fazê-los sozinho¹⁰. O teste do aplauso é outra manobra importante. Neste o examinador orienta o paciente a observá-lo a bater palmas e, em seguida, repetir o mesmo número de aplausos. A perseveração dá-se quando o paciente ultrapassa o número de aplausos, muitas vezes, indefinidamente. Há também o teste de

Ozeretski, cujo ato motor é alternar com as mãos, uma aberta e outra fechada. O teste de diadococinesia também pode identificar perseveração.

PLANEJAMENTO

O planejamento é a função cognitiva que permite ao indivíduo identificar, eleger e organizar as etapas necessárias para alcançar uma meta de forma eficiente e adaptar-se conforme mudanças ao longo do caminho¹⁰. O TDR é uma tarefa de múltiplos passos e exige do paciente planejamento e monitoramento dos passos durante sua execução e é de fácil aplicação à beira do leito². Fornece-se uma folha de papel e solicita-se que o paciente desenhe um relógio com todos os números e coloque os ponteiros marcando 2 horas e 45 minutos. Existem diversas notas de corte para quantificar o desempenho. A despeito da importância de registrar uma pontuação para avaliação longitudinal, o examinador deve estar atento a como o paciente executa a tarefa, se há uma estratégia, ou se o faz de forma desorganizada, se há monitoramento ou se persevera (por exemplo, escreve os números além de doze, até preencher todo o espaço da circunferência). Adicionalmente, o TDR permite uma avaliação de habilidades visuoespaciais, conforme será discutida adiante. Existem alguns estudos validando o teste na população brasileira. A principal limitação refere-se à relevante influência da escolaridade no desempenho final.

FLUÊNCIAS VERBAIS

A fluência verbal consiste na capacidade de expressar o maior número de palavras em um período determinado^{9,10}. Denomina-se “fluência verbal fonêmica” (FVF) quando se solicita para falar palavras iniciadas por determinada letra (como a letra “p”), excluindo-se os nomes de pessoas e lugares ou variantes gramaticais (como pedra, pedregulho, pedreira), em um período de um minuto. Por outro lado, na fluência verbal semântica (FVS), pede-se para enunciar palavras em uma categoria definida (como animais ou frutas).

Em um primeiro momento, imaginar-se-iam esses testes de fluência verbal como avaliações de linguagem. Logicamente, indivíduos afásicos apresentam maior dificuldade de realizar a tarefa. Todavia, para um bom desempenho, o paciente necessita estratégia e organização para recuperação do maior número possível de palavras do léxico em pouco tempo. Além disso, faz-se necessário

monitorizar se a estratégia está funcionando e ter a flexibilidade de mudá-la no caso de “esgotamento” de palavras. Isso tudo durante o breve período de um minuto, durante o qual todas essas funções são manipuladas mentalmente. Diante disso, as provas de fluências verbais são excelentes avaliações de funções executivas (estratégia, organização, monitoramento, flexibilidade).

No entanto, há diferenças entre os tipos de fluência verbal. Na FVS, já há uma categorização, o que facilita a estratégia de recuperação das palavras. Naturalmente, mesmo dentro de uma mesma categoria (como animais), quanto mais organização, dividindo-se em subcategorias (como animais domésticos, de savana, de fazenda), melhor o desempenho. Adicionalmente, essa prova ativa a rede de memória semântica cujo epicentro encontra-se no neocórtex da região anterior do lobo temporal e está associado com a aquisição do conhecimento geral. Consequentemente, um baixo desempenho isolado na FVS pode sugerir não uma disfunção executiva, e sim um comprometimento na memória semântica. Em contrapartida, a FVF é mais sensível para diagnosticar síndromes disexecutivas¹⁰. De um ponto de vista prático, escore baixo no teste de FVS é mais sugestivo de comprometimento do lobo temporal, enquanto escore baixo no teste de FVF é mais sugestivo de comprometimento frontal ou frontossubb cortical.

De acordo com estudos na população brasileira, as notas de corte são 9 para indivíduos com escolaridade menor que oito anos e escores abaixo de 13 são considerados sugestivos de comprometimento cognitivo em sujeitos de maior escolaridade².

JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS

Nesse quesito, o examinador propõe algumas situações que exijam do paciente a capacidade de julgamento e de tomada de decisões. Exemplos de problemas que podem ser propostos: “chegando a uma cidade desconhecida, como você faria para localizar um amigo que gostaria de ver?”; “o que faria se visse fumaça saindo da janela de seu vizinho?”. Pacientes com síndromes disexecutivas demonstram respostas pobres e inapropriadas e dificuldades para explorar soluções alternativas para o problema.

ABSTRAÇÃO

A avaliação do pensamento abstrato pode-se dar por meio da interpretação de

provérbios e o teste de “semelhanças e diferenças”. No primeiro, são propostos alguns provérbios e solicita-se ao indivíduo interpretá-los. São exemplos: “casa de ferreiro, espeto de pau”; “a cavalo dado não se olham os dentes” e “água mole em pedra dura, tanto bate até que fura”. Sujeitos com disfunção executiva apresentam respostas concretas, incapazes de abstrair um princípio geral a partir do provérbio.

No teste de “semelhanças e diferenças”, pede-se ao paciente quais as similaridades entre duas palavras. Por exemplo, “banana e maçã” ou “cadeira e mesa”. A resposta adequada consiste em falar suas categorias semânticas (por exemplo, frutas ou móveis). No entanto, quando há comprometimento cognitivo, o paciente apenas responde as diferenças. Vale ressaltar que esses testes de abstração sofrem forte influência da escolaridade, o que pode interferir na avaliação.

SINAIS DE “FRONTALIZAÇÃO” E TRANSTORNOS NA COGNIÇÃO SOCIAL

Nesse tópico, não será abordada uma “função”, e sim sinais e reflexos primitivos que são comumente observados no exame neurológico de pacientes com comprometimento na circuitaria corticossubcortical frontal. Daí o termo “frontalização”. No entanto, trata-se de uma expressão reducionista, pois não é exclusiva de lesões do lobo frontal. Como dito, quaisquer desconexões da circuitaria, portanto lesões subcorticais e mesmo comprometimento cortical difuso (encefalopatias), podem levar ao surgimento desses sinais³.

Os reflexos primitivos em geral aparecem quando há lesões em conexões com área pré-motora ou motora suplementar e dentre eles estão os reflexos de preensão (*grasping*), de busca (*grouping*), de protrusão labial (*snout*), de sucção e palmomentoniano. Além desses reflexos primitivos, há uma exaltação dos reflexos axiais da face, como o glabelar.

Também dentro da constelação das “síndromes frontais”, há os transtornos comportamentais decorrentes do comprometimento das redes neurais associadas à cognição social, cujos epicentros são as regiões frontais mesiais e orbito-frontal lateral³. Decorrente de lesões da primeira há o predomínio da apatia e do mutismo e, da segunda, há impulsividade com desinibição, perda do *insight* e comportamento de utilização (no qual o paciente sente-se compelido a usar objetos que encontra mesmo quando o contexto é inadequado).

MEMÓRIA

A memória representa a habilidade cognitiva de aprender e consolidar novas informações para potencial uso depois de um intervalo tempo variável, de minutos a anos. E de acordo com a natureza dessas informações, consciente ou inconsciente, diferentes redes neurais estão associadas³. Memórias declarativas ou explícitas são aquelas cujo conteúdo pode ser conscientemente acessado. Se o conteúdo for o de experiências autobiográficas, denomina-se “memória episódica”. Se a informação adquirida for sobre conceitos e conhecimentos gerais de fatos, objetos ou palavras, chama-se de “memória semântica”. Por outro lado, nas memórias não declarativas ou implícitas, o conteúdo é inconsciente. Memória de procedimento, associada ao aprendizado motor, é um exemplo³. Todos esses sistemas de memória são de longo prazo, diferenciando-se da memória de curto prazo, representada pela memória operacional, considerada uma função executiva, pois a informação não é consolidada, apenas manipulada mentalmente durante segundos a poucos minutos. Para fins de exame cognitivo, dentre as memórias de longo prazo, avaliam-se apenas a memória semântica e, sobretudo, a memória episódica, que são as comumente afetadas por doenças neurológicas.

O processo de aquisição de novas informações na memória episódica envolve uma série de etapas, incluindo a codificação, a consolidação e a recuperação, e o circuito de Papez tem um papel central nesse processo³. Essa circuitaria compõe-se de estruturas temporais mesiais (como as formações hipocampus) e diencefálicas. E, em última análise, os testes de memória avaliam a integridade desse sistema.

Assim como outros domínios cognitivos, a avaliação da memória episódica já se inicia a partir da anamnese, observando-se se o paciente apresenta dificuldades de contar sua própria história, se não é capaz de expor em sequência temporal os fatos, se é repetitivo. Prejuízo em informações mais recentes é mais precoce que para fatos tardios. Desorientação temporal é outro importante sinal de comprometimento amnésico.

O método mais comum de avaliar a memória é por meio de lista de palavras e em geral envolve uma fase de aprendizagem, outra de evocação (ou recordação) tardia (*delayed recall*) e por fim uma de reconhecimento. A lista de palavras mais comumente usadas é a do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD)¹¹. Durante o aprendizado, são apresentadas dez palavras (uma de cada vez) para serem lidas em voz alta pelo paciente. Imedia-

tamente depois da leitura de todas as palavras, solicita-se evocá-las. O procedimento é repetido, com as palavras em outra ordem, mais duas vezes. A pontuação é obtida pela soma das palavras evocadas nas três tentativas, com um escore máximo de 30 pontos. Em seguida, é feita uma interferência (no caso do CERAD, cópia de desenhos) e depois pergunta-se ao paciente quais as palavras da lista apresentada previamente ele se recorda (fase de evocação tardia espontânea). O escore máximo é de dez pontos. Por fim, na fase de reconhecimento as dez palavras são apresentadas misturadas a outras dez distratoras. A fase de reconhecimento representa, portanto, uma recordação com pista. Há diversos outros testes de lista de palavras que são padronizados e comumente aplicados em baterias neuropsicológicas.

Em nosso grupo, para aumentar a acurácia da avaliação cognitiva e em razão da grande heterogeneidade educacional de nossa população, em vez de usarmos uma lista de palavras, aplicamos um teste de memória com dez figuras apresentadas como desenhos simples em uma folha de papel (Figura 2). Esse teste de memória está incluído em uma BBRC¹². Essa minibateria tem-se mostrado útil para diagnóstico e principalmente acompanhamento evolutivo.

O examinando deve reconhecer e nomear as dez figuras. Em seguida, a folha é retirada e se solicita que diga quais figuras havia visto (memória incidental). Pede-se, então, que olhe atentamente para as figuras e tente memorizá-las por até 30 segundos. Retirada a folha, solicita-se que diga de quais se lembra (memória imediata). Novamente, repete-se o procedimento para obter o escore de aprendizado. São aplicadas, então, duas tarefas de interferência: a fluência verbal e o TDR. Terminada a interferência, solicita-se ao paciente para enunciar quais figuras foram vistas há alguns minutos (memória tardia). Se o examinando não tiver sido capaz de se lembrar das dez figuras, pede-se que as identifique em uma folha na qual as dez estejam entremeadas com outras dez figuras distratoras (Figura 3). Para corrigir um efeito de respostas ao acaso, o escore é calculado pela subtração das intrusões (respostas erradas) do total de respostas certas. As notas de corte são: sete para aprendizado, seis para memória tardia e dez para reconhecimento. Essa bateria é aplicada num período que varia de sete a oito minutos e tem-se revelado interessante tanto na atividade clínica quanto em estudos epidemiológicos.

Independentemente de a lista ser de palavras ou de figuras, a interpretação desses testes guarda semelhanças. Inicialmente, observa-se se o indivíduo é capaz de fazer uma curva de aprendizagem. Pacientes desatentos com prejuízo

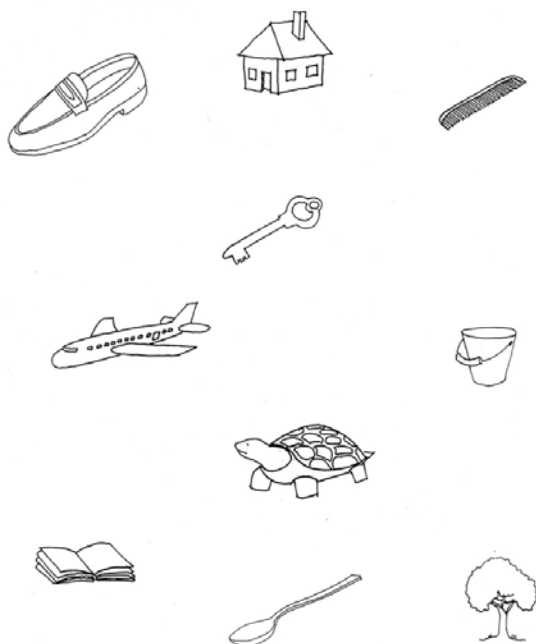


Figura 2. Fases de nomeação/percepção e aprendizado da bateria breve de rastreio cognitivo.



Figura 3. Fase de reconhecimento da bateria breve de rastreio cognitivo.

em funções executivas (ou seja, incapazes de criar uma estratégia) apresentam pior desempenho nessa fase do teste. Por outro lado, o escore de recordação tardia espontânea (*delayed recall*) é o indicador mais sensível de transtornos amnésicos. Se o indivíduo recordar-se de um número de palavras ou figuras inferior ao que aprendeu, independente da capacidade de recuperação no reconhecimento, isso significa que ele não foi capaz de consolidar essas novas informações e, portanto, há um dano nos sistemas de codificação e consolidação de memória (circuito de Papez). No reconhecimento, dá-se uma recordação com pistas, tratando-se de uma prova mais fácil, mas importante para avaliar se há um prejuízo na recuperação de informações, que depende não apenas da integridade do circuito de Papez como também da rede frontal corticossubcortical. Portanto, pacientes amnésicos têm um desempenho razoável no aprendizado e dificuldade na memória tardia (recordação), independente do reconhecimento, enquanto em indivíduos com disfunção executiva não há uma curva de aprendizado, mas estes conseguem reter o que aprenderam e beneficiam-se de pista (reconhecimento).

Apesar de serem testes mais sensíveis e específicos e de fácil aplicação à beira do leito, provas mais informais de memória podem ser aplicadas durante a consulta quando não se dispõe dos materiais dos testes referidos. Por exemplo, o examinador pode enunciar um endereço e solicitar que seja repetido três vezes, fazer um distrator (aqui sugerimos perguntas relativas à memória remota do indivíduo, como última escola que frequentou, primeiro emprego, quando e onde casou-se) e então se pede para evocar o endereço inicialmente enunciado. São interessantes esses questionamentos sobre memória remota, pois esta comumente encontra-se preservada em fases iniciais de doenças degenerativas como Alzheimer. Contar uma pequena história, pedir ao paciente para repeti-la em seguida e depois de 30 minutos perguntar o que ele se recorda também pode ser um teste muito útil.

Quanto à memória semântica, sabe-se que redes neurais distintas da episódica codificam o conhecimento geral. O epicentro dessa rede encontra-se nas regiões anteriores e inferolaterais do neocórtex do lobo temporal, notadamente o polo temporal^{3,13}. E diversas conexões dessa circuitaria são estabelecidas para outras estruturas corticais, com maior robustez para a rede perisilviana de linguagem. Não é à toa que o principal sintoma do comprometimento desse sistema de memória trata-se da anomia. Portanto, a avaliação de conceitos e do conhecimento semântico de objetos é realizada no exame de linguagem. Des-

taca-se apenas que o teste de FVS, já discutido anteriormente, é muito sensível para detecção de processos patológicos nessa rede.

LINGUAGEM

A linguagem consiste na capacidade única do ser humano de elaboração e comunicação de experiências e pensamentos por meio de símbolos conhecidos como palavras, através da fala, da escrita ou de gestos motores. Em última análise, trata-se da conversão de um conhecimento semântico (léxico) em fonemas (na fala) ou grafemas (na escrita) combinados e ordenados em sentenças segundo regras sintáticas^{3,13,14}. E denomina-se “afasia” qualquer transtorno que comprometa esse processo.

A rede perisilviana, no hemisfério dominante (usualmente o esquerdo), é o principal substrato anatomofuncional da linguagem e compõe-se de dois polos: um anterior, articulatorio-sintático (área de Broca, na região posterior do giro frontal inferior esquerdo) e um posterior, léxico-semântico (área de Wernicke, no lobo temporal). Tradicionalmente, a área de Wernicke é referida como a região posterior do giro temporal superior esquerdo, todavia, há diversos estudos questionando essa exata localização, admitindo outras regiões dos córtex temporal e parietal inferior (essas discussões fogem do escopo capítulo; para mais informações, sugerem-se consultas às referências)¹⁴. O estudo da linguagem deve ser estruturado, portanto, para se avaliar a integridade desses dois polos. Os itens a serem analisados são: fala espontânea, nomeação, compreensão, repetição, escrita e leitura.

FALA ESPONTÂNEA

O primeiro passo na avaliação consiste em ouvir o paciente. Durante a coleta da história, o examinador deve estar atento para diversos aspectos da linguagem. Observa-se a fluência que corresponde ao número de palavras expressas por um intervalo de tempo. A fala normal contém em média 140 palavras por minuto. Naturalmente, não é necessário contar quantas palavras são ditas pelo examinando, pois ao se ouvir uma fala não fluente já se nota sua diminuição. Outro aspecto de uma linguagem não fluente é a presença de erros sintáticos nas frases e a pobreza de elementos gramaticais de ligação (como conjunções e preposições), o que confere um aspecto telegráfico à fala. A diminuição da fluência e o agram-

tismo são sinais de lesões no polo articulatorio-sintático da rede de linguagem. Adicionalmente esses pacientes podem apresentar apraxia de fala, transtorno na programação motora da articulação dos fonemas (na ausência de déficit de força ou coordenação, ou seja, não é disartria). Caracteriza-se por dificuldades para iniciar a fala, com presença de agramatismo, distorções e irregularidades nos fonemas, levando a um aspecto gaguejante. Diferentemente, a fala em lesões perisilvianas posteriores é fluente, mas desprovida de significado, e podem ser notados circunlóquios (substituição de uma palavra por uma descrição desta; por exemplo, “aquele bicho de quatro patas que tem chifres” em vez de “touro”).

O examinador também deve observar se há erros durante a fala espontânea. Esses erros são chamados de “parafasias” e podem ser uma substituição de palavras fora do contexto (parafasia semântica) ou de fonemas ainda mantendo-se com algum significado (parafasia fonêmica). Pacientes com afasias não fluentes usualmente cometem erros fonêmicos, enquanto parafasias semânticas estão presentes em lesões posteriores da rede perisilviana. Outro sinal sutil de transtorno de linguagem, comumente observado em doença de Alzheimer, é a dificuldade de “achar palavras” durante a fala espontânea, normalmente referido como fenômeno de “ponta de língua” ou *word finding*. Trata-se de um déficit de recuperação de nomes do léxico. Por fim, analisa-se a prosódia, isto é, o ritmo e a entonação da fala, necessários para a expressão emocional da linguagem. A prosódia é mediada por estruturas no hemisfério não dominante.

NOMEAÇÃO

Virtualmente todos os tipos de afasia cursam com prejuízos da nomeação. A avaliação pode ser feita pela confrontação de objetos simples como chave, moeda ou papel. A nomeação de partes de objetos (como a tampa da caneta ou pulseira de um relógio) e partes do corpo (como cotovelo ou polegar) aumenta a sensibilidade para a detecção de uma anomia sutil. Outro método é apresentar uma prancha com desenho de objetos de baixa, média e alta frequência na língua (por exemplo, gaita, camelo e árvore, respectivamente). Pacientes com anomia sutil podem ter dificuldades apenas nos desenhos de baixa frequência. O teste de nomeação de Boston é um exemplo de uma prancha com 60 figuras distribuídas nas três frequências (há uma versão reduzida de 15 figuras, útil em avaliações mais breves). Quando há uma possível anomia, deve-se testar a nomeação por outra via que não a visão (como tato ou audição) para diferen-

ciar-se de agnosia visual. Também é importante verificar se a anomia está associada a comprometimento da compreensão de palavras, que será comentado no item abaixo. Nesse caso, o examinador pode solicitar ao paciente que aponte ou mostre seu cotovelo, ou seu polegar, ou objetos ou parte deles; ou que explique o que é um canguru ou um morango, por exemplo.

COMPREENSÃO

Quando se solicita ao examinando a execução de algum teste cognitivo, já se está analisando a capacidade de compreensão. Na apreciação formal, recomenda-se iniciar por perguntas simples cujas respostas sejam “sim” ou “não”. Exemplos: “o céu é azul?”; “o cachorro voa?” ou “se eu jogo uma rolha na água, ela afunda?”. A seguir parte-se para questões mais elaboradas, como aquelas que usam a voz passiva (“o leão foi morto pelo tigre. Quem morreu?”) ou possessiva (“a filha de minha mãe é o que minha?”). A solicitação de comandos motores simples (“levante uma mão”) ou complexos (“pegue o papel, rasgue-o em quatro partes e devolva-as à mesa”) pode ser útil, no entanto, dificuldades nessas ordens podem ser decorrentes de uma apraxia e não por uma afasia.

Além do entendimento de sentenças e comandos, deve-se avaliar a compreensão de palavras, por meio de perguntas conceituais como: “o que é uma girafa?”; “o que é uma goiaba?”; “para que serve uma faca?”. Dificuldades de conceituação de palavras estão associadas a um comprometimento do conhecimento semântico, o que se observa em doenças degenerativas que preferencialmente acometem as regiões anteriores e inferomediais do lobo temporal esquerdo (como a variante semântica das afasias progressivas primárias)^{13,14}. E, como mencionado anteriormente, pode manifestar-se como anomia.

REPETIÇÃO

O exame de repetição inicia-se com palavras simples e segue com frases curtas (“a bola está murcha”) até frases mais longas (“o trem chegou à estação com uma hora de atraso.”), variando a complexidade gramatical. Na língua inglesa, uma frase muito usada é “*no ifs, ands, or buts*”, adaptada ao português para “nem aqui, nem ali, nem lá” no MEEM. Entretanto, dificuldades em repetir frases muito longas podem representar apenas um comprometimento da memória operacional e não de linguagem.

LEITURA E ESCRITA

Comprometimentos na leitura (alexia) e na escrita (agrafia) usualmente acompanham síndromes afásicas, embora possam ocorrer isoladamente. O exame de leitura consiste na leitura de frases e textos, o que equivale à repetição oral. Ainda na leitura, pode-se solicitar a interpretação do texto lido, correspondente ao item de compreensão. Na escrita, pede-se ao paciente para escrever espontaneamente ou por ditado.

PRAXIAS

O termo “praxia” (do grego *praxis*, ação) refere-se à habilidade cognitiva de elaboração de um ato motor intencional, organizado e previamente aprendido, com uma finalidade determinada. Por conseguinte, “apraxia” é definida como o comprometimento na execução correta de movimentos propositais na ausência de fraqueza, movimentos involuntários, incoordenação ou alterações sensoriais¹⁵. Existem diversas classificações de apraxias, mas aqui serão abordadas as apraxias de membros, cujo epicentro encontra-se no córtex parietal posterior esquerdo. O lóbulo parietal inferior esquerdo tem um papel central na representação cognitiva dos movimentos aprendidos (denominados “praxicons” ou “fórmulas do movimento”), enquanto a área motora suplementar atua no planejamento e na elaboração destes. Portanto, lesões nas redes neurais envolvidas na programação motora levam a distúrbios apráxicos³.

As apraxias de membros podem ser agrupadas segundo o tipo de erro na execução do ato motor. A apraxia ideomotora resulta na dificuldade de execução de gestos com a mão (apraxia ideomotora para gestos intransitivos) ou de uso de uma ferramenta (apraxia ideomotora para gestos transitivos). Gestos intransitivos podem ser testados solicitando-se a realização ou a imitação de gestos simbólicos (como dar adeus) ou sem propósito (como a mão direita aberta na horizontal com a ponta dos dedos encostadas na palma da mão esquerda na vertical). Quanto aos gestos transitivos, pede-se para imitar o uso de uma ferramenta, como uma tesoura ou uma chave. Mesmo indivíduos sem apraxia podem, inicialmente, tentar usar a mão como parte da ferramenta. No entanto, quando orientadas a não usá-la, elas são capazes de corrigir, o que não ocorre com os apráxicos. Apraxias ideomotoras podem ser bilaterais (quando resultam de lesões do córtex parietal dominante ou da área motora suplementar

esquerda) ou unilaterais no membro esquerdo (quando decorrentes de danos no corpo caloso ou na área motora suplementar direita). Além disso, há diferenças semiológicas de apraxia resultante de lesão parietal e de lesão frontal. Na primeira, o indivíduo não apenas não consegue executar o ato motor, como não é capaz de reconhecê-lo como correto ou não, pois há um dano na fórmula do movimento. Por outro lado, em lesões frontais, há apenas dificuldade na execução, mas a identificação do gesto está preservada.

Quando há erros na sequência de ações em uma tarefa de múltiplos passos e não apenas em um movimento simples, a apraxia é denominada “ideatória” ou “ideacional”. Testa-se solicitando ao paciente para demonstrar como realizar uma tarefa complexa, como preparar um sanduíche ou colocar café na xícara e tomá-lo. Apraxia ideatória é também resultado de lesões do lóbulo parietal inferior^{3,15}.

Outras apraxias são a conceitual (quando há dano no acesso do córtex parietal esquerdo ao conhecimento semântico sobre o uso da ferramenta), a apraxia melocinética (perda da destreza na execução do movimento decorrente de lesões nos córtex pré-motor e motor primário, que fica no limite entre a elaboração do movimento e sua execução) e a apraxia para vestir-se associada a comprometimento do córtex parietal direito.

FUNÇÕES VISUOESPACIAIS

O processamento da informação visual dá-se por duas vias divergentes que partem do córtex estriado, uma dorsal (também conhecida como via do “onde” ou do “*where*”) dirigida para córtex parietal posterior, e uma ventral (também conhecida como via do “o quê” ou do *what*) dirigida para áreas de associação visual occipitotemporal^{3,16}. A rede dorsal occipitoparietal permite a integração de informações visuoespaciais com a posição dos olhos por meio do campo ocular parietal e, portanto, desempenha um papel central na atenção espacial. Ou seja, a percepção de um alvo visual é enviada pela via dorsal aos campos oculares parietais que então direcionam o olhar a esse alvo, possibilitando a exploração visual e o alcance das mãos ao objeto.

Danos bilaterais a essa rede levam ao surgimento da síndrome de Balint, cujas manifestações são ataxia óptica, apraxia oculomotora e simultaneoagnosia³. A ataxia óptica consiste na incapacidade de alcançar com as mãos um alvo guiado pela visão. No exame cognitivo, é solicitado ao paciente para pegar um

objeto (por exemplo, um molho de chaves), no entanto ele não é capaz alcançá-lo. Por outro lado, se um estímulo auditivo for feito com o objeto (por exemplo, balançando-se as chaves), ele consegue apanhá-lo. Outra manobra útil é o índice do examinador-nariz. O paciente não consegue alcançar o dedo do examinador, mas é capaz de acertar seu próprio nariz, o que diferencia de um erro de uma ataxia cerebelar ou sensitiva. A apraxia oculomotora, por sua vez, é a incapacidade de gerar sacadas guiadas por um alvo visual. Durante o exame, o indivíduo não consegue direcionar o olhar para um alvo estabelecido como o dedo do examinador, no entanto sacadas reflexas como aquelas presentes no nistagmo optocinético estão preservadas. Portanto, trata-se de uma falha no sistema de exploração visual. Por fim, a simultaneoagnosia refere-se à incapacidade de integrar o detalhe visual em um todo coerente. Em outras palavras, o sujeito ao ver uma cena ou um objeto, tem a percepção dos detalhes, mas é inábil para ver a cena como um todo. Trata-se de uma desatenção visuoespacial. À beira do leito, examina-se mostrando uma cena desenhada (como a prancha do “roubo de biscoito”) e solicitando-se ao paciente para descrevê-la. O examinador também pode escrever uma única letra, preenchendo toda a folha, constituída por outra letra de tamanho menor (por exemplo, uma grande letra H formada por pequenas letras T). Outro método é escrever em uma folha de papel várias letras em tamanhos diferentes e solicita-se para o paciente apontar determinada letra. Pacientes com simultaneoagnosia conseguem visualizar apenas as letras pequenas nas duas tarefas acima.

O lobo parietal direito exerce um papel dominante na rede de atenção espacial por meio da integração das informações espaciais do ambiente extrapessoal com as modalidades sensoriais, permitindo direcionar o foco atencional^{3,17}. O hemisfério direito é capaz de dirigir a atenção para ambos os hemiespaços, enquanto o hemisfério esquerdo dirige atenção apenas para o espaço contralateral. Assim, lesões no córtex parietal direito levam a uma síndrome de desatenção espacial conhecida como heminegligência. Há uma negligência na percepção de informações sensoriais e, conseqüentemente, o indivíduo não se sente compelido a explorar esse hemiespaço. A síndrome de heminegligência, portanto, apresenta um componente perceptivo e outro motor exploratório. Vale lembrar que outras estruturas corticais (como lobo frontal e o giro do cíngulo) e subcorticais (núcleo caudado e tálamo) participam da rede de atenção espacial e assim a heminegligência não é exclusividade de lesões parietais à direita¹⁷.

O principal sinal do componente perceptivo é o fenômeno de extinção. Nele,

quando o indivíduo recebe simultaneamente dois estímulos (visuais, táteis ou auditivos), um em cada hemiespaço, não há uma percepção do estímulo no hemiespaço contralateral ao da lesão, isso na ausência de déficits sensoriais primários. Por exemplo, o examinador movimenta um dedo em cada hemicampo e o paciente refere “ver” apenas o dedo no hemicampo direito. O componente motor exploratório é observado quando o paciente adota a postura de desvio do olhar conjugado para direita e explora apenas o lado direito do ambiente (por exemplo, ao alimentar-se, o sujeito come apenas o que está no lado direito do prato). Alguns testes úteis são a bissecção de uma linha e o cancelamento de linhas. No primeiro, desenha-se uma única linha na direção horizontal e solicita-se que trace outra dividindo-a ao meio. O paciente heminegligente desloca esse traço para a direita. No segundo teste, diversas linhas são desenhadas em uma folha de papel e pede-se para fazer um traço em cada uma delas. Novamente, apenas as linhas à direita são marcadas. Além disso, o paciente com heminegligência pode também apresentar uma hemiassomatognosia (ignorar o lado esquerdo do corpo, não reconhecendo como seu) e anosognosia (não reconhecer que tem um déficit neurológico).

A integração das informações visuoespaciais pelo córtex parietal direito também tem um papel crítico nas habilidades visuoconstrutivas, exigidas em tarefas como desenho, montagem de quebra-cabeças e na construção de modelos de blocos. Lesões parietais à direita, portanto, levam a uma apraxia de construção. Lesões parietais à esquerda também podem causar apraxia de construção, embora menos frequentemente. Testes de cópia de desenhos, como reproduzir figuras geométricas (por exemplo, um cubo ou os pentágonos do MEEM), são úteis para detecção de uma apraxia de construção. O TDR, embora muito usado para avaliar funções executivas, também depende de habilidades visuoconstrutivas. A clássica figura complexa de *Rey-Osterrieth* comumente é aplicada em baterias neuropsicológicas formais. Recomenda-se sempre a aplicação de alguma prova visuoconstrutiva em todo exame cognitivo pela praticidade e pela sensibilidade. Assim, testes de praxia construtiva constam no MEEM, na MoCA e na BBRC.

FUNÇÕES VISUOPERCEPTIVAS

O processamento das informações visuais da forma e da cor, necessário para o reconhecimento de objetos e faces, dá-se pela rede occipitotemporal ventral

medial (via do *what*). Esta rede permite a integração da percepção visual pelo córtex estriado com o conhecimento semântico nas regiões anteriores e infero-mediais do lobo temporal esquerdo^{3,18}. Os giros fusiforme e lingual exercem um papel central nessa conexão. Portanto, lesões nessa via levam a falhas no reconhecimento visual, sejam de objetos (agnosia visual para objetos), faces familiares (prosopagnosia), cores (acromatopsia e agnosia para cores) e de ambientes conhecidos (topografagnosia).

A agnosia visual para objetos refere-se à incapacidade de identificação visual de objetos sem um déficit sensorial primário. Quando as lesões são mais próximas do córtex visual primário (mais posteriores) e bilaterais, há um comprometimento na percepção propriamente dita (agnosia visual aperceptiva)^{3,18}. O indivíduo tanto não reconhece qual é o objeto quanto não é capaz de discernir as suas formas (o percepto). Por outro lado, quando as lesões são mais anteriores no córtex occipitotemporal e unilaterais à esquerda, há um prejuízo no acesso da informação visual a seu significado (agnosia visual associativa). Nessa situação, há uma percepção da forma, mas não se reconhece o que é o objeto. No exame à beira do leito, suspeita-se de uma agnosia visual quando o paciente não consegue identificar um objeto apresentado pela via visual, mas o distingue pela audição ou pelo tato. Naturalmente, as habilidades visuais primárias como acuidade visual e campos visuais devem estar preservadas. A anomia deve ser diferenciada através de testes de nomeação por outras modalidades sensoriais ou pela descrição verbal de objetos. O paciente com anomia reconhece visualmente o objeto (muitas vezes indicando com gestos seu uso), mas não consegue nomeá-lo, além de não nomear pelo tato ou pela audição. Um teste útil para discriminar uma agnosia aperceptiva de uma associativa é solicitar ao paciente que reproduza o objeto em desenho. Se o sujeito for capaz de desenhá-lo, mesmo sem reconhecê-lo, trata-se de uma agnosia associativa. Além disso, na agnosia aperceptiva, o examinando não é capaz de copiar figuras geométricas simples. Interessantemente, indivíduos com agnosia aperceptiva podem se beneficiar do movimento do objeto, pois essa mobilização pode levar à informação da percepção visual a ser processada pela via occipitoparietal dorsal.

A prosopagnosia é a inabilidade no reconhecimento de faces familiares¹⁸. Assim como na agnosia visual, o indivíduo pode identificá-las por outras vias como pela voz, por maneirismos ou pela vestimenta. Classicamente, são decorrentes de lesões no giro fusiforme bilaterais ou unilaterais à direita, embora outras topografias possam estar associadas (como região temporal anterior).

Para o diagnóstico o examinador pode mostrar fotografias de familiares ou pessoas públicas e solicitar que o paciente as identifique.

Quanto à percepção de cores, os transtornos mais comuns são acromatopsia e agnosia para cores^{3,18}. O primeiro corresponde a uma cegueira cortical para cores em um quadrante, um hemisfério ou todo o campo visual, em que a visão de cores passa a ser apenas em preto e branco ou em tons de cinza. Por outro lado, chama-se de “agnosia para cores” o não reconhecimento das cores, mas com a capacidade de distinguir tonalidades preservadas. Por exemplo, ao se mostrarem vários objetos de cores diferentes, o indivíduo com acromatopsia não consegue agrupá-los por cores, pois vê apenas objetos acinzentados. Já o paciente com agnosia para cores não consegue identificar as cores nem apontar uma cor designada pelo examinador, todavia é capaz de separar os objetos por tonalidade. Outro teste é solicitar para que se leia um cartão de Ishihara. Na cegueira cortical para cores, não é possível ler os números no cartão. Alguns autores usam o termo “anomia para cores” quando o comprometimento é apenas em nomeá-las. A acromatopsia aparece em lesões nos giros fusiforme e lingual bilateralmente (se unilateral, tem-se uma hemiacromatopsia), enquanto agnosia para cores decorre de comprometimento occipitotemporal esquerdo associado ou não com esplênio do corpo caloso.

Por fim, há a topografagnosia, a qual é referente à incapacidade de reconhecimento de ambientes familiares ou de aprender novos caminhos. Clinicamente, manifesta-se pela desorientação espacial. Os giros para-hipocampal e fusiforme adjacente apresentam um papel crítico na orientação topográfica, por meio do reconhecimento de pontos de referência no ambiente. Por outro lado, a porção posterior do hipocampo, o giro para-hipocampal e o córtex retroesplênico são fundamentais para o aprendizado de novas rotas e estabelecer um “mapa topográfico cognitivo”, atuando como “navegadores espaciais”^{16,19}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como o restante do exame neurológico, a avaliação cognitiva deve ser estruturada baseando-se na neuroanatomia, no caso, das grandes redes neurais da cognição. O exame cognitivo pode ser amplo, mas deve ser direcionado ao quadro clínico do paciente, aprofundando-se na avaliação de domínios cujas queixas correlacionam-se. Ao término da anamnese e do exame cognitivo, o examinador deve ser capaz de estabelecer diagnóstico sintômico e topográfico,

bem como levantar as hipóteses nosológicas e etiológicas. Em situações de comprometimento cognitivo leve, no qual o exame à beira do leito pode ser inconclusivo, indica-se a realização de uma avaliação neuropsicológica formal. No Anexo 1, propõe-se um roteiro de exame cognitivo à beira do leito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

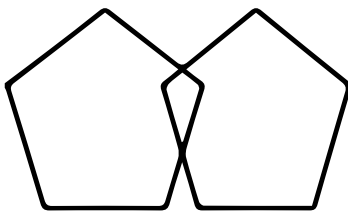
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:713-9.
- Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2.ed. New York: Oxford University Press, 2000.
- Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, et al. Doença de Alzheimer. Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):21-33.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:777-81.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
- Memória CM, Yassuda MS, Nakano, EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:34-40.
- Daffner KR, Gale AS, Barrett AM, Boeve BF, Chatterjee A, Coslett HB, et al. Improving clinical cognitive testing. *Neurology*. 2015;85:910-8.
- Rabinovici GD, Stephens ML, POssin KL. Executive dysfunction. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:646-59.
- Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:532-6.
- Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:32-6.
- Gleichgerrcht E, Fridriksson J, Bonilha L. Neuroanatomical foundations of naming impairments across different neurologic conditions. *Neurology*. 2015;85:284-92.
- Binder J. The Wernicke area. Modern evidence and a reinterpretation. *Neurology*. 2015;85:2170-5.
- Heilman KM. Apraxia. *Continuum (Minneapolis)*. 2010;16:86-98.
- Catani M, Dell'Acqua F, Bizzi A, et al. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*. 2012;48:1262-87.
- Li K, Malhotra PA. Spatial neglect. *Pract Neurol*. 2015;15:333-9.
- Barton JJ. Disorder of higher visual function. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:1-5.

ANEXO 1. ROTEIRO DE EXAME COGNITIVO

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Orientação (10 pontos) <ul style="list-style-type: none"> • Dia da semana • Dia do mês • Mês • Ano • Hora aproximada • Local específico (apartamento, setor) • Instituição (hospital, residência) • Bairro ou rua próxima • Cidade • Estado 	Linguagem <ul style="list-style-type: none"> • Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) • Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) • Comando: “pegue este papel com sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão” (3 pontos) • Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) • Escrever uma frase (1 ponto)
Memória imediata <ul style="list-style-type: none"> • Vaso, carro, tijolo (3 pontos) 	Habilidades visuoespaciais <ul style="list-style-type: none"> • Copiar um desenho (1 ponto)
Atenção e cálculo <ul style="list-style-type: none"> • 100 - 7 sucessivos (5 pontos) 	Escore total:
Evocação <ul style="list-style-type: none"> • Recordar as três palavras (3 pontos) 	Memória operacional <ul style="list-style-type: none"> • Soletrar a palavra “mundo” de trás para a frente (5 pontos)

FECHE OS OLHOS



ATENÇÃO E FUNÇÕES EXECUTIVAS

Atenção, atenção sustentada e memória operacional

- Dígitos em ordem direta _____ Em ordem inversa _____
- Meses do ano na ordem inversa _____
- Vigilância (levantar a mão quando falar A): _____

Controle inibitório: *Go no go* _____

Atos motores alternados e flexibilidade mental

- Teste de Luria (punho-borda-palma) _____
- Teste do aplauso _____
- Teste de Ozeretski (abrir e fechar as mãos) _____

Planejamento: Teste do desenho do relógio (fazer durante bateria breve)

Fluências verbais (fazer durante bateria breve)

- Fonêmica _____ Semântica _____

Julgamento e resolução de problemas

- “Chegando a uma cidade desconhecida, como você faria para localizar um amigo que você gostaria de ver?”
- “O que faria se visse fumaça saindo da janela de seu vizinho?”

Abstração

- Provérbios “Água mole em pedra dura tanto bate até que fura.”
“A cavalo dado não se olham os dentes.”
- Semelhanças: “beterraba e couve-flor”, “escrivanhina e estante”.

Sinais de “frontalização”

- Reflexos axiais da face inesgotáveis
- Reflexo de protrusão labial (*snout*)
- Reflexo palmomentoniano
- Reflexo de preensão (*grasping*)

MEMÓRIA VERBAL

- Repetição (três vezes): João Silva, Rua Central, 42, São Paulo
- Quando você nasceu? _____
- Onde você nasceu? _____
- Qual foi a última escola que você frequentou (nome, lugar, série)? _____
- Qual era sua ocupação principal (ou do cônjuge)? _____
- Qual foi seu último emprego importante (ou do cônjuge)? _____
- Quando você (ou seu cônjuge) se aposentou e por quê? _____
- Evocação: João Silva, Rua Central, 42, São Paulo _____

BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO BREVE

Memória, funções executivas, linguagem e funções visuoespaciais

	Corretas	Intrusões
Nomeação		
Memória incidental		
Memória imediata		
Aprendizagem		
Interferências (teste do desenho do relógio e fluências verbais)		
Memória tardia		
Reconhecimento		

LINGUAGEM

- Fala espontânea: _____
- Nomeação: _____
- Compreensão: _____
- Repetição: _____
- Leitura: _____
- Escrita: _____

PRAXIAS

- Apraxia ideomotora Gestos intransitivos monomanuais _____
 Gestos intransitivos bimanuais _____
 Gestos transitivos _____
- Apraxia ideatória (atos motores em sequência) _____

FUNÇÕES VISUOESPACIAIS

Apraxia de construção

- Cópia de um cubo _____
- Teste do desenho do relógio _____

Atenção espacial (heminegligência)

- Componente motor exploratório _____
- Componente perceptivo _____
- Hemiasomatognosia _____
- Anosognosia _____

Síndrome de Balint

- Simultâneoagnosia _____
- Ataxia óptica _____
- Apraxia oculomotora _____

FUNÇÕES VISUOPERCEPTIVAS

- Agnosia visual para objetos Aperceptiva _____
 Associativa _____
- Prosopagnosia _____
- Visão de cores (acromatopsia e agnosia para cores) _____

BENITO PEREIRA DAMASCENO

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

INTRODUÇÃO

A neuropsicologia é uma ciência interdisciplinar que estuda as relações entre o funcionamento psíquico e cerebral, em condições normais e patológicas, investigando a estrutura psicológica da atividade mental e o papel desempenhado por sistemas cerebrais individuais em formas complexas dessa atividade¹. A investigação neuropsicológica pode ter vários objetivos, dentre eles: (1) conhecer os processos psíquicos e regiões cerebrais afetados em pacientes cerebrolesados; (2) fornecer dados para a programação do tratamento e da reabilitação e estabelecer uma linha de base de funcionamento atual para comparações futuras; (3) auxiliar a psiquiatria forense em questões relacionadas a transtornos do comportamento social e moral dos pacientes; (4) enriquecer a neurociência cognitiva com conhecimentos básicos sobre a mediação cerebral dos processos psíquicos, empregando o modelo das ablações neurocirúrgicas, a neuroimagem funcional e técnicas neurofisiológicas modernas; (5) no contexto da neurologia cognitiva e comportamental, contribuir para o diagnóstico localizador da disfunção cerebral mediante a análise sindrômica dos sintomas utilizando testes apropriados que permitam detectar “dissociações duplas” (conceito introduzido por Teuber²) a fim de diagnosticar o mecanismo básico alterado e, desse modo, o lado e o local da lesão ou da disfunção cerebral. A questão da localização leva em consideração o grau de lateralização funcional hemisférica, que é bastante variável nos diferentes indivíduos e diz respeito apenas a determinados componentes das funções psicológicas superiores, por exemplo, no caso da linguagem, a dominância hemisférica esquerda para os componentes

fonológico, sintático e semântico-lexical da linguagem, mas nem sempre para o pragmático ou semântico-discursivo.

QUESTÕES TEÓRICO-METODOLÓGICAS

Em primeiro lugar, o referencial teórico-metodológico é relevante para o raciocínio diagnóstico neuropsicológico. A tarefa é avaliar, não “faculdades” mentais isoladas ou tomadas no geral (percepção, linguagem, memória, intelecto ou outras), mas “sistemas funcionais complexos” constituídos de diversos componentes ou operações mentais básicas, de tal forma que, dependendo da tarefa em pauta, sempre haverá uma constelação diferente de componentes mentais (cognitivos, afetivos e volitivos) e das correspondentes regiões cerebrais que os processam, estabelecendo relações interfuncionais e sínteses simultâneas³. O sistema funcional da memória, por exemplo, além de compreender a codificação (registro inicial), a consolidação, a evocação espontânea e o reconhecimento, pode também envolver predominantemente, conforme a tarefa em pauta: (1) a lembrança de um fato passado do qual o sujeito participou em determinado lugar e momento de sua vida ou evocação de uma lista de palavras ou figuras recentemente apresentadas (memória episódica); (2) a lembrança de nomes, por exemplo, de animais ou pessoas (memória semântica); (3) a tarefa metamnêmica de lembrar (memória prospectiva), por exemplo, quando um indivíduo pede a alguém para lembrá-lo de lhe dar o relógio de volta no final da sessão, implicando uma atividade mnésica planejada, consciente; (4) a memorização contextual (como saber quais objetos estavam em cima da mesa quando estávamos conversando, sem que a lembrança futura desses objetos tivesse sido previamente requerida); (5) a memória de procedimentos, por exemplo, de “como se dirige um carro”, em que as coisas e as ações integram determinado “esquema” prático, que é automaticamente ativado, sem que o indivíduo precise tomar consciência de cada coisa ou operação elementar a ser executada. O sujeito executa qualquer dessas tarefas com determinados estados atencional, motivacional (interesse, iniciativa, vontade) e emocional (estado de ânimo), os quais influenciam no desempenho destas e devem ser levados em conta durante a interpretação dos dados cognitivos, caso contrário não se pode concluir que os baixos escores de memória (por exemplo, episódica) representem uma disfunção primária (por lesão do sistema hipocampal) ou secundária da memória (por depressão, desinteresse ou déficit de atenção).

Em segundo lugar, as inferências baseadas nos resultados da testagem constituem, muitas vezes, tarefa complexa e difícil. Por um lado, o teste empregado pode não ser suficientemente robusto para avaliar ou medir aquilo que se pretende com ele. Por outro lado, nem sempre se conseguem controlar variáveis outras que não a disfunção cognitivo-cerebral, as quais podem interferir no desempenho do paciente. As variáveis a serem controladas podem estar relacionadas a:

- Características individuais: as quais fazem com que lesões de mesma localização e mesmo tamanho em sujeitos diferentes produzam síndromes diferentes: idade, sexo, dominância manual, nível educacional, sociocultural e ocupacional, poliglotismo, personalidade e biografia prévias, variações anatómicas interindividuais, variação circadiana das funções cognitivas, motivação, interesse, atenção, ansiedade, tensão emocional, depressão, efeito de drogas depressoras ou estimulantes, experiência prévia com a tarefa, estratégias próprias empregadas na execução da tarefa e caráter focal ou difuso/multifocal da lesão.
- Teste empregado: natureza, intensidade e complexidade dos estímulos, instruções prévias à execução das tarefas, testes ecologicamente válidos e caráter mais ou menos artificial (metacognitivo) das tarefas.
- Condições da testagem: experiência do examinador com os testes, grau de conhecimento ou empatia do paciente com o examinador e com o ambiente; e presença de “ruídos” perturbadores, por exemplo, uma mesa da avaliação com excesso de coisas desnecessárias e em desordem, uma aparência mal-humorada ou exagerada do examinador, excesso de estímulos sonoros, temperatura desagradável, luminosidade insuficiente no ambiente ou a interferência perturbadora de pessoas que passam pela sala de exame.

TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica deve abranger, não somente a cognição, como também a emoção, a motivação, a personalidade e a qualidade de vida. Aqui será abordada a testagem cognitiva.

O primeiro passo é uma entrevista inicial, a qual permite, por um lado, estabelecer conhecimento mútuo e empatia a fim de evitar futuros ruídos durante a execução dos testes, e por outro, conhecer a história das principais queixas do paciente, formar uma ideia sobre seu nível psíquico, intelectual, ou estado de

consciência, bem como orientação em relação a si, ao espaço (ambiente) e ao tempo; suas preocupações, atitudes, comportamento, destrezas pré-mórbidas e personalidade. A entrevista é também uma oportunidade para se analisar a fala narrativa do sujeito, sua coesão textual e sua coerência discursiva. Os dados da entrevista, juntamente aos do exame neurológico, já fornecem hipóteses e informações valiosas para o diagnóstico.

Depois da entrevista, mas antes da avaliação neuropsicológica abrangente, é necessário: (1) realizar o exame neurológico das funções motoras e sensoriais (incluindo audição e visão) para saber se o sujeito tem condições mínimas para executar os testes cognitivos ou se seus futuros erros nos testes não são explicados por déficit auditivo ou visual; (2) estimar o nível de funcionamento cognitivo geral por meio dos subtestes de vocabulários e cubos da *Wechsler Adult Intelligence Scale — Revised* (WAIS-R) (“estimativa do QI”) ou de um teste de rastreio, que pode confirmar preliminarmente o déficit cognitivo relatado pelo paciente e pelo informante. Com esse objetivo, algum dos seguintes minitestes pode ser usado, conforme consenso da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)⁴: minixame do estado mental (MEEM), versão brasileira conforme Brucki et al.⁵; *Cognitive Abilities Screening Instrument — Short Form* (CASI-S)⁶; bateria breve de rastreio cognitivo (BBRC)⁷ e o *Addenbrooke’s Cognitive Examination — Revised* (ACE-R)⁸. A vantagem do CASI-S em relação ao MEEM e a outros é que é mais apropriado para sujeitos analfabetos, idosos e pacientes com dificuldades manuais, por ser mais curto, manter os itens do MEEM mais preditivos de déficit cognitivo (“registro mnésico de três palavras”, “orientação temporal” e “evocação de três palavras”), adicionar um item altamente preditivo, a “fluência verbal” (em que o sujeito deve dizer o máximo possível de nomes de animais quadrúpedes em 30 segundos). Os interessados na versão brasileira do CASI-S podem solicitá-la pelo e-mail damascen@unicamp.br.

Em pacientes com comprometimento cognitivo leve, nos quais o MEEM costuma estar normal, o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) é mais apropriado e mais sensível⁹. A versão em português está disponível no site <www.mocatest.org>.

A seguir, é aplicada uma bateria básica de testes para verificar o funcionamento cognitivo pré-mórbido, o nível intelectual geral, a atenção, a percepção visuoespacial, a memória, a linguagem e a capacidade de resolver problemas. Essa bateria pode ser complementada com testes apropriados e especificamente selecionados para aprofundar ou detalhar a análise dos defeitos encontrados ou

dos componentes hipoteticamente envolvidos na função complexa estudada. Um princípio básico da avaliação neuropsicológica é que o sujeito só execute um teste sabendo exatamente o que o examinador quer que ele faça. O não entendimento da tarefa proposta é uma causa de erros que podem ter sido evitados por meio de perguntas do examinador, como: “Entendeu? Diga o que eu quero que você faça”. Ou mediante a aplicação de um teste-exemplo, similar ao teste definitivo. A seguir destacam-se os testes mais usados na maioria dos centros para avaliação das funções cognitivas mencionadas.

- Inteligência: WAIS-R, *Wechsler Intelligence Scale for Children — Third Edition* (WISC-III).
- Memória: *Wechsler Memory Scale — Revised* (WMS-R), teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey, teste de retenção visual de — revisado, figura complexa de Rey, teste de aprendizado verbal da Califórnia e teste da lembrança seletiva.
- Linguagem: *Boston Naming Test* (BNT), *Boston Diagnostic Aphasia Examination Test — Short Form* (BDAE), *Token test*, teste de fluência verbal fonológica (FAS) ou semântica (nomes de animais ou vegetais/minuto).
- Flexibilidade mental e funções executivas: *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), teste das trilhas A & B e teste Stroop.
- Percepção visuoespacial: figura complexa de Rey, teste de Organização visual de Hooper (*Visual Organization Test*, VOT) e subtestes de percepção visual da bateria neuropsicológica de Luria.
- Baterias neuropsicológicas: *Halstead-Reitan Neuropsychological Battery*, *Luria Nebraska Neuropsychological Battery*, bateria neuropsicológica de Luria (versão de Christensen¹⁰).

O nível cognitivo pré-mórbido é avaliado com base em idade, escolaridade, ocupação/profissão, bem como em habilidades que costumam ser resistentes à lesão cerebral e altamente correlacionadas ao nível de inteligência (conhecimento de vocabulário, capacidade de leitura). Na estimativa do nível intelectual geral (fator *g* de Spearman), costuma-se utilizar a WAIS-R, que tem a desvantagem de possuir subtestes não bem correlacionados ao fator *g* e abordar predominantemente a “inteligência cristalizada” (conhecimentos prévios, como o vocabulário, conhecimento de mundo, fundo de informações etc.), portanto refletindo um *g* previamente existente, mas não atual¹¹ e possuindo pouco valor na localização da lesão atual ou na identificação de déficits cognitivos específicos¹². Por isso, são cada vez mais adotados testes de “inteligência fluida”, como

as matrizes progressivas de Raven¹³. As matrizes progressivas têm certa independência em relação ao conhecimento prévio e fortes correlações com o fator *g*, sendo apropriadas para investigar esse fator após lesões cerebrais, e podendo detectar déficits em situações nas quais o WAIS-R nada acusa, como em casos de lesões frontais¹⁴.

Pelo menos duas condições são necessárias para que a análise sindrômica e a interpretação dos dados possam detectar o componente básico alterado e, por inferência, a estrutura ou a região cerebral lesada: (1) comparação com sujeitos controles (ou dados normatizados), cujo desempenho nos testes é comparado com o dos pacientes, como condição para se poder atribuir o baixo desempenho dos pacientes à sua lesão cerebral; (2) tarefas ou testes-controles para verificar se o problema cognitivo ou comportamental do paciente resulta de disfunção de um componente particular (como déficit visuoespacial ou de compreensão da linguagem) ou se é consequência de um transtorno mais difuso ou geral (como déficit atencional ou depressão).

Como ilustração, pode-se considerar o exame dos problemas de memória episódica de um paciente com epilepsia de lobo temporal. Nesse caso, utilizam-se testes de aprendizado e memorização de uma lista de palavras ou de uma série de figuras, compreendendo sua codificação ou seu registro inicial (memorização imediata de informações apresentadas repetidas vezes) e, depois de um intervalo de 20 a 30 minutos, sua evocação espontânea e seu reconhecimento por escolha múltipla. Os baixos escores dos pacientes nesses testes podem ser devidos a um déficit primário da memória episódica ou a transtorno de outra função relevante para a execução dos testes de memória, por exemplo, fluência verbal, percepção visual ou auditiva, atenção ou estado de humor. Por essa razão, a avaliação da memória deve incluir testes-controles apropriados, tais como a repetição de dígitos do WAIS-R para atenção, fluência verbal (FAS ou categoria), figuras superpostas de Poppelreuter para percepção visual, e o inventário de depressão de Beck.

Em conclusão, a avaliação neuropsicológica é uma tarefa complexa e difícil, especialmente quando seu objetivo é diagnosticar o local da disfunção cerebral, considerando: (1) o grande número de variáveis do paciente, do teste ou do ambiente da testagem, que pode influir no desempenho dos testes; (2) as relações interfuncionais, uma vez que uma função cognitiva específica como a memória seja, na realidade, um sistema neurofuncional que tem relações recíprocas com outras funções cognitivas e afetivas, tais como atenção, percepção,

função executiva e estado de humor (grau de depressão). Essas outras funções podem influenciar o desempenho nos testes de memória, precisando ser avaliadas por meio de testes e escalas especiais, cujos resultados servem como contraprovas, permitindo-nos decidir se se trata de um transtorno primário (específico) ou secundário da memória³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luria AR. Higher cortical functions in man. New York: Basic Books, 1980.
2. Teuber HL. Physiological psychology. *Annu Rev Psychol.* 1955;6:267-96.
3. Damasceno BP. "Research on cognition disorder: methodological issues". In: Tsai JP (Ed.). *Leading-edge cognitive disorder research.* New York: Nova Science Publishers, Inc., 2008.
4. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, et al. Doença de Alzheimer: avaliação cognitiva, comportamental e funcional. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(Suppl 1):21-33.
5. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:777-81.
6. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, et al. Validation of the Brazilian version of Mini-Test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:416-21.
7. Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol.* 2007;1:32-6.
8. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination — Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol.* 2007;1:212-6.
9. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
10. Christensen AL. Luria's neuropsychological investigation. Copenhagen: Munksgaard, 1979.
11. Marshalek B, Lohman DF, Snow RE. The complexity continuum in the radex and hierarchical models of intelligence. *Intelligence.* 1983;7:107-27.
12. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: A study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia.* 1986;24:223-39.
13. Raven JC, Court JH, Raven J. Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. London: H. K. Lewis, 1988.
14. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology.* 1985;35:1731-41.

KAROLINA GOUVEIA CESAR

PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

INTRODUÇÃO

O crescimento da população idosa ocorre mundialmente, principalmente em países desenvolvidos, mas também em países em desenvolvimento, como o Brasil, que apresentou importante aumento dessa população nos últimos anos, mudando a característica da pirâmide etária¹. Esse crescimento da população idosa deve-se à melhoria das condições de saúde, com redução das taxas de mortalidade infantil, de mortalidade devido às doenças infecciosas e transmissíveis e melhoria do controle das doenças crônicas, proporcionando o consequente aumento da expectativa de vida. Esse aumento populacional traz repercussões significativas no planejamento de saúde pública, já que idosos são mais hospitalizados e necessitam de regulares atendimentos em serviços de saúde, acarretando em importante aumento de custos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica cronologicamente como idoso o indivíduo com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos e com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento. Até o fim deste século, as pessoas que morarem nos países desenvolvidos poderão viver, em média, 89 anos, enquanto as que morarem nas regiões em desenvolvimento deverão viver cerca de 81 anos². Os estudos epidemiológicos podem ser usados para investigar potenciais relações causais entre fatores de risco e determinada doença e podem proporcionar a adoção de medidas preventivas de demência e o planejamento

de intervenção da saúde pública com vista à melhoria da qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

Neste capítulo foi realizada uma revisão dos principais estudos nacionais e internacionais, e as taxas de prevalência de comprometimento cognitivo com ou sem demência encontradas neles são mostradas aqui de maneira abreviada.

DEMÊNCIA

O comprometimento cognitivo é citado como um dos principais problemas de saúde devido ao rápido crescimento populacional de idosos. Demência, que é considerada pela OMS como uma das doenças mais devastadoras, é uma síndrome caracterizada pela presença do declínio persistente de pelo menos duas funções dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, linguagem e comportamento, e pela interferência nas atividades sociais ou profissionais do indivíduo, independente de alterações do nível de consciência³.

Em 2005 foi estimado que 24,3 milhões de pessoas no mundo tivessem demência, em 2010 a população com demência subiu para 35,6 milhões; nessa proporção, o número de pessoas acometidas com síndromes demenciais dobraria a cada 20 anos, atingindo 81,1 milhões de indivíduos em 2040^{4,5}. O total de casos novos de demência no mundo a cada ano é de aproximadamente 7,7 milhões; com isso, calcula-se um caso novo diagnosticado a cada quatro segundos⁴. Ferri et al.⁵ estimaram que o número de pessoas com demência dobrará a cada 20 anos. Das pessoas com demência, 60% vivem em países em desenvolvimento, e essa proporção aumentaria para 71% em 2040. A taxa de aumento de pessoas com demência é até quatro vezes maior em áreas em desenvolvimento do que nas regiões desenvolvidas, provavelmente por menor acesso à saúde com pior controle de fatores de risco e por menor reserva cognitiva.

PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA NO MUNDO

Em revisão da OMS de 2012, a prevalência de demência na África foi a mais baixa (2,1%), e a região com a taxa mais elevada foi a América Latina com 8,5% de prevalência de demência em indivíduos com 60 anos de idade ou mais (Figura 1)⁴.

No entanto, algumas prevalências foram especialmente mais elevadas: em estudo árabe realizado no norte de Israel, em que foi avaliada população com 60 anos de idade ou mais, a prevalência de demência encontrada foi de 26,4%⁶; em

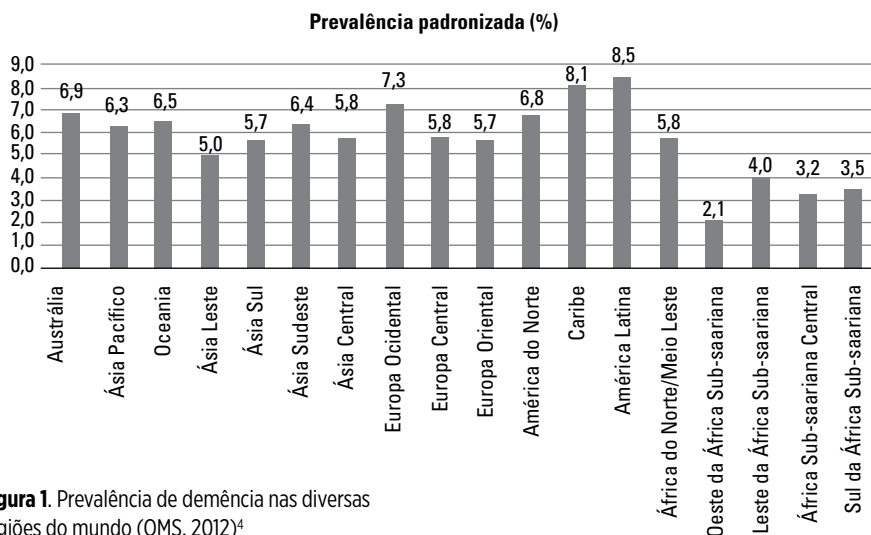


Figura 1. Prevalência de demência nas diversas regiões do mundo (OMS, 2012)⁴

estudo em área rural no Japão em pessoas de 65 anos de idade ou mais, a prevalência encontrada foi de 22,6%⁷, e em publicação australiana recente, a prevalência de demência estimada foi de 21%⁸.

A prevalência global de demência em idosos com 65 anos de idade ou mais na América Latina, feita por revisão de Nitrini et al.⁹, foi de 7,1% e refletiu as taxas usuais dos países desenvolvidos até o dado momento de sua publicação. Segundo a revisão sistemática de Lopes e Bottino¹⁰, um pouco anterior, a prevalência média de demência, acima dos 65 anos de idade, variou entre 2,2% na África, 5,5% na Ásia, 6,4% na América do Norte, 7,1% na América do Sul a 9,4% na Europa.

A taxa de prevalência de demência depende das características populacionais da amostra, se urbanas ou rurais, de teste de rastreio utilizado (se estudo de duas fases), de método diagnóstico empregado e do nível da escolaridade da população examinada. Portanto, existe grande variabilidade entre os estudos, mesmo em países desenvolvidos e mesmo dentro de um mesmo país.

O que há de homogeneidade entre os estudos é a associação significativa entre a presença de demência e o envelhecimento, portanto, a idade é considerada o principal fator de risco. Nos Estados Unidos, a prevalência subiu de 5% em idosos mais jovens para 37,4% em indivíduos com mais de 90 anos de idade¹¹. Em um estudo canadense, a prevalência encontrada entre pessoas com 65 a 74 anos de idade foi de 2,4%, já em pessoas com 95 anos de idade ou mais, a prevalência subiu para 58%¹². Em estudo italiano, a prevalência de demência em pessoas com

75 anos de idade ou mais foi de 15,8%¹³. Por essa razão, a demência tem-se tornado uma grande preocupação mundial com o aumento de expectativa de vida.

PREVALÊNCIA DE DEMÊNCIA NO BRASIL

A seguir estão descritos os principais estudos nacionais publicados e, para facilitar a visualização, os resultados foram demonstrados na Tabela 1.

A prevalência de demência no Brasil encontrada no estudo realizado na cidade de Catanduva por Herrera et al.¹⁴ foi de 7,1% nas pessoas com idade de 65 anos ou mais. Um estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto evidenciou uma prevalência de demência de 12,5% na população de 60 anos de idade ou mais, e de 15,2% quando considerada a população de 65 anos de idade ou mais¹⁵. Outros três estudos epidemiológicos realizados na cidade de São Paulo evidenciaram prevalências diferentes, entre 5,1% e 12,9%. No estudo de Bottino et al.¹⁶, a prevalência de demência corrigida foi de 12,9% a partir dos 60 anos de idade. No estudo de Scazufca et al.¹⁷, a prevalência foi de 5,1%, e no de Lebrão e Laurenti¹⁸, foi de 6,9%.

Ainda no estado de São Paulo, em estudo brasileiro mais recente, na cidade de Tremembé, a prevalência de demência encontrada foi de 17,5% para a população examinada de 60 anos de idade ou mais¹⁹. A taxa de prevalência encontrada nesse estudo foi um pouco maior que a encontrada nos demais estudos nacionais, entre outras razões, por ter englobado proporcionalmente maior número de participantes analfabetos e com até quatro anos de escolaridade que os demais, além de ter sido um estudo de fase única, o que exclui a necessidade

Tabela 1. Prevalências de demência, cidade realizada, ano de publicação e idade da amostra examinada dos principais estudos epidemiológicos brasileiros.

Cidade	Ano	Idade	Prevalência de demência (%)
Catanduva	2002	≥ 65 anos	7,1
São Paulo	2003	≥ 60 anos	6,9
São Paulo	2008	≥ 65 anos	5,1
São Paulo	2008	≥ 60 anos	12,9
Bahia	2008	≥ 60 anos	49,6
Florianópolis	2008	≥ 60 anos	13,8
Caeté	2009	≥ 75 anos	27,5
Ribeirão Preto	2012	≥ 60 anos	12,5
Tremembé	2015	≥ 60 anos	17,5

de teste de rastreio e a possibilidade de falso diagnóstico de normalidade cognitiva em pessoas com comprometimento leve ou com predomínio de disfunção de outra habilidade cognitiva que não seja a memória¹⁹.

Em estudo realizado em área rural da Bahia, a prevalência encontrada de demência foi de 49,6%²⁰; e em Florianópolis, no estado de Santa Catarina, a prevalência encontrada foi de 13,8%²¹. Na população acima de 75 anos de idade examinada na cidade de Caeté, estado de Minas Gerais, a prevalência de demência encontrada foi de 27,5%²².

A Tabela 2 mostra as prevalências de acordo com as faixas de idade, gênero, nível de escolaridade e nível socioeconômico de alguns dos estudos nacionais que disponibilizaram essas divisões em suas publicações.

Tabela 2. Comparação das prevalências de demência encontradas nos diversos estudos nacionais, em porcentagem²³.

Variáveis		César et al.¹⁹	Herrera et al.¹⁴	Bottino et al.¹⁶	Scazufca et al.¹⁷	Lopes et al.¹⁵	Magalhães et al.²⁰
Faixa etária	60-64 anos	5,3	NA	3,2	NA	3,7	44,0
	65-69 anos	10,5	1,6	5,6	2,3	3,4	
	70-74 anos	15,4	3,2	8,9	2,0	9,5	52,7
	75-79 anos	26,7	7,9	13,0	7,8	14,4	
	80-84 anos	30,2	15,1	16,1	13,6	24,0	53,4
	85-89 anos	38,7	38,9	20,5	21,4	22,7	
	≥ 90 anos	71,4	–	48,9	–	59,2	86,7
Gênero	Masculino	20,6	5,2	9,8	4,5	10	48,8
	Feminino	15,6	9,4	9,8	5,4	10,1	50,2
Nível de escolaridade	Analfabeto	23,0	12,2	24,6	ND	26	50,9
	1-4 anos	21,8	4,4	9,5	ND	8,9	45,8
	5-8 anos	9,6	5,0	4,4	ND	8,6	NA
	9-11 anos	3,9	3,5	5,7	ND	5,8	NA
	≥ 12 anos	6,5	–	5,0	ND	3,9	NA
Nível socioeconômico	A	11,5	ND	4,7	ND	10,7	NA
	B	9,2	ND	7,4	ND	5,7	NA
	C	20,9	ND	7,5	ND	9,5	NA
	D	22,1	ND	14,8	ND	10,6	NA
	E	100	ND	19,2	ND	21,8	NA

NA: não avaliado; ND: não disponível.

As taxas de prevalência de demência aumentaram significativamente com o aumento da idade nesses estudos. O baixo nível educacional também foi um importante fator associado ao aumento do risco de demência. Nos estudos de César et al.¹⁹, Scazufca et al.¹⁷ e de Bottino et al.¹⁶, foi verificado que o baixo nível socioeconômico foi associado com risco aumentado de demência; já no estudo de Lopes et al.¹⁵ essa associação não foi significativa. O gênero não apareceu associado ao diagnóstico de demência nos estudos de César et al.¹⁹, Bottino et al.¹⁶, Scazufca et al.¹⁷ e de Lopes et al.¹⁵, entretanto, no estudo de Herrera et al.¹⁴ houve encontro significativo de maior prevalência de demência no gênero feminino.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é definido como condição clínica entre envelhecimento normal e demência. Recentemente, esse conceito tem sido utilizado em diversos estudos epidemiológicos populacionais. Na definição de CCL são incluídos os seguintes critérios: (1) queixa cognitiva relatada pelo paciente ou pelo informante; (2) relato de declínio cognitivo em relação ao ano anterior; (3) alterações da cognição (memória ou outros domínios) em comparação àquela de idosos de mesma idade e mesmo nível educacional e evidenciadas na avaliação clínica; (4) ausência de dificuldade com atividades diárias, funcionamento cognitivo geral preservado; (5) ausência de demência^{24,25}. O conceito de comprometimento cognitivo sem demência (CCSD) é mais abrangente, já que poderia incluir os indivíduos sem evidência de declínio, e engloba o conceito de CCL e também várias categorias de comprometimento identificadas no exame clínico e na ausência de demência²⁶. Então, o diagnóstico de CCSD poderia ser considerado para aqueles indivíduos que têm uma performance cognitiva inferior àquela esperada para sua idade e sua escolaridade. O conceito de CCSD ajudou na classificação de pessoas com sequelas vasculares, de trauma, etilistas ou, ainda, aquelas com baixa reserva cognitiva que poderiam ter um escore ruim na avaliação, ter queixa subjetiva de memória, mas não de declínio e, portanto, não poderiam ser classificadas como indivíduos cognitivamente normais, mas tão pouco poderiam receber, inicialmente, o diagnóstico de CCL²³.

PREVALÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NO MUNDO

Os estudos sobre o comprometimento cognitivo são mais escassos que os de

demência e a prevalência também é muito variável dependendo dos critérios adotados, dos testes utilizados e de seus valores de corte, idade e nível educacional da população em estudo. A prevalência estimada de CCL em estudo populacional varia de 10% a 20% em pessoas com 65 anos de idade ou mais em revisão de Petersen²⁷ de 2011.

Em estudo italiano realizado por Di Carlo et al.²⁸, houve a separação dos dois conceitos e foi considerado como candidato para CCL aquele indivíduo com escore até um ponto abaixo do desvio-padrão no miniteste do estado mental para sua idade e sua escolaridade, e considerado com CCSD aquele indivíduo com esse escore maior que um ponto abaixo da média para testes de memória de evocação de história ou no teste de cancelamento digital. Portanto, houve escolha de diferentes testes cognitivos diagnósticos para as duas situações, por essa razão, encontrou-se prevalência de CCSD inferior à de CCL, 9,5% e 16,1%, respectivamente; o que divergiu do conceito de outros estudos²⁸.

Em metanálise recente, a prevalência variou de 3% a 42% para CCL e de 5,1 a 35,9% para CCSD²⁹. Estudos americanos de CCSD encontraram prevalência que variou de 6,4% até 22,2%^{30,31}.

A prevalência de CCSD encontrada em outros países desenvolvidos manteve o mesmo padrão, em outro estudo italiano realizado por Prencipe et al.³² foi de 20,6%; e em estudo canadense, um pouco mais antigo, realizado por Graham et al.²⁶, foi de 16,8%.

Já um estudo realizado na China mostrou prevalência de CCSD inferior àquela dos estudos anteriores citados, de 9,7%, e evidenciou diferença significativa entre idade, sexo, nível socioeconômico, renda familiar mensal e estado civil³³. Essa prevalência inferior também foi mostrada em estudo multicêntrico realizado em alguns países da América Latina, da China e da Índia; a prevalência de CCL encontrada variou de 0,8% a 4,2%³⁴. No entanto, esse dado de baixa prevalência não foi corroborado em outros estudos, e em publicação mais recente de estudo epidemiológico também realizado na comunidade chinesa, a prevalência de CCL encontrada foi de 20,1%³⁵.

A prevalência de CCL em estudo colaborativo com participação de Estados Unidos, Europa, Ásia e Austrália foi de 5% a 36,5%, o que evidencia ainda grande variabilidade regional mesmo com a utilização dos mesmos métodos diagnósticos³⁶.

A prevalência de qualquer subtipo de CCL em estudo epidemiológico da Mayo Clinic foi de 16%; prevalência de CCL amnésico, de 11,1%; e de CCL não

amnéstico, de 4,9% em 2010³⁷. Mas já em um estudo coreano houve encontro de prevalência superior para CCL de 28,6% utilizando os mesmos critérios diagnósticos descritos por Petersen da própria Mayo Clinic^{27,38}.

Há poucos estudos epidemiológicos na literatura latino-americana sobre esses distúrbios e com dados divergentes em seus achados: em estudo mexicano de 2012, a prevalência de CCSD foi de 13,8% para pessoas de 60 anos de idade ou mais³⁹. No entanto, no mesmo país, a prevalência de CCL em outro estudo foi de 6,45% para a mesma faixa etária⁴⁰. A prevalência de CCL amnéstico encontrada na Colômbia foi de 9,7%, sendo mais predominante no sexo masculino⁴¹.

PREVALÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO NO BRASIL

Se a literatura internacional ainda é pobre em relação aos dados epidemiológicos de CCL ou CCSD, a brasileira ainda é mais escassa. Aqui estão destacados dois estudos nacionais com dados de prevalência.

A prevalência de CCL no Brasil foi descrita por Godinho et al.⁴², em estudo realizado na cidade de Porto Alegre, que encontrou taxa de prevalência de 6,1%; destes, 24% permaneceram estáveis e 38% melhoraram ao longo do acompanhamento; a taxa de conversão anual de CCL para doença de Alzheimer foi de 8,5%.

Em estudo brasileiro mais recente, realizado no estado de São Paulo, na cidade de Tremembé, a prevalência de CCSD encontrada foi de 19,5% para a população examinada de 60 anos de idade ou mais¹⁹. A presença de CCSD foi associada significativamente com idade, nível educacional e acidente vascular encefálico. Não houve associação significativa com gênero e nível socioeconômico¹⁹.

Foram realizados três estudos nacionais para identificar a prevalência de comprometimento cognitivo e funcional que variou de 16% a 19,2%, mas, no entanto, pode ser discutido que esse termo foi utilizado para designar indivíduos com desempenho abaixo do esperado para escolaridade em avaliação cognitiva associado a um comprometimento funcional comprovado através de escalas, portanto, poderia ser considerado como rastreio positivo para demência e não para CCL ou CCSD⁴³⁻⁴⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A demência está entre as mais devastadoras doenças do mundo, afeta mais de 36 milhões de pessoas e é esperado que esse número dobre a cada 20 anos, se não

houver intervenção efetiva. O aumento da idade e a baixa escolaridade têm sido considerados os principais fatores de risco para demência e CCL em diversos estudos^{14-16,19,20}. Há também positiva associação de demência com classes socioeconômicas mais baixas^{16,19} e há, ainda, uma controvérsia entre associação com gênero — alguns estudos mostraram que sexo feminino poderia ser um fator de risco para demência^{14,46}, mas outros estudos na literatura não encontraram uma associação significativa de demência com o gênero^{15-17,19,47}.

Uma intervenção potencialmente efetiva se baseia em: controle de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, dislipidemia, o que diminuiria o risco de acidente vascular cerebral; aumento de reserva cognitiva através do estímulo educacional; mudança do estilo de vida (vida com mais atividade de lazer e alimentação adequada); prática de atividade física, já que a regularidade de exercícios físicos tem sido descrita como importante fator de prevenção de demência^{19,21,48}. Embora não tenha sido encontrada associação significativa direta entre hipertensão e diabetes em muitos estudos relatados neste capítulo, a relação entre acidente vascular cerebral com demência e CCSD ou CCL apresentou associação estatisticamente significativa em alguns deles, portanto, leva-se a enfatizar o controle dessas doenças como profilaxia de eventos vasculares e consequente prevenção de declínio cognitivo^{15,19,21}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carvalho JAM, Garcia RA. The aging process in the Brazilian population: a demographic approach. *Cad Saude Publica*. 2003;19:725-33.
2. Organização das Nações Unidas. 2013. Disponível em: <www.onu.org.br>.
3. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257-62.
4. World Health Organization. Dementia: a public health priority. 2012. Disponível em: <www.who.int>.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-7.
6. Bowirrat A, Friedland RP, Korczyn AD. Vascular dementia among elderly Arabs in Wadi Ara. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:73-6.
7. Ikejima C, Hisanaga A, Meguro K, et al. Multicentre population-based dementia prevalence survey in Japan: a preliminary report. *Psychogeriatrics*. 2012;12:120-3.
8. Radford K, Mack HA, Draper B, et al. Prevalence of dementia in urban and regional Aboriginal Australians. *Alzheimers Dement*. 2015;11:271-9.
9. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:622-30.

10. Lopes MA, Bottino CMC. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:61-9.
11. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29:125-32.
12. Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 1994;44:1593-600.
13. Benedetti MD, Salviati A, Filippini S, et al. Prevalence of dementia and apolipoprotein e genotype distribution in the elderly of buttapietra, Verona province, Italy. *Neuroepidemiology*. 2002;21:74-80.
14. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16:103-8.
15. Lopes MA, Ferrioli E, Nakano EY, Litvoc J, Bottino CMC. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alzheimers Dis*. 2012;32:307-16.
16. Bottino CMC, Azevedo D, Tatsch M, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:291-9.
17. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:394-405.
18. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem estar e envelhecimento: o estudo SABE no município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2005;8:127-41.
19. César KG, Brucki SM, Takada LT, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015 Dec 2. [Epub ahead of print]
20. Magalhães MODC, Peixoto JMDS, Frank MH, et al. Risk factors for dementia in a rural area of Northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:157-62.
21. Benedetti TRB, Borges LJ, Petroski EL, Gonçalves LHT. Physical activity and mental health status among elderly people. *Rev Saude Publica*. 2008;42:302-7.
22. Teixeira AL, Caramelli P, Barbosa MT, et al. Prevalence of major psychiatric disorders in a cohort of oldest old in Brazil: The Pietà study. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P392.
23. César KG. Estudo da prevalência de comprometimento cognitivo leve e demência na cidade de Tremembé, estado de São Paulo [tese doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.
24. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:714-8.
25. Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol*. 2012;69:700-8.
26. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997;349:1793-6.
27. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;364:2227-34.
28. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007;68:1909-16.
29. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012;8:14-21.
30. Johnson CC, Rybicki BA, Brown G, et al. Cognitive impairment in the Amish: a four county survey. *Int J Epidemiol*. 1997;26:387-94.

31. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008;148:427-34.
32. Prencipe M, Santini M, Casini AR, Pezzella FR, Scaldaferrri N, Culasso F. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population. *J Neurol.* 2003;250:907-12.
33. Fei M, Qu YC, Wang T, Yin J, Bai JX, Ding QH. Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics: the community-based cross-sectional study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:130-8.
34. Sosa AL, Albanese E, Stephan BCM, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS med.* 2012;9:e1001170.
35. Ding D, Zhao Q, Guo Q, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: a cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study. *Alzheimers Dement.* 2015;11:300-9.
36. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One.* 2015; 10:e0142388.
37. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology.* 2010;75:889-97.
38. Lee SB, Kim KW, Youn JC, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes are influenced by the application of diagnostic criteria: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28:23-9.
39. Ortiz GG, Arias-Merino ED, Flores-Saiffe ME, Velázquez-Brizuela IE, Macías-Islas M a, Pacheco-Moisés FP. Prevalence of Cognitive Impairment and Depression among a Population Aged over 60 Years in the Metropolitan Area of Guadalajara, Mexico. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012; 2012:175019.
40. Juárez-Cedillo T, Sánchez-Arenas R, Sánchez-García S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Mexican population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34:271-81.
41. Henao-Arboleda E, Aguirre-Acevedo DC, Muñoz C, Pineda DA, Lopera F. Prevalence of mild cognitive impairment, amnesic-type, in a Colombian population. *Rev Neurol.* 2008;46:709-13.
42. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:674-81.
43. Laks J, Batista EMR, Guilherme ERL, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:207-12.
44. Lopes MA, Hototian SR, Azevedo D, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample from São Paulo, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:770-6.
45. Hototian SR, Lopes MA, Azevedo D, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:135-43.
46. Guerchet M, Mouanga AM, M'belesso P, et al. Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: the EDAC multicenter study. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29:15-24.
47. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol.* 2002;59:1737-46.
48. Vidoni ED, Van Sciver A, Johnson DK, et al. A community-based approach to trials of aerobic exercise in aging and Alzheimer's disease. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(6):1105-16.

LEONEL TADAO TAKADA

GENÉTICA E ALTERAÇÕES COGNITIVAS

QUANDO PENSAR E COMO INVESTIGAR

INTRODUÇÃO

Com o avanço das técnicas de investigação genética, o conhecimento sobre os fatores genéticos que influenciam a ocorrência de demências neurodegenerativas tem crescido exponencialmente nos últimos anos. E com a redução progressiva dos custos relacionados aos testes genéticos, o acesso a esses testes na prática clínica tem sido facilitado e cada vez mais as investigações genéticas devem fazer parte de nossa rotina.

Do ponto de vista genético, as demências degenerativas podem ser classificadas como monogênicas (ou mendelianas, causadas por mutações em genes específicos) ou poligênicas (também conhecidas como de herança complexa ou multifatoriais). As formas poligênicas são causadas por múltiplas variações genéticas, associadas a fatores ambientais, e são as mais comuns na maior parte das demências degenerativas, como na doença de Alzheimer (DA), na demência com corpúsculos de Lewy (DCL) e na demência frontotemporal (DFT), entre outras. As formas monogênicas são menos comuns, mas a frequência depende do tipo de demência neurodegenerativa. Essa informação é importante, pois a testagem genética na prática clínica se concentra nas formas monogênicas, através da identificação de mutações patogênicas que causam doença. Para as formas poligênicas, por outro lado, não se recomenda a testagem genética, a não ser que seja feita para fins de pesquisa.

Como se identifica se determinado paciente tem doença monogênica ou poligênica? De modo geral, nas demências poligênicas a história familiar é negativa (ou seja, não há outros familiares de primeiro grau acometidos por quadros similares). As demências monogênicas, por outro lado, tendem a ocorrer mais precocemente (particularmente na faixa pré-senil, antes dos 65 anos de idade) e os pacientes em geral relatam que um ou mais de seus familiares de primeiro grau desenvolveram sintomas similares. Por isso, na avaliação dos pacientes com demência (e especialmente quando é de início precoce), é fundamental investigar a história familiar, preferencialmente construindo-se um heredograma que contenha informações sobre os irmãos, pais, tios e avós do paciente. A partir do heredograma, pode-se avaliar se o paciente tem história familiar que sugira doença monogênica. O padrão de herança autossômico dominante, no qual pelo menos três membros de uma família, de duas gerações, desenvolveram sintomas similares, sendo que pelo menos um desses membros é parente de primeiro grau dos outros dois, é o que mais fortemente indica a existência de uma mutação genética que causa a doença na família. Mas algumas formas de demência podem ocorrer com outros padrões de herança, como autossômica recessiva, e algumas mutações dominantes não têm penetrância completa (ou seja, nem todas pessoas com a mutação desenvolvem sintomas durante a vida), então é importante ficar atento para essas possibilidades. Geralmente considera-se que um paciente tenha história familiar significativa quando tiver pelo menos dois outros familiares de primeiro grau com sintomas similares, ou quando tiver pelo menos um familiar de primeiro grau que tenha desenvolvido demência antes dos 65 anos de idade¹.

Além da história familiar, outro fator importante para se considerar é o fenótipo que o paciente apresenta. Cada fenótipo está associado a mutações em determinados genes, e isso deve ser levado em conta na investigação genética. Cada fenótipo tem suas particularidades, e por isso serão comentados a seguir os mais frequentes.

Neste capítulo, serão abordados os aspectos genéticos das demências neurodegenerativas mais frequentes, que são a DA, a DCL e a DFT. A genética das doenças priônicas será comentada brevemente. Cabe lembrar que existem outras formas de demência monogênica, como a doença de Huntington, doença que cursa com coreia e declínio cognitivo e é causada por expansão de trinucleotídeos CAG no gene *HTT* (huntingtina), e a arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL),

uma forma de demência vascular causada por mutações no gene *NOTCH3*. Algumas formas monogênicas da doença de Parkinson (DP) e algumas ataxias espinocerebelares também podem cursar com declínio cognitivo, assim como algumas leucodistrofias (como a adrenoleucodistrofia e a leucodistrofia metacromática)².

As demências neurodegenerativas podem ser definidas clinicamente (pelo fenótipo clínico) ou pelos achados neuropatológicos. A DA, por exemplo, pode ser definida como uma síndrome demencial caracterizada pelo declínio precoce da memória episódica (diagnóstico clínico) ou então como uma doença neurodegenerativa caracterizada por depósitos anômalos de proteína beta-amiloide nas placas neuríticas e de proteína tau nos emaranhados neurofibrilares (diagnóstico neuropatológico). Assim como a DA definida neuropatologicamente pode se manifestar com fenótipos diferentes (como atrofia cortical posterior ou variante logopênica da afasia progressiva primária), mutações genéticas podem levar ao aparecimento de fenótipos distintos.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a causa mais frequente de demência neurodegenerativa e pode ser tanto poligênica quanto monogênica. Pode-se classificar a DA de acordo com a idade de início dos sintomas em DA de início precoce (antes dos 65 anos de idade) e em DA de início tardio (após os 65 anos de idade). A DA de início tardio é essencialmente poligênica e representa mais de 95% do total de casos. A DA de início precoce representa menos de 5% dos casos de DA e é a que mais fortemente está relacionada a fatores genéticos. Cerca de 10% a 15% dos pacientes com DA de início precoce têm história familiar com padrão de herança autossômica dominante — ou seja, do total de pacientes com DA, menos de 0,5% tem DA autossômica dominante e de início precoce³.

Mutações em três genes causam DA (clínica e neuropatológica): presenilina 1 (*PSEN1*), presenilina 2 (*PSEN2*) e proteína precursora de amiloide (*APP*)³. As mutações desses genes tipicamente se apresentam clinicamente como DA de início precoce, com frequência aumentada de crises epiléticas, mioclonias e outros sintomas extrapiramidais como parkinsonismo (em relação aos casos esporádicos). O padrão de herança é autossômico dominante e a penetrância é alta (> 95%)⁴. As mutações no gene *PSEN1* são as mais frequentes, e mais de duzentas mutações foram encontradas em quase quinhentas famílias no mundo

todo⁵. O início dos sintomas nas mutações de *PSEN1* ocorre geralmente entre 35 e 60 anos de idade, mas início mais precoce ou mais tardio já foi relatado⁴. Mutações em *APP* causam DA com início dos sintomas entre 40 e 60 anos de idade ou angiopatia amiloide cerebral familiar, esta última caracterizada por cefaleia, crises epiléticas e déficits neurológicos focais causados por hemorragias intraparenquimatosas, além de micro-hemorragias⁴. As mutações em *PSEN2* causam DA de início precoce e são raras, tendo sido identificadas em apenas 31 famílias no mundo todo até agora⁵.

É importante saber que as mutações nesses três genes (*PSEN1*, *PSEN2* e *APP*) não explicam 20% a 80% dos casos de DA de início precoce com padrão de herança autossômica dominante³. Alguns desses casos com fenótipo tipo DA e sem mutações nesses três genes podem ter mutações em outros genes que não causam DA como entidade neuropatológica, mas podem se apresentar com o fenótipo clínico da DA. De fato, mutações em genes como *MAPT* (proteína tau associada a microtúbulos), *GRN* (progranulina), *C9orf72* (*chromosome 9 open reading frame 72*), *PRNP* (proteína priônica) e *NOTCH3* (associado ao CADASIL) já foram descritas com o fenótipo DA, mas essa ocorrência é infrequente^{3,6}.

Em relação à DA de início tardio, apenas raras famílias com padrão de herança autossômica dominante foram relatadas (algumas com mutações em *PSEN1* ou *PSEN2*), por isso ela é considerada essencialmente poligênica. Nos casos de DA de início tardio esporádica, variantes em diversos genes já foram descritas como fatores de risco. Cada uma dessas variantes genéticas em geral está associada a uma variação muito pequena de risco de desenvolver DA (com *odds ratio* entre 0,5 e 1,5), e por isso a pesquisa dessas variantes não tem utilidade na prática clínica. A variante que está associada a maior risco de DA (e início mais precoce dos sintomas) é o genótipo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (*APOE*). Em relação ao genótipo $\epsilon 3$, ter um alelo com o $\epsilon 4$ aumenta o risco de desenvolver DA em três vezes, e ter dois alelos $\epsilon 4$ aumenta o risco em 15 vezes⁷. Mas como ter o alelo $\epsilon 4$ não é suficiente nem necessário para desenvolver DA, pois nem todas as pessoas com o alelo $\epsilon 4$ desenvolvem DA e pessoas sem o alelo $\epsilon 4$ também podem ter DA, não se recomenda a genotipagem de *APOE* na prática clínica, em pacientes com demência ou mesmo em pessoas que queiram saber seu risco de desenvolver DA no futuro⁸. Até 75% das pessoas com um alelo $\epsilon 4$ não desenvolvem DA, e até 50% das pessoas diagnosticadas com DA não apresentam o alelo $\epsilon 4$ ⁹.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A variante comportamental da DFT (vcDFT) e as variantes agramática/não fluente e semântica da afasia progressiva primária (vnfAPP e vsAPP, respectivamente) fazem parte do espectro clínico da DFT. Esse espectro também pode incluir a paralisia supranuclear progressiva (PSP) e a síndrome corticobasal (SCB). Cerca de 10% a 15% dos pacientes com DFT têm história familiar com padrão de herança autossômica dominante⁶. Assim como na DA, as formas poligênicas da DFT são mais frequentes, mas na DFT as formas monogênicas são mais frequentes do que na DA. Existe uma associação frequente entre a DFT e as doenças do neurônio motor (DNM), e cerca de 15% dos pacientes com DFT desenvolvem sintomas de DNM. Como serão vistas adiante, mutações em alguns genes podem causar essa associação.

Cerca de 15 genes já foram identificados como associados à DFT monogênica (Tabela 1) — e esse número aumenta a cada ano, já que três novos genes foram identificados entre 2015 e 2016. Desses genes, mutações de *GRN*, *MAPT* e *C9orf72* são as mais frequentemente encontradas nas casuísticas de DFT já publicadas. As mutações nos demais genes são raras⁶. Em um estudo realizado no Brasil e que incluiu 76 probandos, mutações em *GRN* foram identificadas em 31% e mutações em *MAPT* foram encontradas em 10% dos pacientes com DFT que tinham história familiar positiva¹⁰.

Os genes associados à DFT monogênica podem ser divididos em três grupos: aqueles que causam apenas fenótipos do espectro de DFT (como vcDFT, vnfAPP, vaAPP, SCB ou PSP); aqueles que são associados a DFT e DNM; aqueles cujas mutações causam um fenótipo complexo caracterizado por DFT, DNM, miopatia (geralmente com corpúsculos de inclusão) e doença de Paget óssea, denominado proteinopatia multissistêmica⁶. A penetrância de todas as mutações é alta (> 90%), e o padrão de herança é em geral autossômico dominante (Tabela 1).

No grupo 1 estão as mutações dos genes *GRN* e *MAPT*. As mutações em *MAPT* estão mais frequentemente associadas aos fenótipos vcDFT e PSP, e causam doença com início dos sintomas em média entre 46 e 57 anos de idade (variando entre 17 e 75 anos). Até 50% dos pacientes com mutações em *MAPT* desenvolvem parkinsonismo, e até 30% apresentam anormalidades da motricidade ocular extrínseca (o que é pouco frequente nas mutações dos outros genes). As mutações em *MAPT* podem ser *missense* (troca de uma base que leva à troca de aminoácido), mutações em sítio de *splicing* alternativo (que se

localizam em íntron), ou mutações do tipo *frameshift* (pequenas inserções ou deleções de bases que levam à mudança de matriz de leitura na transcrição e na tradução do gene em polipeptídeo). Pacientes com mutações em *GRN* apresentam mais frequentemente os fenótipos de vcDFT, vnfAPP ou SCB. O início dos sintomas na média ocorre entre os 57 e 62 anos de idade, variando na literatura entre 35 e 87 anos. Parkinsonismo também é observado em cerca de 50% dos pacientes. Em relação à neuroimagem, até 40% dos pacientes com mutações em *GRN* apresentam hiperssinal em substância branca periventricular, o que pode ser um marcador dessa mutação (mas, como serão vistas adiante, algumas leucoencefalopatias também podem causar vcDFT e alterações na substância branca, de modo que o valor diagnóstico dessas alterações na substância branca nas mutações em *GRN* não está bem estabelecido). As mutações em *GRN* causam doença por haploinsuficiência (ou seja, fazem com que uma das cópias do gene não produza proteína funcionante) e, por isso, níveis reduzidos de progranulina são observados no sangue e no líquido cefalorraquidiano dos indivíduos com mutações nesses genes^{6,10}. As mutações podem ser *nonsense* (troca de base que leva à ocorrência de um códon de parada prematuro, de modo que o gene não produz proteína funcional), *frameshift* ou então de deleções do locus do gene (além de raras mutações *missense*)⁶.

No grupo 2, o principal gene é o *C9orf72*, mas mutações em diversos outros genes também podem causar tanto DFT quanto DNM (particularmente a esclerose lateral amiotrófica [ELA]). Dentre esses genes, estão: o gene que codifica a proteína TDP-43 (*TARDBP*), o gene que codifica a proteína FUS (*FUS*), o gene da ubiquilina 2 (*UBQLN2*), o gene *CHMP2B* (*charged multivesicular body protein 2B*), o gene *CHCHD10* (*coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10*), o gene *TBK1* (*TANK1-binding kinase 1*) e o gene *CCNF* (*cyclin F*), mostrados na Tabela 1^{6,11,12}.

A mutação do gene *C9orf72* é caracterizada pela expansão de repetição de hexanucleotídeo (GGGGCC) em região não codificadora de proteína do gene. Considera-se normal a presença de até 30 repetições do hexanucleotídeo. As apresentações clínicas mais frequentes são vcDFT, ELA e DFT com ELA (DFT-ELA), mas também já foram relatados casos com fenótipo de *APP* e de demência do tipo Alzheimer. O início dos sintomas ocorre na média entre os 49 e 67 anos de idade, variando entre 18 e 76 anos nos casos relatados na literatura. Parkinsonismo parece ser pouco frequente nessa mutação, mas sintomas psicóticos parecem ser mais frequentes na DFT causada por mutações em *C9orf72*⁶.

Tabela 1. Genes associados à demência frontotemporal e suas apresentações clínicas.

Gene	Nome	Herança	Patologia	Apresentações clínicas mais frequentes
<i>MAPT</i>	<i>Microtubule-associated protein tau</i>	AD	DLFT-tau	vcDFT, PSP, vsAPP, (SCB, vnfAPP)
<i>GRN</i>	<i>Progranulin</i>	AD	DLFT-TDP	vcDFT, SCB, vnfAPP, (vsAPP, APP mista)
<i>C9orf72</i>	<i>Chromosome 9 open reading frame 72</i>	AD*	DLFT-TDP	vcDFT, ELA, DFT-ELA (APP, DTA)
<i>TARDBP</i>	<i>TAR DNA Binding Protein</i>	AD*	DLFT-TDP	ELA (DFT-ELA, vcDFT, vsAPP)
<i>FUS</i>	<i>Fused in sarcoma</i>	AD*	DLFT-FUS	ELA (DFT-ELA, vcDFT)
<i>UBQLN2</i>	<i>Ubiquilin 2</i>	X/Dom	DLFT-TDP	ELA (DFT-ELA, vcDFT)
<i>CHMP2B</i>	<i>Charged multivesicular body protein 2B</i>	AD	DLFT-TDP	vcDFT (DNM, DFT-ELA, SCB)
<i>OPTN</i>	<i>Optineurin</i>	AD	DLFT-TDP	Glaucoma, ELA, DFT-ELA
<i>CHCHD10</i>	<i>Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10</i>	AD	Desconhecida	ELA, DFT-ELA, vcDFT
<i>TBK1</i>	<i>TANK1-binding kinase 1</i>	AD	DLFT-TDP	ELA, DFT-ELA, vcDFT
<i>CCNF</i>	<i>Cyclin F</i>	AD	Desconhecida	vcDFT, ELA, DFT-ELA
<i>VCP</i>	<i>Valosin-containing protein</i>	AD	DLFT-TDP	MCIIncl, doença de Paget, vcDFT (ELA)
<i>HNRNPA2B1 e A1</i>	<i>Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 e A1</i>	AD	DLFT-TDP	MCIIncl, doença de Paget, vcDFT (ELA)
<i>SQSTM1</i>	<i>Sequestosome 1</i>	AD	DLFT-TDP	Doença de Paget (ELA, vcDFT, DFT-ELA, miopatia)

AD: autossômica dominante; X/Dom: dominante ligada ao X; DLFT: degeneração lobar frontotemporal; vcDFT: variante comportamental da Demência Frontotemporal; PSP: paralisia supranuclear progressiva; vsAPP: variante semântica da Afasia Progressiva Primária; SCB: síndrome corticobasal; vnfAPP: variante não fluente da Afasia Progressiva Primária; APP mista: variante mista da Afasia Progressiva Primária; DTA: demência do tipo Alzheimer; ELA: esclerose lateral amiotrófica; D. Paget: doença de Paget óssea; MCIIncl: miopatia com corpúsculos de inclusão. Os fenótipos mais frequentemente relatados estão listados em ordem decrescente de frequência. Os fenótipos entre parênteses são apresentações clínicas menos frequentes. O asterisco (*) indica que as mutações nesses genes também já foram encontradas em homozigose.

No grupo 3, o principal representante é o gene *VCP* (proteína que contém valosina), mas mutações patogênicas também foram identificadas nos genes *HNRNPA2B1* e *HNRNPA1* (*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1* e *A1*, respectivamente) e *SQSTM1* (sequestossoma 1)^{6,11}. A proteinopatia multissistêmica é rara, mas já foi relatada em uma família brasileira¹³. Nem sempre todos os fenótipos da proteinopatia multissistêmica estão presentes em um mesmo paciente ou família, e a penetrância depende do fenótipo. No caso de mutações em *VCP*, por exemplo, cerca de 30% desenvolvem vcDFT. A miopatia com corpúsculos de inclusão se manifesta inicialmente com fraqueza na musculatura de cintura escapular e pélvica, com reflexos osteotendíneos tipicamente hipoativos ou abolidos. A doença de Paget óssea é caracterizada pelo aparecimento de lesões líticas nos ossos e espessamento ósseo, e pode ser assintomática ou se manifestar com sintomas como dores ósseas, fraturas patológicas ou osteoartrite.

As mutações em genes não usualmente associados ao espectro da DFT também já foram descritas com o fenótipo vcDFT, como nos genes *PSEN1*, *PSEN2*, *PRNP* e *SNCA* (que codifica a alfa-sinucleína)⁶. As mutações em *SNCA* são tipicamente associadas à DP genética. Existem também leucoencefalopatias descritas com o fenótipo vcDFT, como é o caso da osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante (ou doença de Nasu-Hakola) e a leucoencefalopatia de início adulto com esferoides axonais e glia pigmentada. A doença de Nasu-Hakola é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *TREM2* (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) ou no gene *TYROB* (*tyrosine kinase binding protein*). Ela é caracterizada pelo aparecimento de dores e fraturas ósseas, associadas à presença de cistos ósseos, por volta da terceira década de vida, e os sintomas comportamentais aparecem a partir da quarta década de vida. A neuroimagem mostra calcificações em núcleos da base e hiperssinal em FLAIR na substância branca, que tipicamente poupa as fibras em U¹⁴. A leucoencefalopatia de início adulto com esferoides axonais e glia pigmentada é causada por mutações no gene *CSF1R* (receptor do fator estimulador de colônias 1) e pode cursar com sintomas neuropsiquiátricos similares aos observados na vcDFT, além de parkinsonismo e crises epiléticas. A ressonância magnética mostra focos de hiperssinal em FLAIR na substância branca, que vão tornando-se confluentes e predominam nas regiões frontais ou frontoparietais. Mutações de novo (ou seja, que não foram herdadas dos pais) já foram descritas nesse gene¹⁵. A DFT também já foi relatada em pacientes com

mutações do gene *DNMT1* (*DNA methyltransferase 1*), que também apresentavam neuropatia sensitiva e autonômica e perda auditiva¹⁶.

DEMÊNCIA COM CORPÚSCULOS DE LEWY

A DCL é a segunda demência neurodegenerativa mais frequente, mas pouco se conhece sobre os fatores genéticos associados a ela. Clinicamente, a DCL é essencialmente esporádica/poligênica, e apenas 14 famílias com DCL foram relatadas na literatura (sendo onze com padrão de herança autossômica dominante, uma com padrão de herança autossômica recessiva e as duas outras com padrão de herança desconhecida). Dessas famílias, a mutação causadora foi identificada em apenas cinco (quatro delas no gene *SNCA*, que codifica a alfa-sinucleína, e uma no gene *SNCB*, que codifica a beta-sinucleína)¹⁷. Mutações em *SNCA* causam mais frequentemente DP (com cerca de cinquenta famílias já identificadas até o momento), e a maior parte das mutações relatadas é caracterizada por duplicação do locus do gene⁵.

Mutações nos genes *PSEN1*, *PSEN2* e *APP* (que estão associadas à neuropatologia tipo DA) já foram descritas com o fenótipo DCL¹⁸.

DOENÇAS PRIÔNICAS

As doenças priônicas humanas podem ser classificadas em esporádicas (doença de Creutzfeldt-Jakob [DCJ] esporádica), genéticas (DCJ genética, Gerstmann-Straussler-Scheinker [GSS] e insônia familiar fatal [IFF]) e adquiridas (como a variante da DCJ). As formas genéticas das doenças priônicas são causadas por mutações no gene da proteína priônica (*PRNP*) e representam cerca de 15% do total de doenças priônicas¹⁹. A apresentação clínica de cada fenótipo será comentada no capítulo de doenças priônicas.

É importante salientar que até 60% dos pacientes com doenças priônicas genéticas não têm história familiar de doenças similares. Isso se deve a diversos motivos, como diagnósticos errôneos em antepassados, informações incompletas sobre o histórico de saúde de familiares, ou ainda penetrância incompleta ou dependente da idade (que acontece com algumas mutações do gene)¹⁹. Por esse motivo, muitos autores sugerem que a pesquisa de mutações em *PRNP* seja feita em todos os pacientes diagnosticados com doenças priônicas. No Brasil, as doenças priônicas são de notificação compulsória e o fluxograma de avaliação

de pacientes inclui a coleta de sangue para pesquisa de mutações e do polimorfismo no códon 129²⁰.

COMO INVESTIGAR MUTAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES COM DEMÊNCIA?

Os pacientes com demência e seus familiares cada vez mais têm acesso a informações sobre as doenças e com certa frequência questionam sobre a possibilidade de a doença ser causada por alguma mutação genética. Como se viu até agora, na maior parte dos casos, as demências degenerativas são poligênicas, portanto, a testagem genética não se aplica à maior parte dos casos.

Através da construção de um heredograma com três gerações, pode-se ter uma ideia da chance de um paciente ter uma doença monogênica e, com isso, discutir com o paciente ou seus familiares a decisão de se solicitar um teste genético. De modo geral, e como já comentado anteriormente, a testagem genética pode ser considerada em pacientes que têm pelo menos dois familiares de primeiro grau com quadros similares, ou que tenham um familiar de primeiro grau com demência pré-senil (com início dos sintomas antes dos 65 anos de idade). Uma ressalva é no caso da DA de início tardio, em que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença (mais do que fatores genéticos). Assim, nas famílias em que as pessoas são longevas e vivem até os 80 anos de idade ou mais, não é infrequente encontrar dois ou mais indivíduos com diagnóstico de DA, mas isso não necessariamente indicaria a necessidade de uma investigação genética.

Na discussão sobre solicitação de pesquisa de mutações, o médico deve explicar conceitos como padrões de herança (dominante ou recessiva), risco de transmissão de mutações de pais para filhos (50% para cada filho, considerando-se mutação dominante), penetrância das mutações (que é alta, > 90%, na maior parte das mutações associadas a demências neurodegenerativas), e se a mutação está associada à antecipação. O fenômeno da antecipação se refere ao início mais precoce dos sintomas nas gerações seguintes, o que ocorre tipicamente em expansões de repetições como na doença de Huntington (mas não está claro ainda se ocorre na DFT causada por expansão de hexanucleotídeo em *C9orf72*)².

A partir do momento em que se decide solicitar um teste genético, o passo seguinte é decidir sobre o melhor método a ser utilizado para pesquisar a muta-

ção — e isso depende dos genes e tipos de mutações que se podem encontrar. Pode-se solicitar sequenciamento direto (pelo método de Sanger) dos genes suspeitos. Esse método é mais barato que o sequenciamento de última geração (considerando-se o sequenciamento de um ou dois genes apenas), mas é trabalhoso e permite apenas o sequenciamento de um gene por vez. Mas como na maior parte dos casos mais de um gene pode conter a mutação que causa doença, seria necessário solicitar o sequenciamento de vários genes, em um processo que demanda tempo (aguarda-se o resultado do sequenciamento de um gene antes de se pedir o sequenciamento do seguinte) e vai tornando-se mais caro à medida que não se encontra mutação patogênica. Por exemplo, no caso de um paciente com DA autossômica dominante, normalmente se solicitaria primeiro o sequenciamento do gene *PSEN1* (pois é o que mais frequentemente contém mutações que causam DA autossômica dominante), e se não houver mutação nesse gene, a seguir seria feito o sequenciamento do gene *APP*, e se também não for encontrada mutação nos genes anteriores, o próximo gene a ser estudado seria o *PSEN2* (e ainda assim, como mencionado anteriormente, a chance de não se encontrar nenhuma mutação patogênica é relativamente alta).

Nos últimos anos, o sequenciamento de painéis de genes, do exoma completo (ou seja, apenas das regiões do genoma que codificam proteína), ou mesmo do genoma inteiro através de métodos de sequenciamento de próxima geração (*next generation sequencing*, NGS) tem-se tornado mais acessível — tanto em disponibilidade quanto em custos.

Algumas empresas têm oferecido sequenciamento de painéis de genes associados a demências neurodegenerativas. A vantagem desses painéis é o custo mais baixo do que o do sequenciamento do exoma inteiro, mas como já comentado, por vezes, mutações em genes que não são tipicamente associados a determinado fenótipo podem ser responsáveis pela doença em determinado paciente. Por exemplo, em um paciente com diagnóstico clínico de vcDFT, a mutação pode estar no gene *PSEN1*, que causa DA, ou no gene *TREM2*, que causa doença de Nasu-Hakola, e por isso, determinados painéis de genes podem não permitir o diagnóstico genético correto (dependendo dos genes que compõem o painel).

No sequenciamento do exoma completo, cerca de 20 mil genes são sequenciados ao mesmo tempo, aumentando as chances de se encontrar uma mutação patogênica. No sequenciamento de exoma, o genoma é fragmentado em pedaços pequenos e as porções que codificam a proteína são sequenciadas em paralelo. Depois, os trechos sequenciados são alinhados a uma sequência de

referência por computador e assim se identificam as variantes que podem causar doença. A abordagem de se solicitar o sequenciamento de exoma para se investigarem demências de possível etiologia genética deve ser cada vez mais utilizada nos próximos anos na prática clínica²¹. Além do aumento da disponibilidade do exame e da redução de custos (atualmente o custo de sequenciamento de exoma é comparável ao do sequenciamento de alguns genes pelo método de Sanger), o sequenciamento de exoma permite a identificação de mutações patogênicas em genes que normalmente não seriam investigados para determinado fenótipo. Por exemplo, no caso de um paciente com fenótipo de DA, é possível que a mutação patogênica esteja no gene da progranulina.

Mas o sequenciamento de painéis de genes ou de exoma por sequenciamento de próxima geração tem suas limitações. Uma delas é que ele não é um método capaz de investigar a presença de expansões grandes de repetições de nucleotídeos, como ocorre nas expansões de CAG do gene *HTT* na doença de Huntington, expansões de octapeptídeos em *PRNP* nas doenças priônicas genéticas, e na expansão de GGGGCC de *C9orf72*, que causa DFT e ELA. Para se pesquisarem essas mutações são necessários métodos especiais, como amplificação da região com as repetições por PCR (*polymerase chain reaction*) e posterior análise dos fragmentos expandidos. É importante também que se saiba que algumas mutações são caracterizadas por duplicações de genes (como pode ocorrer no gene *APP*) ou por deleções de genes (ou partes de genes, como pode ocorrer no gene *GRN*). Podem-se inferir duplicações ou deleções grandes por sequenciamento de última geração, mas é importante que se saiba que estas são possibilidades na análise dos dados do sequenciamento²¹. Existem também doenças causadas por mutações que estão em regiões intrônicas, que não são avaliadas no sequenciamento do exoma — apesar de que elas são menos frequentes.

Em cada exoma, podem-se encontrar até 20 mil variantes genéticas, que são variações na sequência do DNA do paciente em relação à sequência considerada referência. Obviamente, a grande maioria dessas variantes não tem nenhum significado patológico, e por isso o objetivo da análise do sequenciamento é de identificar quais variantes são potencialmente patogênicas (e em especial, qual deve ser a responsável pelo fenótipo do paciente). Como muitas variantes são identificadas, antes de se solicitar o sequenciamento de exoma ou o genoma completo, também é importante explicar ao paciente e a seus familiares sobre a possibilidade de se encontrarem mutações que podem causar outras doenças que não a investigada (por exemplo, pode ser encontrada uma mutação relacio-

nada a aumento de risco de determinado tipo de câncer, em um paciente cujo sequenciamento foi solicitado para investigar demência) e também sobre a possibilidade de se encontrarem variantes na sequência do genoma cuja patogenicidade é desconhecida (ou então que não causam doença monogênica, mas são apenas fatores de risco para certas doenças).

DEVEM-SE PESQUISAR MUTAÇÕES EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU DE PACIENTES COM DEMÊNCIA MONOGÊNICA, MAS QUE NÃO TÊM SINTOMAS?

A testagem genética em pessoas assintomáticas que são familiares de primeiro grau de pacientes nos quais uma mutação patogênica foi identificada (chamada de testagem pré-sintomática ou preditiva) é uma questão complexa, e não existe uma resposta simples para essa questão nem uma resposta que se aplique a todos os casos.

É importante ressaltar que as demências neurodegenerativas monogênicas até o momento não têm tratamento disponível, e assim, antecipar o diagnóstico através do teste preditivo pode apenas causar sofrimento e ansiedade ao indivíduo. Por outro lado, algumas pessoas querem obter a informação se carregam a mutação ou não, para poderem tomar decisões sobre seu futuro (sobre como planejar as finanças, sobre suas carreiras ou ainda sobre a decisão de ter ou não filhos). Acerca das decisões que uma pessoa em risco de ter uma mutação patogênica pode tomar, também se deve considerar que, atualmente, indivíduos que têm uma mutação conhecida e estão em idade reprodutiva podem optar por realizar fertilização in vitro com diagnóstico genético pré-implantação, para que se implantem apenas os embriões que não tenham a mutação²². Também se deve considerar que existem ensaios clínicos em andamento (fora do Brasil) que incluem indivíduos pré-sintomáticos com mutações no gene *PSEN1* e em *GRN*. A testagem pré-sintomática nesses casos é fundamental para participação nesses estudos, mas não é obrigatório que o indivíduo tenha conhecimento sobre seu status (e apenas a equipe que conduz o estudo é informada sobre a presença ou não de mutação patogênica).

A testagem pré-sintomática deve ser conduzida preferencialmente por um geneticista. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Genética sugerem que a testagem preditiva seja feita apenas em adultos que sejam adequadamente informados sobre a testagem preditiva e sobre a doença em questão, e que seja realizada

com avaliação psicológica e acompanhamento pré- e pós-teste²³. Essa avaliação que precede a testagem genética preditiva deve incluir avaliação neurológica e psiquiátrica. A avaliação neurológica tem como objetivo estabelecer se o indivíduo que está considerando a testagem é mesmo assintomático. A avaliação psiquiátrica deve avaliar se o indivíduo está pronto para passar por esse processo, considerando-se a presença de sintomas depressivos e características da personalidade que podem afetar o impacto da testagem. É necessário lembrar o indivíduo — por mais óbvio que isso seja — de que uma vez que ele ficar sabendo de seu status genético ele terá que conviver com essa informação pelo resto da vida. A avaliação deve também determinar os potenciais impactos tanto de um resultado positivo (o que o indivíduo faria com o resultado positivo? Quais seriam os impactos sobre sua vida pessoal e profissional?) quanto de um resultado negativo (que pode também ter consequências negativas sobre relacionamentos familiares)².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcsa J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73:1451-6.
2. Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38:295-308.
3. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer disease revisited. *Alzheimers Dement*. 2016;12:733-48.
4. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159:628-43.
5. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat*. 2012;33:1340-4.
6. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9:219-29.
7. Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry*. 2011;16:903-7.
8. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med*. 2011;13:597-605.
9. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016;18:421-30.
10. Takada LT, Bahia VS, Guimaraes HC, et al. GRN and MAPT Mutations in 2 Frontotemporal Dementia Research Centers in Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016 Apr 14. [Epub ahead of print]
11. Pottier C, Ravenscroft TA, Sanchez-Contreras M, Rademakers R. Genetics of FTL: Overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem*. 2016 Mar 24. [Epub ahead of print]
12. Williams KL, Topp S, Yang S, et al. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nat Commun*. 2016;7:11253.

13. Fanganiello RD, Kimonis VE, Corte CC, Nitrini R, Passos-Bueno MR. A Brazilian family with hereditary inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:374-80.
14. Klunemann HH, Ridha BH, Magy L, et al. The genetic causes of basal ganglia calcification, dementia, and bone cysts: DAPI2 and TREM2. *Neurology.* 2005;64:1502-7.
15. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet.* 2012;44:200-5.
16. Klein CJ, Bird T, Ertekin-Taner N, et al. DNMT1 mutation hot spot causes varied phenotypes of HSAN1 with dementia and hearing loss. *Neurology.* 2013;80:824-8.
17. Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol.* 2012;69:1113-8.
18. Scholz SW, Bras J. Genetics Underlying Atypical Parkinsonism and Related Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2015;16:24629-55.
19. Takada LT, Geschwind MD. Prion diseases. *Semin Neurol.* 2013;33:348-56.
20. Martins V, Gomes H, Chimelli L, Rosemberg S, Landemberger M. Prion diseases are under compulsory notification in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2007;1:347-55.
21. Beck J, Pittman A, Adamson G, et al. Validation of next-generation sequencing technologies in genetic diagnosis of dementia. *Neurobiol Aging.* 2014;35:261-5.
22. Uflacker A, Doraiswamy PM, Rechitsky S, See T, Geschwind M, Tur-Kaspa I. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for genetic prion disorder due to F198S mutation in the PRNP gene. *JAMA Neurol.* 2014;71:484-6.
23. Lopes-Cendes I, Rocha J, Jardim L. Projeto Diretrizes: Testes Preditivos. Brasília: Associação Médica Brasileira, 2007.

MÁRCIA LORENA FAGUNDES CHAVES

CAUSAS REVERSÍVEIS DE DEMÊNCIA QUANDO E COMO PESQUISAR?

INTRODUÇÃO

Devido ao crescimento da expectativa de vida, tendências demográficas tornaram as demências um problema importante de saúde pública tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Desde o início da década de 1970, maior atenção foi dada à possibilidade de identificarem-se demências reversíveis ou potencialmente tratáveis¹. O termo “demência reversível” foi adotado há várias décadas para definir mudanças positivas nas funções cognitivas de idosos. Esse termo reduzido é simples e pode ser usado para diferentes causas que têm em essência a melhora do transtorno cognitivo após tratamento da causa primária da disfunção cognitiva. Muitos idosos podem sofrer de transtornos sistêmicos que podem contribuir para o comprometimento cognitivo.

Um dos estudos pioneiros sobre demência reversível foi o de Marsden e Harrison² que demonstrou haver uma parcela de pacientes com diagnóstico presuntivo de demência que na verdade apresentavam condições responsivas a tratamento. Durante as décadas de 1970 e 1980, em parte devido à crescente aceitação da “ideologia geriátrica”, estudos adicionais foram realizados para avaliar a possibilidade de reversibilidade. Estimativas muito otimistas foram inicialmente apresentadas, variando de 10% a 40%. No entanto, ceticismo com base em parte na falha da maioria dos médicos da área em reproduzir tais achados levou ao questionamento dessa visão de que demência reversível era tão comum.

Em 1988, duas metanálises separadas chegaram à mesma conclusão, de que reversibilidade realmente ocorria muito menos frequentemente do que havia sido previamente defendido^{3,4}. No artigo de Clarfield³, uma revisão crítica de 32 estudos conduzidos entre 1972 e 1987 encontrou quase 3 mil casos de demência, sendo que no máximo apenas 11% eram reversíveis (sendo 8% parcialmente e 3% completamente). Mesmo naquele período foi considerado que a verdadeira incidência de reversibilidade era provavelmente mais baixa do que 11%. Essa previsão foi baseada na presença de vários vieses e outros fatores inerentes em estudos daqueles anos. Primeiro, os pacientes estudados nos anos 1970 e 1980 eram mais jovens (idade média de 72,3 anos) do que a maioria dos pacientes que apresentam demência, e já era sabido que demências que reverteram eram mais prováveis de ser encontradas em pacientes mais jovens e naqueles nos quais o declínio cognitivo é mais recente. Segundo, um viés de referência pode ter ocorrido, pois a maioria dos estudos realizados até 1987 eram originários de cenários de cuidados ambulatoriais terciários. Apenas quatro (13%) dos 32 estudos eram de base comunitária com adequado seguimento, e eles descreviam prevalência mais baixa de reversibilidade do que os de base hospitalar. Finalmente, antes de 1988 parece que pouco esforço foi feito para padronizar instrumentos, cegar observadores na determinação de desfecho (melhora), usar uma abordagem de consenso para diagnóstico ou realizar seguimento suficiente. Além disso, muito da melhora observada era apenas temporária, com a demência de base (geralmente causada por doença de Alzheimer, doença vascular ou etiologia mista) levando à deterioração após melhora inicial.

Uma nova metanálise foi publicada em 2003⁵ numa tentativa de estimar a verdadeira prevalência de demência reversível, avaliando estudos entre 1987 e 2002. Cinquenta estudos foram encontrados dos quais apenas 39 preencheram os critérios da revisão, representando 7.042 pacientes dos quais 5.620 (87,2%) tinham demência. Os pacientes foram classificados de acordo com a etiologia e, quando possível, em 23 (59%) dos 39 estudos, se a demência era parcial ou completamente reversível. Uma proporção muito maior de estudos era de base comunitária (31%) ou de serviços ambulatoriais (54%). Doença de Alzheimer ainda foi a causa mais frequente de demência (56,3%) seguida por causa vascular (20,3%). Causas reversíveis foram observadas em 9%, e apenas 0,6% dos casos de demência verdadeiramente reverteu (0,29% parcialmente, 0,31% completamente).

No Brasil, alguns estudos avaliaram a frequência e as causas de demências potencialmente reversíveis. As frequências observadas de causas reversíveis nesses estudos foram 8%, 14%, 16,5% e 20% (todas as causas)⁶⁻⁹.

Os conceitos de comprometimento cognitivo potencialmente reversível em geral, e de demências reversíveis em particular, permanecem controversos. A prevalência dessas condições depende muito das definições utilizadas na população estudada. A definição dos casos com condições potencialmente reversíveis que realmente reverterem permanece um aspecto crítico na avaliação dessas condições⁵.

A aplicação rigorosa de métodos de investigação padronizados é provavelmente a maior razão da queda da frequência de demências reversíveis/tratáveis permitindo identificação e tratamento precoce de condições potencialmente reversíveis. No entanto, características metodológicas das investigações que forneceram esses dados também afetaram as taxas relatadas de demência reversível. Durante as últimas duas décadas do século XX, o cenário dos estudos mudou de populações hospitalares para populações ambulatoriais; reversibilidade foi avaliada com estudos longitudinais bem mais do que com desenhos transversais; testagem neuropsicológica ampla e padronizada foi introduzida, no lugar de julgamento clínico subjetivo para avaliar curso do comprometimento cognitivo; comorbidades foram levadas em maior consideração¹⁰; e finalmente, o aumento da população idosa pode ter modificado as porcentagens relativas de casos reversíveis em relação às formas degenerativas como doença de Alzheimer¹¹.

Considerando todas as evidências sobre demências reversíveis, pode-se dizer que elas são raras. Descobrir uma causa reversível de demência nem sempre permite uma recuperação completa após tratamento. Embora em torno de 10% a 20% dos casos de demência estejam associados com condições tratáveis clínicas ou cirúrgicas, apenas uma pequena parcela desses casos irá verdadeiramente reverter com tratamento específico¹². Além do mais, a condição tratável é apenas um componente da demência superposta a outra condição, geralmente doença de Alzheimer. Em uma metanálise com 1.551 casos de demência, Weytingh et al.¹² relataram que 15% de todos os casos eram potencialmente reversíveis e 11% tinham pelo menos respondido em parte ao tratamento, mas a demência foi completamente revertida em 1,5% dos casos.

CLASSIFICAÇÃO DAS CAUSAS DE DEMÊNCIA POTENCIALMENTE REVERSÍVEL

Demências reversíveis e tratáveis podem ser organizadas em três grandes grupos. O primeiro é de demência secundária a doenças específicas, tanto neuroló-

gicas quanto sistêmicas; o segundo se refere a condições mais agudas associadas com alteração do alerta, tornando o diagnóstico de demência mais questionável considerando os critérios diagnósticos internacionais; finalmente, o terceiro grupo é o das chamadas demências dos transtornos psiquiátricos, especialmente depressão, que pode estar associada com comprometimento cognitivo global.

Em termos de frequência das causas, a mais comum é representada por causas neurocirúrgicas como tumores benignos, hidrocefalia crônica do adulto (hidrocefalia de pressão normal) ou hematoma subdural, porém depressão, encefalopatia medicamentosa e transtornos metabólicos predominam entre os casos verdadeiramente reversíveis¹². Nos estudos brasileiros, as causas mais frequentes relatadas foram álcool, Wernicke-Korsakoff, depressão, hidrocefalia de pressão normal, hematoma subdural, traumatismo cranioencefálico, neurolues, encefalopatia de Hashimoto e doença de Wilson⁶⁻⁹. A Tabela 1 resume as causas de demência potencialmente reversíveis.

Ao checar a história de demência reversível e tratável, duas principais conclusões vêm à tona. A primeira é que a grande aplicação de diretrizes diagnósticas padronizadas melhorou a acurácia do diagnóstico de demência, prontamente identificando outros transtornos no nível clínico do processo diagnóstico; a segunda é que a verdadeira reversibilidade é questionável, seja pela possível associação com transtornos tratáveis com demências degenerativas, seja pela possibilidade de que elas dão origem a alterações estruturais não passíveis de tratamento. Demência reversível parece ser rara com poucos específicos e efetivos tratamentos. Ao longo dos últimos 20 anos o foco mudou para os aspectos preveníveis e tratáveis da demência tanto nos casos reversíveis quanto nos irreversíveis. Componentes tratáveis como depressão, ansiedade, transtornos comportamentais e sono podem ser enfrentados com sucesso por meio de terapia sintomática, embora isso não pareça efetivo em modificar o nível de comprometimento cognitivo¹⁴. Melhorar a transmissão colinérgica é outro tratamento sintomático que tem sido tentado desde o surgimento do primeiro inibidor da acetilcolinesterase¹⁵. Além do mais, mesmo que casos reversíveis não sejam encontrados, pacientes com demência podem apresentar doenças coexistentes graves passíveis de tratamento. Terapia para incapacidade excessiva devido à comorbidade é necessária para melhorar a qualidade de vida do paciente, embora não revertendo a síndrome demencial¹⁰.

Tabela 1. Sumário das diferentes causas e dos principais testes diagnósticos: possíveis demências reversíveis ou sintomas tipo demência¹³.

Grupos	Doenças/agentes causais	Testes diagnósticos
Lesões cerebrais estruturais	HPN Hematoma subdural Tumores cerebrais	TC de crânio, RM
Demência alcoólica		
Transtornos nutricionais	Deficiência de vitamina B ₁₂ Encefalopatia de Wernicke	B ₁₂ sérica Tiamina sérica
Transtornos endócrinos	Hipotireoidismo Hipertireoidismo Hipoparatiroidismo	T3, T4 e TSH séricos Paratormônio
Transtornos metabólicos	Transtornos eletrolíticos Insuficiência hepática e renal Doença de Wilson Apneia obstrutiva do sono	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ Enzimas hepáticas Creatinina Cobre Ceruloplasmina Polissonografia
Condições tóxicas	Envenenamento com CO, bismuto, alumínio, manganês, arsênico, mercúrio	História, níveis séricos
Transtornos psiquiátricos	Depressão	História, testes psicométricos
Transtornos epilépticos	Amnésia transitória epiléptica	História, EEG
Encefalites autoimunes	Encefalite de Hashimoto Encefalopatias paraneoplásicas Encefalopatias não paraneoplásicas	anti-TPO, anti-TG Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Hu anti-NMDAR VGKC
Vasculopatias inflamatórias	Vasculite primária do SNC Síndrome de Sjögren LES Doença de Behçet Sarcoidose do SNC Síndrome antifosfolipídica	Angiografia, biópsia Anti-Ro, Anti-La Anti-dsDNA, ANA Úlceras orais e genitais ECA Anticoagulante lúpico, cardiolipinas
Fatores vasculares causais	Fístula dural arteriovenosa	VRM
Infecções	Meningite criptocócica Doença de Whipple Doença de Lyme Sífilis Demência HIV	PCR para <i>Cryptococcus</i> PCR para <i>Tropheryma whipplei</i> Anticorpos séricos e líquóricos para <i>Borrelia</i> VDRL no líquor Sorologia para HIV
Medicações	Benzodiazepinas Antiepilépticos Antipsicóticos, tricíclicos Antidepressivos	História Níveis séricos

ECA: enzima conversora da angiotensina; ANA: anticorpo antinuclear; SNC: Sistema nervoso central; CO: monóxido de carbono; CT: tomografia computadorizada; EEG: eletroencefalograma; RM: ressonância magnética; MRV: venografia por ressonância magnética; NMDAR> receptor N-methyl-d-aspartato; HPN: hidrocefalia de pressão normal; PCR: *polymerase chain reaction*; LES: lupus sistêmico eritematoso; TG: tiroglobulina; TPO: *thyroid peroxidase*; TSH: *thyroid-stimulating hormone*; VDRL: *venereal disease research laboratory test*; VGKC: canal de potássio voltagem dependente.

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico clínico de demência de qualquer causa, déficit em domínios cognitivos deve ser documentado, sendo que deve interferir com função ocupacional ou social, e deve existir evidência de um transtorno sistêmico ou cerebral que seja a causa primária dos déficits cognitivos^{16,17}. Demência é uma síndrome clínica que pode ser produzida por numerosos estados patológicos que afetam o cérebro. Dada a natureza sindrômica, demência per se não indica uma doença particular; daí a relevância de uma investigação diagnóstica efetiva para identificar todos os casos possivelmente tratáveis e reversíveis. Uma vez que a demência esteja definida, o próximo passo é estabelecer a presença de um quadro potencialmente reversível para estabelecer um tratamento apropriado.

COMO INVESTIGAR?

Em um paciente com demência, história detalhada pode economizar um número de investigações redundantes. No entanto, para descartar causas potencialmente reversíveis, especialmente se há alto grau de suspeita pela apresentação e por sinais clínicos observados no exame físico, investigações adicionais podem ser solicitadas. Um protocolo organizado por etiologia pode ser seguido na investigação de causas reversíveis (Tabela 1).

Na investigação diagnóstica, imagem cerebral estrutural é recomendada, bem como hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, T4 livre, TSH, albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B₁₂, cálcio, sorologia para sífilis, rastreio para depressão e, para pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV¹⁸. As seguintes situações devem ser consideradas como indicações para punção lombar em pacientes com demência: demência de início pré-senil (antes dos 65 anos de idade), apresentação ou curso clínico atípico, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do SNC. Avaliação de neuroimagem é recomendada para detectar condições como hematomas subdurais, infartos cerebrais, tumores cerebrais e hidrocefalia de pressão normal, identificar alterações de substância branca associadas à desmielinização ou doença vascular, além das análises volumétricas de hipocampo como biomarcador da patologia Alzheimer¹⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No caso de a demência reversível ocorrer tão raramente, quais são as implicações clínicas? Em primeiro lugar, por razões tão importantes que não a possibilidade de reversibilidade. Talvez esses pacientes não estejam demenciados, e se estiverem, os pacientes e suas famílias desejam um prognóstico claro. É importante que as condições potencialmente reversíveis sejam investigadas (começando por história e exame físico) para um paciente que se apresente com comprometimento cognitivo, pois em alguns casos serão a causa da demência, e em outros, são comorbidades associadas a uma doença demenciante progressiva. A maioria dos pacientes com demência é idosa, e como tal em geral sofrem de várias comorbidades. Não se deve oferecer a possibilidade de reversibilidade de demência para justificar avaliação apropriada do idoso. No entanto, se o clínico está convencido de que reversibilidade é um evento extremamente raro, então a busca por isso deve ser mais focada. Se, por outro lado, o médico acredita que a prevalência seja realmente mais elevada, seria mais do que justificável ampliar a busca diagnóstica com todas as implicações e recursos clínicos. E por último, investigação complementar pode identificar e tratar condições reversíveis concomitantes que contribuem para a piora da principal condição clínica em aproximadamente 25% dos casos de demência²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus Conference. Differential diagnosis of dementing diseases. JAMA. 1987;258:3411-6.
2. Marsden CD, Harrison MJG. Outcome of investigation of patients with presenile dementia. There was no follow-up to determine if patients actually improved after treatment. BMJ. 1972;2:249-52.
3. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? Ann Intern Medicine. 1988;109:476-86.
4. Barry P, Moskowitz MA. The diagnosis of reversible dementia in the elderly: a systematic review. Arch Intern Medicine. 1998;148:1914-8.
5. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163:2219-29.
6. Fujihara S, Brucki SM, Rocha MS, Carvalho AA, Piccolo AC. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62:592-5.
7. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:925-9.
8. Silva DW, Damasceno BP. Demência na população de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60:996-9.
9. Vale FAC, Miranda SJC. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(3-A):548-52.

10. Reifler BV, Larson E. Excess disability in demented elderly outpatients. The rule of the halves. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:82-3.
11. Friedland RP. Alzheimer's Disease: clinical features and differential diagnosis. *Neurology.* 1993;43: S45-51.
12. Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol.* 1995;242:466-71.
13. Ioannidis P, Dimitris Karacostas D. How reversible are 'reversible dementias'? *European Neurological Review.* 2011;6:230-3.
14. Rossor MN. Management of neurological disorders: dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1451-6.
15. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's Disease. *JAMA.* 1992;268:2523-9.
16. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
17. Frota NA, Nitrini R, Damasceno BP, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:146-52.
18. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol.* 2011;5:167-77.
19. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(Suppl1):S52-5.
20. Clarfield AM. Reversible dementia — the implications of a fall in prevalence. *Age Ageing.* 2005; 34:544-5.

ELISA DE PAULA FRANÇA RESENDE
LEONARDO CRUZ DE SOUZA

BIOMARCADORES EM DEMÊNCIA DEVEM SER UTILIZADOS ROTINEIRAMENTE?

INTRODUÇÃO

Com o avanço no entendimento da fisiopatologia das demências e a possibilidade de surgimento de medicações modificadoras da história natural dessas doenças, cresce a necessidade de biomarcadores para o diagnóstico etiológico preciso das diferentes demências. Nos últimos anos, as pesquisas com biomarcadores de doenças neurodegenerativas vêm experimentando grande avanço. Entretanto, muitos achados ainda não se traduzem em aplicação direta na prática clínica, sendo utilizados, principalmente, no âmbito da pesquisa.

Os biomarcadores podem ser definidos como uma medida objetiva e específica de um processo biológico ou patogênico, podendo ser usados para avaliar o risco ou o prognóstico da doença, guiar o diagnóstico clínico ou monitorar intervenções terapêuticas¹. O biomarcador ideal deve detectar, precocemente e com grande precisão, uma característica fundamental da patologia da doença². Entre os biomarcadores que se destacam por sua atual aplicabilidade clínica, estão os da doença de Alzheimer (DA), que serão o foco deste capítulo.

BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

BIOMARCADORES NO LÍQUOR

As características patológicas fundamentais da DA são os depósitos extracelulares de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e o acúmulo intracelular de proteína Tau anormalmente hiperfosforilada. Como o líquido cefalorraquidiano está em con-

tato direto com o espaço extracelular do cérebro, refletindo mudanças patológicas nesse órgão, trata-se de uma fonte ideal de marcadores fisiopatológicos¹. Atualmente, os principais biomarcadores de DA no líquido são três moléculas, sabidamente envolvidas no processo patológico da doença. São elas: $A\beta_{42}$, Tau total (Tau) e as isoformas de Tau fosforilada (P-Tau₁₈₁ e P-Tau₂₃₁). Os níveis desses marcadores *ante mortem* têm grande correlação com alterações neuropatológicas *post mortem* típicas de DA^{2,3}, sendo que os níveis de Tau total no líquido cefalorraquidiano refletem a intensidade da degeneração neuronal, a P-tau reflete a patologia neurofibrilar⁴ e os níveis de $A\beta_{42}$ *ante mortem* estão inversamente correlacionados com a contagem de placas amiloides⁵. Nas últimas décadas, uma série de estudos demonstrou de forma consistente que os pacientes com DA exibem uma diminuição da $A\beta_{42}$ e um aumento de Tau e P-tau no líquido cefalorraquidiano, quando comparados com controles saudáveis^{1,6}. Os dados fornecidos por esses estudos confirmam que cada um desses biomarcadores diferencia pacientes com DA de controles pareados por idade com até 90% de sensibilidade e especificidade⁷. É importante ressaltar que esses dados foram corroborados por estudos de confrontação entre os diagnósticos biológico e o anatomopatológico, com índices de concordância de até 94% entre os marcadores do líquido cefalorraquidiano e o exame neuropatológico⁸.

Os níveis de $A\beta_{42}$ no líquido cefalorraquidiano são cerca de 50% menores em pacientes com DA do que em pessoas saudáveis pareadas por idade⁹. A agregação de proteína $A\beta_{42}$ em placas amiloides e a consequente redução de sua disponibilidade no líquido cefalorraquidiano são os mecanismos sugeridos para explicar a redução dos níveis de $A\beta_{42}$ no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA. Deve notar-se, no entanto, que uma redução dos níveis de $A\beta_{42}$ também pode ocorrer em outras doenças, tais como demência por corpos de Lewy, demência vascular e angiopatia amiloide cerebral^{8,9}. Assim, apesar de a diminuição do nível de $A\beta_{42}$ ser característica da DA, não é suficiente para um diagnóstico etiológico.

A Tau é considerada como um marcador não específico de lesão neuronal associada a uma variedade de processos biológicos. Em pacientes com DA, os níveis totais de Tau no líquido cefalorraquidiano são cerca de três vezes maiores do que em controles⁹ pareados por idade. Níveis de proteína Tau total isoladamente elevados (isto é, sem associação à redução de $A\beta_{42}$ e ao aumento de P-Tau) também podem ser detectados em outros processos neurodegenerativos e em lesões cerebrais agudas, tais como traumatismo craniano, acidente vascular

cerebral e na doença de Creutzfeldt-Jakob^{1,8}. Entretanto, a proteína P-tau (subtipos P-Tau₁₈₁ e P-Tau₂₃₁) é o marcador mais específico da DA, sendo normal em doenças não DA, incluindo aquelas em que os níveis de proteína Tau podem estar aumentados, tais como a doença de Creutzfeldt-Jakob e acidente vascular encefálico.

Está bem estabelecido que a melhor precisão no diagnóstico diferencial entre doentes com DA e controles é obtida com a análise combinada de dois ou mais dos três principais marcadores. Associação de A β ₄₂ com Tau ou P-Tau melhora a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico da DA em comparação a qualquer um dos marcadores isoladamente. A fim de considerar a análise combinada de biomarcadores, alguns índices têm sido propostos. Quando os três biomarcadores estão alterados, o paciente é considerado como bioquimicamente compatível com DA. Por outro lado, quando nenhum está alterado, é considerado bioquimicamente incompatível com DA¹⁰.

Finalmente, estudos têm demonstrado que os biomarcadores no líquido cefalorraquidiano podem ter um significado prognóstico, já que pacientes com alterações mais significativas parecem progredir desfavoravelmente, com um declínio cognitivo mais grave, má resposta ao tratamento e maior mortalidade¹¹. Além disso, parece haver uma correlação positiva entre o aumento dos níveis de marcadores Tau (total e P-Tau) e a gravidade da atrofia hipocampal¹² e a progressão mais rápida dessa atrofia¹³.

BIOMARCADORES NO LÍQUOR PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇA DE ALZHEIMER E NA FASE PRODRÔMICA (PRÉ-DEMÊNCIA)

O processo fisiopatológico da DA começa décadas antes do aparecimento clínico da doença, com uma perda gradual de sinapses, axônios e neurônios, e ocorre antes do surgimento dos primeiros sintomas cognitivos, como o déficit da memória episódica nos casos típicos¹⁴. A fase demencial da DA é, portanto, precedida por uma fase em que os pacientes apresentam déficit de memória em um grau intermediário entre controles e pacientes com demência devido à DA. Essa fase pré-demencial sintomática é caracterizada por uma autonomia preservada e pode ser referida como “comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA”, “DA pré-demencial” ou “DA prodrômica”¹⁵.

Durante a última década, estudos de coorte têm consistentemente demonstrado que o achado de um perfil de biomarcador típico de DA distingue com

alta precisão (até 95% de sensibilidade) pacientes com CCL que evoluirão para a forma demencial da DA de pacientes com CCL que permanecerão cognitivamente estáveis. Esses estudos longitudinais mostraram que os CCL-conversores têm um perfil caracterizado por níveis baixos de $A\beta_{42}$ associado a altos níveis de Tau e P-Tau no líquido cefalorraquidiano, enquanto os pacientes CCL-estáveis têm um perfil normal de biomarcadores¹⁶. Esses pacientes com déficit de memória objetiva, autonomia preservada e assinatura de DA na análise do líquido cefalorraquidiano podem ser referidos como com “DA prodrômica”¹⁷, abandonando-se a referência sindrômica inerente ao diagnóstico de CCL¹⁵.

Assim, o advento dos biomarcadores trouxe uma mudança conceitual no entendimento do CCL e da própria DA, a qual não é mais reconhecida apenas em sua fase demencial, mas também na fase em que há déficit amnésico, sem perda de autonomia (ausência de demência), mas com biomarcadores positivos para DA. Além da fase pré-demencial da DA, anormalidades dos biomarcadores no líquido cefalorraquidiano podem ser, eventualmente, observadas em indivíduos sem queixas cognitivas¹⁴. Há dados na literatura que sugerem que esses pacientes desenvolverão um comprometimento cognitivo durante o seguimento clínico, ensejando a discussão do conceito de estágio pré-clínico de DA¹⁵. Contudo, é preciso ter cautela na interpretação dos resultados em indivíduos nesse grupo de pacientes, pois os dados da literatura ainda são inconclusivos no assunto.

BIOMARCADORES NO LÍQUOR PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS

A análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano tem sido cada vez mais empregada no diagnóstico diferencial entre DA e outras demências degenerativas^{8,18}. A análise combinada de diversos marcadores fornece a melhor precisão. Por exemplo, a razão P-Tau/ $A\beta_{42}$ foi o melhor indicador para diferenciar DA da demência frontotemporal (variante comportamental) e da demência semântica, com sensibilidades de 91,7% e 98,3%, e especificidades de 92,6% e 84,2%, respectivamente¹⁸. Porém é importante ressaltar que outras demências podem se sobrepor à DA em alguns aspectos do perfil liquórico: na demência por corpos de Lewy, por exemplo, pode haver níveis reduzidos de $A\beta_{42}$ similar aos da DA⁹. Por outro lado, assim como na doença de Parkinson, na doença por corpos de Lewy os níveis de Tau e P-tau são normais¹⁹. Na demência vascular, os biomarcadores também tendem a ter padrão não DA⁹.

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano também são úteis para a identificação de pacientes com apresentações atípicas de DA. Em contraste com o típico perfil amnésico hipocampal, formas atípicas de DA incluem as síndromes não amnésticas, tais como a atrofia cortical posterior, a afasia logopênica e a variante frontal de DA²⁰, as quais exibem alterações histopatológicas características da patologia DA no exame *post mortem*. Estudos com biomarcadores no líquido são consistentes com os estudos patológicos, uma vez que foi observado que 60% dos pacientes com atrofia cortical posterior e 61,5% de afasia logopênica apresentaram um perfil biológico de DA com alteração tanto das razões Tau/A β_{42} quanto de P-tau/A β_{42} . Além disso, a assinatura líquórica de DA também pode ser observada em pacientes com a variante frontal da DA, cujo principal diagnóstico diferencial é a variante comportamental de demência frontotemporal²¹.

Dessa forma, os biomarcadores fisiopatológicos de DA têm grande utilidade clínica em casos de pacientes com apresentação atípica, já que sua positividade pode reorientar o diagnóstico e, por conseguinte, a terapêutica.

BIOMARCADOR DE NEUROIMAGEM MOLECULAR

Até o momento, o biomarcador de neuroimagem molecular mais estudado na DA é o radioligante Pittsburgh-B (PiB), que requer a tomografia por emissão de pósitrons (em inglês, *positron emission tomography* — PET). Esse composto se liga com alta especificidade às placas amiloides cerebrais e se correlaciona fortemente com os depósitos vistos ao exame *post mortem*²². Assim sendo, é um marcador *in vivo* da patologia DA. O PiB se mostrou útil para identificar indivíduos com CCL devido à DA (DA pré-demencial). Em um estudo, os participantes com CCL e aumento da deposição de amiloide cerebral na PET tiveram maior taxa de conversão para a fase demencial da DA²³, corroborando que a amnésia isolada sem comprometimento da autonomia e a demência correspondem a momentos diferentes em um mesmo espectro fisiopatológico da doença. Da mesma forma como acontece nos biomarcadores líquóricos, a PET com PiB também ajuda a identificar formas atípicas de DA, como a afasia logopênica, que possui uma captação de PiB muito mais significativa do que a demência semântica, uma variante de linguagem da demência frontotemporal²⁴. O ligante PiB também permite a identificação de outras variantes de DA, como a atrofia cortical posterior²⁵ e a apresentação frontal²¹. Entretanto, a PET-PiB tem um custo

muito mais elevado do que os biomarcadores líquóricos, sendo por isso menos utilizada na prática clínica. O recente desenvolvimento de marcadores fluorados deve aumentar a acessibilidade do método.

RECOMENDAÇÕES

É preciso cautela na interpretação dos biomarcadores para DA. Em primeiro lugar, certa parcela de indivíduos cognitivamente saudáveis tem biomarcadores positivos, e até o momento não se sabe o significado desse resultado. Além disso, há uma grande variabilidade nos pontos de corte dos biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, pois sofrem grandes interferências tanto na fase pré-analítica quanto na pós-analítica. Dessa forma, cada laboratório deve realizar sua validação interna de pontos de corte para disponibilização comercial, sendo necessária uma rigorosa padronização do procedimento. Logo, a interpretação dos resultados é muito importante, sendo útil a determinação das “zonas incertas”¹⁰, que seriam a alteração de 10% acima (para Tau e P-tau) e abaixo (para $A\beta_{42}$) dos valores de referência, a fim de se evitarem falsos-positivos. De fato, enquanto ainda não há terapias modificadoras da história natural da doença, o subdiagnóstico é preferível em indivíduos normais com valores próximos ao ponto de corte. Não é necessário ajustar os pontos de corte para a idade ou para a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E¹⁰.

Por fim, recomenda-se que os biomarcadores para DA sejam utilizados nas seguintes situações¹⁰:

- Em indivíduos com CCL que desejem saber a etiologia do diagnóstico (se devido ou não à DA).
- Nas apresentações atípicas de DA e quando é difícil o diagnóstico diferencial com outras demências.
- Nos pacientes com demência de início precoce (antes dos 65 anos de idade).
- Nas demências rapidamente progressivas.

O desenvolvimento de biomarcadores de DA levou a uma nova definição de diagnóstico da doença. Atualmente, considera-se que o uso de marcadores biológicos em associação com a abordagem clínica permite estabelecer um diagnóstico de DA antes da fase de demência. Porém os critérios clínicos permanecem a principal referência na prática, sendo que a evidência biológica fornecida pelo líquido cefalorraquidiano aumenta a especificidade do diagnóstico. Com os marcadores no líquido cefalorraquidiano e de neuroimagem molecular, é possí-

vel estabelecer um diagnóstico etiológico *in vivo*, o que permite a identificação de pacientes em estágios pré-demenciais ou com apresentações focais atípicas, o que é fundamental na perspectiva do surgimento de novos fármacos que agirão sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:131-4.
2. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009;66:382-9.
3. Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, et al. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1997;8:3961-3.
4. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129:3035-41.
5. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60:652-6.
6. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol*. 2010;67:949-56.
7. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, et al. The cerebrospinal fluid «Alzheimer profile»: easily said, but what does it mean? *Alzheimer's Dement*. 2014;10:713-23.
8. Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*. 2012;78:47-54.
9. Skillback T, Farahmand BY, Rosen C, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid-beta1-42 in patients with dementia. *Brain*. 2015;138:2716-31.
10. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's Dement*. 2014;10:808-17.
11. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74:1531-7.
12. de Souza LC, Chupin M, Lamari F, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1253-7.
13. Henneman WJ, Vrenken H, Barnes J, et al. Baseline CSF p-tau levels independently predict progression of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:935-40.
14. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12:207.
15. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-29.
16. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302:385-93.
17. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118-27.
18. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:240-6.

19. Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2012;69:1445-52.
20. Warren JD, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:451-64.
21. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138:2732-49.
22. Ikonomic MD, Klunk W, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131:1630-45.
23. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*. 2009;73:754-60.
24. Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, et al. Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using {beta}-amyloid imaging. *Brain*. 2011;134:3030-43.
25. de Souza LC, Corlier F, Habert MO, et al. Similar amyloid-{beta} burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain*. 2011;134:2036-43.

AUGUSTO CELSO S. AMATO FILHO
MARCIO LUIZ FIGUEREDO BALTHAZAR

NEUROIMAGEM NAS DEMÊNCIAS COMO ELA PODE NOS AJUDAR?

INTRODUÇÃO

O objetivo deste capítulo é fazer uma revisão de neuroimagem em demências com uma abordagem prática e voltada para o clínico. Assim, não serão abordados detalhes técnicos de aquisição de imagens nem serão comentadas em profundidade técnicas que ainda estão em fase de pesquisa e têm aplicabilidade clínica incerta.

Nas últimas décadas, houve uma mudança de paradigma no papel da neuroimagem nas demências. Inicialmente, sobretudo quando havia a suspeita de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA), a neuroimagem tinha como principal papel descartar outras causas que pudessem explicar os sintomas dos pacientes, como doença vascular, tumores, hematoma subdural ou quaisquer outras etiologias. Assim, um exame de tomografia de crânio normal para idade, em geral, servia para confirmar o diagnóstico clínico. Com o avanço nos métodos de imageamento cerebral e a necessidade clínica de diagnóstico cada vez mais precoce, tornou-se imperativa a identificação de padrões anatômicos, funcionais e moleculares que sejam próprios de cada doença. Essa necessidade tornou-se ainda maior com a introdução do conceito de quadros potencialmente pré-demenciais, como comprometimento cognitivo leve (CCL) ou comprometimento cognitivo sem demência. Ainda, é cada vez mais comum que pacientes com queixas cognitivas em fases iniciais procurem neurologistas para saber se apresentam doença cerebral ou não. Dessa forma, a neuroimagem passou a ter um papel essencial na identificação de alterações que sirvam como biomarcadores das demências.

Diversos métodos têm sido utilizados na identificação ativa desses padrões, sendo os principais a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) estrutural e funcional, a TC por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), que serão comentadas nesse capítulo no contexto de cada doença abordada.

MÉTODO CLÍNICO-ANATOMOFUNCIONAL

Em neurologia cognitiva e neuropsicologia é essencial que o clínico delimite inicialmente, e com precisão, o perfil cognitivo e neuropsiquiátrico do paciente. Isso deve ser feito através de uma anamnese detalhada que englobe questões acerca de memória episódica, operacional, semântica, funções executivas, linguagem, praxias, gnosias, humor, sintomas psicóticos, apatia, desinibição, entre outros. Além disso, é importante que testes cognitivos, quer de rastreio, quer mais completos, sejam aplicados como complemento da anamnese e do exame físico. A partir de um perfil cognitivo e neuropsiquiátrico bem delimitado, com base no conhecimento da neuroanatomia da cognição, a busca por padrões de alterações de neuroimagem torna-se muito mais profícua.

Assim, por exemplo, em um paciente cujo perfil seja predominantemente amnésico, o clínico deve olhar mais atentamente a estruturas mediais temporais; em pacientes com perfil de alteração de habilidades visuoespaciais, deve procurar ativamente alteração de estruturas parietais; quando apresenta disfunção executiva, deve ficar atento ao córtex pré-frontal dorsolateral ou à interrupção de estruturas de circuitos corticossubcorticais, como em lesões vasculares de substância branca.

Essa abordagem clássica em neurologia, amplamente utilizada desde a época de Charcot, ainda tem papel relevante na era da neuroimagem estrutural e molecular.

PROTOCOLOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL

Todo paciente com suspeita de demência deve realizar um exame de neuroimagem estrutural: TC ou preferencialmente RM de encéfalo. No contexto brasileiro, a TC é mais amplamente disponível e tem menor custo do que a RM. Novos métodos de TC *multislice* permitem a reformatação multiplanar para visualização de imagens em cortes coronais e avaliação de estruturas como os

Tabela 1. Protocolo de aquisição de imagens de ressonância magnética¹.

Sequência	Avaliação	Tempo de aquisição
T1 em 3D com RMP (cortes de 1 mm)	Atrofia de substância cinzenta, em especial de lobo temporal com reconstrução coronal com plano oblíquo de acordo com o eixo hipocampal	6 a 8 minutos
FLAIR axial	Atrofia e doença vascular de substância branca	4 a 5 minutos
T2 axial (TSE)	Doença vascular de núcleos subcorticais	4 a 5 minutos
SWI ou T2*	Microsangramentos	1 a 2 minutos
DWI	Restrição à difusão de água: AVC agudo, encefalite, doença de Creutzfeldt-Jakob, outros	1 a 2 minutos

RMP: ressonância magnética por perfusão; TSE: turbo spin-eco; FLAIR: *fluid attenuation inversion recovery*; SWI: *susceptibility weighted imaging*; DWI: *diffusion weighted imaging*; AVC, acidente vascular cerebral.

hipocampos. Além disso, é possível avaliar a presença de lesões cerebrovasculares. Assim, a TC pode ser usada em casos nos quais a RM não esteja disponível ou que o paciente apresente alguma contraindicação a esse exame.

Em relação à RM, o protocolo de aquisição de imagens deve ser adequado para avaliação de atrofia cortical, doença vascular de substância branca, estruturas corticais e subcorticais, além de microsangramentos. Em casos específicos, são possíveis também a injeção de contraste de gadolínio (quando suspeita de infecções, tumores ou vasculites), a realização de angiorressonância arterial ou venosa e o estudo de restrição à difusão de água. Na Tabela 1 há uma sugestão de protocolo de RM para pacientes com suspeita de demência.

Assim, atrofia pode ser avaliada com aquisições T1 em 3D, preferencialmente com cortes finos (1 mm), e reconstrução coronal com plano oblíquo de acordo com o eixo hipocampal. É possível também avaliar atrofia nas sequências FLAIR e DIR (*double inversion recovery*). A sequência FLAIR é útil também para avaliar lesões de substância branca, enquanto aquisição em T2 é mais adequada para avaliação de lesão vascular em núcleos subcorticais, como o tálamo. Aquisições em SWI e T2* são usadas para avaliações de microsangramentos que podem estar relacionados, entre outras causas, à angiopatia amiloide. Imagens em DWI, incluindo mapas de coeficiente de difusão aparente, são úteis para avaliação de áreas com restrição à difusão de água causada, por exemplo, por acidentes vasculares agudos, encefalite herpética, e doença de Creutzfeldt-Jakob.

ESCALAS ÚTEIS PARA NEUROIMAGEM EM DEMÊNCIAS

Existem diversas escalas que tentam quantificar, principalmente, localização e intensidade de atrofia (focal ou global) e doença de substância branca que podem ser úteis em contexto clínico.

A atrofia é uma característica intrínseca e inevitável de toda doença neurodegenerativa. Tem boa correlação com a anatomia patológica e com escores de testes cognitivos. Ainda, algumas características como atrofia hipocampal ou alargamento de ventrículos laterais na DA correlacionam-se significativamente com a progressão clínica da doença².

Existem diversas novas técnicas na pesquisa em RM que podem avaliar atrofia cortical e subcortical, como análises de espessura cortical, volume de qualquer estrutura, densidade e textura de substância cinzenta que, embora ainda não sejam de uso corrente em consultório, têm potencial para uso como desfecho em ensaios clínicos com novos fármacos.

Seguem algumas escalas relevantes para a prática clínica:

ESCALA DE ATROFIA GLOBAL OU ESCALA DE PASQUIER

A escala de atrofia global (EAG) foi primeiramente usada na avaliação de atrofia em pacientes com doença cerebrovascular. Na classificação inicial os autores davam notas de 0 a 3 (ausente, leve, moderado e severo) para o grau de dilatação sulcal (frontal, parieto-occipital e temporal) e dilatação ventricular (cornos frontal, temporal e occipital e terceiro ventrículo). Embora tenha sido elaborada para RM, também pode ser usada com TC^{3,4}. Essa escala serve para se ter uma ideia da atrofia global e não é adequada para atrofias focais. Quando usada com RM, deve haver cuidado para classificar usando-se sempre a mesma aquisição de imagem (T1 ou FLAIR).

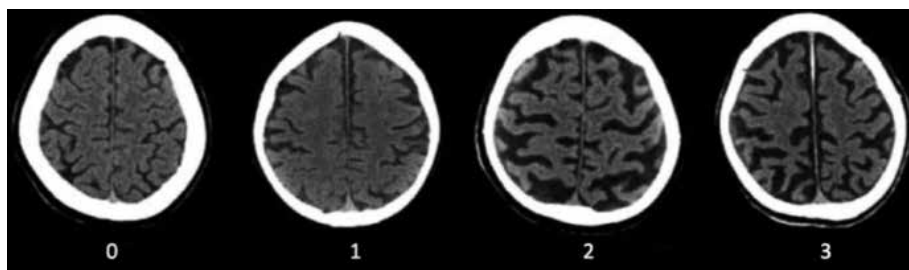


Figura 1. Escala de atrofia cortical global de Pasquier.

Alterações são classificadas como leves quando existe alargamento sulcal periférico; moderadas, quando há alargamento ao longo da extensão do sulco; e atrofia severa está presente quando há afinamento dos giros.

ESCALA DE ATROFIA MEDIAL TEMPORAL DE SCHELTENS

A classificação na escala de atrofia medial temporal (AMT) é extremamente relevante na prática clínica, pois essa região é uma das primeiras a apresentar alterações tanto na DA leve quanto em pacientes com CCL que evoluirão para DA. É bastante sensível para o diagnóstico de DA e específica para diferenciar DA de idosos normais, mas outras demências também podem apresentar atrofia hipocampal, como demência vascular ou demência com corpos de Lewy. É mais bem analisada em RM, mais adequadamente em aquisições em T1 em cortes coronais, mas também em TC com cortes coronais. Avalia a largura da fissura coroide, do corno temporal e a altura do hipocampo (Figuras 2 e 3)⁴.

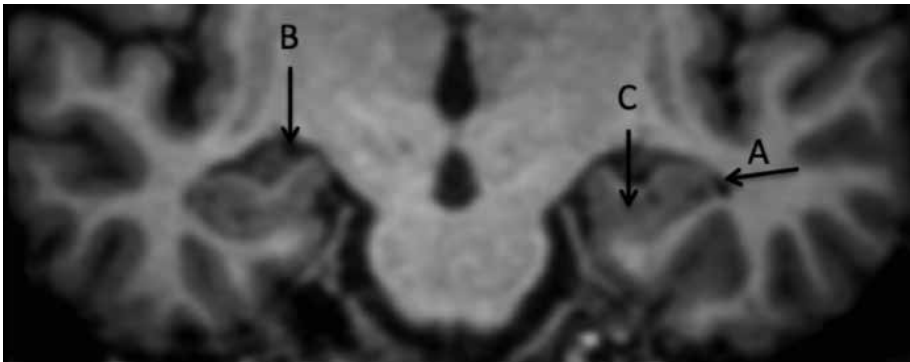


Figura 2. Estruturas avaliadas na escala de atrofia medial temporal. (A) Corno temporal. (B) Fissura coroide. (C) Hipocampo.

Tabela 2. Avaliação visual de estruturas do lobo temporal medial.

Escore	Largura da fissura coroide	Largura do corno temporal	Altura do hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

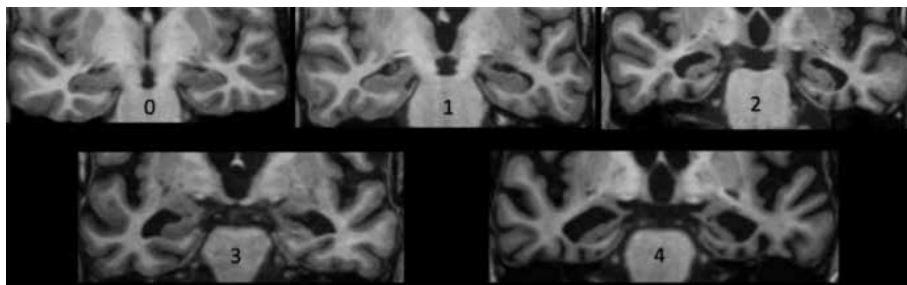


Figura 3. Exemplo de classificação da escala de atrofia medial temporal, de acordo com a Tabela 2. Abaixo de 75 anos de idade, escore ≥ 2 é anormal; acima de 75 anos de idade, escore ≥ 3 é anormal.

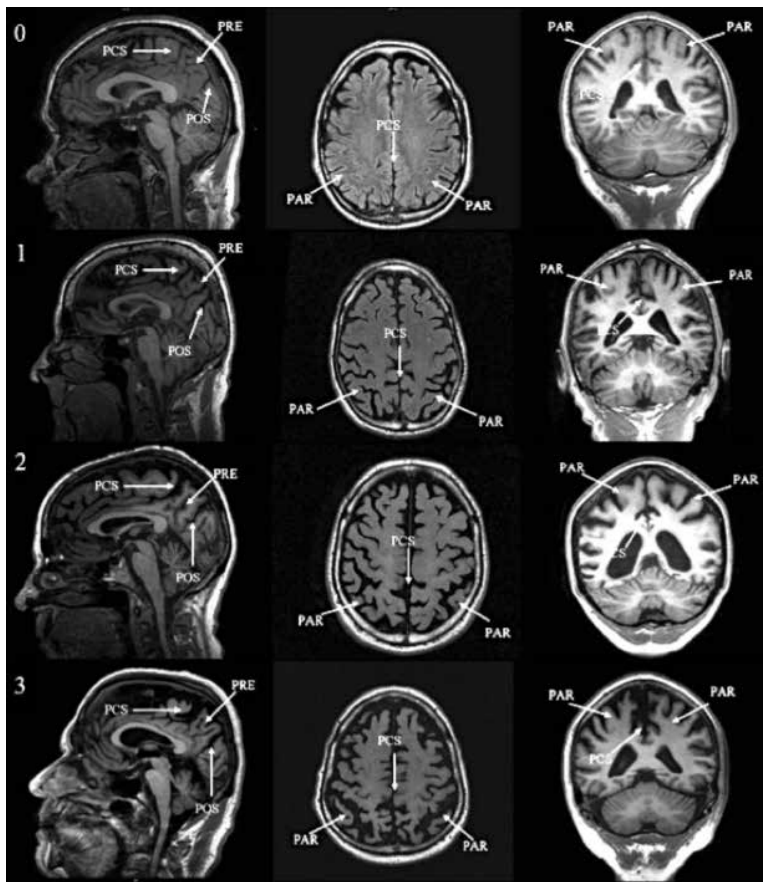
Além dessa escala mais usada, existem outras que avaliam o lobo temporal medial, como a escala de Duara⁵.

ESCALA DE ATROFIA PARIETAL DE KOEDAM

A avaliação de atrofia de estruturas parietais é importante, sobretudo para pacientes que apresentam síndrome de disfunção cortical posterior, com sintomas que podem incluir apraxia, agnosia visual, desorientação espacial, entre outros. Porém não é incomum que pacientes com DA, mesmo na fase leve, também apresentem algum grau de atrofia parietal, mais comumente quando os sintomas se iniciam abaixo dos 65 anos de idade. Koedam et al.⁶ propuseram uma escala que avalia o cíngulo posterior, o pré-cúneo e regiões parietais superiores em cortes coronais, axiais e sagitais, em uma escala que vai de 0 a 3 (Figura 4). Se houver diferença de pontuação nos diferentes cortes, prevalece a que for mais alta.

ESCALAS PARA AVALIAÇÃO DE DOENÇA VASCULAR DE SUBSTÂNCIA BRANCA

Da mesma forma que ocorre para avaliação de atrofia cortical, existem várias escalas que avaliam doença de substância branca. A mais usada e mais simples dessas escalas é a de Fazekas⁷ modificada, que avalia lesões periventriculares e de substância branca propriamente dita. A escala vai de 0 a 3 (Tabela 3 e Figura 5).



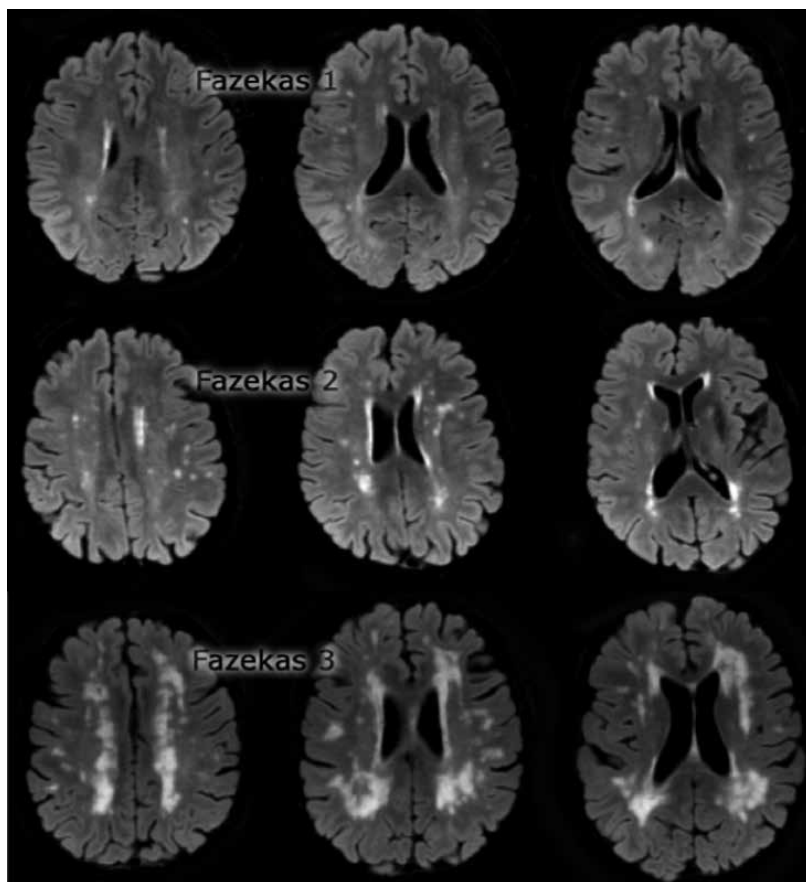
Crédito da figura: Koedam EL, et al. Eur Radiol. 2011;21:2618-25.

PCS: sulco do cíngulo posterior; POS: sulco parieto-occipital; PRE: pré-cúneo; PAR, sulcos do lobo parietal.

Figura 4. Escala de Koedam para atrofia parietal⁶.

Tabela 3. Pontuação da escala de Fazekas.

Hiperintensidades periventriculares	0	Ausente
	1	Linhas finas de hipersinal
	2	Halos tênues
	3	Extensão para substância branca
Lesões de substância branca	0	Ausente
	1	Focos puntiformes
	2	Início de lesões confluentes
	3	Extensas lesões confluentes



Barkhof F, Hazewinkel M, Binnewijzend M, Smithuis R. Dementia: Role of MRI, updated version.
In Radiology Assistant. website: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html>

Figura 5. Escala de Fazekas para doença de substância branca.

Outras escalas como a *age related white matter changes* (ARWMC)⁸ são mais detalhadas e incluem alterações em substância branca e gânglios da base e permitem avaliar visualmente o grau de alterações da substância branca em TC e RM, com uma escala de 0 a 3 pontos aplicada a cortes axiais e pontuada em dois planos (Tabela 4) (DN). A *cholinergic pathways hyperintensities scale* (CHIPS) propõe um esquema de pontuação (0-100) que permite mapear alterações de substância branca localizadas no trajeto das vias colinérgicas e sugerir a intensidade de lesão sofrida. As vias colinérgicas são importantes, sobretudo para funções executivas, atenção e memória episódica^{9,10}.

Tabela 4. *Age related white matter changes* (ARWMC) para ressonância magnética e tomografia computadorizada.

Lesões de substância branca	0	Ausência de lesões
	1	Lesões focais
	2	Começo de confluência de lesões
	3	Envolvimento difuso de toda uma região, com ou sem envolvimento de fibras em U
Lesões de gânglios da base	0	Sem lesões
	1	1 lesão focal (≥ 5 mm)
	2	Mais de 1 lesão focal
	3	Lesões confluentes

ASPECTOS DA NEUROIMAGEM NAS CAUSAS MAIS COMUNS DE DEMÊNCIAS

Conforme descreveu-se anteriormente, a neuroimagem tem tanto o papel de descartar causas secundárias de demência quanto de identificar padrões de alteração que sejam compatíveis com doenças específicas. Nesse tópico, serão comentados os principais achados de neuroimagem nas causas mais comuns de demência disponíveis para a clínica em nossos dias. A neuroimagem é um dos campos mais promissores para o surgimento de biomarcadores específicos para essas doenças e há um grande número de novas técnicas estruturais, funcionais e moleculares, ainda em fase de pesquisa, que podem revolucionar o diagnóstico dessas doenças nos próximos anos.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Detalhes da clínica e da fisiopatologia da DA serão abordados em outros capítulos deste livro. Aqui, serão comentados os principais achados de diferentes tipos de neuroimagem.

Neuroimagem estrutural. A apresentação clássica da DA se inicia com problemas de memória episódica, com dificuldade proeminente para armazenar e evocar informações novas. Com a evolução da doença, surgem progressivamente novos sintomas como desorientação espacial, disfunção executiva, dificuldade

de nomeação e compreensão, além de sintomas neuropsiquiátricos. Essas características clínicas se refletem, na grande maioria dos pacientes, em achados de neuroimagem estrutural. Assim, o clínico deve olhar com atenção, sobretudo nas fases iniciais da doença e em casos de CCL amnésico, estruturas mediais temporais e principalmente os hipocampos, tanto em TC quanto na RM com maior resolução anatômica. A atrofia hipocampal na DA tem correlação significativa tanto com a presença de emaranhados neurofibrilares quanto com escores cognitivos^{2,11}. É importante lembrar também que medidas de atrofia hipocampal já são consideradas, apenas para fins de pesquisa, como marcadores de neurodegeneração na DA pré-clínica. Para fins clínicos, o ideal é que seja caracterizada alguma medida objetiva, como a escala de Scheltens. Alguns centros radiológicos oferecem uma medida do volume hipocampal por RM. Embora o dado seja importante, sobretudo para controle evolutivo, ainda há carência de dados normativos para nossa população considerando-se idade e sexo.

Muitas vezes, a alteração hipocampal é sutil e difícil de diferenciar do envelhecimento normal apenas com imagem estrutural. Como se vê na Figura 3, na escala de Scheltens, abaixo de 75 anos de idade, escore ≥ 2 é anormal; acima de 75 anos, escore ≥ 3 é anormal⁴. Porém, quando há o perfil clínico verdadeiramente amnésico, mesmo alterações hipocampais sutis podem ser consideradas relevantes. Ainda, é possível a realização seriada de RM, com intervalos maiores que seis a nove meses para avaliação da progressão da atrofia hipocampal. Enquanto pacientes com DA apresentam uma taxa de atrofia hipocampal de cerca de 3% a 6% ao ano, idosos normais têm diminuição de 0,2% a 2,2%².

Cabe lembrar que atrofia hipocampal não é uma condição exclusiva da DA, podendo estar presente em outras demências como demência vascular, degeneração lobar frontotemporal (DLFT) e demência com corpos de Lewy, porém em menor intensidade, de forma mais assimétrica e mais proporcional à atrofia de todo o lobo temporal e não apenas da parte medial. Ainda, há pacientes com DA clássica, de apresentação amnésica, que inicialmente não apresentam atrofia hipocampal. Nesses casos não é incomum que haja alguma atrofia em regiões posteriores, como pré-cúneo e cíngulo posterior.

Com a progressão da doença, ocorre atrofia de outros córtices associativos, como temporal, parietal e frontal e consequente dilatação ventricular *ex vacuo*. Ocorre também atrofia de tratos de substância branca e diminuição volumétrica global. Essas medidas também podem ser úteis como marcadores de progressão da doença.

Variantes da doença de Alzheimer. Existem outras possíveis apresentações clínicas de DA além da amnésica, especialmente com predomínio de acometimento de habilidades visuoespaciais (síndrome de atrofia cortical posterior), funções executivas/problemas comportamentais (variante frontal) e linguística (afasia progressiva primária, variante logopênica). Nesses casos, o padrão de atrofia pode diferir da DA clássica, de apresentação amnésica, afetando de forma mais proeminente os córtices parietais nos casos da atrofia cortical posterior, lobos frontais no caso da variante frontal, e os córtices temporal superior e lóbulo parietal inferior esquerdo no caso da afasia progressiva primária (APP) logopênica. Frisoni et al.¹² mostraram que essas apresentações clínicas atípicas são mais comuns na DA pré-senil, enquanto a DA de início tardio em geral apresenta inicialmente acometimento hipocampal.

Whitwell et al.¹³ estudaram os correlatos de neuroimagem desses diferentes subtipos patologicamente definidos de DA com base na distribuição dos emaranhados neurofibrilares e classificaram os achados como: DA típica, DA sem acometimento hipocampal e DA com acometimento límbico predominante. A idade de início diferiu entre os subgrupos, com os pacientes mais jovens, em geral, classificados no grupo DA sem acometimento hipocampal, e os mais velhos, no grupo com acometimento límbico predominante. Essa diferença na distribuição da patologia explica por que os pacientes com DA pré-senil apresentam síndromes clínicas atípicas.

Neuroimagem funcional. Os exames de neuroimagem funcional, sobretudo de medicina nuclear como SPECT e PET, podem ser úteis em casos nos quais há suspeita de CCL, DA ou outras demências, principalmente quando os exames de neuroimagem estrutural são normais. Assim, não são recomendados rotineiramente, mas podem ser usados em casos de dúvida diagnóstica. Resumidamente, o exame de SPECT com o marcador ⁹⁹Tc HMPAO avalia perfusão cerebral, enquanto o exame de fluorodeoxiglicose-PET (FDG-PET) avalia o metabolismo de glicose. Em ambos os casos, essas alterações funcionais podem preceder alterações estruturais, sobretudo em relação ao metabolismo de glicose.

Assim, como discutido no tópico de neuroimagem estrutural, o perfil cognitivo/neuropsiquiátrico está relacionado com os padrões de hipoperfusão/hipometabolismo. Na DA clássica de apresentação amnésica, as alterações funcionais estão presentes principalmente em estruturas temporoparietais e no cíngulo posterior, poupando lobos occipitais, gânglios da base e cerebelo. Outras

apresentações da DA seguem os padrões descritos para atrofia: córtices parietais nos casos da atrofia cortical posterior, lobos frontais no caso da variante frontal, e o córtex temporal superior e o lóbulo parietal inferior esquerdo em casos de APP logopênica. É comum que na DA as alterações sejam simétricas, porém, em fases iniciais ou variantes atípicas, essas alterações podem ser assimétricas.

Na comparação entre ambos os exames, embora a SPECT seja mais amplamente difundida, exames de FDG-PET são mais sensíveis para detectar alterações da DA e podem ajudar na predição de pacientes com CCL amnésico que evoluirão para demência.

Neuroimagem molecular. Estudos de neuroimagem molecular na DA representam uma possibilidade de grande avanço tanto no diagnóstico precoce quando no diferencial entre demências. A possibilidade de avaliar in vivo e de forma pouco invasiva as características patológicas centrais da doença, como as placas com proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares com proteína tau hiperfosforilada, torna essa técnica extremamente promissora.

Um dos compostos marcadores de beta-amiloide mais usados principalmente para fins de pesquisa é o composto B de Pittsburgh, que usa carbono como marcador. Embora existam muitos estudos que mostrem uma boa ligação com beta-amiloide, a meia-vida desse composto é baixa (cerca de 20 minutos), o que dificulta o uso clínico futuro em centros que não são capazes de produzir radioisótopos. Nos Estados Unidos, já há três ligantes aprovados para uso clínico que usam o flúor como marcador e têm meia-vida mais longa: florbetapir, flutemetamol e florbetaben^{14,15}. Esses marcadores têm boa correlação com amiloidose cortical, como se vê em estudos de histopatologia em pacientes que fizeram exame de PET pouco tempo antes da morte. Porém amiloidose não é uma condição suficiente para o diagnóstico de DA, e pode estar presente em cerca de 35% da população com idade superior a 60 anos sem problemas cognitivos¹⁶. Assim, exames de PET para beta-amiloide têm maior valor para exclusão do que para inclusão de casos de DA.

Apesar disso, o método está sendo aperfeiçoado e alguns estudos estão em andamento para determinar qual a quantificação ideal para determinar a positividade do teste. Também há estudos que estão acompanhando prospectivamente pessoas com amiloidose assintomática, com queixa subjetiva de memória e CCL amnésico para avaliar a taxa de conversão para demência da DA.

Atualmente, já existem também, para fins de pesquisa, marcadores de PET para proteína Tau e para inflamação, entre outros, que podem ter papel importante tanto na elucidação da fisiopatologia quanto para diagnóstico da doença. A combinação desses diferentes marcadores para PET é potencialmente relevante, sobretudo quando houver tratamento específico da doença.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

O termo “comprometimento cognitivo vascular” (CCV) engloba todas as alterações cognitivas decorrentes de alterações cerebrovasculares de origens isquêmica (de grandes e pequenos vasos), hemorrágica (macro e micro) e de hipoperfusão. Embora algumas escalas e critérios mais antigos não incluíssem características de neuroimagem, hoje exames de RM ou TC tornaram-se imperativos para o diagnóstico mais apropriado. Desde 1993, os critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) e da *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (AIREN) estabeleceram que exames de neuroimagem estrutural são cruciais para o diagnóstico de demência vascular. Na revisão de 2003¹⁷, foram definidas características operacionais para os aspectos radiológicos (Tabela 5).

Esses critérios sugerem a divisão do CCV isquêmico em alguns subtipos:

Grandes vasos

- Multi-infartos.
- Infarto estratégico.
- Acometimento de zona de fronteira arterial.
- Hipoperfusão.

Pequenos vasos (subcortical)

- Doença de substância branca periventricular.
- Doença de substância branca profunda.
- Lacunas em substância cinzenta.

Principais achados de neuroimagem no CCV

Multi-infartos

Em geral, o diagnóstico de CCV multi-infartos não é difícil, dada a relação

Tabela 5. Definições radiológicas operacionais para os critérios NINDS-AIREN 2003¹⁷.

TOPOGRAFIA	
AVC de grandes vasos	
▶	AVC de grandes vasos é um infarto que acomete um território arterial que afeta a substância cinzenta cortical.
▶	Artéria cerebral anterior: são considerados apenas infartos bilaterais
▶	Artéria cerebral posterior: infartos no território dessa artéria devem ser considerados apenas quando acometem as seguintes regiões: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto talâmico paramediano. • Infarto em lobo temporal medial inferior.
▶	Artéria cerebral média: infartos devem acometer as seguintes regiões: <ul style="list-style-type: none"> • Lobos temporoparietais (como giro angular). • Córtex temporo-occipital.
▶	Infartos em zonas de fronteiras arteriais: devem acometer as seguintes regiões: <ul style="list-style-type: none"> • Região frontal superior. • Região parietal.
AVC de pequenos vasos: resultante de oclusão de pequenas artérias perfurantes	
▶	Múltiplas lacunas em gânglios da base e substância branca frontal.
•	2 ou mais infartos lacunares nos gânglios da base, tálamo ou cápsula interna e
•	2 ou mais infartos lacunares em substância branca frontal.
▶	Lesões extensas de substância branca periventricular (leucoaraiose).
▶	Lesões talâmicas bilaterais.
Gravidade	
▶	Lesão de grandes vasos em hemisfério dominante.
▶	AVC de grandes vasos hemisféricos bilaterais.
▶	Leucoencefalopatia envolvendo pelo menos 25% do total de substância branca.
Preenchimento dos critérios radiológicos para o diagnóstico de demência vascular provável	
▶	AVC de grandes vasos: devem ser preenchidos tanto critérios de topografia quanto de gravidade (a lesão deve ser classificada em pelo menos um subitem tanto de topografia quanto de gravidade).
▶	AVC de pequenos vasos: para substância branca devem ser preenchidos tanto critérios de topografia quanto de gravidade. Para infartos lacunares múltiplos e lesões bilaterais talâmicas apenas o critério de topografia é suficiente.

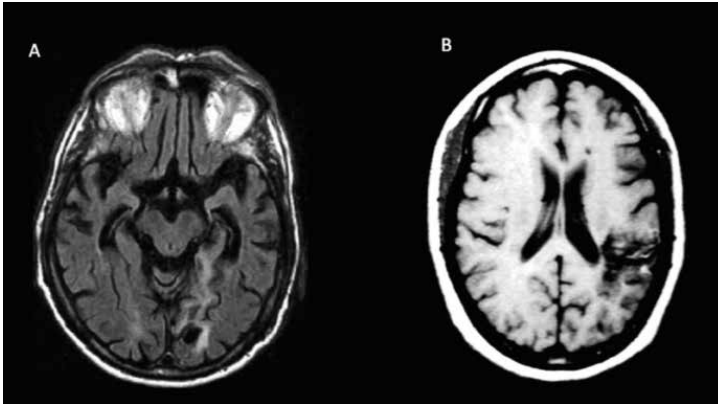


Figura 6. Exemplos de comprometimento cognitivo vascular por infarto estratégico. (A) Lesão em região medial temporal. (B) Lesão em giro angular esquerdo.

temporal mais estreita entre o evento clínico e o desenvolvimento de sintomas cognitivos ou neuropsiquiátricos. Técnicas mais recentes de RM, como DWI e mapa ADC (do inglês *apparent diffusion coefficient*), podem ajudar no diagnóstico da etiologia vascular mesmo na fase aguda do evento, quando ocorre restrição à difusão de água. Nas fases subagudas e crônicas do infarto, a imagem pode apresentar atrofia focal, áreas de gliose, cavitação e dilatação *ex vacuo* do ventrículo ipsilateral.

Infarto estratégico

É possível o desenvolvimento de demência mesmo quando ocorre apenas um AVC de grandes vasos, dependendo da região acometida. As regiões mais comumente afetadas são as mediais temporais, o giro angular esquerdo e o giro do cíngulo.

As características de imagem são as mesmas descritas para demência multi-infartos.

Zona de fronteira arterial

Infartos em zona de fronteira ocorrem entre territórios de artérias não anastomosadas (ou com pouca anastomose), como nas fronteiras entre artéria cerebral média e anterior, ou média e posterior, por diferentes mecanismos hemodinâmicos, em que ocorre, por exemplo, hipoperfusão.

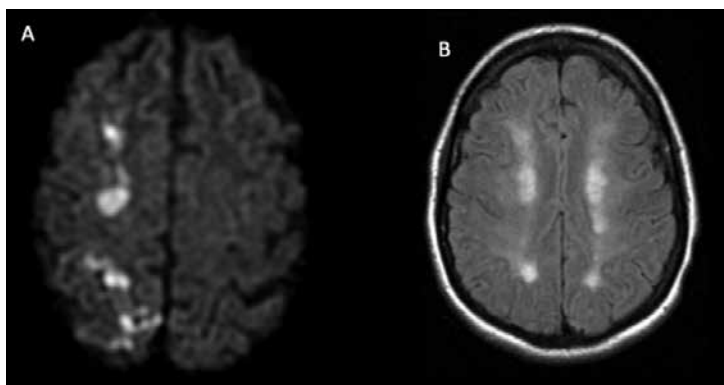


Figura 7. Infartos em zonas de fronteira. (A) Tripla fronteira (ACM/ACA/ACP). (B) Profunda.

Características de imagem:

Zonas de fronteiras corticais

Em geral, em forma de cunha ou giriformes:

- Artéria cerebral anterior (ACA)/artéria cerebral média (ACM): no córtex frontal, estendendo-se do corno anterior para o córtex.
- ACM/artéria cerebral posterior (ACP): na região parieto-occipital, estendendo-se do corno posterior para o córtex.
- Região de tripla fronteira entre ACA, ACM e ACP posterior aos ventrículos laterais na região parieto-occipital.

Zonas de fronteiras profundas

- Três ou mais lesões maiores que 3 mm de diâmetro, de forma linear e paralelas ao ventrículo lateral em centro semioval ou coroa radiada.

Comprometimento cognitivo vascular subcortical

Diferentemente da variante multi-infartos, o CCV subcortical possui evolução progressiva ao longo de anos com apresentação clínica variada, em decorrência de pequenas lesões ao longo de tratos de substância branca, refletindo uma síndrome de desconexão. É comum o perfil clínico do tipo disexecutivo-apático. Associadamente, síndromes lacunares podem acompanhar a apresentação e favorecem esse diagnóstico.

O achado radiológico primordial são áreas focais localizadas na substância branca periventricular e profunda cerebral, sem efeito de massa ou retrátil. Na

TC, essas lesões são hipodensas em relação ao parênquima adjacente, e na RM, hiperintensas nas sequências T2 e FLAIR, sendo esta última a sequência mais sensível. Essas lesões, inicialmente pequenas (≥ 5 mm) e esparsas, são assintomáticas e constituem um desafio clínico-radiológico, pois estão relacionadas a uma infinidade de entidades clínicas, como doenças desmielinizantes, infecciosas e vasculites, sendo extremamente inespecíficas. Destaca-se que essas lesões, quando de origem microvascular, localizam-se preferencialmente nas regiões periventriculares e subcorticais dos lobos frontais e parietais, de forma bilateral e discretamente assimétrica, poupando o corpo caloso. Não costumam comprometer as estruturas infratentoriais, com exceção da ponte, onde se localizam preferencialmente na porção central, poupando sua periferia. Em estágio avançado, podem envolver secundariamente os lobos temporais e as fibras em “U” — assim, lesões inicialmente localizadas nessas topografias, ou envolvendo o corpo caloso, ou ainda com o envolvimento infratentorial diferente do citado trazem suspeitas a respeito de outras etiologias.

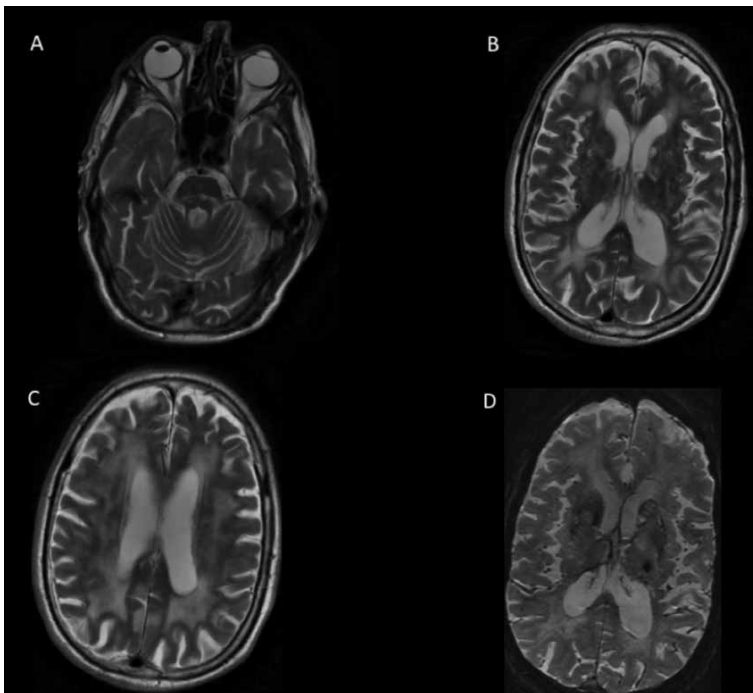


Figura 8. Demência vascular subcortical. (A) Lacunas na ponte. (B) Lacunas centro-encefálicas. (C) Extensa alteração de sinal na substância branca periventricular e subcortical. (D) Sequência SWI com múltiplas microbleeds predominando nos núcleos cinzentos profundos.

Com a progressão da doença, as lesões confluem até se tornarem sintomáticas (geralmente quando envolvem mais de 25% da substância branca cerebral). Além da falta de especificidade, a quantificação das lesões é também desafiadora, já que o padrão de normalidade varia de acordo com a faixa etária em decorrência dos efeitos do envelhecimento. Assim, as formas objetivas de quantificação (como as escalas de Fazekas e ARWMC) são úteis no acompanhamento dessas lesões.

Outros achados, que geralmente são concomitantes às lesões da substância branca, favorecem o diagnóstico de CCV subcortical, como os infartos lacunares e as *microbleeds* (micro-hemorragias). As lacunas geralmente estão localizadas nos núcleos cinzentos profundos, no tronco e até mesmo na substância branca subcortical. Caracterizam-se radiologicamente por pequenas cavidades (geralmente menores que 1 cm) preenchidas por conteúdo semelhante ao liquor com efeito retrátil ou gliose ao redor, sendo mais bem identificadas na sequência T2 (em FLAIR ficam com baixo sinal, semelhante ao liquor). Já para a identificação das *microbleeds* é fundamental a sequência T2* (*gradient echo*) ou de suscetibilidade magnética (SWI), nas quais apresentam-se como imagens puntiformes de marcado hipossinal. Interessante notar que a distribuição das *microbleeds* é preferencialmente centro-encefálica, diferentemente da angiopatia amiloide, na qual são localizadas preferencialmente nas regiões subcorticais.

CADASIL

A arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos corticais e leucoencefalopatia (CADASIL) é uma doença autossômica dominante cuja base gené-

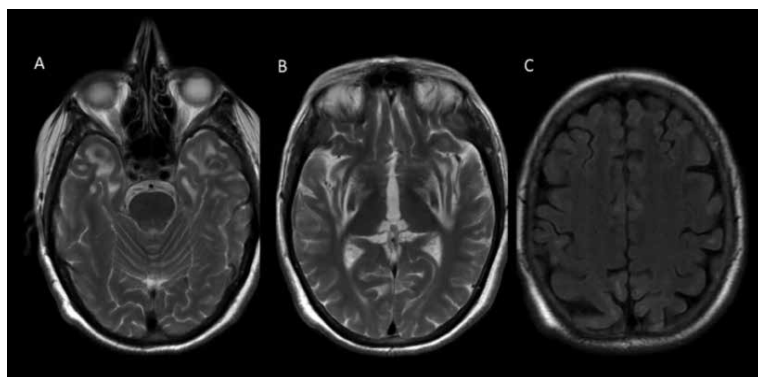


Figura 9. CADASIL. (A) Extensas alterações confluentes na substância branca subcortical dos polos temporais. (B) Envolvimento subcortical das ínsulas e cápsulas externas. (C) Comprometimento das fibras em “U” na convexidade frontoparietal bilateral.

tica é um defeito no gene *notch 3* do cromossomo 19q caracterizada por eventos isquêmicos recorrentes, em jovens e adultos de meia-idade, acompanhada de migrânea, distúrbios cognitivos ou psiquiátricos.

Radiologicamente, podem estar presentes os achados já descritos de infartos corticais e lesões subcorticais, porém numa faixa etária mais jovem. Favorecendo o diagnóstico de CADASIL, outros marcadores radiológicos são encontrados: focos confluentes de hipersinal em T2 e FLAIR na substância branca subcortical das regiões anteriores dos lobos temporais; acometimento das fibras em “U” na convexidade, especialmente dos lobos frontais; acometimento subcortical da ínsula e das cápsulas externas.

DEGENERAÇÃO LOBAR FRONTOTEMPORAL

A DLFT se caracteriza clinicamente por pelo menos dois grandes grupos: de variante comportamental e de variante linguística (afasia progressiva primária: não fluente e demência semântica). Geralmente seu início clínico ocorre numa faixa etária pré-senil, sendo a segunda causa mais comum de demência abaixo dos 65 anos de idade.

Os achados radiológicos são basicamente de atrofia cortical e subcortical: afilamento progressivo dos giros (culminando com o aspecto de “giros em faca”) com alargamento dos sulcos entre eles e do corno ventricular adjacente. Normalmente há sinais de gliose da substância branca subjacente aos giros atrofiados, percebida como alto sinal em T2 e FLAIR. Destaca-se que a atrofia costuma ser focal e assimétrica, sendo que sua localização está bem relacionada com o quadro clínico apresentado, o que permite uma excelente correlação clínico-radiológica. Estudo de espectroscopia de prótons não é específico, já que apresenta queda de N-acetil-aspartato (NAA) indicando perda neuronal e aumento do mio-inositol refletindo processo reparativo, comum nos quadros demenciais neurodegenerativos.

Importante salientar que os estudos de medicina nuclear (PET e SPECT) são extremamente úteis na investigação diagnóstica da demência frontotemporal, pois geralmente os achados de hipometabolismo e hipoperfusão precedem as alterações estruturais da RM.

Com base no quadro clínico e nas regiões cerebrais envolvidas, conforme descrito anteriormente, a DLFT pode ser classificada em:

■ Variante comportamental: também conhecida como variante frontal, apresenta comprometimento preferencial dos lobos frontais (que pode ser simétrico ou assimétrico). A apresentação clínica é heterogênea, constituída de alterações da personalidade, comportamento e juízo. Com base na anatomia funcional dos lobos frontais, destaca-se que atrofia predominantemente orbitobasal está associada a desinibição e alteração da cognição social. Já apatia resulta da atrofia anteromedial do giro do cíngulo. Desordens da função executiva costumam relacionar-se à atrofia predominante da região pré-frontal dorsolateral.

■ APP não fluente: ocorre principalmente uma alteração da expressão da fala/fluência, da pronúncia e perda de algumas palavras do vocabulário. As alterações estruturais (atrofia), o hipometabolismo e o hipofluxo localizam-se preferencialmente na região sylviana esquerda, com alargamento dessa fissura, comprometimento da ínsula, opérculos frontal e temporal, com destaque aos giros frontal inferior e temporal superior esquerdos. Já estruturas mesiais temporais estão relativamente preservadas.

■ Variantes do lobo temporal da DLFT: há predomínio de comprometimento temporal, porém de forma clínica e estruturalmente distinta da DA, já que o envolvimento normalmente é bilateral assimétrico. Esta assimetria é a responsável por quadros clínicos distintos nessa variante da DLFT:

- Variante temporal esquerda (demência semântica ou APP fluente): caracteriza-se por dificuldade em nomear e compreender nomes de coisas comuns, com perda progressiva do significado das palavras, embora a fluência esteja preservada. Há comprometimento preferencial da região temporal anterior e late-



Figura 10. Variante frontal da DLFT. (A) Plano axial com marcada atrofia dos polos frontais. (B) Além da atrofia frontal bilateral e simétrica, nota-se que lobos temporais e hipocampus estão relativamente preservados.

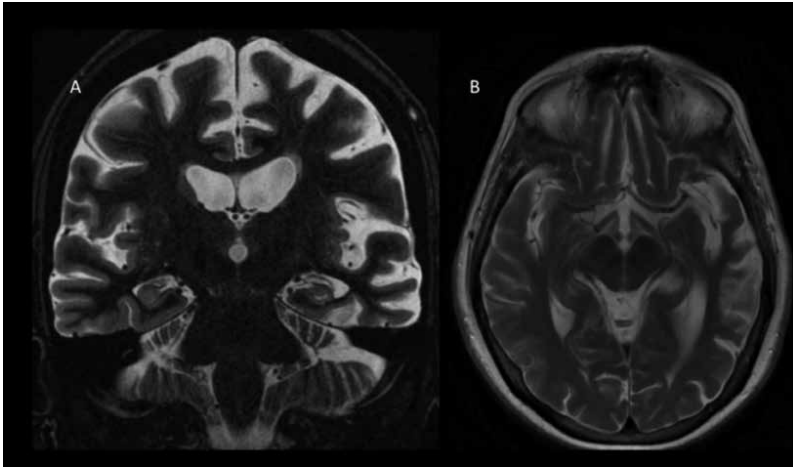


Figura 11. Afasia progressiva primária. (A) Plano coronal. (B) Plano axial. Ponderada em T2: redução volumétrica frontal e temporal bilateral, com predomínio à esquerda, em especial na região opercular (perissylviana).

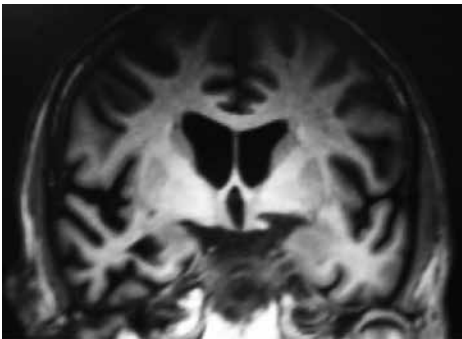


Figura 12. Demência semântica. Sequência no plano coronal demonstra atrofia hipocampal, dos giros fusiforme, para-hipocampal e neocórtex temporal unilateral à direita.

ral, com destaque aos giros para-hipocampal, fusiforme, de forma bilateral e assimétrica, predominando à esquerda.

■ Variante do lobo temporal direito da DLFT: ocorre comprometimento preferencial do lobo temporal direito, com clínica variável de acordo com o envolvimento do lobo — atrofia predominando no polo anterior costuma evoluir com alterações de comportamento (semelhantes aos da variante frontal); enquanto que na atrofia medial e posterior dos lobos temporal e occipital (particularmente o giro occipitotemporal lateral ou fusiforme), costuma haver dificuldade de reconhecer faces (até mesmo familiares e a própria — prosopagnosia progressiva).

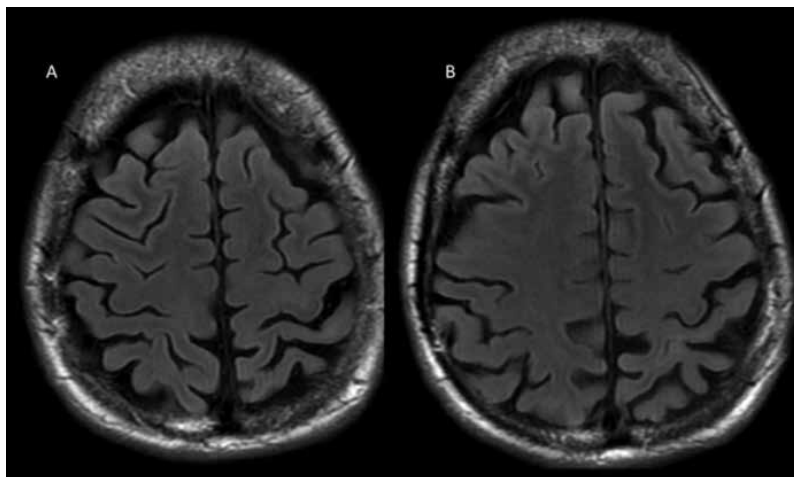


Figura 13. Degeneração corticobasal. (A e B) Plano axial na sequência FLAIR demonstra leve assimetria entre os sulcos na região perirrolândica, com alargamento à esquerda.

DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL

Doença neurodegenerativa lentamente progressiva, rara, do grupo das taupatas, que envolve o córtex supratentorial e os núcleos da base. Afeta ambos os sexos, preferencialmente mulheres após 60 anos de idade e caracteriza-se por disfunção cognitiva e motora: apraxia, demência, distonia, fenômeno da mão alienígena, instabilidade postural e síndrome rígido-acinética.

Achados radiológicos refletem atrofia frontoparietal bilateral, mas nitidamente assimétrica, predominando na região perirrolândica, com afilamentos dos giros e alargamento de sulcos. Com o avanço da doença, há perda volumétrica e gliose (alto sinal em T2 e FLAIR) da substância branca subcortical e periventricular do lado mais afetado, além do corpo caloso. O estudo por tensor de difusão (tractografia) é útil nos casos precoces, pois evidencia queda assimétrica da anisotropia fracionada nos tratos da região frontoparietal do lado afetado, indicando lesão microestrutural, favorecendo esse diagnóstico mesmo com alterações estruturais sutis. Os estudos de medicina nuclear são úteis, pois demonstram hipoperfusão e hipometabolismo frontoparietal e nos núcleos da base, de forma assimétrica.

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Causa comum de demência (cerca de 15% dos quadros de demência senil, sendo apenas menos frequente que a DA), evolui de forma insidiosa, com predomí-

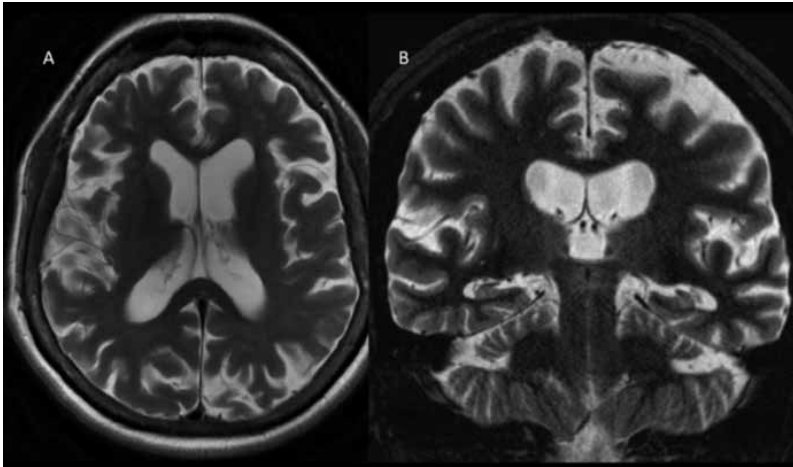


Figura 14. Demência com corpos de Lewy. (A e B) Sequência T2 nos planos axial e coronal respectivamente demonstrando redução volumétrica cerebral difusa, bilateral e simétrica, sem sinais de envolvimento preferencial das estruturas mesiais dos lobos temporais.

nio de distúrbios de atenção e visuoespaciais (incluindo alucinações visuais bem estruturadas), além de parkinsonismo e flutuações cognitivas.

Macroscópica ou radiologicamente, nota-se atrofia cerebral global com alargamento de sulcos e ventrículos (bilateral e simétrica), de forma menos acentuada do que na DA. As regiões mesiais temporais na DCL estão relativamente poupadas, o que ajuda no diagnóstico diferencial com DA. O estudo de espectroscopia de prótons demonstra redução da relação NAA/creatina, entre outros achados inespecíficos de perda neuronal. Estudos de medicina nuclear também são pouco úteis nessa entidade.

PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA

Síndrome parkinsoniana atípica, frequente (cerca de 8% dos pacientes com parkinsonismo), com incidência em idosos (início entre 60 e 70 anos de idade). Diferentemente da doença de Parkinson, não costuma apresentar tremor, sendo a instabilidade postural e a rigidez axial os sintomas mais frequentes, acompanhados dos clássicos distúrbios oculomotores (oftalmoparesia supranuclear).

Os achados radiológicos refletem as alterações macroscópicas: atrofia preferencial do mesencéfalo – em especial do tegmento. A RM, em especial no plano sagital, é o método mais adequado para essa avaliação: há perda da convexidade habitual do tegmento mesencefálico, que se torna retificado ou até mesmo côn-

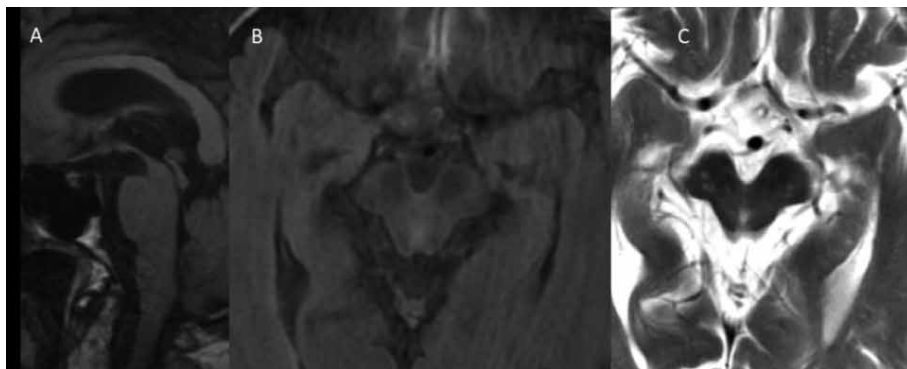


Figura 15. Paralisia supranuclear progressiva. (A) Plano sagital mediano, ponderação T1: marcada atrofia seletiva do mesencéfalo, especialmente do tegmento, com concavidade superior (sinal do beija-flor). (B) Sequência FLAIR axial com hipersinal do tegmento mesencefálico, sinal pouco sensível, porém específico de PSP. (C) Sequência T2 axial com atrofia do tegmento mesencefálico, com redução do eixo anteroposterior e concavidade de suas paredes laterais (sinais do Mickey Mouse e *morning glory*).

cavo (configurando o “sinal do beija-flor” ou “do pinguim”). Nesse mesmo plano, alguns autores defendem que a redução da relação entre as áreas do mesencéfalo e da ponte seja um marcador específico para essa doença (normalmente a relação é 0,24; e relação menor que 0,15 é suspeita para paralisia supranuclear progressiva [PSP]). Já no plano axial, essa atrofia mesencefálica configura o “sinal do Mickey Mouse”, onde há alargamento das cisternas interpeduncular e perimesencefálica, redução da distância anteroposterior mediana do mesencéfalo (entre a fossa interpeduncular e sulco intercolicular — atingindo valores menores que 12 mm). Nesse mesmo plano, há o *morning glory sign*, onde se nota a concavidade lateral do tegmento. Na ponderação T2/FLAIR é possível observar alto sinal no tegmento, o que tem alta especificidade para o diagnóstico de PSP, porém baixa sensibilidade. Outros sítios de atrofia, como corpo caloso, giro do cíngulo e pedúnculos cerebelares superiores também podem estar presentes.

Estudos de medicina nuclear demonstram redução do metabolismo em mesencéfalo e córtex de associação pré-frontal (especialmente segmentos mediais), além de redução da captação no estudo PET com 18F-DOPA.

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

A hidrocefalia de pressão normal é uma síndrome caracterizada por alteração da marcha, transtorno mental-cognitivo e incontinência urinária, associados a ven-

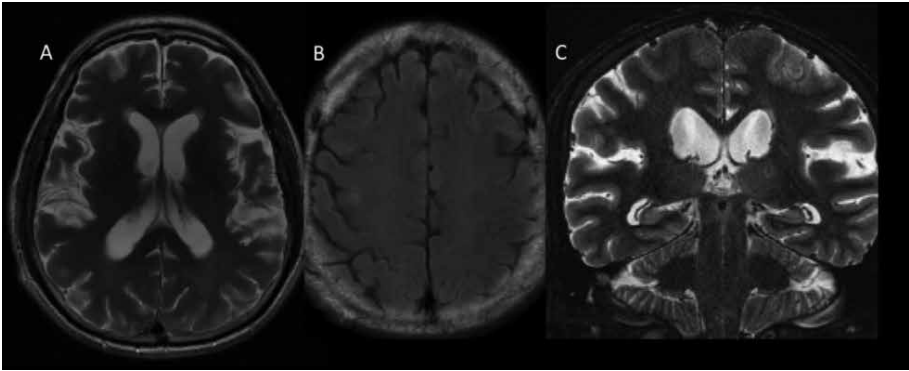


Figura 16. Hidrocefalia de pressão normal. (A) Sequência T2 axial demonstra alargamento das fissuras sylvianas, sulcos corticais adjacentes e dos ventrículos laterais. (B) Sequência FLAIR axial no plano da alta convexidade cerebral evidencia apagamento de sulcos corticais, em contraste com os outros sulcos cerebrais. (C) Sequência coronal T2 é o plano mais adequado para demonstrar a discrepância entre sulcos corticais apagados na alta convexidade e dilatação dos ventrículos supratentoriais (além da proeminência das fissuras sylvianas). Esse plano é o mais apropriado para avaliar que não há atrofia hipocampal significativa e ângulo caloso reduzido.

tricolomegalia e pressão líquórica normal. Em cerca de 50% dos casos, há algum fator predisponente prévio, como hemorragia subaracnóidea, meningite ou trauma. Nos outros 50%, a origem é idiopática e costuma surgir por volta da sétima década de vida. A incidência é variável, entre 0,2% a 2,9% da população acima de 65 anos de idade, e pode ser estimada em até 6% de todas as causas de demência.

A apresentação clínica (triáde) pode ser atípica ou incompleta, ou pode ser mimetizada por outras doenças, daí a necessidade de testes suplementares, principalmente para predição do resultado cirúrgico, tais como teste da punção lombar (*tap test*) e TC ou RM de crânio. O teste da punção líquórica lombar, especialmente a drenagem externa contínua (≥ 150 mL/dia, por três a cinco dias), é o único método que simula o efeito da cirurgia, com alta sensibilidade (50% a 100%) e alto valor preditivo positivo (80% a 100%). Porém este teste necessita internação hospitalar e possui risco considerável de complicações: meningite, aracnoidite e hematoma subdural.

Consensos internacionais consideram os seguintes achados da TC ou RM como decisivos para o diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal e a seleção de pacientes bons respondedores à cirurgia: dilatação ventricular desproporcional em relação ao grau de atrofia cerebral (índice de Evans $> 0,3$), associada a arredondamento dos cornos frontais; hipersinal difuso periventricular em T2 e FLAIR; adelgaçamento e elevação do corpo caloso, com ângulo do corpo caloso

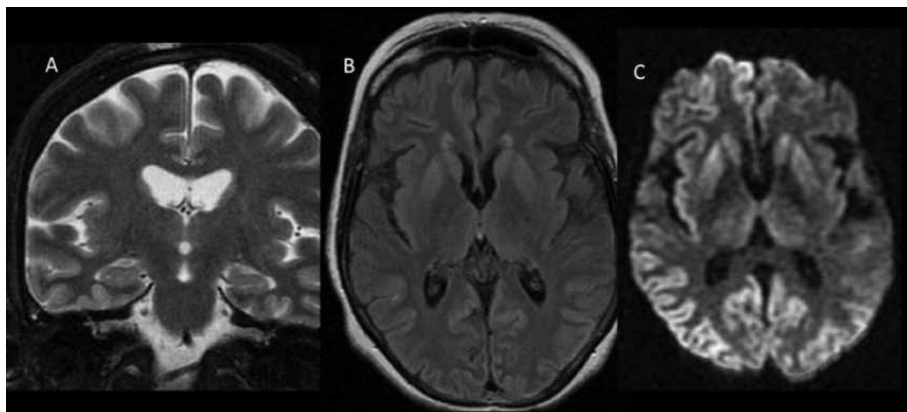


Figura 17. Forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob. (A) Sequência coronal T2 não demonstra atrofia cerebral. (B) Na sequência FLAIR há discreto hipersinal cortical em algumas regiões cerebrais (bilateral e assimétrica), nos caudados e putâmens (bilateral e simétrico). (C) Os achados são muito mais evidentes na sequência difusão.

entre 40 e 90 graus (mensurável no plano coronal, no nível da comissura posterior); dilatação dos cornos temporais não explicada por atrofia hipocampal; sinal do *flow void* no aqueduto e quarto ventrículo; dilatação das fissuras sylvianas e cisterna basal, e estreitamento ou apagamento dos sulcos e espaços subaracnoides nas superfícies cerebrais da convexidade alta e linha média (DESH). Por outro lado, a cisternografia isotópica, SPECT, PET, e mesmo técnicas mais modernas de RM funcional e tensor de difusão, embora compatíveis com o diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal, não melhoram a acurácia na identificação de casos responsivos à cirurgia.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Doença causada por príons que cursa com alterações espongiiformes rapidamente progressiva, com evolução para o óbito, geralmente em até 12 meses. A maioria dos casos é esporádica, porém há também as formas genética (herança autossômica dominante com alta penetrância), iatrogênica e variante.

Embora o diagnóstico definitivo seja neuropatológico (encefalopatia espongiiforme ou detecção de príons no parênquima), o estudo de ressonância demonstra achados característicos: alto sinal em T2/FLAIR, principalmente na difusão com localizações variáveis de acordo com a forma da doença. Na forma esporádica: lesão cortical (bilateral e assimétrica), estriatal (cabeça do caudado e região

anteroinferior do putâmen) e talâmica. Já na forma variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, a lesão predomina no tálamo (de forma bilateral e simétrica), onde envolve o pulvinar e pode se estender aos núcleos mediodorsais, assemelhando-se a um bastão de hóquei (*double hockey stick sign*). Estudos de medicina nuclear demonstram hipometabolismo e hipoperfusão nos locais envolvidos, porém com baixa especificidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wattjes P. Structural MRI. *Int Psychogeriatr*. 2011;23 Suppl 2:S13-24.
2. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67-77.
3. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*. 2009;253:174-83.
4. Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. *Neuroimaging in Dementia*. Berlim: Springer, 2011.
5. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;9(71):1986-92.
6. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21:2618-25.
7. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:351-6.
8. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34:441-5.
9. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*. 2005;36:2126-31.
10. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Demência vascular. Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol*. 2011;5 Supl.1:49-77.
11. Balthazar ML, Yasuda CL, Cendes F, Damasceno BP. Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16:205-9.
12. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130:720-30.
13. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11:868-77.
14. Herholz K, Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:667-70.
15. van Straaten EC, Scheltens P, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;15:226:9-12.
16. Marchant NL, Reed BR, DeCarli CS, Madison CM, Weiner MW, Chui HC, Jagust WJ. Cerebrovascular disease, beta-amyloid, and cognition in aging. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1006.

17. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke*. 2003;34:1907-12
18. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular Cognitive Impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2: 89-98.

LITERATURA RECOMENDADA

- Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol*. 2015;9:350-5.
- Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: Comparative Analysis of MR Imaging Sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1459-62.
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008;246:214-21.
- Righini A, Antonini A, De Notaris R, et al. MR Imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:927-32.
- Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822:325-32.
- Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2481-7.
- Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S, et al. Imaging-Pathologic Correlation in Corticobasal Degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1884-92.

IVAN HIDEYO OKAMOTO
CHRISTIANO CUNHA TANURI

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

INTRODUÇÃO

As últimas décadas de pesquisa em doença de Alzheimer (DA) trouxeram evidências que há uma fase da DA em que os pacientes apresentam um declínio cognitivo progressivo, lento e gradual, decorrente do acúmulo de alterações patológicas próprias da DA no cérebro. É certo que, quando os déficits cognitivos interferem com o funcionamento diário, o paciente é diagnosticado com demência da DA (apresentado em outro capítulo). Nota-se, portanto, que a DA é um processo gradual, sem características clínicas definidas de início, tornando-se um desafio para os clínicos identificarem pontos de transição em seus pacientes. A transição de fases assintomáticas para uma fase sintomática de pré-demência, e desta para a fase de demência, é muito difícil de se identificar na prática clínica. Há necessidade de se incorporar o conceito de continuidade para o comprometimento cognitivo na prática clínica^{1,2}.

Em 2011, o *National Institute on Aging — Alzheimer's Association* (NIA-AA), Estados Unidos, organizou um grupo de trabalho com especialistas para revisar os critérios diagnósticos da fase sintomática de pré-demência da DA, resultando em artigo que apresenta as recomendações para essa fase clínica e também para pesquisa clínica que vêm sendo adotadas em nosso meio de forma generalizada³.

O comprometimento cognitivo leve (CCL) da DA (CCL devido à DA) se refere à fase sintomática da pré-demência da DA. Esse grau de comprometimento cognitivo não é normal para idade, excluindo-se, portanto, os conceitos de comprometimento cognitivo associado à idade e de perda de memória benigna da senilidade.

O conceito de CCL devido à DA utilizado atualmente é predominantemente para aqueles indivíduos com sintomas, não demenciados, mas que podem já apresentar patologia de DA. Assim como a DA, o CCL devido à DA não pode ser diagnosticado por testes laboratoriais e requer um julgamento clínico, devendo abranger critérios clínicos, cognitivos e funcionais.

CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DE CCL

(Sem pontos exatamente definidos para a transição de cognição normal para CCL, e de CCL para DA).

- Queixa de mudança cognitiva pelo informante, por informante ou observação médica.
- Testagem cognitiva deficitária (uma ou mais — memória, função executiva, atenção, linguagem, gnosia visuoespacial).
- Preservação de atividade funcional.
- Sem evidência de comprometimento social ou de funcionamento ocupacional.

Uma avaliação clínica do CCL se inicia pela queixa do paciente, do cuidador/ informante ou ainda do clínico que o acompanha, e que também poderá comprovar o declínio cognitivo deste. Embora a avaliação seriada do paciente seja preferível, uma avaliação inicial do paciente poderá demonstrar um desempenho fora do normal, considerando-se faixa etária e escolaridade, porém não o suficiente comprometimento para diagnóstico de demência. O comprometimento cognitivo poderá ser de uma ou mais áreas cognitivas, sendo mais característico o comprometimento de memória para aqueles que evoluem para a demência da DA. Pode haver algum comprometimento para tarefas mais complexas, mas as atividades de vida diárias estão preservadas, não preenchendo critérios para demência.

CCL DEVIDO À DA

- Comprometimento de memória.
- Progressivo (meses a anos).
- Sem parkinsonismo, alucinações visuais, anormalidades de sono REM (do inglês *rapid eye movement*).
- Sem fatores de risco relevantes ou doença cerebrovascular significativa na neuroimagem.

- Sem alteração de linguagem ou de comportamento significativa.
- Sem declínio cognitivo rápido (semanas ou meses), podendo indicar outras causas.
- Presença de história familiar de formas autossômicas dominantes de DA.

Resumidamente, o diagnóstico clínico de CCL devido à DA passa pelos critérios clínicos com uma queixa cognitiva refletindo uma mudança na cognição relatada pelo paciente, cuidador/informante ou pelo clínico que acompanha evolutivamente o paciente. Posteriormente, com evidência neuropsicológica de comprometimento de um ou mais domínios cognitivos, tipicamente incluindo memória. Há preservação das habilidades funcionais e o paciente não está demenciado. Ao afastarem-se alterações vasculares, traumatismo craniano e outras causas de declínio cognitivo, se possível com avaliações longitudinais desse declínio e relatando história consistente de fatores genéticos, pode-se concluir tratar-se de paciente com CCL devido à DA.

CRITÉRIOS DE PESQUISA INCORPORANDO BIOMARCADORES

Durante décadas agrega-se o conhecimento sobre a fisiopatologia da DA com a possibilidade de se utilizarem os biomarcadores no diagnóstico e na evolução dos pacientes^{3,4}. Portanto, é importante incorporar esse conhecimento também no diagnóstico de CCL, em especial no CCL devido à DA. Na Tabela 1 apresentam-se os principais biomarcadores da patologia da DA, que são utilizados como pesquisa no diagnóstico do CCL devido à DA.

Os biomarcadores da deposição de amiloide se propõem a identificar e quantificar a proteína beta-amiloide que se acumula no cérebro dos pacientes, responsável pela formação de uma das características patognomônicas da DA, chamadas placas senis ou placas amiloides. Essa proteína pode ser medida no líquido cefalorraquidiano ou no plasma, mas níveis no líquido cefalorraquidiano refletem diretamente a quantidade de beta-amiloide depositada, ou seja, níveis baixos na DA. A PET-CT, com uma variedade de radiofármacos, alguns em pesquisa, não disponíveis comercialmente, pode também detectar o beta-amiloide. O beta-amiloide 42 e a PET-CT amiloide parecem refletir a deposição do beta-amiloide no cérebro. Há evidências que esses dois biomarcadores precedam as alterações de lesão neuronal, porém não está confirmado que o beta-amiloide seja o fator inicial da DA.

Níveis elevados de TAU são associados com a fisiopatologia da DA, mas

Tabela 1. Biomarcadores da patologia da DA.

Biomarcadores da deposição de beta-amiloide
▶ CSF AB-42 (liquor)
▶ Imagem do amiloide — <i>positron emission tomography</i> (PET)
Biomarcadores de lesão neuronal
▶ CSF-TAU/TAU-fosforilada
▶ Volume hipocampal ou atrofia temporal medial por medidas volumétricas ou escala visual
▶ Taxa de atrofia cerebral
▶ Fludeoxyglucose -PET (FDG- PET)
▶ <i>Single photon emission computed tomography</i> (SPECT), imagem de perfusão
▶ Biomarcadores menos validados: <i>functional magnetic resonance imaging</i> (fMRI), <i>activation studies</i> , <i>resting blood-oxygen-level-dependent</i> (BOLD)
▶ <i>Functional connectivity, MRI perfusion, MR spectroscopy, diffusion</i>
▶ <i>Tensor imaging, voxel-based and multivariate measures</i>
Mudanças bioquímicas associadas
▶ Biomarcadores inflamatórios (citocinas)
▶ Estresse oxidativo (isoprostanos)
▶ Outros marcadores de lesão sináptica e neurodegeneração como morte celular

níveis de TAU e TAU-fosforilada pode também refletir lesão neuronal e sináptica. Além disso, a evolução da DA resulta uma série de alterações estruturais e funcionais no cérebro, algumas delas características. A atrofia de estruturas temporais mesiais, em particular o hipocampo, bem como redução de metabolismo de glicose ou perfusão no córtex temporoparietal podem ser detectadas por ressonância magnética, PET-scan ou SPECT. Há que se salientar que a atrofia localizada, a atrofia generalizada e o hipometabolismo localizado e hipoperfusão não são específicos da DA, mas podem demonstrar evidência do estágio e gravidade da doença, que não podem ser obtidas pelos biomarcadores de beta-amiloide. Outras técnicas com menos dados de literatura são utilizadas para pesquisa e diagnóstico, como tensor de difusão (DTI), espectroscopia por ressonância magnética (RM), perfusão por RM, entre outras.

O estresse oxidativo (isoprostanos) e a cadeia inflamatória (citocinas) que ocorrem na DA também podem oferecer uma possibilidade de detectar uma via específica anormal ou ainda detectar uma patologia ainda desconhecida, sendo necessários mais estudos nessas áreas.

Tabela 2. Diagnóstico de CCL - Associação de critérios clínicos e biomarcadores.

Categoria diagnóstica CCL	Probabilidade de marcador de etiologia DA	Beta-amiloide (PET-amiloide e líquido cefalorraquidiano)	Lesão neuronal (TAU, PET-CT, RM)
Critérios clínicos básicos	-	Conflitante, indeterminado, não testado	Conflitante, indeterminado, não testado
Devido à DA – Probabilidade intermediária	Intermediário	Positivo Não testado	Não testado Positivo
Devido à DA – Probabilidade alta	Alto	Positivo	Positivo
Não devido à DA	Baixo	Negativo	Negativo

DIAGNÓSTICO DE CCL – ASSOCIAÇÃO DE CRITÉRIOS CLÍNICOS E BIOMARCADORES

O uso de biomarcadores poderá aumentar a probabilidade de o CCL ser devido ao processo fisiopatológico da DA. Essa associação de critérios clínicos com biomarcadores poderá resultar em níveis de certeza de o CCL ser devido à patologia da DA. Na literatura há proposta de classificar o CCL associando-se os critérios clínicos e os biomarcadores (Tabela 2).

CRITÉRIOS CLÍNICOS BÁSICOS

O diagnóstico de CCL nesta categoria tem base em critérios clínicos, mesmo que o biomarcador tenha sido obtido, mas que apresente discrepâncias entre os biomarcadores, ou que sejam conflitantes, ou mesmo indeterminados. Salienta-se que essa categoria se compõe de indivíduos com alto risco de desenvolver demência, pois caracteristicamente possuem comprometimento de memória episódica. Aqui se incluem também os pacientes sem biomarcadores testados.

CCL DEVIDO À DOENÇA DE ALZHEIMER – PROBABILIDADE INTERMEDIÁRIA

Se o paciente apresentar os critérios clínicos básicos para CCL, com biomarcador positivo para deposição beta-amiloide, e não testado para lesão neuronal,

ou ainda não testado para beta-amiloide e positivo para lesão neuronal, pode-se incluí-lo nessa categoria de CCL devido à DA de probabilidade intermediária de certeza.

CCL DEVIDO À DOENÇA DE ALZHEIMER – PROBABILIDADE ALTA

Se o paciente apresentar os critérios clínicos básicos para CCL, com biomarcador positivo para deposição de beta-amiloide e positivo para lesão neuronal, este será incluído na categoria de CCL devido à DA de probabilidade alta de certeza.

CCL NÃO DEVIDO À DOENÇA DE ALZHEIMER

Se o paciente apresentar biomarcadores negativos para beta-amiloide e para lesão neuronal, pode ser considerado CCL não devido à DA, e outras causas devam ser investigadas.

Esse conceito novo de CCL devido à DA ainda precisa de validação e mais estudos. Poucos biomarcadores foram comparados uns com os outros em estudos multicêntricos, poucos foram validados com diagnóstico post mortem, além de não serem utilizados em associação com frequência desejada; além disso, necessitam uma padronização de *cut-off* para uma melhor utilização prática. Há necessidade de mais estudos para se compreender o papel dos biomarcadores como preditivos de declínio no CCL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257-62.
2. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.

PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI
FABRICIO FERREIRA DE OLIVEIRA

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

INTRODUÇÃO

A descrição das alterações anatomopatológicas da doença de Alzheimer (DA) completou mais de um século, com a clara identificação das placas amiloides (extracelulares) e dos emaranhados neurofibrilares (intracelulares). Posteriormente foram descritos degeneração sináptica e perda neuronal hipocampal. Apesar da importância das duas últimas, como será vista adiante, os critérios histopatológicos para a DA ainda levam em consideração apenas as duas primeiras. Apesar da necessidade de sua presença para preencher os critérios de DA, seu significado para a fisiopatologia não foi plenamente esclarecido. É interessante lembrar que o próprio Alois Alzheimer, após a descrição das placas, indicou que estas talvez não fossem a causa da doença, mas sim o resultado de algo acontecendo mais acima na sequência de eventos.

Ao longo do tempo, em particular a partir dos anos 1970, várias hipóteses foram apresentadas sobre as causas da DA, e as mais populares são: um vírus lento, toxinas ambientais e exposição ao alumínio. Na metade dos anos 1980 foi demonstrado que as placas senis são compostas por beta-amiloide¹. Aproximadamente na mesma época foi demonstrado que os emaranhados neurofibrilares são compostos por proteína tau hiperfosforilada. As evidências destes e de outros estudos levaram à definição do beta-amiloide como central na fisiopatologia da DA.

CASCATA AMILOIDE

Com base em vários estudos mostrando que nas formas familiares da DA há

mutações no gene da proteína precursora da amiloide (APP), foi proposto que as alterações em neurotransmissores, suas enzimas de metabolismo e seus receptores são uma consequência da deposição de beta-amiloide no cérebro. O sequenciamento da proteína amiloide presente nas placas senis mostrou tratar-se da mesma proteína encontrada nas paredes das artérias cerebrais na angiopatia amiloide. A clonagem molecular mostrou tratar-se de um fragmento da porção extracelular da APP, a qual é uma proteína neuronal transmembrana com uma porção longa, extracelular, com um terminal N e uma porção curta, intracelular, com um terminal C. A função da APP não está plenamente compreendida, mas evidências experimentais sugerem que, em concentrações muito baixas, pode ser neurotrófica e, em concentrações mais altas, neurotóxica. Seu efeito fisiológico pode incluir seu papel como inibidor de proteases, sítio regulador do crescimento e sítio de adesão celular. O metabolismo da APP supõe, como se verificou posteriormente, uma dupla clivagem por três famílias de enzimas: pela gama-secretase (presenilina 1 e 2), pela alfa-secretase, o mais comum em condições fisiológicas, ou pela beta-secretase (BACE) (enzima de clivagem da APP no sítio beta 1/BACE 1/BACE-2), em escala muito menor. Ainda em condições fisiológicas, a maior parte do fragmento beta-amiloide é gerada na forma A β 1-40 e menos de 5% como A β 42.

A amiloidogênese é um mecanismo que ocorre em situações normais no cérebro desde o nascimento, e consiste em um fenômeno neuroprotetor contra estresse oxidativo, mecanismos inflamatórios, fenômenos tóxicos ou infecciosos e trauma. O acúmulo excessivo ou a depuração insuficiente de beta-amiloide extracelular é que são patológicos, podendo danificar as sinapses e, até mesmo, induzir a produção de emaranhados neurofibrilares intracelulares (Figura 1).

As razões pelas quais ocorre acúmulo de beta-amiloide não são claras. Inicialmente se pensou num aumento da expressão gênica, como observado na síndrome de Down, sobrecarregando a via proteolítica normal para essa proteína². A síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) invariavelmente resulta na exacerbação do processo patológico da DA nos indivíduos que possuem as três cópias intactas da região codificadora da APP, que fica no cromossomo 21. Alternativamente, a produção de beta-amiloide que ocorre fisiologicamente no cérebro, pela substituição de aminoácidos na proteína beta-amiloide, poderia levar a formas que agregam mais facilmente, assim formando os oligômeros amiloides, e de fato o fragmento A β 42 tem maior tendência para agregação.

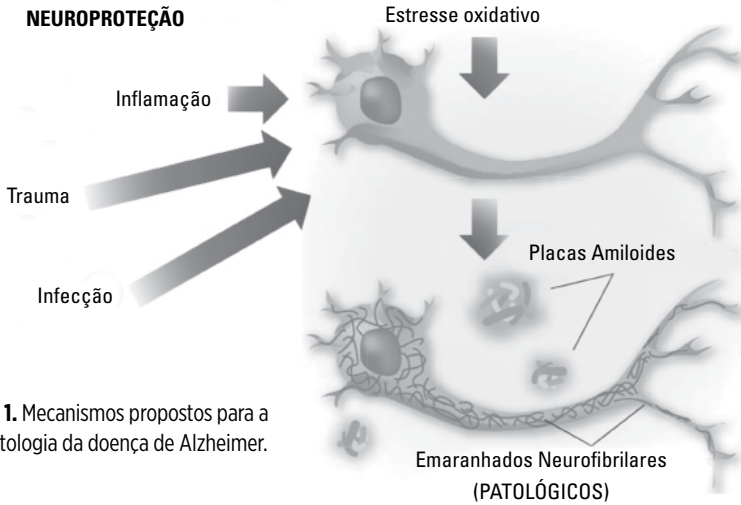


Figura 1. Mecanismos propostos para a fisiopatologia da doença de Alzheimer.

É interessante notar que o acúmulo de beta-amiloide extracelular em baixas concentrações nas formas fibrilares pode ter um efeito neuroprotetor em relação às formas oligoméricas (que são mais sinaptotóxicas). Somente o acúmulo excessivo ou o prejuízo da depuração de beta-amiloide poderiam causar a DA.

Inicialmente acreditava-se que fibrilas amiloides insolúveis desencadeavam a sequência de eventos que leva à perda neuronal, mas diferentes evidências apontam para os fragmentos solúveis ativados, agrupando-se em oligômeros, como iniciando o processo de degeneração neuronal a partir das sinapses³. Em um modelo experimental em camundongos transgênicos, os déficits de memória e aprendizado foram reduzidos quando os níveis de oligômeros foram diminuídos acelerando a formação de fibrilas⁴. Adicionalmente, ainda em modelos experimentais, foi verificado que a toxicidade induzida pelo beta-amiloide independe da formação de placas senis. Por exemplo, déficits na transmissão sináptica entre células hipocâmpais aparecem antes e de modo independente das placas⁵.

Mais recentemente a DA foi redefinida a partir da observação das mudanças na concentração de beta-amiloide e tau fosforilada e na razão tau/fosfo-tau, sempre tendo em mente a hipótese da cascata amiloide. Assim a doença teria uma fase pré-clínica, assintomática, uma fase prodrômica, na qual se observam déficits cognitivos consistentes, mas sem interferência nas atividades, e a fase da demência propriamente dita⁶. É interessante notar que, no modelo teórico, a

redução na concentração líquórica do beta-amiloide está estabilizada já a partir da primeira metade da fase prodrômica.

Desse modo, com algumas modificações ao longo do tempo, a hipótese da cascata amiloide parecia solidamente assentada:

- Mutações tanto no substrato de beta-amiloide, a APP, como nas enzimas que a geram, presenilina 1 e presenilina 2, estão associadas a formas familiares da DA, cujas manifestações clínicas tipicamente são mais precoces que nas formas não familiares.
- Pessoas com a síndrome de Down quase invariavelmente desenvolvem DA a partir da quinta ou da sexta década de vida; coincidentemente há expressão acentuada do gene da APP, que poderia levar a uma sobrecarga da via proteolítica habitual e desvio para a via amiloidogênica alternativa.
- Modelos experimentais em camundongos transgênicos expressando a APP humana com mutações desenvolvem depósito de placas senis, acompanhado por neuritos distróficos, perda de sinapses, gliose e acúmulo de neurofilamentos fosforilados e tau (mas não de emaranhados neurofibrilares); na realidade, dependendo da mutação pode haver predomínio da angiopatia amiloide ou das placas senis.
- Com base nas alterações líquóricas na concentração de beta-amiloide é possível acompanhar a DA em suas fases, incluindo a anterior aos primeiros sintomas.

Com essas informações em mente, já desde o início da formulação da hipótese previu-se que a intervenção em diferentes pontos da cascata levaria a um melhor tratamento da DA⁷.

NECESSÁRIA MAS NÃO SUFICIENTE?

O prosseguimento das investigações trouxe informações que colocam em questão a hipótese da cascata amiloide. Assim, experimentalmente em modelo em camundongos, na expressão normal da APP com alta expressão extracelular de beta-amiloide 1-40 ou 1-42 (ou ambas), houve desenvolvimento da patologia amiloide, com formação de placas, mas o desempenho cognitivo manteve-se estável. Adicionalmente a procura sistemática por placas senis e emaranhados mostrou um significativo contingente de idosos que preenche critérios anatomopatológicos para a DA, mas mantém-se cognitivamente preservado até o óbito. Este é um grupo que não deve ser ignorado, pois estudos com necropsia

sistemática mostram que esses idosos podem ser mais numerosos que aqueles com diagnóstico de DA⁸.

Uma classificação neuropatológica mais recente traz importantes implicações prognósticas que auxiliam na compreensão da fisiopatologia da DA com base principalmente nos efeitos da tau. Os três distintos subtipos clínico-patológicos classificados de acordo com a concentração de emaranhados neurofibrilares seriam⁹:

1. DA típica (75% dos casos): padrão de degeneração neurofibrilar em cada hemisfério iniciado no córtex transentorrinal, progredindo para o hipocampo e eventualmente para as áreas corticais de associação e, finalmente, para as áreas corticais primárias; duração da síndrome demencial relacionada inversamente com a concentração de emaranhados neurofibrilares nos hipocampus e nas áreas corticais de associação; início do quadro demencial com base em sintomas dismnésicos na maioria dos casos; proporção semelhante de homens e mulheres.

2. DA atípica (25% dos casos):

DA de predomínio límbico: maior concentração de emaranhados neurofibrilares nos hipocampus e nas amígdalas e menor nas áreas corticais; maior atrofia hipocampal; início do quadro demencial com base em sintomas dismnésicos na maioria dos casos; início mais tardio da síndrome demencial; mortalidade mais tardia; relação inversa entre a duração da síndrome demencial e a proporção de emaranhados neurofibrilares nos hipocampus; maior proporção de mulheres (mais de 65%) e maior proporção do genótipo H1H1 do gene MAPT.

DA que poupa os hipocampus: maior concentração de emaranhados neurofibrilares em áreas corticais e menor nos hipocampus; menor atrofia hipocampal; início do quadro demencial com base em sintomas dismnésicos em menos de 50% dos casos; início mais precoce da síndrome demencial; mortalidade mais precoce; progressão mais rápida do declínio cognitivo com duração mais curta da síndrome demencial; relação inversa entre a duração da síndrome demencial e a proporção de emaranhados neurofibrilares no córtex frontal medial bilateralmente; maior proporção de homens (mais de 60%) e menos patologia cerebrovascular.

CASCATA MITOCONDRIAL

Essa hipótese está baseada em concepções não totalmente comprovadas: os mesmos mecanismos fisiológicos são compartilhados pelo envelhecimento normal e

a DA; fatores genéticos não mendelianos contribuem para a forma não autossômica dominante da DA; a disfunção mitocondrial cerebral na DA leva a amiloidose e fosforilação tau. A relação entre atividade mitocondrial e envelhecimento surgiu a partir do reconhecimento das mitocôndrias como locais de radicais livres, portanto centrais para a teoria anteriormente apresentada de que o envelhecimento resulta do acúmulo celular ao longo do tempo de subprodutos da oxidação.

A disfunção mitocondrial na DA pode ser observada não apenas no cérebro, como também em outros tecidos, como plaquetas e fibroblastos. Foram relatados defeitos em três enzimas mitocondriais, com redução na atividade de complexo piruvato desidrogenase, complexo alfa-cetoglutarato desidrogenase e citocromo oxidase¹⁰. Adicionalmente, a disfunção mitocondrial é facilitada pelo estresse oxidativo e pela disfunção proteossômica. A relevância dessas alterações para a fisiopatologia da DA pode ser constatada a partir de observações experimentais. In vitro um inibidor de citocromo oxidase, o sódio azido, altera o processamento da APP no sentido da via amiloidogênica. A mesma substância, em camundongos, induz a fosforilação da tau¹¹ e, de uma forma mais ampla, o estresse oxidativo ativa a BACE¹². No sentido inverso, o beta-amilóide inibe a atividade da citocromo oxidase.

A teoria da cascata mitocondrial postula que, por características herdadas, existem variações individuais na cadeia de transporte de elétrons, que influenciam a durabilidade das mitocôndrias, o que determina como se dará o processo de envelhecimento. Para os suscetíveis, o equilíbrio entre metabolismo aeróbico e anaeróbico pode não mais ser mantido. Nesse momento, várias respostas celulares são desencadeadas. Enquanto na forma familiar da DA alteração no metabolismo da APP ou do beta-amilóide inicia o processo, na forma esporádica ocorre reentrada no ciclo celular. Com a desdiferenciação neuronal inicia-se a fosforilação tau, e a própria desdiferenciação eventualmente se esgota, iniciando-se a degeneração neuronal¹³. Como colocada, essa hipótese indica uma via comum para as formas familiar e esporádica da DA. Na forma familiar a própria alteração no metabolismo da APP inicia o processo de disfunção mitocondrial, enquanto na forma esporádica acontece o contrário. É interessante notar que essa hipótese supõe a patogênese da DA como uma variação do processo de envelhecimento, ou sua aceleração; o mesmo argumento, como se viu anteriormente, foi usado para explicar algumas contradições na hipótese da cascata amiloide.

FATOR VASCULAR

As alterações vasculares são comuns na DA. Diminuição na densidade da microvasculatura, espessamento da membrana basal, alterações endoteliais, alterações inflamatórias vasculares e placas ateroscleróticas são vistos com frequência, além, evidentemente, da angiopatia amiloide. Estas são alterações encontradas com a doença já estabelecida, mas há outras que podem ser muito mais precoces, e estudos por tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) mostram alterações no metabolismo da glicose nas regiões temporais mesiais e parietais muitas décadas antes da idade de início típica para a DA, um padrão prognóstico para o futuro desenvolvimento da doença^{14,15}.

A DA compartilha várias características com a demência vascular. Não por acaso, entre os principais fatores de risco para a DA, são incluídas duas condições que implicam em risco vascular, a hipertensão e o diabetes. Outros fatores podem ser incluídos nessa lista: a hiper-homocisteinemia aumenta a chance de ambas as condições¹⁶, e nessa condição ocorrem algumas das alterações referidas anteriormente, como o espessamento da membrana basal e o dano endotelial. Adicionalmente, a hiper-homocisteinemia induz reação inflamatória e, em nível intracelular, induz a caspase-8 e a consequente apoptose.

A relação entre hipercolesterolemia e DA pode ser abordada de diferentes maneiras: a hipercolesterolemia na meia-idade é um fator de risco para a DA; a apolipoproteína E4 é secretada pelos astrócitos e está envolvida na redistribuição de colesterol no cérebro, e há muito é reconhecida como um fator de risco para a DA e a antecipação de seu início; níveis plasmáticos elevados de colesterol aumentam a chance de DA e, em contrapartida, há alguma evidência de que as estatinas podem reduzir sua prevalência; o colesterol intracelular estimula o processamento da APP e experimentalmente em um modelo de ratos transgênicos a hipercolesterolemia acelerou a instalação da patologia amiloide¹⁷.

A relação entre DA e alterações vasculares pode ser mais específica. O beta-amiloide presente no sangue e no cérebro é transportado através da barreira hematoencefálica por meio de dois sistemas de receptores de transporte, o receptor para produtos finais de glicosilação avançada (RAGE) e a proteína relacionada à lipoproteína de baixa densidade (LRP), o primeiro mediando o influxo do sangue para o cérebro e a segunda, o sentido contrário. Portanto uma desregulação da barreira pode contribuir para o acúmulo de beta-amiloide no cérebro e facilitar sua agregação em condições específicas. Mais de 70% das pessoas com

DA apresentam angiopatia amiloide, e essa condição pode levar a uma quebra da barreira, iniciando a sequência de eventos que levará à perda neuronal.

A interação entre células endoteliais capilares cerebrais, que formam a barreira hematoencefálica, porção terminal dos astrócitos, e axônios forma a chamada unidade neurovascular. Especificamente os neurônios colinérgicos do núcleo basal de Meynert interagem com a porção terminal dos astrócitos, portanto, da barreira hematoencefálica, através de receptores muscarínicos, apontando para um vínculo direto entre o sistema colinérgico e o cerebrovascular. Meios coletados da microvascularização de pessoas com DA mostraram-se tóxicos para neurônios *in vitro*, sugerindo que fatores secretados pelas células endoteliais capilares podem matar neurônios colinérgicos¹⁸, assim explicando a relativa seletividade na perda desses neurônios na DA. A redução na atividade colinérgica está diretamente relacionada com os déficits cognitivos observados na doença.

Estudos recentes têm trazido à tona mais informações sobre o papel de fatores de risco cerebrovascular na incidência e no declínio cognitivo e funcional de pacientes com demência da DA. Diferentemente do que se acreditava anteriormente, o tabagismo não é protetor, mas sim um fator de risco para a DA (apesar de prevenir o desenvolvimento de outras doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e suas complicações)¹⁹. Outros fatores de risco cerebrovascular que podem influenciar a patogênese da DA incluem hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemias, obesidade e uso de álcool²⁰. Hipertensão arterial e obesidade parecem causar maior morbidade quando presentes na meia-idade; por outro lado, seus efeitos em idade avançada são controversos, podendo acelerar ou retardar o declínio cognitivo quando presentes nesse momento da vida. Ganho ponderal e aumento da pressão arterial parecem retardar o declínio cognitivo e funcional em pacientes com demência da DA, sugerindo um possível papel na melhora da perfusão cerebral dos pacientes em idade avançada²¹. Ao longo de toda a vida, o tratamento de fatores de risco cerebrovascular também tem efeitos benéficos no sentido de reduzir a incidência de patologia vascular e síndromes demenciais²².

De maneira geral, a agregação de fatores de risco na meia-idade pode aumentar sinergicamente o risco da DA²³ e diminuir a idade de início da demência²⁰. Por outro lado, educação, ocupação e atividades de lazer ao longo da vida aumentam a reserva cognitiva a despeito dos haplótipos APOE, regulam a transcrição do gene APOE e previnem a demência da DA, mas não afetam a patologia da doença no cérebro²⁴.

Apesar de os haplótipos APOE constituírem o principal fator genético de risco (alelos $\epsilon 4$) ou de proteção (alelos $\epsilon 2$) para a demência da DA de início tardio, eles não parecem ter efeitos isolados sobre os declínios cognitivo e funcional. Entretanto, portadores de alelos $\epsilon 4$ costumam ter menor engajamento em atividades físicas na idade avançada, enquanto esses mesmos alelos podem agir como modificadores do risco para DA em adição aos fatores de risco cerebrovascular²¹. Como já se demonstrou, maior índice de massa corporal em idade avançada pode reduzir o declínio cognitivo e funcional de homens com demência da DA, particularmente para os não portadores de alelos $\epsilon 4$ do gene APOE²⁵. Já foram demonstradas também diferenças nos efeitos da obesidade quanto ao gênero no sentido de aumento do risco de demência da DA somente para mulheres²⁶. Efeitos genômicos de variações hormonais podem explicar essas discrepâncias.

Apesar de a aterosclerose carotídea poder causar isquemia cerebral, consequentemente induzindo vias amiloidogênicas, outros mecanismos podem melhorar a perfusão cerebral e ter um efeito neuroprotetor contra o desenvolvimento de síndromes demenciais. O uso de marca-passo pode retardar a idade de início da demência da DA, possivelmente por controlar o ritmo cardíaco e prevenir fenômenos tromboembólicos cerebrais²⁰. Portadores do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE têm mais lesões neuropatológicas da DA e aterosclerose coronariana do que portadores dos alelos $\epsilon 3$ ou $\epsilon 2$, o que sugere uma inter-relação entre a DA e a doença coronariana²⁷. Apesar de as doenças cardíacas tromboembólicas podem aumentar o risco de demência da DA, o risco coronariano aumentado em idade avançada parece ser neuroprotetor contra o declínio cognitivo e funcional de pacientes portadores dessa síndrome demencial, particularmente para portadores do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE²⁵. Considerando que a perfusão cerebral tende a diminuir naturalmente com o avançar da idade, fatores de risco cerebrovascular poderiam ser neuroprotetores para idosos quando estivessem associados com melhora da perfusão cerebral e consequente prevenção da amiloidogênese.

A relação entre DA e alterações vasculares pode sugerir duas vias possíveis²⁸:

- Vascular: o dano vascular pode resultar em isquemia silenciosa e condições ácidas, com influxo de compostos tóxicos e diminuição do efluxo de produtos finais do metabolismo, além de redução no suprimento de energia. O dano às unidades neurovasculares leva a perda de contato com as sinapses colinérgicas e posterior perda de neurônios. Adicionalmente, a ativação da microglia leva a resposta inflamatória e estresse oxidativo, com mais perda neuronal.

- Clearance: fatores não identificados levam à depuração disfuncional do beta-amiloide do cérebro para o sangue ou a entrada de beta-amiloide derivada do sangue no cérebro. Em condições ácidas e com a degradação de beta-amiloide prejudicada ocorre sua agregação, iniciando o processo de disfunção sináptica e formação de placas senis.

CONCLUSÕES

Embora a hipótese da cascata amiloide esteja bastante difundida como a explicação para a fisiopatologia da DA, sendo a base para a investigação sobre novas medicações, essa ideia nem de longe é conclusiva. Apesar de a cascata amiloide ser central para o desenvolvimento da doença, ela pode não ser suficiente e não ser sequer o mecanismo iniciador dos eventos. É provável que haja mais de um mecanismo em jogo, e que a relevância de cada um desses mecanismos varie de acordo com o perfil da doença (familiar versus não familiar; precoce versus tardia), o que tem uma implicação direta para o desenvolvimento de novas terapias. Uma possibilidade é que novas terapias mais eficazes venham a ser algo individualizado, de acordo com o perfil de cada grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glenner GG, Murphy MA. Amyloidosis of the nervous system. *J Neurol Sci.* 1989;94:1-28.
2. Rumble B, Retallack R, Hilbich C, et al. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Eng J Med.* 1989;320:1446-52.
3. Canevari L, Abramov AY, Duchen MR. Toxicity of amyloid beta peptides: tales of calcium, mitochondria, and oxidative stress. *Neurochem Res.* 2004;29:637-50.
4. Cheng IH, Searce-Levie K, Legleiter J, et al. Accelerating amyloid- β fibrillization reduces oligomer levels and functional deficits in Alzheimer disease mouse models. *J Biol Chem.* 2007;282:23818-28.
5. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, et al. High-level neuronal expression of A β (1-42) in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci.* 2000;20:4050-8.
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92.
7. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *TiPS.* 1991;12:383-8.
8. Wolf DS, Gearing M, Snowdon DA, Mori H, Markesbery WR, Mirra SS. Progression of regional neuropathology in Alzheimer disease and normal elderly: findings from the Nun Study. *Alzheimer Dis Assoc Dis.* 1999;13:226-31.

9. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11:868-77.
10. Gibson GE, Sheu KF, Blass JP. Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 1998;105:855-70.
11. Szabados T, Dul C, Majtényi K, Hargitai J, Péntzes Z, Urbanics R. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav Brain Res.* 2004;154:31-40.
12. Tamagno E, Bardini P, Obbili A, et al. Oxidative stress increases expression and activity of BACE in NT2 neurons. *Neurobiol Dis.* 2002;10:279-88.
13. Swerdlow RH. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Clin Int In Aging.* 2007;2:347-59.
14. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the $\epsilon 4$ allele for apolipoprotein E N Engl J Med. 1996;334:752-8.
15. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis.* 2010;20:843-54.
16. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocystein levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;62:1972-6.
17. Shie FS, Jin LW, Cook DG, Leverenz JB, LeBoeuf RC. Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain Abeta accumulation in transgenic mice. *NeuroReport.* 2002;13:455-9.
18. Moser KV, Reindl M, Blasig I, Humpel C. Brain capillary endothelial cells proliferate in response to NGF, express NGF receptors and secrete NGF after inflammation. *Brain Res.* 2004;1017:53-60.
19. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: A case-control study. *Neurology.* 2013;81:833-40.
20. de Oliveira FF, Bertolucci PH, Chen ES, Smith MC. Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from São Paulo, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29:1033-9.
21. de Oliveira FF, Pivi GA, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PH. Risk factors for cognitive and functional change in one year in patients with Alzheimer's disease dementia from São Paulo, Brazil. *J Neurol Sci.* 2015;359:127-32.
22. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10:819-28.
23. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;65:545-51.
24. Ferrari C, Xu WL, Wang HX, et al. How can elderly apolipoprotein E $\epsilon 4$ carriers remain free from dementia? *Neurobiol Aging.* 2013;34:13-21.
25. Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, Bertolucci PH. Predictors of cognitive and functional decline in patients with Alzheimer disease dementia from Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print]
26. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:93-100.
27. Beeri MS, Rapp M, Silverman JM, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology.* 2006;66:1399-404.
28. Humpel C. Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol.* 2011;46:225-32.

FRANCISCO DE ASSIS CARVALHO DO VALE

DOENÇA DE ALZHEIMER

QUADRO CLÍNICO E INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

INTRODUÇÃO

As demências têm alta prevalência, e o número de casos no mundo tem aumentado assustadoramente. A *Alzheimer's Disease International* (ADI) estima em 46,8 milhões o número de pessoas vivendo com demência no mundo em 2015, que quase duplicará para 74,5 milhões em 2030 e, novamente, para 131,5 milhões em 2050. A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, respondendo por 50-60% dos casos. Assim, para esses mesmos anos, poderiam ser estimados aproximadamente 26, 41 e 72 milhões de pessoas com DA no mundo, respectivamente^{1,2}.

Existe, sobretudo em países de renda baixa ou média, uma dificuldade de percepção da DA como uma condição médica, porque os sintomas são considerados, por ignorância ou vício cultural, como parte do envelhecimento normal. Esse viés, entretanto, também ocorre em países de renda alta¹.

As demências nas fases iniciais, incluindo a da DA, são subdiagnosticadas pelos médicos. Mesmo em países de renda alta, 50% a 80% dos casos não são identificados na atenção básica, podendo chegar a 90% nos países de renda baixa ou média. Isso implica o dado alarmante de que, no mundo, três de cada quatro pessoas com demência ainda não receberam diagnóstico e tratamento³.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas da DA são divididos em cognitivos e não cognitivos, estes comumente denominados sintomas neuropsiquiátricos. Os principais sintomas cognitivos são perda de memória, distúrbios de linguagem, distúrbios da atenção e funções executivas, desorientação temporal/espacial, apraxia, distúrbios perceptivos e visuais-espaciais e anosognosia⁴. Os sintomas neuropsiquiátricos mais comuns são apatia, depressão, agressão, ansiedade e distúrbios do sono⁵.

Essa sistematização dos sintomas não é apenas didática: é também útil na caracterização da síndrome demencial para o diagnóstico, assim como ajuda na compreensão das bases fisiopatológicas da doença. É crescente o conhecimento sobre os distintos mecanismos e redes neurais afetadas subjacentes aos sintomas. Deve-se salientar, entretanto, que os sintomas podem resultar da interação desses mecanismos diversos. Por exemplo, o esquecimento de onde guardou um objeto pode gerar no paciente um delírio persecutório de que alguém o roubou; ou, a agressividade em relação ao cônjuge pode resultar de um transtorno de identificação, em que o paciente não o reconhece e o considera um impostor, o que gera medo, raiva e ideação delirante.

O quadro clínico muda com o avançar da doença. Os diversos sintomas ocorrem em fases distintas. Há os que ocorrem já no início, outros na fase intermediária e outros que surgem somente na fase avançada. Há sintomas que persistem e pioram progressivamente ao longo de toda a evolução, como a perda da memória; outros podem ser recorrentes, como os delírios. Há também uma considerável variação interindividual decorrente, principalmente, da extraordinária complexidade do cérebro; contribuem para essa variabilidade fatores diversos como a estrutura mental pré-mórbida, a estrutura familiar e o meio em que o paciente vive.

Na prática clínica, presentemente o diagnóstico da DA é centrado na caracterização da síndrome demencial. A investigação complementar é indispensável para o diagnóstico diferencial e a identificação etiológica. Assim, a anamnese deve ser abrangente e detalhada, contar com a participação de um informante que conheça muito bem o paciente, preferencialmente um familiar, e incluir:

- Tempo de início: quando foram observados os primeiros sintomas? Os familiares tendem a informar espontaneamente menor tempo de início por considerarem as primeiras manifestações clínicas como apenas decorrentes do envelhecimento.

- Tipos de sintoma: caracterizar detalhadamente as perdas cognitivas e as alterações comportamentais. Que tipo de esquecimento o paciente está apresentando? É frequente? Compromete sua atividade cotidiana? Está tendo dificuldade para realizar tarefas costumeiras? Dificuldade para lembrar os nomes das pessoas próximas? Houve alguma mudança no comportamento? Parece mais triste ou irritado? Está evitando o convívio com os amigos?
- Modo de instalação: na DA, o aparecimento dos sintomas iniciais se dá de forma lenta, insidiosa. Instalação aguda ou subaguda dos sintomas obriga a suspeitar de outras causas que não a DA. Não é raro o informante associar o surgimento dos sintomas com algum evento como a perda de um familiar ou um amigo, a aposentadoria ou uma doença sistêmica aguda. O que ocorre é que esses eventos podem acentuar os sintomas, que passam a chamar a atenção dos familiares.
- Modo de evolução: as perdas cognitivas têm piorado progressivamente ou parecem estacionárias?
- Como foram notados os primeiros sintomas? Quem percebeu? Tipicamente, na DA não é o próprio paciente que percebe as perdas cognitivas, mas pessoas próximas, como familiares, amigos e colegas de trabalho.
- História familiar: a ocorrência de demência em familiares aumenta a probabilidade do diagnóstico de DA. Deve-se lembrar que até há poucos anos, muito doentes de Alzheimer eram diagnosticados como tendo simplesmente “demência senil” ou “arteriosclerose cerebral”, ou caracterizados grosseiramente como “esclerosados” ou “caducos”.
- Impacto nas atividades cotidianas e funcionalidade: como tem sido o dia a dia? Tem evitado tarefas complexas? Apresentou perda de desempenho no trabalho? Abandonou passatempos? O que tem feito no lazer? Como as perdas cognitivas têm afetado sua vida?

A apresentação clínica da DA é lenta e insidiosa; as perdas cognitivas e os transtornos psicológicos e comportamentais ocorrem com piora progressiva ao longo de anos. No início, as perdas cognitivas, sobretudo da memória, passam despercebidas ou são consideradas decorrentes do envelhecimento pelos familiares. Com o avançar da doença, tornam-se patentes para os familiares e amigos e o paciente é levado ao médico. É comum um paciente chegar ao consultório com mais de um ano do início dos sintomas.

Mesmo quando já evidentes para os familiares, os distúrbios cognitivos iniciais podem não ser valorizados pelo clínico ou atribuídos ao envelhecimento,

ou a uma depressão, ou a outra condição clínica. Mesmo uma síndrome demencial pode não ser diagnosticada pelo clínico na fase inicial.

A perda de memória é a principal característica clínica da DA e comumente, mas nem sempre, o sintoma que leva o paciente ao médico. Não é raro o paciente chegar sem ter percepção das perdas cognitivas, em consulta agendada por um familiar. Perguntado sobre o motivo da consulta, atribui a outros problemas de saúde, ou simplesmente diz que foi à consulta porque o cônjuge ou os filhos agendaram e que ignora o motivo. Outras vezes admite que está tendo esquecimentos, mas como todo mundo de sua idade, e que os familiares estão exagerando. É frequente o familiar pedir para conversar com o médico antes da consulta, ou porque se sente constrangido em fazer o relato na presença do paciente ou porque este se irritará com o relato. É comum, também, durante a entrevista clínica, o familiar sentar-se um pouco recuado e ficar acenando com a cabeça ou a mão contrariamente às respostas que o paciente dá sobre sua memória.

A discrepância entre a percepção da perda de memória pelo paciente e pelo familiar denota a anosognosia do doente de Alzheimer e pode contribuir para a hipótese diagnóstica da doença nas fases mais iniciais. Pode ser útil, portanto, a inclusão na entrevista de algum instrumento que avalie objetivamente esse aspecto, como a escala de queixa de memória (EQM) (Quadro 1)⁶.

Caracteristicamente, o distúrbio mnêmico do paciente ocorre na memória episódica anterógrada, sendo a memória remota afetada apenas nos estágios avançados da demência. O paciente consegue lembrar fatos ocorridos em sua vida há muitos anos, mas tem dificuldade, por exemplo, para recordar o que almoçou no dia anterior, recados, a visita de um parente, uma lista de compras. Essa discrepância aparente causa estranheza ao familiar e não raro é razão de desconfiança quando à autenticidade da perda de memória no início do quadro. Com a progressão da doença, a dificuldade para reter e evocar novas informações torna-se mais evidente e inquestionável pelos familiares.

No início, há dificuldade para realizar tarefas às quais o paciente está habituado, como cozinhar, dirigir, consertar coisas, etc. O paciente pode guardar objetos em locais inapropriados. A associação da apraxia com os distúrbios das funções executivas e da memória gera prejuízo das atividades no trabalho ou fora de casa, como fazer compras, cuidar das finanças ou participar de tarefas religiosas habituais. Ocorre um afastamento progressivo dos passatempos e tarefas mais complexas. Nas fases mais avançadas, o paciente restringe-se a atividades muito simples, como postar-se à frente da televisão ou ao ócio.

Quadro 1. Escala de queixa de memória⁶.

Forma A – PACIENTE responde			
1. Você tem problema de memória (ou “esquecimento”)?			
() Não = 0	() Não sabe responder/indeciso/ dúvida = 1	() Sim = 2	
Se responder “não”, marque 0 também nas questões 2 e 3 e pule para a 4.			
2. Com que frequência esse problema acontece?			
() Raramente/nunca = 0	() Pouco/mais ou menos = 1	() Muito/frequentemente = 2	
3. Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) suas atividades no dia a dia?			
() Não = 0	() Pouco/mais ou menos = 1	() Muito/frequentemente = 2	
4. Como está sua memória em comparação com a de outras pessoas de sua idade?			
() Igual ou melhor = 0	() Um pouco pior = 1	() Muito pior = 2	
5. Como está sua memória em comparação a quando você era mais jovem?			
() Igual ou melhor = 0	() Um pouco pior = 1	() Bem pior = 2	
6. Acontece de você esquecer o que acabou de ler ou ouvir (por exemplo, numa conversa)?			
() Raramente/nunca = 0	() De vez em quando = 1	() Frequentemente = 2	
7. Dê uma nota de 1 a 10 para sua memória, sendo 1 a pior e 10 a melhor.			
() 9 ou 10 = 0	() 5 a 8 = 1	() 1 a 4 = 2	
[] Sem QM (0-2)	[] QM leve (3-6)	[] QM moderada (7-10)	[] QM acentuada (11-14)
Forma B — ACOMPANHANTE responde sobre o paciente			
1. Ele tem problema de memória (ou “esquecimento”) ?			
() Não = 0	() Não sabe responder/indeciso/ dúvida = 1	() Sim = 2	
Se responder “não”, marque 0 também nas questões 2 e 3 e pule para a 4.			
2. Com que frequência esse problema acontece?			
() Raramente/nunca = 0	() Pouco/mais ou menos = 1	() Muito/frequentemente = 2	
3. Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) atividades dele no dia a dia?			
() Não = 0	() Pouco/mais ou menos = 1	() Muito/frequentemente = 2	
4. Como está a memória dele em comparação com a de outras pessoas de sua idade?			
() Igual ou melhor = 0	() Um pouco pior = 1	() Muito pior = 2	
5. Como está a memória dele em comparação a quando era mais jovem?			
() Igual ou melhor = 0	() Um pouco pior = 1	() Bem pior = 2	
6. Acontece de ele esquecer o que acabou de ler ou de ouvir (por exemplo, numa conversa)?			
() Raramente/nunca = 0	() De vez em quando = 1	() Frequentemente = 2	
7. Dê uma nota de 1 a 10 para a memória dele, sendo 1 a pior e 10 a melhor.			
() 9 ou 10 = 0	() 5 a 8 = 1	() 1 a 4 = 2	
[] Sem QM (0-2)	[] QM leve (3-6)	[] QM moderada (7-10)	[] QM acentuada (11-14)

Fonte: Vale FAC, et al. Dement Neuropsychol. 2012;6:212-8.

O distúrbio da linguagem é progressivo no curso da doença e a manifestação dos sintomas relaciona-se também ao prejuízo da memória semântica. Manifesta-se no início com anomia, uma dificuldade para nomear coisas ou pessoas conhecidas, o que também está relacionado com a perda de memória. O paciente tem dificuldade de encontrar palavras e de compreender e acompanhar uma conversa, sobretudo em grupo. Essa dificuldade na comunicação contribui para seu retraimento social. Nas fases intermediárias há uma significativa redução do vocabulário, da sintaxe e da compreensão, quando o paciente tem dificuldade de responder a perguntas simples e as frases são curtas e, muitas vezes, agramaticais. Nas fases mais avançadas, o paciente torna-se incapaz de se comunicar, restringindo-se a palavras desconexas, estereotípias verbais, gritos e sons ininteligíveis.

Um sintoma que chama a atenção dos familiares é a desorientação espacial. No início, o paciente pode perder-se no bairro conhecido, ou ter dificuldade para encontrar o caminho de casa. Com a progressão, passa a ter dificuldade de orientar-se dentro da própria casa. Muitas vezes, o paciente perde urina na roupa porque não consegue encontrar o banheiro a tempo. Mudanças de ambiente costumam agravar a desorientação espacial.

A desorientação temporal também é comum e progressiva. O paciente não acompanha o calendário, tem dificuldade com datas relevantes para ele e com as relações cronológicas.

A apresentação dos sintomas cognitivos muda ao longo do curso da doença, mas os principais progridem numa maneira relativamente previsível (Tabela 1)⁴.

Em quadros instalados, os distúrbios cognitivos podem ser evidenciados no exame cognitivo breve, pelo próprio médico. Em quadros iniciais, entretanto, pode ser difícil a diferenciação entre as alterações leves associadas ao envelhecimento, transtornos de humor e outras causas e o comprometimento cognitivo leve (CCL), ou entre o CCL e uma demência leve. Nessas situações, é muito útil uma avaliação cognitiva objetiva mais ampla e abrangente, realizada por um neuropsicólogo.

Alterações psicológicas (percebidas pelo paciente) e comportamentais (observadas por outrem), comumente denominadas sintomas não cognitivos ou neuropsiquiátricos, compõem em regra o quadro demencial da DA e agravam-se com a progressão da doença. Esses sintomas perturbam muito a dinâmica familiar e são a principal causa de internação dos pacientes em instituições de longa permanência para idosos^{5,7}.

Tabela 1. Progressão das perdas cognitivas na doença de Alzheimer típica⁴.

		CCL amnésico	Leve	Moderada	Avançada
Memória	Episódica anterógrada	+	++	+++	+++
	Operante	–	–/+	++	+++
	Semântica	–/+	+	++	+++
	Remota	–/+	–/+	++	+++
Atenção e funções executivas		–/+	+	++	+++
Linguagem		–	–/+	+	+++
Praxia		–	–/+	++	+++
Habilidades visuoespaciais e perceptivas		–	–/+	++	+++
Orientação temporal/espacial		–	+	++	+++

–: ausente; +: presente; –/+: variável.

Baseado em: Hodges JR. Brain. 2006;129:2811-22.

Não raramente os sintomas neuropsiquiátricos precedem os sintomas cognitivos; é comum, por exemplo, sintomas depressivos que precedem os sintomas cognitivos serem tratados farmacologicamente sem que se levante a hipótese de DA.

A apatia é o sintoma neuropsiquiátrico mais frequente, ocorrendo em 49% dos casos, seguida de depressão (42%), agressividade (40%), ansiedade (39%), distúrbios do sono (39%), irritabilidade (36%), distúrbios do apetite (34%), comportamento motor aberrante (32%) e delírio (31%). Menos frequentes são desinibição (17%), alucinação (16%) e euforia (7%)⁵.

A apatia é comumente confundida com depressão e tratada farmacologicamente como tal, sem sucesso. O paciente não realiza coisas por falta de motivação não necessariamente associada a humor depressivo; perguntado por quê, responde simplesmente que não tem vontade ou não consegue explicar.

Agressividade pode ser verbal ou mesmo física. Usualmente decorre de outros sintomas, como comportamento combativo (por exemplo, por não querer tomar banho), delírio ou irritabilidade; pode também ocorrer em situações como frustração por não conseguir realizar determinada tarefa em virtude da apraxia, ou irritação pela repreensão por um familiar a um erro decorrente do distúrbio de memória.

A ansiedade pode ser antecipatória, por exemplo, em relação às consultas. O paciente também pode ficar ansioso em ambientes fora de casa, como o próprio

consultório, ou na presença de muitas pessoas, mesmo familiares, como no caso de aniversários.

Distúrbios do sono são variados. Distúrbio do ritmo circadiano são comuns: o paciente pode acordar no meio da noite e começar a acender as luzes da casa ou ir preparar o café como se fosse manhã; ou inverter o ritmo, dormindo muito durante o dia e permanecendo acordado boa parte da noite. Também são comuns insônia, sono agitado e pesadelos, dentre outros.

Outros capítulos abordarão mais detalhadamente a anamnese e a avaliação objetiva dos sintomas cognitivos, assim como os sintomas neuropsiquiátricos.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

Em 2011, a Academia Brasileira de Neurologia publicou um conjunto de recomendações em relação ao diagnóstico e ao tratamento da DA e da demência vascular, e uma dessas recomendações foi direcionada aos critérios diagnósticos para a DA⁸.

CRITÉRIOS NINCDS-ADRDA

Os primeiros critérios clínicos para o diagnóstico da DA foram estabelecidos em 1984 numa iniciativa do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e da *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA). Tais critérios foram amplamente utilizados tanto na prática clínica quanto para efeito de pesquisa até recentemente.

Os critérios NINCDS-ADRDA propunham o diagnóstico da DA em três níveis: possível, provável e definida. Todos se prestavam à aplicação em pesquisa, mas apenas o de DA provável prestava-se também à prática clínica (Quadro 2)⁹.

Quando foram propostos os critérios NINCDS-ADRDA, ainda muito pouco se conhecia sobre os processos fisiopatológicos e a patologia da doença, como também em relação a outras demências neurodegenerativas, como a demência com corpos de Lewy e a demência frontotemporal. Na época, os sintomas neuropsiquiátricos também eram subestimados no quadro clínico. A investigação diagnóstica era muito limitada, incluindo neuroimagem.

Os critérios NINCDS-ADRDA não levavam em consideração comprometimento cognitivo que não atingisse um limiar para ser diagnosticado como demência, porque ignorava o fato de que a patologia da DA evolui lentamente ao longo de muitos anos, antes que a síndrome demencial seja diagnosticada.

Quadro 2. Primeiros critérios clínicos para o diagnóstico de doença de Alzheimer, propostos em 1984 (critérios NINCDS-ADRDA)⁹.

DA provável
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demência diagnosticada. ▶ Déficits em duas ou mais áreas da cognição. ▶ Perda progressiva da memória e outras funções cognitivas. ▶ Ausência de distúrbio da consciência no momento do diagnóstico. ▶ Início entre 40 e 90 anos de idade, mais frequentemente após os 65 anos. ▶ Transtornos sistêmicos ou outras doenças cerebrais que possam sozinhos justificar as perdas progressivas na memória e outras funções cognitivas.
DA possível
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Síndrome demencial. ▶ Ausência de outros transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos que possam ser a causa da demência; pode haver outro transtorno sistêmico ou cerebral que possa produzir demência, mas que não seja considerada a causa no caso. ▶ Ocorrência de variações no início, na apresentação ou no curso clínico. ▶ Esse diagnóstico pode ser usado para efeito de pesquisa quando um déficit cognitivo único, gradualmente progressivo e grave, for identificado na ausência de outra causa.
DA definida
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Os critérios para DA provável mais evidência histopatológica obtida por biópsia ou necropsia.

Fonte: McKhann G, et al. *Neurology*. 1984;34:939-44.

CRITÉRIOS NIA-AA

Em 2011, uma iniciativa do *National Institute on Aging* (NIA) e da *Alzheimer's Association* (AA) resultou na publicação de recomendações de novos critérios diagnósticos para a DA, a partir da revisão dos critérios NINCDS-ADRDA. Os grupos de tarefa propuseram critérios para o diagnóstico da DA em três fases de um *continuum*: a fase pré-clínica, assintomática; a fase sintomática pré-demência (denominada na proposta como CCL devido à DA) e a fase da demência da DA¹⁰⁻¹².

As duas principais diferenças dos critérios NIA-AA em relação aos critérios NINCDS-ADRDA são: a incorporação de biomarcadores de estado da doença subjacente e a formalização de diferentes estágios da doença nos critérios diagnósticos. Além disso, os critérios NIA-AA fazem uma distinção entre processos fisiopatológicos da DA e síndromes clinicamente observáveis, que não é clara nos critérios NINCDS-ADRDA.

As recomendações dos grupos de tarefa diferem em termos de relevância para a prática clínica atual: os critérios clínicos essenciais para o diagnóstico da

demência da DA e do CCL da DA são propostos com a finalidade de serem utilizados na prática clínica, enquanto que as recomendações relacionadas à DA pré-clínica são propostas com a finalidade exclusiva de pesquisa, sem qualquer utilidade clínica no presente.

Ficou evidente nas próprias recomendações dos grupos de tarefa a necessidade de mais estudos e discussões em relação a vários aspectos, principalmente a inclusão de biomarcadores no diagnóstico e a revisão dos critérios patológicos. Inúmeras publicações posteriores corroboraram isso e levantaram muitas questões adicionais para serem esclarecidas. Não obstante, os critérios revisados NIA-AA representam um progresso considerável em relação aos propostos pela iniciativa NINCDS-ADRDA quase três décadas antes.

DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Por sua finalidade eminentemente clínica, este capítulo apresentará apenas os critérios NIA-AA para a demência da DA, uma vez que o CCL será abordado em outro capítulo específico.

O grupo de trabalho NIA-AA para o diagnóstico da demência da DA objetivou que os critérios revisados fossem flexíveis o suficiente para serem usados tanto por profissionais de saúde sem acesso a avaliação neuropsicológica, neuroimagem avançada ou biomarcadores líquidos, como por pesquisadores de estudos de investigação clínica ou de ensaios clínicos com acesso a essas ferramentas¹¹.

Segundo os critérios NIA-AA, a demência da DA pode ser diagnosticada em três níveis: provável, possível e provável ou possível com evidência de processo fisiopatológico de DA (Quadro 3).

Os critérios essenciais para a demência da DA continuam sendo a pedra angular para o diagnóstico na prática clínica, mas a evidência de biomarcadores pode fortalecer esse diagnóstico por reforçar a especificidade fisiopatológica. Entretanto, o grupo de trabalho reconhece a necessidade de muito mais estudos em relação à utilização de biomarcadores e não recomenda sua utilização para o diagnóstico rotineiro na prática clínica ainda. O diagnóstico da demência da DA é clínico e presentemente o uso de biomarcadores para corroborar o processo fisiopatológico subjacente pode ser útil em estudos de investigação clínica e em ensaios clínicos, ou como ferramenta clínica opcional quando o médico julgar apropriada¹¹. O uso de biomarcadores na investigação clínica das demências é abordado detalhadamente em outro capítulo.

Quadro 3. Critérios NIA-AA para o diagnóstico da demência da doença de Alzheimer¹¹.

Critérios clínicos essenciais para demência de qualquer causa
<p>Sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interferem nas atividades cotidianas e de trabalho; e 2. Representam um declínio de níveis prévios de funcionamento e desempenho; e 3. Não são explicados por delirium ou transtorno psiquiátrico maior. 4. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado por uma combinação de (a) história colhida do paciente e um informante que o conheça bem, e (b) uma avaliação cognitiva objetiva, seja um exame pelo clínico ou uma avaliação neuropsicológica completa. 5. O comprometimento cognitivo ou comportamental envolve ao menos dois desses domínios: <ol style="list-style-type: none"> a. Comprometimento na capacidade de adquirir e lembrar informações novas; b. Comprometimento no raciocínio, no julgamento e na realização de tarefas complexas; c. Comprometimento nas habilidades visuais-espaciais; d. Comprometimento da linguagem (fala, leitura, escrita); e. Alterações na personalidade, comportamento ou conduta.
Os critérios seguintes classificam em: demência da DA provável, demência da DA possível e demência da DA provável ou possível com evidência do processo fisiopatológico da DA.
1. Demência da DA Provável: critérios clínicos essenciais
<ol style="list-style-type: none"> 1.1. É diagnosticada quando o paciente preenche os critérios para demência descritos anteriormente, com as seguintes características adicionais: <ol style="list-style-type: none"> A. Início lento, insidioso; B. Piora definida de cognição, evidenciada por relato ou exame objetivo; e C. Os prejuízos cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidenciados pela história e exame em uma das categorias seguintes: <ol style="list-style-type: none"> a. Apresentação amnésica: a mais comum. O comprometimento cognitivo deve incluir dificuldade para aprender e recordar informações recentes e pelo menos mais uma outra disfunção cognitiva. b. Apresentações não amnésicas: <ul style="list-style-type: none"> • Linguagem: principalmente dificuldade de expressar-se. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos. • Visual-espacial: principalmente prejuízo na cognição espacial, incluindo agnosias, e alexia. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos. • Disfunção executiva: principalmente dificuldades de raciocínio, julgamento e resolução de problemas. Deve haver disfunção concomitante em outros domínios cognitivos. D. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser feito quando há evidência de (a) doença cerebrovascular considerável concomitante; (b) características essenciais da demência com corpos de Lewy afora a própria demência; (c) características proeminentes da demência frontotemporal variante comportamental; (d) características proeminentes da afasia progressiva primária nas variantes semântica e não fluente/agramática; (e) outra doença neurológica concorrente ou comorbidade não neurológica ou uso de medicação, que possam ter um efeito substancial na cognição.

Quadro 3. Continuação.**1.2. Demência da DA Provável com nível de certeza aumentado**

- 1.2.1. Demência da DA Provável com declínio cognitivo documentado, evidenciado em avaliações subseqüentes (de relato e exame cognitivo).
- 1.2.2. Demência da DA Provável em portador de mutação genética causadora de DA (APP, PSEN1 ou PSEN2); não é válido para alelo $\epsilon 4$ do gene da APOE.

2. Demência da DA Possível: critérios clínicos essenciais

- 2.1. Curso atípico: todos os critérios clínicos essenciais para demência da DA preenchidos, exceto por início súbito das perdas cognitivas, dados da história insuficientes ou declínio cognitivo não suficientemente documentado; ou
- 2.2. Etiologia mista: todos os critérios clínicos essenciais para demência da DA preenchidos, mas com evidência de (a) doença cerebrovascular substancial; (b) características da demência com corpos de Lewy afora a própria demência; evidência de comorbidades neurológica ou não neurológica ou uso de medicação, que possam afetar significativamente a cognição.

3. Demência da DA Provável com evidência do processo fisiopatológico da DA

Pessoas que preenchem os critérios clínicos essenciais para demência da DA provável e que tenham evidência de biomarcador, presentemente:

- (a) Biomarcadores de deposição de peptídeo A β no cérebro: A β 42 baixo no líquido e neuroimagem com PET para amiloide positiva; e
- (b) Biomarcadores de degeneração neuronal e disfunção sináptica: proteína tau total e fosforilada (p-tau) elevadas no líquido; PET-FDG com captação reduzida no córtex temporoparietal; e RM com atrofia desproporcionada no lobo temporal medial, basal e lateral e no córtex parietal medial.

Nota: presentemente, demência da DA é fundamentalmente um diagnóstico clínico. Não é recomendado o uso de testes de biomarcadores na rotina diagnóstica da prática clínica; eles podem ser utilizados como ferramenta opcional, a juízo do clínico, ou em pesquisa.

4. Demência da DA Possível com evidência do processo fisiopatológico da DA

Pessoas que apresentam critérios clínicos para uma demência não-Alzheimer, mas que tenham evidência de biomarcador de processo fisiopatológico de DA, ou que preencham os critérios neuropatológicos para DA.

5. Demência da DA fisiopatologicamente comprovada

Em um paciente que preenche os critérios para demência da DA especificados anteriormente e o exame neuropatológico demonstra a presença da patologia da DA.

6. Demência improvável de ser devida à DA

- A. Não preenche os critérios clínicos para demência da DA.
- B. (a) Apesar de preencher os critérios clínicos para demência da DA provável ou possível, há evidência suficiente para um diagnóstico alternativo, como demência do HIV, demência da doença de Huntington, ou outras que possam se confundir com DA; (b) apesar de preencher os critérios para demência da DA possível, não apresentam evidência de qualquer dos biomarcadores mencionados anteriormente.

Fonte: McKhann GM, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9

CODIFICAÇÃO INTERNACIONAL

CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- F00.0 – Demência na doença de Alzheimer de início precoce.
- F00.1 – Demência na doença de Alzheimer de início tardio.
- F00.2 – Demência na doença de Alzheimer, forma atípica ou mista.
- F00.9 – Demência não especificada na doença de Alzheimer.
- G30.0 – Doença de Alzheimer de início precoce.
- G30.1 – Doença de Alzheimer de início tardio.
- G30.8 – Outras formas de doença de Alzheimer.
- G30.9 – Doença de Alzheimer não especificada.

QUINTA EDIÇÃO DO MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS (DSM-5)

O DSM-5 propõe o termo “transtorno neurocognitivo maior” para substituir “demência”. Os códigos da CID-10 correspondentes estão entre parênteses.

- Transtorno neurocognitivo maior devido à doença de Alzheimer, provável (F02.8, G30.9).
 - Com distúrbio comportamental (F02.81).
 - Sem distúrbio comportamental (F02.80).
- Transtorno neurocognitivo maior devido à doença de Alzheimer, possível (G31.9).

CURSO CLÍNICO E EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA tem um curso inexoravelmente progressivo e os recursos terapêuticos disponíveis no presente são paliativos; fármacos que possam modificar a doença e impedir sua progressão, assim como prevenir a instalação dos sintomas, ainda não estão disponíveis. A evolução da doença ocorre com um declínio mental que se acentua ao longo de anos.

Como mencionado anteriormente, as recomendações da iniciativa NIA-AA propõem o diagnóstico da DA em três fases contínuas: pré-clínica, sintomática pré-demência e demência. Como a DA é uma doença progressiva, de curso inin-

Quadro 4. Estágios da demência, segundo a Organização Mundial da Saúde¹³.

Estágio inicial (demência leve)
<p>Frequentemente negligenciado. Familiares consideram as dificuldades cognitivas como “da idade”. Pode passar despercebido por clínicos. Difícil precisar o início porque a apresentação dos sintomas é gradual.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Esquecimentos, especialmente de coisas que aconteceram há pouco tempo. ▶ Distúrbio de comunicação, como dificuldade para encontrar palavras. ▶ Desorientação em lugares conhecidos. ▶ Desorientação temporal (datas). ▶ Dificuldade para tomar decisões. ▶ Dificuldade para manejar finanças pessoais. ▶ Dificuldade para executar tarefas domésticas mais complexas. ▶ Alterações de humor e comportamento: • Menos ativo e motivado. • Menor interesse por atividades e passatempos. • Sintomas depressivos ou ansiosos. • Ocasionalmente reações de ira ou agressividade inabituais.
Estágio intermediário (demência moderada)
<p>À medida que a doença evolui, as limitações tornam-se mais claras e restritivas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Piora dos esquecimentos para eventos recentes e nomes de pessoas; muito repetitivos. ▶ Dificuldade para compreender datas e relações cronológicas. ▶ Pode desorientar-se dentro de casa. ▶ Piora da dificuldade de comunicação (expressão e compreensão). ▶ Necessita de ajuda para cuidados pessoais (sanitário, banho, vestir-se). ▶ Incapacidade de preparar as refeições, manter a casa limpa. ▶ Incapacidade de morar sozinho com segurança; necessita de um suporte considerável. ▶ Alterações de comportamento: • Vagueação. • Chamados, gritos. • Apegamento a um cuidador. • Comportamento socialmente inapropriado (desinibição, agressão). ▶ Distúrbios do sono. ▶ Alucinações, principalmente visuais.
Estágio adiantado (ou avançado) (demência avançada ou grave)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ O último estágio é o de dependência e inatividade parcial ou total. Os distúrbios cognitivos são muito graves e a debilidade física torna-se evidente. ▶ Perda de noção de tempo e lugar; incapaz de se orientar dentro de casa. ▶ Dificuldade para entender o que se passa em torno dele. ▶ Incapacidade para reconhecer parentes, amigos, objetos familiares e a própria casa (“quero ir embora para casa”). ▶ Incapacidade para comer sem ajuda, dificuldade de deglutição. ▶ Incapacidade de autocuidados básicos (banho, sanitário, vestir-se). ▶ Incontinência urinária e fecal. ▶ Mobilidade difícil, cadeira de rodas ou leito. ▶ Alterações comportamentais mais graves, como agressão ao cuidador, agitação não verbal (chutar, bater, gritar, gemer).

Fonte: World Health Organization. Dementia. A public health priority.

Disponível em: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ [Accessed March 2016]

terrupto no presente, a demência da DA pode ser avaliada em estágios diversos, mas contínuos. Os estágios da demência da DA confundem-se com os propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para as demências de uma maneira geral (Quadro 4)¹³.

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

A Academia Brasileira de Neurologia publicou, em 2011, recomendações em relação à investigação complementar da DA¹⁴. Outras diretrizes e recomendações de prática clínica têm sido publicadas, com boa concordância entre elas¹⁵⁻²⁰.

A investigação laboratorial na DA é necessária para a exclusão de outras causas do transtorno cognitivo ou comportamental, o diagnóstico diferencial com outras demências, a identificação de comorbidades e a confirmação do diagnóstico etiológico. É importante que seja realizada o mais cedo e amplamente possível, para proporcionar o pronto início das intervenções terapêuticas. Não obstante, o médico deve levar em consideração a relação de custo-efetividade dos exames solicitados, sobretudo pela condição situação socioeconômica desfavorável em nosso país, no presente (Í 5).

É indispensável um exame de neuroimagem na investigação clínica de um quadro de perdas cognitivas. Presentemente, a RM do encéfalo é o exame preferencial porque, embora seu custo seja mais elevado que o da TC, oferece muito mais informações relevantes para o diagnóstico da DA.

Caracteristicamente, na DA ocorre uma atrofia dita desproporcionada porque é maior nas regiões temporais mediais que nas demais regiões do encéfalo; nos quadros iniciais, é possível se identificar uma leve atrofia medial temporal antes mesmo que se observe atrofia no restante do cérebro.

A atrofia medial temporal refere-se à formação hipocampal (hipocampo, giro para-hipocampal, giro dentado e subiculum). É possível uma avaliação quantitativa em escores pela análise visual. Embora subjetivo, o escore *medial temporal atrophy* (MTA) é útil no diagnóstico e na avaliação do estágio da DA (Figura 1)²¹.

O exame de PET cerebral é superior ao de SPECT cerebral no diagnóstico diferencial com outras demências degenerativas e no diagnóstico precoce da DA. Entretanto, a PET ainda é um exame muito dispendioso e, como a SPECT, disponível em muito poucos lugares.

Como perspectivas para a investigação clínica futuramente, estão em estudo os exames de PET para a identificação do peptídeo beta-amiloide e da proteína

Quadro 5. Exames laboratoriais para a investigação complementar da doença de Alzheimer¹⁴.

Exames hematológicos
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hemograma completo; creatinina; sódio, potássio, cálcio; ALT; TSH; vitamina B₁₂ e ácido fólico; sorologia para sífilis; sorologia para HIV em pacientes com menos de 60 anos de idade com sintomas atípicos. ▶ Presentemente, nenhum teste para biomarcador sanguíneo é indicado.
Neuroimagem estrutural
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tomografia computadorizada (TC) ou, preferencialmente, RM de encéfalo, para afastar outras causas. ▶ A identificação de atrofia temporal medial na RM contribui para o diagnóstico. ▶ Espectroscopia não é recomendada.
Neuroimagem molecular e funcional
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Quando viável, PET-amiloide pode ser indicada, pois aumenta a acurácia diagnóstica. ▶ Se disponíveis, PET cerebral, preferencialmente, ou <i>single photon emission computed tomography</i> (SPECT) cerebral podem contribuir para o diagnóstico.
Líquor
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Indicado em demências com início antes de 65 anos de idade, com apresentação ou curso atípicos; hidrocefalia comunicante; e suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central (SNC). ▶ Dosagens de beta-amiloide e proteína tau (total e fosforilada) podem aumentar a acurácia diagnóstica.
Eletronefalograma (EEG)
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Útil para o diagnóstico diferencial com outras doenças que podem prejudicar a cognição, como epilepsia e encefalopatias tóxico-metabólicas e infecciosas, ou para o diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob.
Estudo genético
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Genotipagem da APOE não é recomendada com o propósito diagnóstico de DA nem como fator preditivo em pessoas assintomáticas ou com CCL. ▶ Investigação de mutações na APP, PSEN1 e PSEN2, quando disponível, é recomendada nos casos de DA com história familiar consistente com herança autossômica dominante. ▶ Investigação de mutações na APP, PSEN1 e PSEN2, em pessoas assintomáticas com familiares que têm diagnóstico de DA geneticamente determinado, só deve ser indicada com pleno consentimento da pessoa e após um amplo aconselhamento genético.

Caramelli P, et al. Dement Neuropsychol. 2011;5:167-77.

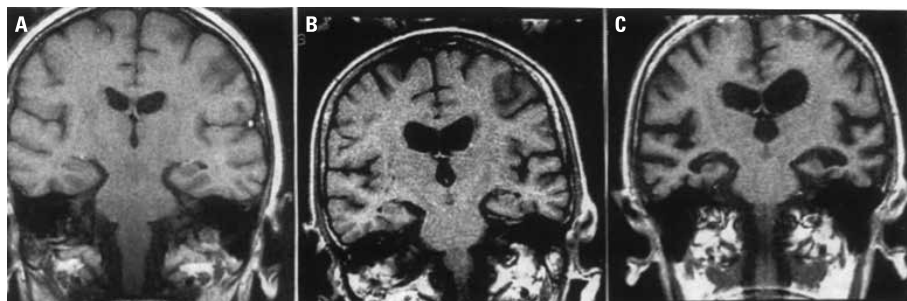
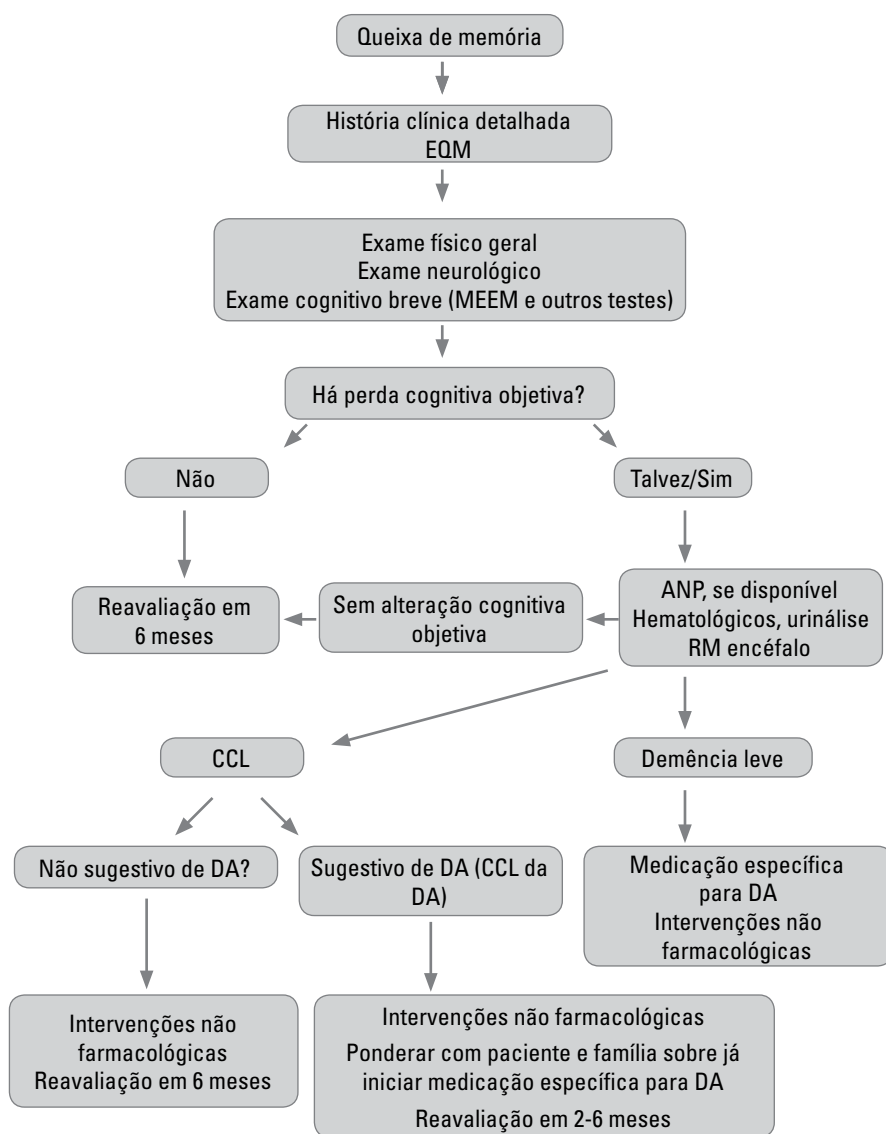


Figura 1. Escore subjetivo MTA na ressonância magnética de pacientes com doença de Alzheimer. (A) MTA 0 (sem atrofia, normal). (B) MTA 2 (atrofia moderada, doença de Alzheimer). (C) MTA 4 (atrofia acentuada, doença de Alzheimer)²¹.



EQM: Escala de Queixa de Memória; RM: ressonância magnética; MEEM: Miniexame do Estado Mental; ANP: Avaliação neuropsicológica; CCL: Comprometimento Cognitivo Leve; DA: doença de Alzheimer.

Figura 2. Fluxograma de investigação clínica básica de queixa de memória para o diagnóstico de doença de Alzheimer.

tau. O campo de pesquisa de biomarcadores no sangue e no liquor também se encontra em pleno crescimento e futuramente será incorporado na investigação laboratorial para o diagnóstico da DA.

A Figura 2 ilustra uma sequência básica na investigação clínica de queixa de memória, com o intuito do diagnóstico de DA. Outros exames poderão ser utilizados de acordo com a necessidade e a viabilidade, a critério do médico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. Disponível em: <www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>. Acessado em: maio 2013.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Disponível em: <www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>. Acessado em: mar. 2016.
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention. Disponível em: <www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>. Acessado em: maio 2013.
4. Hodges JR. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*. 2006;129:2811-22.
5. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;190:264-71.
6. Vale FAC, Balieiro-Jr AP, Silva-Filho JH. Memory complaint scale (MCS). Proposed tool for active systematic search. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:212-8.
7. Perez Romero A, Gonzalez Garrido S. The importance of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2016 Apr 26. pii: S0213-4853(16)30011-1.
8. Frola NAF, Nitrini R, Damasceno BP, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology *Dement Neuropsychol*. 2011;5:146-52.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
11. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
12. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
13. World Health Organization. Dementia. A public health priority. Disponível em: <www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/>. Acessado em: mar. 2016.

14. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:167-77.
15. Nordberg A. Dementia in 2014: Towards early diagnosis in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:69-70.
16. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2015;44:25-33.
17. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19:1159-79.
18. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Canadian Geriatrics Journal*. 2012;15:120-6.
19. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236-48.
20. The NICE-SCIE Guideline on Supporting People with Dementia and Their Carers in Health and Social Care, 2006. Last updated May 2016. National Institute for Health and Clinical Excellence (online). Disponível em: <<http://guidance.nice.org.uk/CG42>>. Acessado em: jun. 2016.
21. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:967-72.

SONIA MARIA DOZZI BRUCKI
.....

DOENÇA DE ALZHEIMER

TRATAMENTO, ONDE ESTAMOS E PARA ONDE ESTAMOS CAMINHANDO?

INTRODUÇÃO

O tratamento da doença de Alzheimer (DA) pode ser dividido na atualidade em sintomático farmacológico e não farmacológico, sendo que ambos visam à manutenção da melhor cognição e funcionalidade. Pode ser dividido no tratamento das alterações cognitivas (medicamentoso e não medicamentoso) e comportamentais. Neste capítulo será abordado o tratamento farmacológico atual e em estudos.

A fisiopatologia da DA caracteriza-se pelo acúmulo do peptídeo beta-amiloide (BA), que inicialmente se agrega em oligômeros, que já exercem uma ação deletéria na ação sináptica colinérgica e alteração na potenciação a longo prazo; mecanismo envolvido na formação de memórias. O acúmulo de beta-amiloide tem efeitos neurotóxicos diretos; leva a dano oxidativo por ação na peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e formação de oxigênio e nitrogênio reativos; tem interferência no transporte e na síntese de glutamato, com aumento de radicais livres pela excitotoxicidade; e causa dano inflamatório aos neurônios por ação da micróglia reativa quando ocorre o depósito amiloide no extracelular. A patologia característica é a formação de placas amiloides no espaço extracelular, novos neurofibrilares compostos de proteína tau hiperfosforilada e perda neuronal.

A DA é uma doença em que existe um estado hipocolinérgico por acometimento dos neurônios colinérgicos localizados no prosencéfalo basal, no núcleo

basal de Meynert, acarretando uma perda da inervação cortical colinérgica. Além da diminuição na síntese da acetilcolina no núcleo basal por perda neuronal, existe alteração na atividade da colina acetiltransferase. Portanto, um dos principais tratamentos sintomáticos seria aumentar a acetilcolina disponível, por meio de suplementação com precursores colinérgicos, estimulação direta dos receptores nicotínicos e muscarínicos pós-sinápticos, aumento da liberação de acetilcolina por ação nos autorreceptores e inibição da degradação sináptica da acetilcolina. Este último mecanismo é o princípio do tratamento disponível atualmente^{1,2}.

A formação de acúmulo de beta-amiloide ocorre por diminuição da produção da proteína amiloide solúvel, que se dá por ação da enzima alfa-secretase e do desvio da produção à formação de beta-amiloide insolúvel (através da ação das beta- e gama-secretases), entre outros processos.

A mais bem aceita teoria envolve a cascata amiloide (Figura 1). A compreensão desse processo facilita o entendimento das terapêuticas futuras propostas.

Além das placas amiloides e senis, a patologia da DA também envolve a proteína tau anormalmente hiperfosforilada e agregada em filamentos helicoidais pareados, que se manifestam como novos neurofibrilares no corpo de neurônios, como *neuropil threads in neurites* e como neuritos distróficos circundados por beta-amiloide no centro das placas neuríticas (Figura 2), que também pode ser um alvo terapêutico importante, uma vez que a intensidade de seu depósito se correlaciona à gravidade sintomatológica da doença. A proteína tau hiperfosforilada liga-se à tau normal e interrompe os microtúbulos, além disso, age como forma para a tau normal formando filamentos e funcionando como um mecanismo de passar de neurônio para neurônio. A fosforilação ocorre principalmente nos sítios dos resíduos de serina/treonina e prolina, principalmente por glicogênio-sintase-quinase 3B (GSK-3B)³.

Esses mecanismos são importantes para os ensaios clínicos atuais e futuras terapêuticas.

As estratégias terapêuticas farmacológicas na DA envolvem⁵:

- Modulação da neurotransmissão:
 - Inibidores das colinesterases.
 - Antagonismo N-metil-D-aspartato (NMDA).
 - Modulação gabaérgica.
 - Modulação de receptor serotoninérgico.
 - Modulação histaminérgica.
 - Modulação dos receptores de adenosina.

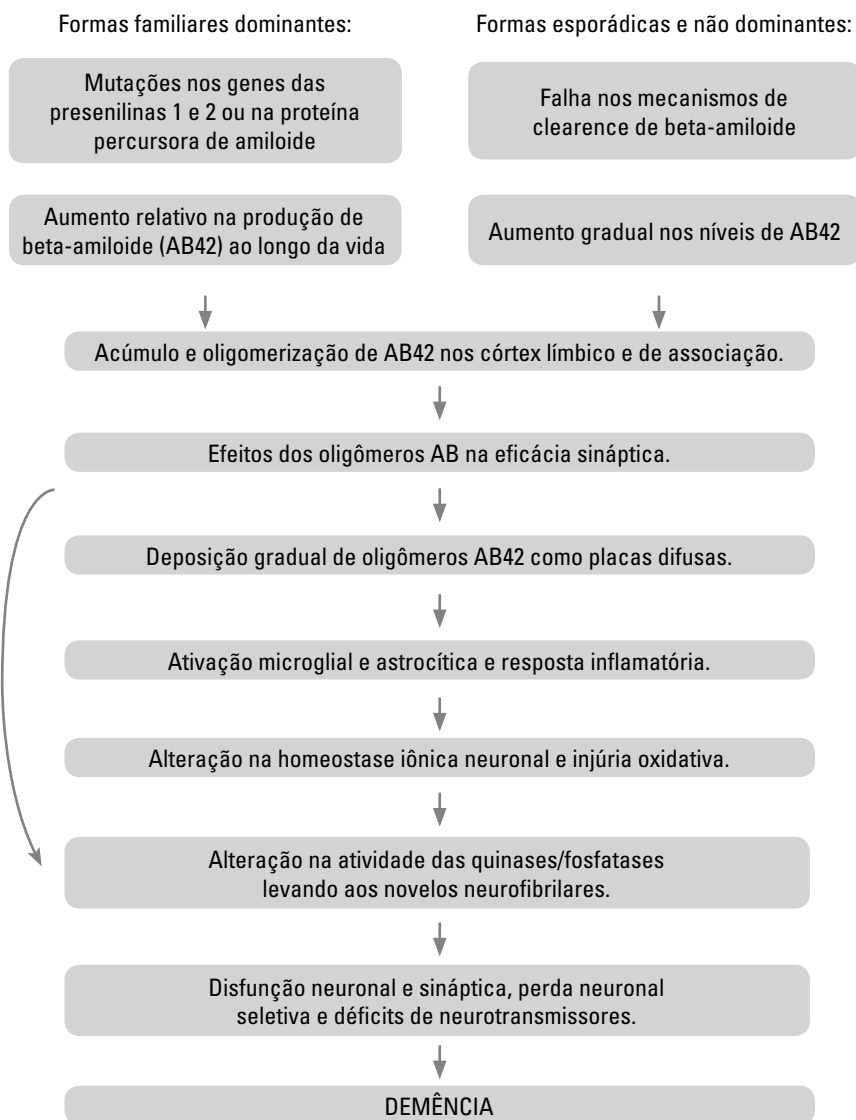


Figura 1. Cascata amiloide⁴.

- Terapias baseadas em tau:
 - Inibição da fosforilação da tau.
 - Estabilização dos microtúbulos.
 - Bloqueio da oligomerização da tau.
 - Aumento da degradação de tau.
 - Imunoterapia.
- Terapias baseadas em amiloide:
 - Modulação das secretases.
 - Transporte amiloide.
 - Prevenção da agregação de amiloide.
 - Promoção da retirada de amiloide.
 - Imunoterapia.

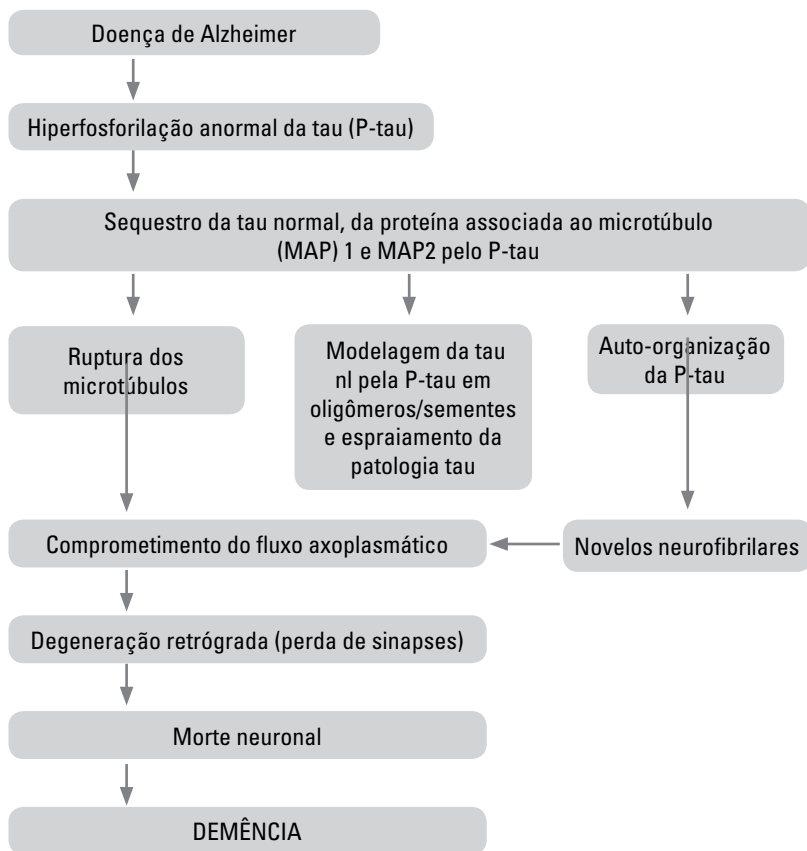


Figura 2. Degeneração neurofibrilar na doença de Alzheimer³.

- Modulação das cascatas sinalizadoras intracelulares.
 - Redução do estresse oxidativo:
 - Suplementação antioxidante exógena.
 - Aumento da defesa endógena.
 - Terapia voltada para mitocôndria.
 - Modulação da homeostase celular de cálcio.
 - Terapia anti-inflamatória.
 - Aumento de fatores neurotróficos.
 - Outras.

TRATAMENTO ATUAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Baseia-se no declínio da acetilcolina que existe na doença, secundário a acometimento e perda neuronal no núcleo basal de Meynert e perda de receptores nicotínicos.

O aumento da acetilcolina na fenda sináptica é conseguido através da diminuição da degradação através da inibição das colinesterases. Na fenda sináptica a acetilcolina é degradada rapidamente pela acetilcolinesterase (AChE) e mais lentamente pela butirilcolinesterase (BuChE). Os fármacos que inibem uma ou ambas servem para aumentar a acetilcolina disponível na fenda e também aumentar a duração de sua ação. Os inibidores das colinesterases (IChE) têm demonstrado efeitos positivos sobre a cognição. Outra abordagem é o uso de antagonista de receptor NMDA do glutamato, a memantina, isolada ou associada aos IChE nos casos moderados a graves⁶.

As três medicações disponíveis para o tratamento (donepezila, rivastigmina e galantamina) fornecidas pelo Ministério da Saúde são IChE (Tabela 1). Essas substâncias exibem diferenças quanto a seu mecanismo de ação, porém as três possuem o mesmo perfil de efeitos colaterais (Tabela 2) e de eficácia. São úteis e indicadas nas fases leve, moderada e grave da doença, como demonstrado nos ensaios clínicos. No Brasil, a donepezila é liberada para uso em casos graves pela Anvisa. Devem ser introduzidas o mais precocemente possível, com melhora na evolução da doença em parcela considerável dos casos. Promovem estabilização ou melhora dos escores em medidas de cognição e em escalas funcionais, também em mudança clínica global, a despeito da gravidade da doença. Podem ser utilizadas também na melhora de alterações comportamentais. Podem também retardar a ida para instituições de longa permanência (indicativo de um quadro mais grave).

Tabela 1. Fármacos inibidores das colinesterases

Substância	Ação	Metabolismo	Dose inicial	Dose terapêutica	Via de administração	Dose diária
Donepezila	Inibidor seletivo e reversível da AChE	Fígado (CYP2D6 e CYP3A4)	5 mg	5-10 mg	Oral	Uma
Galantamina	Inibidor reversível e competitivo da AChE e agonista alostérico do receptor nicotínico	Fígado (CYP2D6 e CYP3A4)	8 mg	16-24 mg	Oral	Uma
Rivastigmina	Inibidor pseudoirreversível da AChE e da BuChE	Não é metabolizada no fígado	3 mg	6-12 mg	Oral	Duas
Rivastigmina			4,6 mg	9,5 mg	Transdérmica	Uma

Tabela 2. Efeitos colaterais dos inibidores das colinesterases

Substância	Efeitos colaterais
Donepezila	Náuseas, diarreia, insônia, vômitos, câimbras, fadiga, anorexia, tontura, dor abdominal, perda de peso, ansiedade, síncope
Galantamina	Náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso, dor abdominal, tontura, tremores, síncope
Rivastigmina	Náuseas, vômitos, anorexia, tontura, dor abdominal, diarreia, fadiga, cefaleia, perda de peso, sonolência, síncope

Em uma metanálise em que foram avaliados 16 ensaios clínicos, totalizando 5.159 pacientes tratados com IChE e 2.795 tratados com placebo, pode-se observar que o número de pacientes necessários em tratamento para se obter benefício foi de 7 para estabilização ou melhora, 12 para melhora mínima e 42 para melhora importante⁷.

Segundo as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia, o uso de IChE está indicado para a DA de intensidade leve a moderada e também na DA grave⁸.

Os estudos são conflitantes quanto ao benefício do uso dos inibidores quando avaliados por uma medida global como o inventário neuropsiquiátrico; porém é recomendado como tentativa de tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos da DA; em manifestações como depressão/disforia, ansiedade, apatia/indiferença há evidências de benefício⁸.

No manejo do paciente em uso de IChE devem-se levar em conta algumas considerações:

- Aumento gradual da dose: diminui chance de efeitos colaterais; se houver, diminuir a dose e aumentar mais lentamente. Se houver intolerância, deve-se tentar outro inibidor.
- Aumentar a dose até a máxima preconizada: donepezila, 10 mg/d; galantamina, 24 mg/d; rivastigmina, 12 mg/d, sempre que possível.
- Espera-se em pacientes em tratamento uma queda de três pontos no miniexame do estado mental (MEEM); se houver piora acentuada, deve-se tentar outro IChE. Outra possibilidade é a associação com a memantina (depois de outras causas de declínio serem afastadas).
- A memantina deve ser iniciada em pacientes em estágios moderado a grave.

Precauções gerais com os IChE:

- Podem aumentar a secreção de ácido gástrico, aumentando o risco de sangramento gastrointestinal, principalmente em indivíduos com úlcera ou tomando anti-inflamatórios.
- Podem causar bradicardia, principalmente em pacientes com doença do nó sinusal ou retardos de condução supraventricular, levando a síncope e quedas.
- Podem exacerbar doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Podem levar à obstrução urinária.
- Podem aumentar o risco de crises convulsivas.
- Podem prolongar os efeitos de relaxantes musculares do tipo suxametônio.

A memantina tem indicação para pacientes em estágio moderado a grave, de forma isolada ou em associação aos IChE (Tabela 3)⁸. Esse fármaco não deve ser dado em pacientes em estágio inicial da doença. A memantina apresenta evidências de melhora clínica em uso associado à donepezila em medida cognitiva para pacientes graves, na avaliação de comportamento e em impressão clínica, comparada ao uso isolado de donepezila, em pacientes moderados e graves⁹. Os mesmos achados foram obtidos com os outros inibidores (rivastigmina e galantamina), devendo o uso combinado ser introduzido sempre que possível em indivíduos com demência moderada a grave¹⁰.

Na avaliação de efeitos adversos, sabe-se que a memantina tem boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais. Nos ensaios clínicos a taxa de desistência foi semelhante entre os grupos memantina e placebo. Na comparação entre eventos adversos leves ou graves e morte não houve diferença entre a substância e o placebo; somente a incidência de sonolência foi maior no grupo memantina¹¹.

Tabela 3. Memantina.

Mecanismo de ação	Antagonista não competitivo de moderada afinidade de receptores NMDA do glutamato
Dose inicial diária	5 mg
Aumentos da dose	Aumentar 5 mg a cada sete dias
Dose máxima diária	20 mg
Metabolismo	Mínimo hepático; é excretada na urina
Efeitos adversos	Agitação, diarreia, insônia, desorientação, alucinações, tontura, cefaleia, ansiedade e vômito
Indicação	DA moderada a grave (MEEM < 15 ou por avaliação clínica)

Tabela 4. Fármacos com evidências de ineficácia no tratamento da doença de Alzheimer

▶ Extrato EGb761 de <i>Ginkgo biloba</i>	▶ Vitamina E
▶ Selegilina	▶ Anti-inflamatórios não esteroides
▶ Estatinas	▶ Ômega 3
▶ Redutores de homocisteína	

Existem evidências de ineficácia para várias medicações em DA, portanto o uso desses fármacos não é recomendado (Tabela 4).

USO DE DOSES MAIS ALTAS DE INIBIDORES DAS COLINESTERASES E MEMANTINA

Doses mais elevadas de donepezila foram estudadas; recentemente, foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) o uso de donepezila, 23 mg, para casos de DA moderada a grave. Os estudos provaram que o efeito da dose maior foi marginal. Porém, mais recentemente, um estudo fez nova análise dos resultados, demonstrando que pacientes mais graves teriam melhor resposta e a melhor resposta seria na linguagem.

A apresentação transdérmica da rivastigmina de 13,3 mg (15 cm) na comparação com a dose de 9,5 mg (10 cm) mostrou-se mais eficaz nas medidas cognitivas e funcionais¹².

A memantina de liberação prolongada com dose de 28 mg foi liberada para uso pela FDA, e apresentou boas tolerabilidade e segurança¹³. Mais estudos comparando doses devem ser realizados.

NOVOS TRATAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO

Visam alterar a evolução da doença, seriam fármacos modificadores. Em sua maioria visam alterar os mecanismos de formação e depósito de beta-amiloide. O excesso de beta-amiloide é também imputado na hiperfosforilação da proteína tau dentro dos neurônios, levando à formação dos novos neurofibrilares e morte neuronal. Esses tratamentos devem ser instituídos num período antes do desenvolvimento da demência. Em alguns estudos que não foram bem-sucedidos, os resultados em parte foram devidos ao quadro mais avançado, no qual já havia muita neurodegeneração¹⁴.

Fármacos que reduzam a produção de beta-amiloide

- Inibidores da beta-secretase: para diminuição da produção de beta-amiloide. Estudo em fase 2: ACI-91.
- Inibidores da gama-secretase:
 - Semagacestat: efeitos negativos e piora da cognição.
 - R-flurbiprofeno: resultados negativos.
 - Avagacestat: sem efeito. No estudo de avaliação em pacientes com DA prodrômica, os que utilizaram o fármaco tiveram maior progressão para demência e maior atrofia cerebral do que o grupo placebo.
- Prevenção da agregação do amiloide:
 - Scyllo-inositol: sem efeito.
 - Tamiprosato: sem efeito.

Fármacos que promovem a retirada do beta-amiloide:

- Imunoterapia ativa: indução de resposta anticorpo-específica ao beta-amiloide (ACC-001) em fase 1. Outra vacina é a CAD106, em fase 2, com resultados positivos de tolerabilidade e segurança. Outras vacinas são: ACI-24 e AD02, em fase 2.
- Imunoterapia passiva:
 - Solanezumab: anticorpo monoclonal, liga-se aos oligômeros amiloides monoméricos aumentando a clearance de peptídeo beta-amiloide solúvel.

Foi examinado o solanezumab (estudos EXPEDITION 1 e 2) em relação ao placebo por 80 semanas em DA leve a moderada. Os resultados foram positivos em DA leve, em análise secundária, com alentecimento do declínio cognitivo e funcional em relação ao placebo. Pela ligação seletiva ao peptídeo solúvel, a incidência de edema vasogênico e micro-hemorragias foi baixa. Atualmente, está em curso um ensaio somente com pacientes em fase leve e marcador para amiloide.

- Bapineuzumab: anticorpo monoclonal que se liga ao agregado amiloide. Dois estudos em fase 3 tiveram resultados negativos.
- Gantenerumab: anticorpo anti-amiloide totalmente humanizado, capacidade de se ligar às placas amiloides. Em andamento estudo em fase 2.
- Crenezumab: anticorpo monoclonal, fase 1 positiva quanto à segurança. Atualmente, em andamento o estudo de fase 2. Reconhece oligômeros solúveis e agregados peptídeo beta-amiloide.
- Aducanumab: anticorpo monoclonal humano, liga-se a placas e oligômeros, mas não a monômeros. Todos participantes da fase 3 do estudo (atual) farão positron emission tomography (PET) com marcador para amiloide e terão CDR 0,5. Estudos prévios observaram redução da carga amiloide na PET e depois de um ano a quantidade foi semelhante àquela observada na entrada do estudo. Além disso, houve redução na diminuição do MEEM e da clinical dementia rating scale (CDR-soma) dos boxes.
- Imunoglobulina intravenosa: estudo de fase 3 demonstrou resultados negativos.
- Retirada de beta-amiloide não imunoterapia
 - Bexaroteno: redução de placas amiloides em modelos de ratos transgênicos, também efeitos positivos em medidas de memória nesses modelos. Em outros dois estudos, os resultados não foram totalmente reproduzidos.

Fármacos que evitam a fosforilação da tau

- Fármacos antineoplásicos que estabilizam os microtúbulos, como paclitaxel — não cruzam a barreira hematoencefálica.
- Agente estabilizador dos microtúbulos — epothilone D (EpoD): em estudo em ratos transgênicos, demonstrou diminuição da perda de neurônios hipocâmpais. Atualmente em fase 1b em DA leve.

- Outros moduladores da fosforilação, como inibição da GSK3B, como tideglusib, lítio e valproato não tiveram resultado positivo.
- Inibidores da agregação: azul de metileno — atualmente em fase 3; davunetide — fase 2 positiva; nicotinamida — fase 2 em andamento.
- Imunoterapia para tau: em fase 2 para verificar eficácia e segurança da preparação por laboratórios, anticorpos específicos para tau.

Outras terapias:

- Agonista do receptor nicotínico alfa-7 da acetilcolina: EVP-6124, em fase 2b, resultados positivos. Age como um coagonista em combinação com a acetilcolina.
- Agonista do receptor nicotínico alfa-4 beta-2 da acetilcolina: TC-1734, parece aumentar a via não amiloidogênica, em fase 2b.
- Antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT6: o bloqueio desses receptores aumenta a transmissão glutamatérgica e colinérgica. Há duas substâncias em ensaios clínicos: Lu AE58054 (idalopirdina) e SB-742457.
- Fator de crescimento neural (do inglês *nerve growth factor* – NGF): CERE-110 é produto de terapia gênica para liberação de NGF. Atualmente em fase 2.
- Disfunção mitocondrial: latredipina (Dimebon) – fase 2 positiva, porém falhou na fase 3.
- Cerebrolisina: é uma mistura de 80% de peptídeos de baixo peso molecular e 20% de aminoácidos livres; acredita-se que possa mimetizar fatores neurotróficos. Fase 3 é planejada.

Várias questões sobre o tratamento ainda permanecem sem resposta. Sabe-se de ensaios prévios de que a retirada do amiloide não se acompanhou de melhora clínica. Possivelmente, pelo estado mais avançado ou por vieses de inclusão de pacientes. Sabe-se que por volta de 30% dos pacientes incluídos tinham amiloide negativo. Ainda existem dúvidas da relação entre a deposição de proteína tau (que se correlaciona com a gravidade) e a de beta-amiloide. Outros mecanismos de ação de fármacos podem ser promissores; nos próximos anos haverá muitas novidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, Carvalho I, Perroco TR, Bottino CMC, et al. (Eds.). Demências. Enfoque multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2011.
2. Teixeira AL, Caramelli P (Eds.). Neurologia Cognitiva e do Comportamento. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.

3. Iqbal K, Liu F, Gong C-X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
4. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8:595-608.
5. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014;76:27-50.
6. Hampel H, Carrillo M. Alzheimer's Disease — Modernizing concept, biological diagnosis and therapy. *Advances in Biological Psychiatry*. Basel: Karger, 2012.
7. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557-64.
8. Vale FAC, Corrêa Neto Y, Bertolucci PHF, et al. Tratamento da doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(suppl 1):34-48.
9. Atri A, Hendrix SB, Pejović V, et al. Cumulative, additive benefits of memantine-donepezil combination over component monotherapies in moderate to severe Alzheimer's dementia: a pooled area under the curve analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:28.
10. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;1-11.
11. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2015;36:1633-41.
12. Cummings J, Froelich L, Black SE, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmina patch (15 vs 10 cm) in Alzheimer's Disease. *Dem Geriatr Cogn Dis*. 2012;33:341-53.
13. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantina (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's Disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013;27:469-78.
14. Rafii MS. Update on Alzheimer's disease Therapeutics. *Rev Recent Clin Trials*. 2013;8:110-8.

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR
GILBERTO SOUSA ALVES
MARIANA TEÓFILO LEITÃO
JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA-NETO

COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

INTRODUÇÃO

A prevalência de distúrbios cognitivos em pacientes que sobrevivem a um insulto vascular agudo é bastante elevada, podendo oscilar de 10% a 30% depois de três meses. O certo é que boa parte dos sobreviventes evolui com comprometimento cognitivo, podendo chegar à demência em um grande número de casos, entre 30% e 48%¹. A doença cerebrovascular também pode provocar demência insidiosa, sem o característico início agudo da demência pós-acidente vascular cerebral (pós-AVC), com curso clínico descrito classicamente como em “degraus”. A demência multi-infarto era sinônimo de demência vascular (DV) até bem pouco tempo. O subtipo de comprometimento cognitivo vascular (CCV), mais prevalente, parece estar relacionado com envolvimento subcortical difuso, provocado por lesões como os infartos lacunares, e comprometimento extenso de substância branca. O CCV subcortical é uma autêntica epidemia silente, manifestando-se como uma síndrome de múltiplos déficits de funções superiores, sem danos neurológicos focais, assinalando aqui os distúrbios de marcha, depressão, incontinência urinária e bradicinesia.

A DV isolada ou mista (associada a outra demência) representa a segunda causa de demência entre os pacientes idosos (com 65 anos de idade ou mais), perdendo apenas para a demência de Alzheimer (DA). A real prevalência do CCV provavelmente seja subestimada por vários motivos, entre os quais se destacam a subnotificação e a não aplicação em larga escala de instrumentos de

rastreio capazes de verificar fases iniciais desse declínio vascular. Quadros de depressão e ansiedade generalizada podem dificultar também a acurácia diagnóstica, sendo imprescindível a aplicação de escalas de rastreio para depressão em idosos², sendo a escala de depressão geriátrica (EDG-15) já validada largamente em nosso meio. A coexistência de demência e depressão, depressão como manifestação inicial de comprometimento cognitivo leve (CCL) e cortejo sintomatológico comuns nas duas situações ainda hoje representam um grande desafio da prática clínica cotidiana.

Em linhas gerais, os critérios de diagnóstico de CCV são atrelados aos critérios de CCL no que se refere a não haver prejuízo funcional, mas as esferas cognitivas afetadas na testagem neuropsicológica são de outro tipo, principalmente disfunção executiva³. Os critérios de diagnóstico para o CCL amnésico são: comprometimento subjetivo da memória, confirmado preferencialmente por algum informante; comprometimento objetivo da memória comparado com grupo pareado por idade e escolaridade — recomendando-se desempenho inferior a 1,5 de desvio-padrão; funcionamento cognitivo global normal; independência quanto às atividades de vida diária; ausência de demência⁴. Importante assinalar que as demais funções cognitivas não estão necessariamente intactas, contudo o grau de déficit não pode ser suficiente para determinar prejuízo funcional.

Os objetivos do presente capítulo são: revisar a fisiopatologia do CCV como um contínuo que pode levar à DV, com mecanismos que se sobrepõem; possíveis desdobramentos dos critérios estabelecidos na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) em comparação com os critérios usados classicamente; novos métodos de diagnóstico por imagem em contraponto aos métodos utilizados classicamente; abordagem neuropsicológica atual.

FISIOPATOLOGIA E SUBTIPOS DE DEMÊNCIA VASCULAR

Considerando o CCV uma situação clínica em que uma cascata de eventos produzirá DV, podemos dividir as DVs em formas puras ou “isoladas”, que são classicamente divididas em cinco subtipos com base nos mecanismos fisiopatológicos: (1) por infarto único estratégico ou AVC único extenso (hemorrágico ou isquêmico); (2) por múltiplos infartos; (3) por lesão subcortical de substância branca moderada ou grave ou infartos lacunares múltiplos; (4) demên-

cia por hipoperfusão associada a lesões em zonas limítrofes da irrigação cerebral (parada cardíaca, hipoglicemia grave, choque, sepse); (5) demência mista (Alzheimer e vascular)⁴. Em poucas situações, serão encontrados mecanismos isolados, demonstrados na Tabela 1.

Os quadros clínicos também são muito heterogêneos: demência por múltiplos infartos⁴ seria causada por lesões em territórios de grandes artérias cerebrais (aterotrombose proximal ou embolia arterioarterial distal ou cardioembolia). O início é abrupto, progressão em degraus, afasia, acalculia, déficits visuoespaciais e sensitivo-motores. A demência por infarto estratégico, geralmente único, tem sede no tálamo, ou no hipocampo, ou no giro angular e, exceto por seu início abrupto, pode simular a DA em seus estágios iniciais, particularmente nas lesões do giro angular esquerdo, com amnésia verbal, afasia semântica ou transcortical sensorial, alexia, déficits visuoespaciais, apraxia e acalculia. A demência por lesões de pequenos vasos é associada a hipertensão arterial e diabetes, com hialinização e estenose das arteríolas subcorticais, que resultam em infartos lacunares de gânglios basais, tálamos, cápsula interna e em lesão desmielinizante difusa da substância branca profunda. Essas alterações provocam síndrome de desconexão frontal-subcortical, que se traduz por disfunção

Tabela 1. Mecanismos fisiopatológicos.

	Demência cortical	Infarto estratégico	Demência subcortical
Mecanismos vasculares			
► Lesão de grandes vasos	✓✓✓	✓✓✓	X
► Cardioembolismo	✓✓✓	✓✓✓	X
► Hipoperfusão	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
► Pequenos vasos	X	✓✓✓	✓✓✓
Alterações cerebrais			
► Infarto de território arterial	✓✓✓	✓✓✓	X
► Infarto <i>watershed</i>	✓✓✓	✓✓✓	X
► Infarto lacunar	X	✓✓✓	✓✓✓
► Lesões de substância branca	X	✓✓✓	✓✓✓
► Heterogeneidade	++	+++	+

executiva, lentidão psicomotora, apatia, labilidade emocional e depressão. Pode produzir ainda sinais piramidais e parkinsonianos, alterações da marcha, hipomímia e incontinência urinária. A demência por hipoperfusão é provocada por lesões em zonas limítrofes entre os territórios das artérias cerebrais maiores e por dano em estruturas vulneráveis (setor CA1 do hipocampo, camadas III e V do neocórtex). Os transtornos mais comuns são amnésia, afasia transcortical mista, acalculia, apraxia e transtornos visuoespaciais.

O risco de desenvolver DV¹ aumenta quanto maior for o número e o tamanho dos infartos, principalmente se forem bilaterais ou unilaterais no hemisfério dominante para linguagem, ou localizados em zonas de convergência, ou ainda distribuídos extensamente na substância branca subcortical, de tal modo que possam produzir desconexão das áreas corticais. O risco é também maior quanto mais grave forem as lesões adicionais prévias, com placas senis e emaranhados neurofibrilares da DA. Em resumo, na apresentação clínica, o CCV é mais fácil de ser compreendido através do conceito de redes cognitivas, onde as funções mentais superiores são sistemas funcionais complexos, ou modelos de esboços múltiplos.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

Os critérios diagnósticos clássicos mais usados no diagnóstico de CCV são na verdade critérios para o diagnóstico de DV e não incorporam os conceitos atuais de demência como um processo evolutivo de CCL vascular que é incorporado na escala DSM-5, que comentaremos a seguir. Os principais conjuntos de critérios são: o *Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)⁵ e o *State of California Alzheimer's Disease and Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC)⁶. Essas classificações levam em consideração aspectos clínicos e de neuroimagem. Os critérios NINDS-AIREN são os mais utilizados em ensaios clínicos, têm boa especificidade, porém baixa sensibilidade (Tabela 2).

Gold et al.⁷ compararam a acurácia diagnóstica de quatro critérios clínicos (quarta edição do DSM [DSM-IV], décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde [CID-10], ADDTC e NINDS-AIREN). Destes, o ADDTC para DV possível foi o mais sensível para

detecção de casos com DV⁵. Os autores concluíram que não existe um melhor conjunto de critérios a ser empregado, tendo cada um deles fatores positivos e negativos. Essa conclusão reforça a grande necessidade de se continuar estudando esse assunto, buscando um sistema o mais objetivo possível que garanta a homogeneidade dos grupos fisiopatológicos, mas, ao mesmo tempo, que possa ser de fácil aplicação. No que se refere às escalas, o *Hachinski ischaemic score* (HIS)⁸ é o mais utilizado para “screening” de DV, sendo sensível e de fácil aplicação, mas tende a superestimar o número de casos de DV do tipo demência multi-ífarto, deixando de pontuar dados clínicos importantes observados nas demências subcorticais, podendo gerar falsos-negativos nessas situações.

Tabela 2. Critérios NINDS-AIREN para o diagnóstico de demência vascular⁵.

DV provável
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demência com comprometimento de pelo menos duas outras funções cognitivas além da memória. ▶ Critérios de exclusão: (a) casos com distúrbio da consciência, delírium, psicose, afasia grave ou comprometimento sensorio-motor que impeçam o exame neuropsicológico; (b) ocorrência de transtorno sistêmico ou neurológico (incluindo DA) que possa por si só ser o responsável pelas perdas cognitivas. ▶ Doença vascular cerebral (DVC), definida clinicamente por sintomas neurológicos e evidências nos exames de imagem (tomografia computadorizada [TC] de crânio ou ressonância magnética [RM] de encéfalo). ▶ Relação entre a síndrome demencial e a DVC, inferida de (a) início da demência dentro de três meses após o AVC ou (b) deterioração abrupta das funções cognitivas ou progressão flutuante, em degraus, das perdas cognitivas.
DV possível
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Presença de demência com sinais neurológicos focais em paciente sem exame de imagem para confirmar a DVC, ou ▶ Na ausência de uma relação temporal clara entre a demência e o AVC, ou ▶ Em pacientes com início sutil e curso estável ou com melhora do distúrbio cognitivo, e evidência de DVC relevante.
DV definida
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Critérios clínicos para DV provável,. ▶ Evidência histopatológica de DVC na biópsia ou necropsia. ▶ Ausência de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas excedendo o esperado para a idade. ▶ Ausência de outros transtornos clínicos ou patológicos capazes de produzir demência.

A recente publicação do DSM-5⁹ incorpora de forma mais robusta os achados de imagem aos critérios clínicos de diagnósticos (Tabela 3) e veio preencher uma lacuna, a qual foi comentada anteriormente, que é objetivar a DV como um “continuum” de alterações provenientes do CCV. Procura-se, com a aplicação mais disseminada do DSM-5, nos futuros trabalhos, que esse conjunto de critérios possa aumentar a sensibilidade diagnóstica, sem prejuízo da especificidade. A demonstração de anormalidades à neuroimagem assume importância etiológica. A evidência de doença cerebrovascular à neuroimagem (RM ou TC) compreende um ou mais dos seguintes: infartos de grandes artérias ou hemorragias; infarto ou hemorragia estratégica (por exemplo, em giro angular, tálamo ou prosencéfalo basal); dois ou mais infartos lacunares fora do tronco cerebral ou doença de substância branca confluyente e extensa.

Tabela 3. Critérios diagnósticos – DSM-5⁹.

Critérios diagnósticos de CCV maior ou menor
A. Os critérios preenchem um comprometimento cognitivo maior ou menor.
B. As características clínicas são consistentes com uma etiologia vascular, como sugerido por algum dos seguintes:
1. O início de déficit cognitivo é temporalmente relacionado a um ou mais eventos cerebrovasculares.
2. A evidência para o declínio é proeminente para atenção complexa (incluindo velocidade de processamento) e para função executiva.
C. Há evidência da presença de doença cerebrovascular por história, exame físico ou neuroimagem considerada suficiente para explicar os déficits neurocognitivos.
D. Os sintomas não são mais bem explicados por outra doença neurológica ou sistêmica.
CCV provável é diagnosticado se um dos seguintes estiver presente; caso contrário, CCV possível deve ser diagnosticado:
1. Critérios clínicos são suportados por evidência à neuroimagem de lesão parenquimatosa significante atribuída a uma doença cerebrovascular (suportado pela neuroimagem).
2. A síndrome neurocognitiva é temporalmente relacionada a um ou mais eventos cerebrovasculares.
3. Há evidências da presença clínica e genética de doença cerebrovascular (por exemplo, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia — CADASIL).
CCV possível é diagnosticado se os critérios clínicos forem preenchidos, mas a neuroimagem não está disponível e a relação temporal com um ou mais eventos cerebrovasculares não está estabelecida.

DIAGNÓSTICO COM NEUROIMAGEM NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

O rápido desenvolvimento das técnicas de neuroimagem tem possibilitado a investigação in vivo e não invasiva da estrutura e do funcionamento cerebrais e pode contribuir para o diagnóstico mais específico dos quadros de CCV. As principais técnicas estruturais serão comentadas nos tópicos a seguir.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Em geral, a TC é suficiente para descartar outras causas de declínio cognitivo além do CCV, tais como processos tumorais, hematoma subdural ou hidrocefalia. Infartos lacunares e, em menor extensão, lesões subcorticais podem ser vistos na TC.

A detecção de doença cerebrovascular pela RM é feita através do uso de imagens ponderadas em T2 e FLAIR, sendo esta última a sequência preferencial para identificação das hiperintensidades subcorticais. No caso de infartos estratégicos talâmicos, a sequência em T2 pode contribuir para sua localização mais precisa. Microssangramentos e calcificações podem ser mais bem detectados com o uso de imagens ponderadas em T2. Os infartos em zonas limítrofes de vascularização (*watershed infarcts*) entre a artéria cerebral anterior e média costumam ser vistos no hemisfério dominante ou, no caso dos territórios de fluxo da artéria cerebral anterior, bilateralmente, preferencialmente por imagens em FLAIR.

A presença de lesões sugestivas de isquemia ou infarto lacunar à RM ou à TC deve ser sempre correlacionada aos achados do exame clínico e do exame neuropsicológico. Por outro lado, a inexistência de lesões vasculares na TC ou na RM é um forte indicativo da baixa probabilidade de uma etiologia vascular da demência. As diretrizes operacionais NINDS-AIREN são utilizadas na compreensão dos aspectos radiológicos do CCV, sendo fundamentais para o diagnóstico da DV provável¹⁰. A doença de Binswanger é caracterizada como uma lesão acima de 25% da região subcortical¹¹ e se caracteriza do ponto de vista patológico pelo espessamento das paredes das pequenas artérias com necrose fribrinoide dos vasos de maior calibre do cérebro¹².

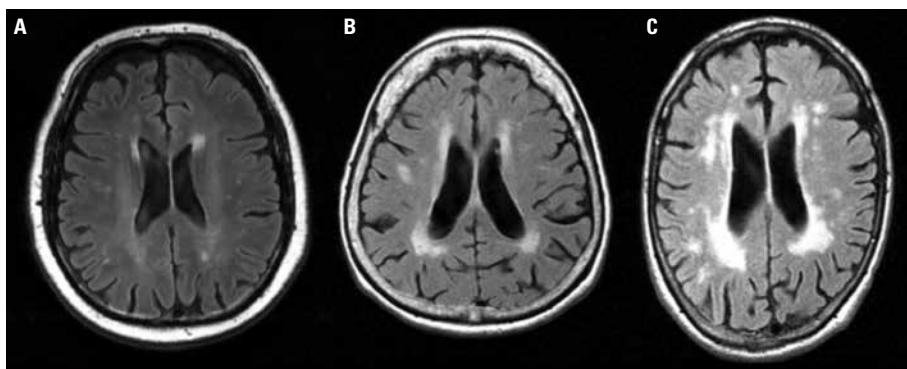


Figura 1. Proporção de hiperintensidades de substância branca à ressonância magnética com sequência em FLAIR. A pontuação na escala visual de Fazekas para nível leve (A), moderado (B) e avançado (C), correspondendo ao escore de 1, 2 e 3, respectivamente.

NEUROIMAGEM NAS LESÕES SUBCORTICAIS

As lesões vasculares subcorticais decorrem da doença de pequenos vasos e podem ser identificadas à RM como áreas puntiformes, difusas ou localizadas, hiperintensas nas sequências FLAIR e ponderadas em T2. Alguns autores distinguem sua localização em periventricular e subcortical. Diversos estudos em neuroimagem têm adotado técnicas volumétricas para a aferição do volume da neuroimagem. Contudo, os métodos visuais continuam tendo largo uso em nosso meio, tendo como vantagem sua interpretação simples e direta. Um deles é o uso da escala de Fazekas (Figura 1), que varia de 0 a 3.

USO DE NOVOS MÉTODOS

A utilidade dos métodos convencionais como a RM e a TC vem sendo debatida nos últimos anos. Por um lado, as lesões hiperintensas, facilmente perceptíveis nas sequências em FLAIR, têm provável etiopatologia heterogênea (Figura 2). Por outro lado, áreas consideradas normais à avaliação visual podem sofrer patologia subjacente. Por isso, métodos estruturais mais recentes, como o tensor de difusão, baseado no deslocamento da molécula de água ao longo das fibras axonais, têm auxiliado na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados à interrupção de circuitos cerebrais (Tabela 4).

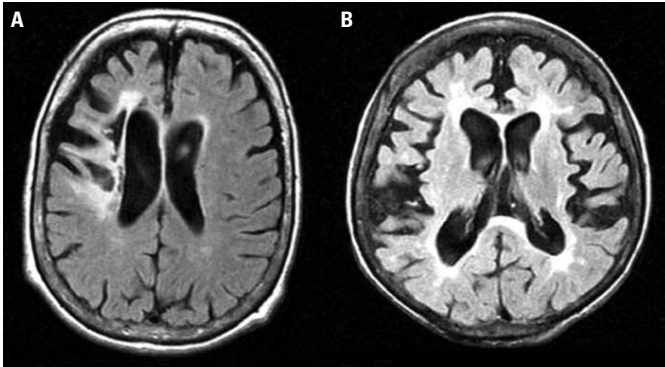


Figura 2. Imagem em FLAIR (A) mostrando infarto corticossubcortical à direita, correspondendo ao território da artéria cerebral anterior com lesão do núcleo caudado. Em alguns indivíduos, a existência de lesão extensa da substância branca se correlaciona à maior atrofia cortical global e ao risco aumento para demência.

Tabela 4. Características clínicas e radiológicas da demência vascular.

	Fatores de risco e etiológicos	Neuroimagem	Características clínicas
Multi-infarto	Hipertensão, cardiopatias, diabetes, infarto agudo do miocárdio (IAM)	Lesões corticais ou substância branca e gânglios da base; comprometimento da artéria cerebral anterior (ACA), artéria cerebral média (ACM) ou artéria cerebral posterior (ACP)	Disfunção executiva, apatia, prejuízo na atenção, depressão, lentificação psicomotora
Infartos lacunares	Arritmias cardíacas (fibrilação atrial), cardiopatias, hipertensão	Lesões em áreas adjacentes aos ventrículos laterais, gânglios da base, tálamo, cápsula interna, ponte e cerebelo	“Infartos silenciosos”; presença de fatores de risco, clínica variada e relacionada à topografia das lesões
Binswanger	Idade, hipertensão arterial, diabetes	Lesões extensas e difusas em região subcortical	Progressão insidiosa, alterações do humor, apatia, lentificação psicomotora, alterações motoras
CADASIL	Mutação do gene NOTCH 3	Hiperintensidades nas regiões subcortical e temporal	Migrânea, disfunção executiva, histórico familiar

NEUROIMAGEM VASCULAR

A avaliação neurovascular engloba diversos exames complementares, como a ultrassonografia de carótidas e vertebrais cervicais e angiografia por TC ou RM das carótidas e vertebrais. Esses exames investigam patologia vascular, tais como placas ateromatosas e alterações do fluxo sanguíneo cerebral. Nos casos em que a visualização detalhada da árvore arterial cervical e intracraniana é necessária, como na suspeita de aneurisma, a angio-RM e a angio-TC podem ser utilizadas.

A RM com espectroscopia baseia-se na análise dos metabólitos N-acetilaspártato (Naa), creatina (Cr), colina e mio-inositol (mI). Estudos com DV são escassos e incluem uma redução leve da proporção Naa/Cr, porém inespecífica em relação à região cerebral. Evidências mostram um padrão distinto quanto ao perfil metabólico dos grupos DA e DV, sendo frequente no primeiro a diminuição de Naa/Cr e elevação de mI/Cr, podendo esta ser a maior utilidade atual do uso da espectroscopia¹⁰. O uso da *single-photon emission computerized tomography* (SPECT) parece útil no diagnóstico diferencial com a DV, sendo na DV do tipo Binswanger típico o achado de hipoperfusão difusa. Com relação à *positron emission tomography* (PET), diferentes padrões de redução do metabolismo costumam estar associados na DV; estes incluem hipometabolismo difuso na doença isquêmica vascular subcortical, frontal ou multifocal, como no caso dos infartos lacunares ou múltiplos. O uso de PET ou SPECT está recomendado na investigação de casos atípicos, nos quais há dúvida diagnóstica depois de exame clínico e neuroimagem estrutural.

TENSOR DE DIFUSÃO

O tensor de difusão, ou *diffusion tensor imaging* (DTI), é uma técnica de ressonância estrutural que se baseia no deslocamento das moléculas de água ao longo das fibras axonais. O DTI pode ser bastante útil como marcador biológico da perda de integridade axonal e mostra-se uma técnica promissora no diagnóstico precoce das desconexões neuronais em diversas condições neuropsiquiátricas. Estudos com DTI na DV têm mostrado a importância da avaliação de regiões específicas cerebrais, como fórnix, cíngulo e hipocampo; outro foco de interesse clínico do DTI vem sendo a investigação entre fatores vasculares e degenerativos na demência, principalmente o papel das lesões vasculares isquêmicas na conversão para a DA¹³. Além disso, evidências têm mostrado que lesões axonais

podem se associar ao aumento da pressão arterial, mesmo na ausência de diagnóstico de hipertensão¹⁴.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

A avaliação neuropsicológica é um procedimento de investigação das relações entre cérebro e comportamento, especialmente das disfunções cognitivas associadas aos distúrbios do sistema nervoso central¹⁵. Na avaliação, é realizada a investigação das funções cognitivas, tais como: memória, atenção, linguagem, funções executivas, raciocínio, nível intelectual, praxias e gnosias.

O neuropsicólogo utiliza testes psicométricos e neuropsicológicos organizados em baterias fixas ou flexíveis. As baterias fixas são aplicáveis em pesquisas, em protocolos específicos para investigação de uma população particular. As baterias flexíveis são mais apropriadas para a investigação clínica, pois estão mais voltadas para as dificuldades específicas do paciente. Os testes neuropsicológicos baseiam-se na quantificação da alteração das funções cognitivas, mediante situações experimentais padronizadas, cujos comportamentos são avaliados por comparação estatística com outros sujeitos colocados em situação semelhante, permitindo, dessa maneira, classificar os sujeitos tanto quantitativamente quanto qualitativamente. Petersen et al.³ recomendam a utilização tanto de instrumentos de rastreio quanto de baterias flexíveis para a identificação e o monitoramento de pessoas com algum tipo de comprometimento cognitivo. Para tanto, a adaptação de instrumentos psicométricos a determinado contexto se faz necessária, principalmente em razão da heterogeneidade cultural e educacional. No entanto muitos testes utilizados em avaliações psicológicas ou neuropsicológicas são antigos, importados ou não validados para a população brasileira¹⁶. Especificamente, a testagem em idosos apresenta um aspecto complicador. Dentre os testes que apresentam validade no Brasil, a maioria não está normatizada para o grupo etário acima de 60 anos de idade ou, quando está, os escores de corte são baixos.

INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

O miniexame do estado mental (MEEM) é o teste de rastreio e triagem mais utilizado no mundo, pois é simples, de aplicação rápida e autoexplicativa. O

MEEM é composto por sete categorias, cada uma delas com o objetivo de avaliar componentes cognitivos, como orientação temporoespacial (5 pontos cada), retenção ou registro de dados (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de 30 pontos. O teste pode ser administrado em cinco a dez minutos, com pontuação de corte de 24 pontos, na qual escores abaixo desse valor são indicadores do diagnóstico de demência¹⁷.

O *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) é uma bateria neuropsicológica utilizada para avaliação da doença de Alzheimer¹⁸. Inclui o MEEM e testes que avaliam a memória (fixação, evocação e reconhecimento), a linguagem (nomeação e fluência verbal), a praxia (cópia de desenhos) e a função executiva (teste de trilhas).

Os testes mais utilizados nos protocolos de avaliação neuropsicológica são:

- Testes de memória: *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Rey Visual Learning Test*, *Revised Benton Visual Retention Test*, *Rey Complex Figure Test* (ou a forma de Taylor), *Boston naming test* e a *Wechsler memory scale revised*.
- Testes de flexibilidade mental: *Wisconsin cards sorting test* (WCST), *Weigl Color Form Sorting Test*, *Stroop Test*, *Trail Making A e B* (TMT-A e TMT-B), dígitos.
- Testes de organização visuoespacial: *Rey Complex Figure* (cópia).
- Testes de linguagem: fluência verbal (FAS), *Boston Naming Test* e *Token Test*.

Um instrumento flexível bastante utilizado é a *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)¹⁹. A escala WAIS-III permite a avaliação de componentes cognitivos específicos, como funções executivas, linguagem, atenção, memória e velocidade de processamento. Além disso, é particularmente importante o fato de essa escala ter sido normatizada para o contexto brasileiro²⁰. O uso de ferramentas que avaliam com precisão a função executiva (TMT-B, Stroop e WCST) e a velocidade de processamento (Wais III e FAS) aumenta a sensibilidade em diagnosticar CCV²¹.

Além das funções cognitivas, outros domínios também são considerados para uma avaliação neuropsicológica adequada. Investiga-se o desempenho do paciente em suas atividades de vida diária e a presença de sintomas depressivos, uma vez que tais alterações são comuns em pacientes com CCV ou podem causar confusão no diagnóstico. Como instrumentos, utilizam-se escalas de avaliação funcional e cognitiva aplicadas a informantes, como o questionário de

Pfeffer, a *Bayer Activities of Daily Living scale* (B-ADL) ou o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE). A *Geriatric Depression Scale* (GDS) é um dos instrumentos mais utilizados para a detecção de depressão no idoso, com medidas válidas e confiáveis. Atualmente, versões reduzidas da GDS com 4, 10 e 15 questões (em contraste com as 30 questões da versão original) vêm sendo utilizadas de forma cada vez mais frequente e mostram-se bons instrumentos de rastreio para depressão².

Em resumo, os testes neuropsicológicos permitem a identificação precoce dos distúrbios cognitivos, sua quantificação e o seguimento da evolução natural da doença ou sua resposta às medidas terapêuticas. Os resultados devem ser analisados considerando-se o grau de escolaridade do paciente, estados pré-mórbidos, o uso de medicações ou outras substâncias que atuam no sistema nervoso central. Assim como todos os outros métodos de diagnóstico, sua interpretação deve sempre se somar aos dados obtidos por anamnese, exames neurológico e de neuroimagem. A avaliação neuropsicológica no CCV tem demonstrado ser um método importante para o diagnóstico diferencial e de medida basal do status cognitivo e frequentemente identifica prejuízos específicos e precoces como em funcionamento executivo, velocidade de processamento e atividades da vida diária²¹, diferentemente do padrão observado no CCL amnésico, ou em outros tipos de CCL de outras doenças neurodegenerativas, como da demência associada à doença de Parkinson.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A prevalência do CCV em nosso país é globalmente subestimada por motivos muito diversos.
- A fisiopatologia do CCV é complexa e não decorre exclusivamente de mecanismos vasculares, mas também degenerativos, e aponta para uma maior incidência de demência mista.
- Os critérios diagnósticos de maior utilização têm, em sua maioria, mais de duas décadas. A publicação em 2013 de novos critérios no DSM-5 trouxe uma possibilidade mais consistente de se estabelecerem grupos de pacientes mais homogêneos sem perder o diagnóstico de casos de CCV subcortical e, a partir daí, se mensurar melhor os efeitos dos fármacos, em estudos clínicos, com base em situações com menor grau de subjetividade e, portanto, com menor imprecisão nos resultados.

- A neuroimagem é imprescindível no diagnóstico e como orientação no tratamento do CCV e o avanço das pesquisas nesse campo do conhecimento, particularmente as novas técnicas de RM e de PET são fundamentais para validar e conferir uma maior robustez dos resultados de ensaios clínicos.
- As avaliações neurocognitivas são fundamentais na prática clínica diária, seja do ponto de vista diagnóstico, seja no acompanhamento das intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurology*. 2005;4:752-9.
2. Castelo MS, Coelho-Filho JM, Carvalho AF, et al. Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. *International Psychogeriatrics*. 2010;22:109-13.
3. Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention. *Med Clin North Am*. 2002;86:477-99.
4. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter. Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56:1133-42.
5. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
6. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992;42:473-80.
7. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:82-7.
8. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32:632-7.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
10. Garcia JH, Brown GG. Vascular dementia: neuropathologic alterations and metabolic brain changes. *J Neurol Sci*. 1992;109:121-31.
11. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Demência vascular: Critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):49-77.
12. Rockwood K, Macknight C, Wentzel C, et al. The Diagnosis of "Mixed" Dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition CIVIC. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:522-8.
13. Alves GS, Sudo FK, Alves CEO, et al. Diffusion tensor imaging studies in vascular disease. A review of the literature. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:158-63.
14. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:179-84.

15. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press, 1998.
16. Alchieri JC. "Aspectos instrumentais e metodológicos da avaliação psicológica". In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA. Neuropsicologia hoje. Porto Alegre: Artes Médicas, 2004.
17. Almeida OP. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia: instrumentos para avaliação de pacientes com demência. São Paulo: Lemos, 2000.
18. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:641-52.
19. WAIS, Wechsler. Adult Intelligence Scale III: technical manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997.
20. Nascimento E. Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro (Tese de Doutorado). Brasília: Universidade de Brasília, 2000.
21. Andrade SPC, Brucki SMD, Bueno OFA, Siqueira-Neto JI. Neuropsychological performance in patients with subcortical stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:341-7.

LITERATURA RECOMENDADA

- Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59:532-6.
- Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. Miniexame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52:1-7.
- Burgmans S, van Boxtel MP, Gronenschild EH, et al. Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension. *Neuroimage.* 2010;49:2083-93.
- Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991;4:173-8.

ELIASZ ENGELHARDT, FELIPE KENJI SUDO, GILBERTO SOUSA ALVES,
JÚLIO CÉSAR VASCONCELOS DA SILVA, JERSON LAKS

COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR COMO PREVENIR E TRATAR

INTRODUÇÃO

O comprometimento cognitivo vascular (CCV) é uma condição decorrente de doença cerebrovascular (DCV), conceito proposto para reformular e substituir o de demência vascular (DV), diagnóstico de categoria então em vigor, com o objetivo de torná-lo mais abrangente e de apontar de modo precoce casos acometidos¹. O CCV representa um conceito dimensional que passou a identificar e englobar todas as formas e os níveis de gravidade de comprometimento cognitivo causados por variadas causas de DCV, constituindo um espectro de apresentações. Esse espectro compreende [1] uma fase pré-clínica denominada cérebro-em-risco, situação de portadores suscetíveis de fatores de risco para doença vascular, porém assintomáticos, [2] um estado de CCV não demência, que abrange um conjunto de manifestações clínicas que não chega ao nível de demência e [3] um quadro de DV plenamente expresso, apresentação mais grave do espectro do CCV. Essa sequência de manifestações de gravidade crescente, não necessariamente progressiva, forma uma história natural em potencial dessa condição (Figura 1)¹⁻⁴.

O comprometimento cognitivo leve vascular (CCLV) encontra-se compreendido nos limites do CCV não demência, de acordo com os parâmetros vigentes^{5,6}.

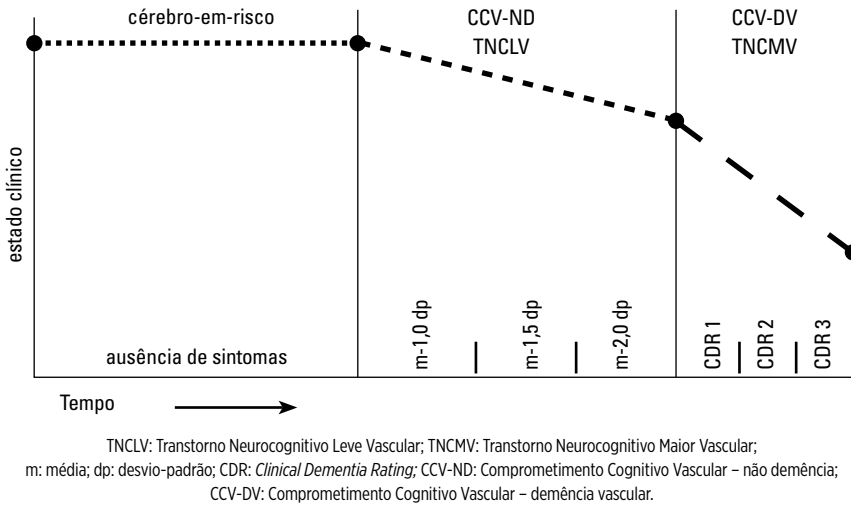


Figura 1. Espectro do CCV “puro”. Esquema com os segmentos constituintes, mostrando a potencial história natural da condição. Formas mistas, doença de Alzheimer + doença cerebrovascular, não consideradas na figura, também podem fazer parte do espectro.

O CCV pode ser “puro” ou associado à doença de Alzheimer (DA), constituindo formas de sobreposição (DA + DCV ou DA + CCV) ou Demência Mista (DM)^{3,6}.

Conceito alternativo semelhante foi proposto como diagnóstico de categoria, o Transtorno Cognitivo Vascular⁷.

Considerando a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a forma não demência corresponde ao Transtorno Neurocognitivo Leve Vascular e a forma com demência ao Transtorno Neurocognitivo Maior Vascular⁸.

A DV, estágio mais avançado do CCV, é a forma mais prevalente entre as demências secundárias, podendo ser considerada a segunda causa entre as doenças demenciante, principalmente na faixa senil, apenas superada pela demência da DA⁹. A estimativa global é de 15% a 20% do total dos casos, seu número aumentando entre os 65 e 95 anos de idade, de modo progressivo¹⁰. A variação é ampla de acordo com as populações estudadas, com 11,1% a 53,1% na União Europeia, 9,0% a 45,9% nos Estados Unidos, 36,4% a 59,9% na Ásia, 9,3% a 24,9% no Brasil do total das demências, que pode ser atribuída às características das populações e das amostras estudadas, aos critérios utilizados e às dificulda-

des para definir a condição^{2,11}. Já em relação ao segmento não demência, parece que sua prevalência pode ser maior que a da DV, considerando a definição, embora sem se dispor, ainda, de estudos adequados para sua avaliação. Entretanto, pode-se dizer que até 64% de indivíduos que sofreram um ataque cerebrovascular apresentem algum grau de comprometimento cognitivo e até um terço destes desenvolve quadro de demência, os outros, que alcançam taxa duas vezes maior, permanecem sem atingir esse nível mais grave^{2,3,12}.

A elevada prevalência da DV (e a do CCV não demência, como visto) aponta para a relevância do tema, sobretudo considerando as causas potencialmente passíveis de tratamento e de prevenção subjacentes a essa condição, principalmente da doença vascular, que representa um dos maiores fatores de risco identificáveis, alocando a DV a uma categoria de demência potencialmente prevenível, o que também pode ser afirmado em relação ao CCV como um todo¹³.

Desse modo, as estratégias terapêuticas dos diferentes segmentos do CCV são baseadas nessas causas, ou seja, no manejo dos aspectos fisiopatológicos relacionados com as possíveis lesões cerebrais.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

A fisiopatologia da doença vascular, e por extensão da DCV e do CCV, abrange variados aspectos, como os fatores de risco vascular, as condições da vascularização cerebral e as lesões teciduais decorrentes de desordens circulatórias. Os aspectos fisiopatológicos representam os mecanismos subjacentes à possível DCV e podem constituir um encadeamento de situações (Figura 2).

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco vascular são desordens associadas a um aumento da chance para desenvolver patologia dos vasos cerebrais e distúrbios circulatórios, com eventual lesão do tecido nervoso (DCV), podendo levar ao CCV. A associação entre os fatores de risco vascular e a DCV é quase sempre estatística e a presença de um ou mais fatores tende a aumentar a probabilidade para o aparecimento desta, assim como a eventual ocorrência de ataque cerebrovascular (ictus vascular), não significando, porém, que tal necessariamente venha a ocorrer. Por outro lado, a ausência de fatores de risco vascular conhecidos não assegura que a DCV (ou ictus) não venha a ocorrer¹⁴.

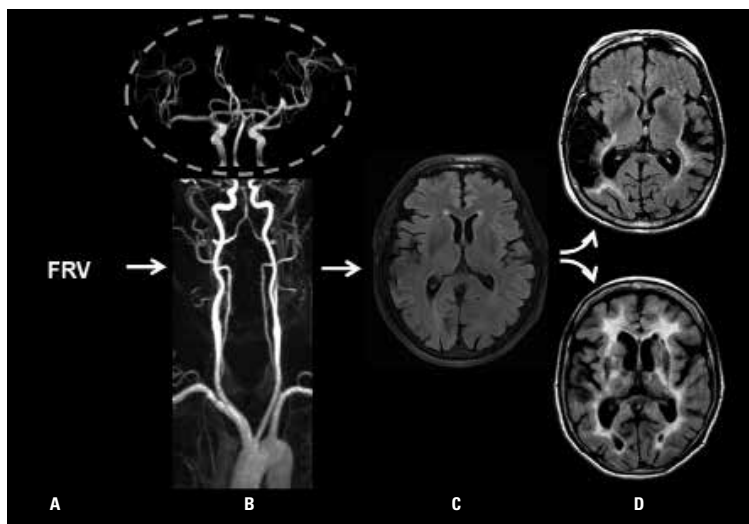


Figura 2. Aspectos fisiopatológicos do CCV “puro” — Encadeamento possível.

(A) FRV: fatores de risco vascular (B) Circulação arterial — A parte inferior mostra as artérias cervicocranianas, a parte superior mostra as artérias intracranianas. (C e D) Seções axiais de ressonância magnética em FLAIR, de cérebro, no nível dos gânglios da base. (C) Cérebro-em-risco. (D) Lesões cerebrais — Parte superior: infarto córtico-subcortical parietal à direita (doença de vasos grandes); parte inferior: áreas de desmielinização (leucoaraiose) (doença de vasos pequenos).

Os fatores de risco vascular são de causas variadas (genéticas, metabólicas, cardiovasculares, tóxicas, outras) subjacentes à patologia vascular e eventualmente do tecido nervoso que esses vasos suprem. Podem ser divididos em não modificáveis, atualmente sem tratamento eficaz ou prevenção (por exemplo, genéticos) e modificáveis, isto é, passíveis de tratamento e prevenção (por exemplo, metabólicos)¹⁴⁻¹⁶. Os fatores de risco vascular podem também ser classificados em demográficos, genéticos, ligados a estilo de vida, fisiológicos, associados à doença vascular sistêmica (Tabela 1)⁶.

Além disso, considerando fatores de risco especificamente para DV, devem ser observados também eventos correntes (ataque cerebrovascular, ataques isquêmicos transitórios, infartos silenciosos) e patologias preexistentes (infartos, lesões da substância branca, atrofia cerebral)¹⁷.

Os variados fatores de risco vascular, compreendendo os capazes de acarretar patologia vascular, os relacionados a acometimentos vasculares próprios, as condições que favorecem embolias, entre outros se constituem em causas indiretas ou diretas subjacentes a desordens do fluxo sanguíneo cerebral e da perfusão adequada de estruturas-alvos irrigadas.

Tabela 1. Fatores de risco para doença vascular (ataque cerebrovascular, ictus) e para estabelecimento/progressão do CCV^{6,11,14,15,18-22}

FATORES DE RISCO VASCULAR			
Não modificáveis	Modificáveis		
Genéticos	Metabólicos	Cardiovasculares	Tóxicos
APOE-ε4 (<i>APOE</i> -cr 19)	Obesidade	Hipertensão	Tabagismo
LRP (<i>LRP</i> -cr 12)	Colesterol elevado	Arteriosclerose	Alcoolismo
VLDL-R (<i>VLDLR</i> -cr 9)	Diabetes melito	Arritmias	Outros
ACE (<i>ACE</i> -cr 17)	Triglicerídeos elevados	Fibrilação atrial	
CAA (<i>APP</i> -cr 21)	Resistência à insulina	Coronariopatia	Diversos
	Síndrome metabólica	Estenose carotídea	Sedentarismo
CADASIL (<i>NOTCH3</i> -cr 19)	Homocisteína elevada	Infarto do miocárdio	Estresse psicológico
CARASIL (<i>HTRA1</i> -cr 10)	Hiperuricemia	Cardiopatia	Depressão
HERNS (<i>TREX1</i> -cr 3)	Dieta inadequada	Valvulopatia	Apneia do sono
FABRY (<i>GLA</i> -cr X)		Forame oval patente	Instrução baixa
PXE (<i>ABCC6</i> -cr 16)		Hemorreológicos	Inflamação sistêmica
DF (<i>HBB</i> -cr 11)		Hemodinâmicos	
		Coagulopatias	
		Vasculites	
Sexo		Cirurgia cardíaca	
Etnia			
Idade			

APOE-ε4: gene da apolipoproteína E-alelo ε4; LRP: proteína do receptor da lipoproteína de densidade baixa; VLDL-R: receptor da lipoproteína de densidade muito baixa; AAC: angiopatia amiloide cerebral; ACE/ECA: enzima conversora da angiotensina (sistema renina-angiotensina); PDE4D: fosfodiesterase E4D; CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CARASIL: *cerebral autosomal-recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, HERNS: *hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke*; PXE: *pseudoxanthoma elasticum*; DF, doença falciforme.

VASCULARIZAÇÃO CEREBRAL

A vascularização cerebral, no presente contexto, abrange aspectos anatômicos, o controle do fluxo sanguíneo e a patologia vascular arterial. O sistema venoso não será objeto de atenção no atual momento.

ARTÉRIAS CEREBRAIS

A circulação cerebral é provida pelo sistema carotídeo e o vertebrobasilar, extra- e intracranianos, a partir dos quais é constituído o polígono de Willis, de onde se originam as principais artérias cerebrais. Constitui-se assim a macro- e a microcirculação (vasos de calibre grande e de calibre pequeno), com territórios de irrigação corticais e subcorticais determinados. As regiões de encontro

de ramos superficiais e profundos das artérias cerebrais constituem territórios limítrofes corticais e subcorticais, especialmente vulneráveis à hipoperfusão. Variações anatômicas das artérias cerebrais podem ter importância em certas situações hemodinâmicas^{2,11,21}.

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

Os principais fatores de regulação do fluxo sanguíneo cerebral compreendem, principalmente, aspectos hemodinâmicos e hemorreológicos, controle do fluxo (autorregulação, quimiorregulação) e controle neural, exercidos sobre a macrocirculação e principalmente sobre a microcirculação, com a participação de diversos neurotransmissores. A regulação pelos variados mecanismos depende também da atividade neuronal e neuroglial, e o fluxo pode variar de acordo com a demanda da região em atividade (acoplamento neurovascular)^{11,21}.

PATOLOGIA DOS VASOS CEREBRAIS

Os vasos são alvo das diversas desordens que constituem os fatores de risco vascular, como visto, além de patologias próprias e outras associadas. A patologia dos vasos grandes, extra- e intracranianos, compreende principalmente aterosclerose, displasia fibromuscular, além de outras arteriopaties (por exemplo, vasculites imunomediadas). Já a dos vasos pequenos abrange a arteriosclerose-aterosclerose de pequenos vasos, a arteriolosclerose e a lipo-hialinose (necrose fibrinoide), além de patologias específicas (angiopatia amiloide cerebral, patologia vascular da CADASIL, entre outras)^{23,24}. Adicionalmente às doenças vasculares, secundárias ou próprias, causadoras de redução ou de interrupção do fluxo sanguíneo, devem ser considerados fatores associados (por exemplo, emboligênicos) que podem causar obstrução do fluxo com consequente lesão cerebral^{21,25}.

A anatomia e a patologia dos vasos cerebrais assim como alterações do fluxo sanguíneo e distúrbios da irrigação do tecido nervoso podem afetar a perfusão de estruturas de integração cognitivo-comportamental subjacentes a síndromes características do CCV.

LESÃO DO TECIDO NERVOSO

Os principais tipos de lesão e sua patogenia, as características funcionais das

estruturas lesadas, inclusive dos sistemas de neurotransmissores, serão vistos a seguir.

PRINCIPAIS TIPOS DE LESÃO

A disfunção e a falência do controle de fluxo-perfusão podem levar a diferentes tipos de lesão isquêmica, como infarto completo (interrupção focal do fluxo por oclusão de um vaso), infartos múltiplos (interrupção multifocal por oclusão de vários vasos), infartos em territórios limítrofes (hipoperfusão distal em zonas limítrofes), infarto incompleto (hipofluxo com níveis inferiores aos necessários)^{23,24}. Os principais tipos de lesão tecidual consequente compreendem os macroinfartos córtico-subcorticais, únicos ou múltiplos, causados por doença dos vasos grandes. A isquemia subcortical é causada por doença dos vasos pequenos, compreendendo infartos lacunares (gânglios da base, tálamo, substância branca) e áreas de desmielinização da substância branca (leucoaraiose), atingindo as diversas vias associativas, sendo o estado lacunar e a doença de Binswanger apresentações acentuadas desse grupo. Podem também ocorrer microinfartos corticais^{11,21,23,24}. A localização e a dimensão das lesões são parâmetros de relevância para determinar a expressão da sintomatologia¹¹. Devem também ser considerados, adicionalmente, parâmetros como a diátese, mecanismos de compensação e reserva cognitiva²⁶.

Além das lesões isquêmicas, podem ocorrer as hemorrágicas, a serem vistas em outra oportunidade.

ESTRUTURAS DE INTEGRAÇÃO COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

As lesões podem atingir áreas corticais e estruturas subcorticais relevantes para a integração de funções cognitivo-comportamentais, como as áreas límbico-paralímbicas e associativas heteromodais, além de estruturas subcorticais (amígdala, tálamo, gânglios da base, entre outras). A substância branca, que representa cerca da metade do volume cerebral, constituída pelas vias associativas que formam numerosas conexões entre áreas corticais (vias corticocorticais) e entre estas com estruturas subcorticais (vias córtico-subcorticais), subjacentes às numerosas redes neurais, merece destaque. A interrupção dessas vias associativas leva a síndromes por desconexão^{2,27}.

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSORES

As vias de neurotransmissores também podem ser atingidas por patologia vascular. Os sistemas glutamatérgico (excitador) e gabaérgico (inibidor), que constituem a maior parte da estrutura neuronal das regiões corticais e subcorticais, participam das redes neurais relacionadas com complexas funções integrativas. O que pode ocorrer em relação aos sistemas colinérgico, monoaminérgico e histaminérgico, que possuem função moduladora (neuromoduladores) dessas redes neurais, incluindo as relacionadas à integração cognitivo-comportamental. Além disso, vários desses sistemas (colinérgico, monoaminérgico, glutamatérgico, entre outros) participam do controle vasomotor, com papel no controle do fluxo sanguíneo cerebral e na perfusão^{28,29}.

As condições patológicas que afetam o sistema glutamatérgico podem levar à disfunção de atividades de integração, causar interferência nos processos de neuroplasticidade e produzir ação excessiva do glutamato nos receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (R-NMDA), levando à excitotoxicidade (neurotoxicidade) glutamatérgica. Já as condições patológicas que atingem vias de sistemas neuromoduladores, em qualquer ponto do trajeto, podem levar à desnervação (colinérgica, monoaminérgica, mista) de estruturas-alvos, causando dismodulação de estruturas de integração cognitivo-comportamental, com manifestações específicas a estas^{11,30}.

A lesão de estruturas de integração cognitivo-comportamental, a interrupção de suas interconexões e o comprometimento de sistemas de neurotransmissores podem produzir síndromes características do CCV.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do CCV, à semelhança do da DV, requer a presença dos seguintes itens³¹: [1] síndrome cognitiva (com comprometimento da memória e/ou da função executiva); [2] causa vascular (pós-ataque cerebrovascular [ictus] ou isquemia subcortical); [3] relação adequada entre ambas — temporal (imediate, subaguda, insidiosa) e funcional (lesão de estruturas relevantes para integração cognitivo-comportamental). Este pode ser estabelecido através de protocolos detalhados, que incluem parâmetros e critérios diagnósticos adequados (Tabela 2)^{6,12,31}.

O estadiamento do quadro clínico é item importante do diagnóstico, podendo ser útil no acompanhamento evolutivo e na avaliação de resultados

Tabela 2. Protocolo de diagnóstico do CCV^{1,31}.

▶ Anamnese (geral, cognitiva, psiquiátrica, neurológica).
▶ Escore isquêmico.
▶ Exames neurológico, psiquiátrico, clínico-cardiológico.
▶ Exames paraclínicos: laboratorial, neuroimagem, neurovascular, neurofisiológico, genético, patológico.
▶ Avaliação neuropsicológica (neurocognitiva).
▶ Avaliação funcional.
▶ Avaliação neuropsiquiátrica.
▶ Critérios diagnósticos.
▶ Estadiamento.

de estratégias terapêuticas. Assim, o CCV não demência pode ser dividido em três níveis de gravidade, conforme o desvio-padrão adotado na quantificação do comprometimento, em leve ($m-1,0$ dp), moderado ($m-1,5$ dp) e acentuado ($m-2$ dp)³². Já a DV é estadiada em três níveis de gravidade, de acordo com a CDR (CDR 1, CDR 2 e CDR 3)³³ (Figura 1). Deve ser ressaltado que o quadro de CCV não demência nem sempre progride para demência e dados de séries epidemiológicas e clínicas indicam que a melhora nesses casos não é infrequente^{3,4}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas são representadas por um conglomerado heterogêneo de quadros constituindo síndromes ou subtipos clínico-patológicos distintos. Apesar da denominação se referir ao comprometimento cognitivo, à semelhança do que ocorre na DV, outras áreas funcionais também se encontram atingidas, como considerado nas publicações disponíveis. Assim, as manifestações clínicas desses subtipos incluem comprometimento cognitivo, declínio funcional, manifestações neuropsiquiátricas, sintomas neurológicos e disfunção autônoma, em proporções e associações variadas, de acordo com o tipo, a localização, o número e a extensão da lesão cerebral, que determinam a posição no espectro do acometimento. Essas manifestações levam à incapacidade, de graus diversos, dos indivíduos atingidos (Tabela 3)^{2,30,34-39}.

As variadas manifestações clínicas representam também os objetivos para os diversos tipos de tratamento que serão analisados, assim como seus desfechos¹⁵.

Tabela 3. Manifestações clínicas do CCV.

Acometimentos	Manifestações
Cognitivos	<p>Quadros clínicos heterogêneos, de acordo com os tipos de lesão, com as seguintes características^{2,30,31,34,35,37,38,40}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Memória — Comprometimento pode não ser marcante (versus DA), reconhecimento melhor que evocação livre, predomínio frequente de outras disfunções cognitivas, como: ► Função executiva, atenção e velocidade de processamento de informação, frequentes, principalmente nas formas subcorticais. ► Nomeação e fluência (excluídos quadros de afasia marcante). ► Visuoespacial e praxia. ► Outras.
Funcionais (atividades de vida diária)	<p>Atividades instrumentais comprometidas antes das básicas; correlação com disfunção executiva; avaliação pode ser dificultada por manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas^{31,36,38,41}.</p>
Neuropsiquiátricos (sintomas de comportamento e psicológicos)	<p>Prevalência relevante; menos marcantes no CCV não demência em comparação à DV; compreendem transtornos de humor (ansiedade, irritabilidade, depressão), além de labilidade emocional (afeto pseudobulbar, riso-choro espasmódico), de comportamento (apatia, agitação, agressividade), psicóticos (delírios e alucinações), desordens do sono e do apetite, entre outros^{2,38,39,42,43}.</p>
Neurológicos	<p>Podem ser encontrados em fases relativamente precoces em proporção grande dos casos, compreendendo^{2,44,45}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ► Disfunção motora (paresias, distúrbios de marcha, disartria, disfagia, alterações oculomotoras, síndrome pseudobulbar), parkinsonismo. ► Sintomatologia sensitivo-sensorial (somestésico, visuais, auditivos, vestibulares).
Autônomos	<p>Relacionados com acometimento de estruturas próprias em diversos níveis encefálicos, sendo frequente a disfunção esfinteriana (bexiga neurogênica), além de outras formas de disautonomia².</p>

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Considerando a ausência de tratamento específico do CCV, as estratégias terapêuticas disponíveis compreendem, sobretudo, aspectos de prevenção^{14,15}. Assim, o binômio controle de fatores de risco/promoção de boa saúde se constitui no objetivo maior do ponto de vista individual, epidemiológico e de saúde pública. A prevenção bem-sucedida depende do controle ou da modificação de fatores de risco, assim como na efetivação de fatores de proteção, como estilo de vida adequado (incluindo alimentação, atividade física, entre outros)¹⁵.

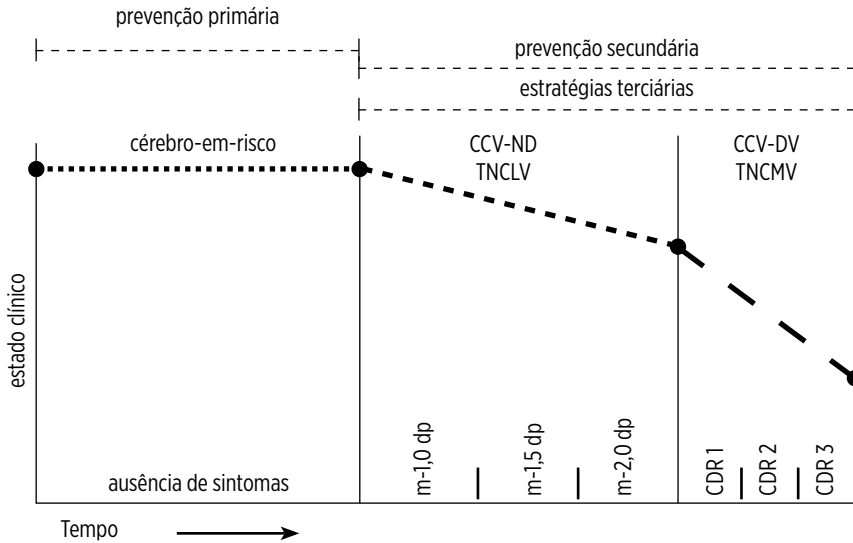
Uma vez determinados o diagnóstico e os variados aspectos anteriormente comentados, incluindo a situação no espectro do CCV, podem ser delineadas as estratégias terapêuticas. As alterações fisiopatológicas descritas constituem-se nos alvos, e as manifestações clínicas, nos desfechos do tratamento¹⁵. Pode ser considerado, de acordo com autores, que os fatores de risco vascular para o CCV deveriam ser os mesmos para a doença vascular (DCV, ataque cerebrovascular ou ictus vascular), conforme evidência^{6,14}. Desse modo, o manejo dos fatores de risco vascular, grande parte dos quais são passíveis de tratamento eficaz e classificados como potencialmente modificáveis, permite evitar ou atenuar a ocorrência de patologia vascular e de lesão cerebral ou reduzir a magnitude do acometimento e dos sintomas consequentes, ou seja, a incidência de comprometimento cognitivo e outras manifestações devido a causas vasculares (e portanto do CCV)^{13,14}.

A presente abordagem de tratamento visa às formas de CCV “puras” e causadas por lesões de natureza isquêmica.

O tratamento é possível através de dois enfoques, o preventivo da DCV e o de compensação do CCV, quando instalado, e a modalidade da intervenção depende da cronologia em relação à etapa da condição e dos sintomas clínicos. Assim, a abordagem de prevenção compreende a primária e a secundária – a primária visa reduzir a incidência da doença vascular (e suas consequências potenciais) pelo controle dos fatores de risco vascular, que uma vez identificados devem ser tratados com rigor, e a secundária tem como objetivo o manejo do ataque cerebrovascular (ictus) e a prevenção de recorrências, evitando, atenuando ou protelando a progressão da patologia subjacente, além de contemplar os sintomas clínicos manifestos. Já a estratégia terciária ou prevenção terciária visa interferir na progressão da doença, melhorar a sintomatologia e atenuar a incapacidade, além de reduzir a carga na família e na sociedade, e inclui práticas de compensação, algumas apenas no estágio mais grave da condição^{11,12,15,19}.

É preciso ressaltar que as medidas de prevenção primária devem ser mantidas desde o cérebro-em-risco até as várias apresentações do CCV, enquanto as estratégias de prevenção secundária e terciária são propostas para as apresentações sintomáticas (Figura 3).

O tratamento pode ser farmacológico e não farmacológico (por exemplo, atividade física, intervenções de reabilitação), o primeiro requerendo cuidados atentos, considerando os efeitos colaterais dos medicamentos, as interações na presença de polimedicação (polifarmácia), assim como a maior propensão de



TNCLV: Transtorno Neurocognitivo Leve Vascular; TNCMV: Transtorno Neurocognitivo Maior Vascular;
m: média; dp: desvio-padrão; CDR: *Clinical Dementia Rating*; CCV-ND: Comprometimento Cognitivo Vascular – não demência;
CCV-DV: Comprometimento Cognitivo Vascular – demência vascular.

Figura 3. Espectro do CCV “puro” e cronologia do tratamento.
Formas mistas, DA + DCV, não estão incluídas nessa figura.

pacientes com CCV a efeitos adversos e tendência a menor tolerância ao tratamento devido a desordens sistêmicas, assim como a fragilidade de pacientes idosos portadores de comorbidades^{30,46}.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

As estratégias de prevenção primária têm por objetivo o controle dos fatores de risco vascular potencialmente modificáveis capazes de produzir doença vascular, o tratamento de doenças vasculares próprias e o manejo de condições associadas (por exemplo, fontes emboligênicas), visando evitar o aparecimento da DCV em indivíduos assintomáticos. Adicionalmente, possíveis fatores de proteção (como nutricionais, atividade física) devem ser promovidos. Visando ao sucesso no tratamento preventivo é necessária a identificação precisa dos processos que possam levar à doença vascular e de outras condições adversas ao fluxo sanguíneo adequado e à perfusão necessária. Tais práticas possuem menor efeito em relação às doenças vasculares relacionadas a fatores não modificáveis^{14,15}. Uma

vez identificados, esses fatores de risco vascular devem ser tratados através de estratégias variadas (nutricionais, modificação do estilo de vida [por exemplo, atividade física], medicamentosas) (Tabela 4)^{14-16,47-51}.

A fase do cérebro-em-risco constitui-se na oportunidade ideal para a prevenção primária e da DCV, preservando a integridade e o funcionamento normal do tecido nervoso, podendo-se ver que essa estratégia torna o CCV, incluindo a DV, uma condição potencialmente prevenível, como já visto^{19,52,53}. Acredita-se atualmente que o controle dos fatores de risco vascular é o modo mais eficaz

Tabela 4. Possibilidades terapêuticas gerais da doença vascular (e doença cerebrovascular) utilizadas na prevenção primária, considerando o distúrbio subjacente, a estratégia e a terapêutica disponível, levando em conta fatores de risco vascular frequentes^{11,14-16,18,25,30,51,54}.

Distúrbio	Estratégia	Terapêutica
Estado nutricional inadequado	Nutricional	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta preventiva (como MeDi) • Dietas terapêuticas (por exemplo, para diabetes melito)
Deficiência de micronutrientes	Reposição	<ul style="list-style-type: none"> • Vitaminas, suplementos
Hipertensão arterial	Anti-hipertensiva	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hipertensivos, diuréticos
Cardiopatia (insuficiência) Arritmia Fibrilação atrial	Cardiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da ACE • Antiarrítmicos, marca-passos, ablação • Anticoagulantes
Distúrbios de perfusão (ateroma, trombose, embolia)	Otimização de fluxo-perfusão	<ul style="list-style-type: none"> • Moduladores da coagulação (antiagregantes, anticoagulantes) • Revascularização (endarterectomia, angioplastia)
Diabetes melito	Hipoglicemiante	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemiantes orais, insulina
Hipercolesterolemia	Antilipídica	<ul style="list-style-type: none"> • Estatinas
Hiper-homocisteinemia	Vitaminoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido fólico, B6, B12
Hiperuricemia	Hipouricêmica	<ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol
Toxicidade (tabaco, álcool)	Abstenção	<ul style="list-style-type: none"> • Comportamentais • Medicamentosos
Sedentarismo	Atividade física	<ul style="list-style-type: none"> • Exercícios físicos programados
Obesidade	Normalização ponderal	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta, atividade física
Múltiplos	Diversas	<ul style="list-style-type: none"> • Associação terapêutica

MeDi: dieta mediterrânea.

para prevenir a DCV e o início da doença ou o retardo de sua progressão, em nível individual, assim como em termos amplos, através de campanhas amplas de saúde pública^{6,14,15}.

Desse modo, o objetivo da prevenção primária é a de normalizar ou melhorar os fatores de risco vascular potencialmente modificáveis e manter o estado assintomático.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A prevenção secundária visa à DCV em indivíduos em risco de CCV e compreende o diagnóstico e o manejo da situação que se apresenta, como: [a] tratamento do ataque cerebrovascular ou ictus vascular (isquêmico) (trombose, embolia, outros) corrente e promover recuperação; [b] prevenção da recorrência de um ictus; [c] procedimentos relativos a um quadro já instalado^{14,16}. O manejo de um ictus vascular em desenvolvimento depende da etiologia da DCV e compreende medidas próprias relacionadas ao evento agudo, como o uso de agentes trombolíticos, técnicas de revascularização, medicação antiagregante ou anticoagulante, controle tensional e metabólico, dentro de um cenário de práticas intensivas apropriadas. O objetivo é evitar ou limitar a extensão da lesão ao sustar ou atenuar a patologia subjacente em curso e suas manifestações, no caso do cérebro-em-risco, ou a progressão do CCV não demência ou da DV subjacente (Tabela 5)¹⁴⁻¹⁶. As recorrências devem ser prevenidas de acordo com a causa da DCV para evitar lesão cerebral adicional. Já o tratamento de quadro instalado e suas manifestações clínicas visa ao controle dos fatores de risco vascular modificáveis, isto é, as medidas de prevenção primária, como visto, que devem ser mantidas e eventualmente intensificadas, além de procedimentos de proteção^{14-16,51,52}.

Tabela 5. Estratégias em vista de doença cerebrovascular (ataque cerebrovascular, ictus) corrente¹⁴⁻¹⁶.

Distúrbio	Estratégia	Terapêutica
Ictus isquêmico (85%-90%)	Melhora de fluxo-perfusão	<ul style="list-style-type: none"> • Trombólise
Distúrbios de perfusão (estenose, trombose, embolia)		<ul style="list-style-type: none"> • Revascularização (endarterectomia, angioplastia) • Moduladores da coagulação (antiagregantes, anticoagulantes)
Ictus hemorrágico (10%-15%)	Diversas	<ul style="list-style-type: none"> • Clínicos • Cirúrgicos

Considerando evento hemorrágico (ictus hemorrágico) são tomadas medidas clínicas ou cirúrgicas próprias, não consideradas no presente momento.

Assim, quando aparece evento vascular agudo, o tratamento deve ser instituído de modo mais pronto possível, visando sustar ou atenuar o dano e as manifestações, além de diminuir as possibilidades de progressão para formas mais graves, dentro do espectro do CCV. As medidas de prevenção devem ser mantidas e ajustadas conforme necessário.

ESTRATÉGIA TERCIÁRIA DE TRATAMENTO

A estratégia terciária ou prevenção terciária tem por alvo o CCV, incluindo a DV, e implica práticas relacionadas à manutenção da prevenção primária intensificada conforme indicado, e eventualmente da secundária, como descritas anteriormente, visando evitar a recorrência de eventos cerebrovasculares e o agravamento do quadro diagnosticado, isto é, o agravamento do CCV não demência ou o da DV subjacente, de um estágio mais leve para um mais grave. Adicionalmente, implica tratamento de compensação ou sintomático, visando às manifestações clínicas — comprometimento cognitivo, declínio funcional,

Tabela 6. Possibilidades terapêuticas relacionadas à dismodulação da neurotransmissão no CCV^{11,30,53,54}.

Distúrbio	Estratégia	Terapêutica
Comprometimento cognitivo	Colinérgica	Aumento colinérgico — IChEs <ul style="list-style-type: none">• Donepezila, rivastigmina, galantamina
Declínio funcional	Glutamatérgica	Modulação do R-NMDA <ul style="list-style-type: none">• Antagonista (memantina)
Sintomas neuropsiquiátricos	Monoaminérgica	Modulação de receptores Monoaminérgicos <ul style="list-style-type: none">• Antidepressivos (ISRS, ISRSN, outros)
Manifestações neurológicas		Modulação de receptores dopaminérgicos <ul style="list-style-type: none">• Agonistas (como parkinsonismo)• Antagonistas (como psicose)
Disfunção autônoma		Modulação de receptores variados
	Gabaérgica	<ul style="list-style-type: none">• Benzodiazepínicos
	Histaminérgica	<ul style="list-style-type: none">• Anti-histamínicos
	Anticonvulsivante	<ul style="list-style-type: none">• Diversos grupos de anticonvulsivantes
	Outras	<ul style="list-style-type: none">• Outros

IChEs, inibidores de colinesterase; ISRS, inibidores seletivos de recaptura da serotonina; ISRSN, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina.

transtornos neuropsiquiátricos, manifestações neurológicas e autônomas (Tabela 6)^{4,14,51-53}.

O estágio da DV recebeu atenção diferenciada visando ao tratamento sintomático do comprometimento cognitivo e de outras manifestações, como medida de compensação, através da estratégia colinérgica, com administração de inibidores de colinesterase (donepezila, rivastigmina e galantamina) e da estratégia glutamatérgica, com a prescrição da memantina, considerando a disfunção desses sistemas devida à DCV. Foram realizados ensaios clínicos com essas substâncias, compreendendo estudos de fase III bem conduzidos, nas formas leve e moderada da DV, tendo como desfechos os desempenhos cognitivo, funcional, global e os sintomas neuropsiquiátricos. Além disso, foram publicados detalhados artigos de revisão. Esses estudos revelaram benefício estatisticamente significativo em relação ao comprometimento cognitivo, porém menor que o visto na DA, e com pouco efeito nos desempenhos global e funcional, assim como nas manifestações neuropsiquiátricas. Assim, o resultado favorável obtido se revelou de pouca monta e de significado clínico incerto. Entretanto, alguns pacientes apresentaram benefício clínico mais evidente, sugerindo a presença de subgrupos (por exemplo, forma subcortical da DV) que poderiam se favorecer do tratamento^{6,49,51,53,54}. Deve ser mencionado que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), assim como a maioria de suas congêneres internacionais, não aprovou ainda esses medicamentos para prescrição específica na DV^{11,51,55}. Entretanto, medicamentos do grupo podem ser uma opção na suspeita ou na evidência da presença de componente neurodegenerativo (DA) no quadro demencial (formas mistas de DA + DCV ou DA + CCV ou DM), de ocorrência relativamente frequente em pacientes idosos^{25,55}.

Adicionalmente, foram analisados medicamentos de diversos outros grupos (nimodipina, nicergolina, pentoxifilina, citicolina, entre outros), visando à melhora de desempenho na DV, que não mostraram evidência de benefício consistente ou conclusivo que permitisse sua recomendação^{54,56}, embora alguns relacionados à melhora de sintomas em determinados subgrupos^{51,52,56}.

O declínio funcional (atividades de vida diária, básicas e instrumentais), visto com maior frequência nas fases mais avançadas do CCV, sofre influência do comprometimento cognitivo e dos transtornos neuropsiquiátricos, e também de eventuais problemas motores e sensoriais, causando incapacidade e dependência. O manejo inclui o tratamento dos aspectos que possam influenciar o desempenho, como os mencionados, além de intervenções de reabilitação^{51,57}.

Os sintomas neuropsiquiátricos são vistos em todas as fases do CCV, mais marcantes nas mais avançadas. Seu tratamento é necessário, considerando sua interferência em outras áreas de desempenho e na qualidade de vida dos pacientes e dos familiares. Depois de correta definição do problema, afastados eventuais fatores pessoais ou ambientais de desconforto e estabelecido o diagnóstico diferencial (como delirium [infeccioso, metabólico, medicamentoso etc.]), um tratamento pode ser instituído. Inicialmente devem ser utilizadas estratégias não farmacológicas (ambientais, comportamentais, psicológicas etc.) e o tratamento farmacológico, quando indicado, deve ser seguro e eficaz, minimizando efeitos colaterais cardiovasculares a fim de evitar lesão vascular adicional (Tabela 7)^{30,46,58}.

Além dos comentários em relação ao tratamento vistos anteriormente, deve ser lembrado que antidepressivos, ansiolíticos, neurolépticos, anticonvulsivantes, prescritos nas manifestações neuropsiquiátricas, devem ser utilizados com cautela nos pacientes com CCV, considerando seus possíveis efeitos adversos

Tabela 7. Tratamento medicamentoso de transtornos neuropsiquiátricos^{30,42,43,46}.

Transtorno	Estratégia	Terapêutica
Depressão, ansiedade	Antidepressiva Moduladora de humor	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS, ISRSN, outros • Anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, outros) • Ansiolíticos (benzodiazepínicos, outros)
Áfeto pseudobulbar	Antidepressiva Moduladora de receptores (NMDA, sigma, outros)	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivos • Derivado morfina (dextrometorfano)
Apatia	Antidepressiva Psicoestimulante	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressivos • Psicoestimulantes
Agitação, agressão	Moduladora de comportamento	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina, outros) • Ansiolíticos (benzodiazepínicos, outros) • Neurolépticos (atípicos)
Delírios, alucinações	Antipsicótica	<ul style="list-style-type: none"> • Neurolépticos (típicos, atípicos)
Desordens do sono	Sedativo-hipnótica	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiolíticos, anti-histamínicos, neurolépticos, outros

Observação: apesar de prescritos como tratamento sintomático, nenhum produto desses grupos está formalmente aprovado pela Anvisa para uso em pacientes com CCV.

conhecidos. Deve-se lembrar, também, que os ISRS podem facilitar hemorragias, principalmente na presença de medicação antiagregante ou anticoagulante e os neurolépticos estão relacionados ao aparecimento de quadros dismetabólicos, podendo representar fatores de aumento do risco vascular^{30,46,58}.

As manifestações neurológicas deficitárias (como paresias, disfagia) podem ser tratadas através de medicação sintomática e de reabilitação específica (fisioterapia, fonoaudiologia). Os distúrbios autônomos também possuem tratamento próprio, dependendo das manifestações.

Variados tipos de intervenção não farmacológica ou de reabilitação (cognitiva, comportamental, motora, fonoaudiológica etc.), alguns já mencionados anteriormente, podem ser benéficos, embora estudos bem conduzidos para fundamentar algumas práticas sejam relativamente escassos. Tais intervenções devem ser utilizadas sempre que possível, de modo independente ou em associação com medicamentos. A orientação aos cuidadores passa a ser necessária, visando à melhora da qualidade de vida dos pacientes, assim como daqueles que provêm os cuidados.

CONCLUSÃO

O CCV e suas manifestações contam com uma gama de opções terapêuticas, em vários níveis, desde a prevenção até a interrupção do avanço ou da melhora de um quadro clínico instalado. Diversas estratégias terapêuticas podem ser utilizadas, de acordo com o momento evolutivo da condição. O ideal é o tratamento preventivo primário, no estágio do cérebro-em-risco, com o objetivo de regularizar os fatores de risco vascular modificáveis e manter o estado assintomático. Entretanto, em casos de CCV sintomático, quando aparecem lesões e manifestações clínicas, a prevenção secundária ou a terciária deve ser instituída de modo mais pronto possível, adequado à situação, visando evitar ou atenuar um evento vascular em desenvolvimento e diminuir as possibilidades de progressão da condição presente para formas de comprometimento mais grave, dentro do espectro.

O conhecimento da fisiopatologia relacionada ao CCV e as possibilidades terapêuticas atinentes aos variados fatores de risco vascular torna o CCV, incluindo a DV, sua apresentação mais grave, uma condição potencialmente prevenível, não apenas em nível individual, como também, aplicadas as possibilidades preventivas como práticas de saúde pública, em nível populacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;5(3-4):130-2.
2. Engelhardt E, Laks J, Cavalcanti JLS, Moreira DM, Madalen C. Demência vascular. *Rev Bras Neurol*. 2004;40:5-25.
3. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology*. 2000;54:447-51.
4. Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, Dufouil C, Brayne C. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther*. 2009;1:4.
5. Consoi A, Pasi M, Pantoni L. Vascular mild cognitive impairment: concept, definition, and directions for future studies. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24:113-6.
6. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2011;42:2672-713.
7. Román GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226:81-7.
8. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28:206-18.
9. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002;1:426-36.
10. Jorm AF. "Epidemiology: meta-analysis". In: Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF (Eds.). *Cerebrovascular disease and dementia. Pathology, Neuropsychiatry and Management*. Londres: Martin Dunitz, 2000.
11. Engelhardt E, Moreira DM. "Demência Vascular". In: Teixeira AL, Caramelli P. *Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
12. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37:2220-41.
13. Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol*. 1995;4:357-76.
14. Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntii T. "Prevention and treatment of vascular dementia". In: Erkinjuntii T, Gauthier S. *Vascular Cognitive Impairment* (Eds.). London: Martin Dunitz, 2002.
15. Gustafson D, Skoog I. "Control of vascular risk factors". In: Wahlund LO, Erkinjuntii T, Gauthier S. *Vascular Cognitive Impairment in clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
16. Davis SM. "Primary prevention". In: O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Folstein M, Chiu E. *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. 2.ed. London: Martin Dunitz, 2004.
17. Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*. 2002;:91-109.
18. Bernal-Pacheco O, Román GC. Environmental vascular risk factors: New perspectives for stroke prevention. *J Neurol Sci*. 2007;262:60-70.
19. Dichgans M, Zietemann V. Prevention of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2012;43:3137-46.
20. Guimarães J, Azevedo E. Causas Genéticas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. *Arq Med*. 2010;24:23-8.
21. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. 2013;80:844-66.

22. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
23. Grinberg LT. Vascular dementia: Current concepts and nomenclature harmonization. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:122-6.
24. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment - a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013 Apr 10;5:17.
25. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and Treating Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:425-37.
26. Engelhardt E. Demência vascular: como valorizar as alterações vasculares no comprometimento cognitivo? Syllabus - XXVI Congresso Brasileiro de Neurologia [2014] 2015. Disponível em: <abneuro.org.br/bibliotecas/listar/12>.
27. Mesulam MM. Fifty years of disconnection syndromes and the Geschwind legacy. *Brain*. 2015;138:2791-9.
28. Court JA, Perry EK, Kalaria RN. "Neurotransmitter control of the cerebral vasculature and abnormalities in vascular dementia". In: Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular Cognitive Impairment*. London: Martin Dunitz, 2002.
29. Mufson EJ, Ginsberg SD, Ikonomic MD, DeKosky ST. Human cholinergic basal forebrain: chemoanatomy and neurological dysfunction. *J Chem Neuroanat*. 2003;26:233-42.
30. Engelhardt E. "Demência Vascular". In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL (Eds.). *Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
31. Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS; Working Group on Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Vascular dementia. Diagnostic criteria and supplementary exams and Cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part I and II. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:251-63, 264-74.
32. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential Evolution of Cognitive Impairment in Nondemented Older Persons: Results From the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002;159:436-42.
33. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, et al. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for the Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:210-7.
34. Alves GS, Alves CE, Lanna ME, et al. Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:173-8.
35. Andrade SPC, Brucki SMD, Bueno OFA, Siqueira-Neto JI. Neuropsychological performance in patients with subcortical stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:341-7.
36. Inzirati D, Basile AM, Carlucci G. "Vascular cognitive impairment and disability". In: Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular Cognitive Impairment*, London: Martin Dunitz, 2002.
37. Mantioli MNPS, Caramelli. NEUROPSI battery subtest profile in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:170-4.
38. Sudo FK, Alves GS, Ericeira-Valente L, et al. Executive testing predicts functional loss in subjects with white matter lesions. *Neurocase*. 2015;21:679-87.
39. Tiel C, Sudo FK, Alves GS, Ericeira-Valente L, Moreira DM, Laks J, Engelhardt E. Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment. A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2015; 9:230-6.

40. Chiu PY, Liu CH, Tsai CH. Neuropsychiatric Manifestations in Vascular Cognitive Impairment. Patients with and without Dementia. *Acta Neurol Taiwan*. 2007;16:86-91.
41. Moorhouse P, Song X, Rockwood K, Black S, et al. On behalf of the consortium to investigate vascular impairment of cognition. Executive dysfunction in vascular cognitive impairment in the consortium to investigate vascular impairment of cognition study. *J Neurol Sci*. 2010;288:142-6.
42. Ahmed A, Simmons Z. Pseudobulbar affect: prevalence and management. *Therap Clin Risk Manag*. 2013;9:483-9.
43. Ishizaki J, Mimura M. Dysthymia and Apathy: Diagnosis and Treatment. *Depress Res Treat*. 2011; 2011:893905.
44. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten ECW, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Neurological Signs in Relation to Type of Cerebrovascular Disease in Vascular Dementia. *Stroke*. 2008;39:317-22.
45. Vale TC, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment. Literature review, Brazilian studies and case vignettes. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:137-44.
46. Cole C, Burns A. "Treatment of behavioral symptoms in vascular dementia". In: Wahlund LO, Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular cognitive Impairment in Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press, 2009.
47. Allen J, Morelli V. Aging and Exercise. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:661-71.
48. Deslandes A. The biological clock keeps ticking, but exercise may turn it back. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:113-8.
49. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol*. 2008;7:246-55.
50. Perez L, Heim L, Sherzai A, Jaceldo-Siegl K, Sherzai A. Nutrition and vascular dementia. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:320-4.
51. Ritter A, Pillai JA. Treatment of Vascular Cognitive Impairment. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:35.
52. Auriacombe S, Amarenco P, Baron JC, Ceccaldi M, Dartigues JF, Lehericy S, et al. Mise au point sur les démences vasculaires [Update on vascular dementias]. *Rev Neurol*. 2008;164:22-41.
53. Levine DA, Langa KM. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8:361-73.
54. Brucki SMD, Ferraz AC, Freitas GR, Massaro AR, Radanovic M, Schultz RR; Working Group on Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Treatment of vascular dementia. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:275-87.
55. Gauthier S, Erkinjuntii T. "Treatment of cognitive changes". In: Wahlund LO, Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular cognitive Impairment in Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press, 2009.
56. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with noncholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2):67-70.
57. Borell L. "Treatment of functional decline". In: Wahlund LO, Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular cognitive Impairment in Clinical Practice*. New York: Cambridge University Press, 2009.
58. Chiu E, Yastrubetskaya O, Williams M. "Pharmacotherapy of mood and behavior symptoms". In: Erkinjuntii T, Gauthier S (Eds.). *Vascular Cognitive Impairment*. London: Martin Dunitz, 2002.

VITOR TUMAS

DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

INTRODUÇÃO

Em vários estudos de séries de autópsias, a demência com corpos de Lewy (DCL) foi considerada como a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa depois da doença de Alzheimer (DA)^{1,2}. Isso revela uma importância epidemiológica pouco reconhecida para a doença, apesar de que seja provável que nesses estudos alguns casos de demência na doença de Parkinson (DP) tenham sido classificados como DCL. Isso não anula a importância da observação, já que há uma nítida sobreposição de aspectos clínicos, neuroquímicos e especialmente patológicos entre essas duas condições. Por causa disso, muitos acreditam que elas representem manifestações distintas em um espectro de uma mesma patologia. A principal distinção entre elas estaria na ordem cronológica de aparecimento dos sintomas. Na DCL, as alterações cognitivas significativas ocorreriam antes ou muito precocemente (em até um ano) em relação ao aparecimento dos sinais de parkinsonismo, enquanto que na DP as alterações cognitivas seriam mais tardias.

A primeira descrição patológica do que conhecemos hoje como DCL foi apresentada em 1961, enquanto o termo DCL e os critérios para seu diagnóstico foram propostos pela primeira vez por um consenso de especialistas em 1996, e depois foram reformulados em 2005³⁻⁶.

EPIDEMIOLOGIA DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Os casos de DCL representam entre 15% e 30% dos casos de demência submetidos à necrópsia^{4,7}.

Existem poucos estudos epidemiológicos confiáveis analisando a frequência dos casos de DCL na população geral ou em séries de pacientes com demência. Uma revisão sistemática publicada há pouco tempo concluiu que a maioria dos estudos publicados sobre esse assunto teriam importantes limitações para que seus números fossem considerados como confiáveis⁸. Dos seis estudos que relataram a prevalência da DCL na população geral (com mais de 65 anos de idade), quatro registraram prevalência em torno de 0% a 0,1%, um estudo registrou prevalência de 2% e outro registrou prevalência de 5%. Um estudo estimou a incidência da DCL como sendo 0,1% ao ano na população com mais de 65 anos de idade.

Da mesma forma, a estimativa sobre a prevalência da DCL em relação aos casos de demência é muito instável, variando entre 0% e 30%⁸. Cabe lembrar que ao se analisarem os resultados desses estudos deve-se considerar que o diagnóstico clínico da DCL parece ter baixa sensibilidade, o que levaria a uma subestimativa do número real de casos. Além disso, nenhum desses estudos citados anteriormente utilizou os novos critérios de diagnóstico publicados mais recentemente.

A DCL é uma doença de aparecimento tardio, geralmente depois dos 60 anos de idade; casos precoces são muito raros. A velocidade de progressão da perda cognitiva avaliada pelo minixame do estado mental se assemelha à observada nos pacientes com DA, mas existem descrições de casos com rápida progressão, imitando até mesmo a evolução da doença de Creutzfeldt-Jakob⁹.

Em relação à DA, a DCL está associada a uma maior sobrecarga ao cuidador e a um risco de mortalidade mais elevado^{9,10}.

NEUROPATOLOGIA E NEUROQUÍMICA DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Tanto a DCL quanto a DP podem ser classificadas como sinucleinopatias, ou seja, são patologias associadas à deposição de alfa-sinucleína no citoplasma e nos prolongamentos dos neurônios, o que levaria à formação dos corpos de Lewy. Os corpos ou corpúsculos de Lewy foram descritos em 1912 por Frederick Lewy, e foram primeiramente observados no citoplasma e nos processos neuronais de neurônios do tronco cerebral de pacientes portadores de DP¹¹. Muito tempo depois, a descoberta de que uma mutação no gene da alfa-sinucleína era responsável por uma forma hereditária de DP levou à descoberta de que essa proteína era a principal constituinte do corpúsculo de Lewy¹¹.

Os corpos, assim como os neuritos de Lewy, são em essência deposições anormais de filamentos de alfa-sinucleína que se acumulam inicialmente nas regiões sinápticas da célula nervosa, causando disfunção na transmissão nervosa. Em seguida, os filamentos podem se agrupar para formar evidentes corpos eosinofílicos no citoplasma dos neurônios afetados. Quando esses filamentos são liberados no meio extracelular na presença de moléculas de beta-amiloide, formam placas extracelulares de alfa-sinucleína¹¹.

A DP e a DCL apresentam um perfil neuropatológico muito similar, incluindo a presença de patologia cortical difusa do tipo corpos e neuritos de Lewy. Embora uma grande maioria acredite que a formação desse processo patológico específico tome parte ativa no processo degenerativo que assola o sistema nervoso, alguns defendem a ideia oposta de que as inclusões celulares seriam na verdade a expressão de um processo de defesa celular contra a ação tóxica de fragmentos alterados da proteína. Dessa forma, a formação das inclusões seria parte de uma estratégia celular para isolar esses fragmentos do metabolismo celular e reduzir sua toxicidade¹¹.

Segundo alguns autores, a deposição cortical de alfa-sinucleína se daria de forma progressiva, mas ocorrendo predominantemente nas fases mais avançadas da DP^{11,12}. Por outro lado, na DCL, o envolvimento cortical seria mais precoce e desde o início mais difuso⁴. Isso justificaria a diferença fundamental entre a DCL e a DP que seria a sequência temporal em que se instala a demência.

Algo que torna o diagnóstico patológico da DCL um pouco complicado é a frequente coexistência das patologias tipo corpos de Lewy e tipo Alzheimer no cérebro de um mesmo paciente com demência¹. Nesses casos, o diagnóstico patológico se baseia em uma estimativa de probabilidade de diagnóstico na dependência da gravidade da patologia tipo Alzheimer. Ou seja, quanto maior a presença de patologia tipo corpos de Lewy e menor a de patologia tipo Alzheimer, maior seria a probabilidade do diagnóstico de DCL.

Da mesma forma, outro problema é diferenciar a DCL da DP, já que a patologia cerebral é muito similar em ambas as doenças. Na verdade, nos casos em que há grande deposição cortical de patologia tipo corpos de Lewy, o diagnóstico definitivo dependerá do quadro clínico. Assim, definiu-se arbitrariamente que é necessário que o quadro de demência se instale antes ou no máximo até o final do primeiro ano de aparecimento de uma síndrome parkinsoniana para que a DCL seja diagnosticada.

Do ponto de vista bioquímico, a DCL é caracterizada por deficiências impor-

tantes nas transmissões dopaminérgica e colinérgica¹³. O déficit colinérgico cortical é proporcionalmente mais acentuado que o observado na DA. A transmissão dopaminérgica apresenta-se com redução nas terminações estriatais e com redução dos receptores pós-sinápticos do tipo D2, o que pode justificar a resposta inferior que esses pacientes apresentam à terapia dopaminérgica

QUADRO CLÍNICO DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

MANIFESTAÇÕES CARACTERÍSTICAS

O quadro clínico da DCL caracteriza-se pela presença de manifestações cognitivas, psiquiátricas e neurológicas que incluem alterações motoras, distúrbios do sono e disfunção do sistema autonômico.

A instalação do quadro cognitivo, que é a manifestação central da doença, ocorre em geral de maneira insidiosa na forma de um declínio progressivo até interferir com a capacidade funcional do indivíduo.

As manifestações psiquiátricas são evidentemente mais importantes na DCL que na DA, e costumam aparecer já nas fases iniciais da doença. Entre as mais importantes e características estão as alucinações visuais, que são percepções visuais na ausência de um estímulo real, e que são um problema muito frequente nesses pacientes. Elas ocorrem de maneira recorrente e são constituídas por visões de imagens tridimensionais muito bem formadas, que geralmente correspondem à visão de pessoas, crianças ou animais⁷. Os pacientes também apresentam frequentemente ilusões, que são distorções da percepção na presença de um estímulo externo, por exemplo, podem confundir listas de um tapete com uma cobra, enxergar pessoas numa cortina etc.

Podem ocorrer também alucinações auditivas e delírios, mas essas manifestações são mais raras. Os pacientes podem desenvolver ideias de que “há presença de estranhos em casa”, de “visitas de parentes falecidos”, ou podem acreditar que “algum familiar foi trocado por um impostor” (síndrome de Capgras). Essas manifestações psicóticas, especialmente as alucinações visuais, se correlacionam com a presença de patologia tipo corpos de Lewy nas regiões anteriores e inferiores dos lobos temporais e com índices de desnervação colinérgica cortical⁷.

Outra característica marcante da DCL é a ocorrência de flutuações cognitivas, que são caracterizadas pela ocorrência de períodos em que o paciente

demonstra certo alheamento durante o estado de alerta, ou ainda, por períodos de aparente sonolência excessiva sem motivo óbvio, ou até mesmo por momentos de confusão mental diurna com comprometimento da percepção aos estímulos a seu redor⁷. Essas flutuações se caracterizam, portanto, por variações no estado de alerta, na atenção e também no estado cognitivo. As flutuações cognitivas são difíceis de serem bem definidas e assim sua caracterização pode ser um pouco complicada. Elas podem ser detectadas em cerca de 90% dos pacientes com DCL, mas também ocorrem em cerca de 20% dos pacientes com DA e em até 35% a 50% dos pacientes com demência vascular¹⁴. Existem alguns questionários clínicos que foram elaborados especificamente para diagnosticar a presença dessas flutuações cognitivas¹⁴. Entretanto, nenhum deles parece ser muito útil para ser utilizado na prática clínica diária, embora possam até mesmo ajudar a identificar diferenças entre as flutuações referidas por acompanhantes de pacientes com DCL e DA¹⁴. De certa maneira, as flutuações descritas nos pacientes com DCL são diferentes das observadas nos pacientes com DA. Na DCL a descrição mais comum é de períodos de lapsos caracterizados por inconsciência parcial ou desatenção, em que o paciente não consegue focar em um assunto ou em algo a seu redor. Esses episódios costumam ocorrer espontaneamente, sem qualquer fator desencadeante específico. Os cuidadores e observadores percebem que o paciente pode oscilar entre estar confuso e “normal” no mesmo dia. Na DA, a descrição mais habitual é a de períodos de confusão, caracterizados por conversas repetitivas ou esquecimento, e que ocorrem especialmente em momentos de demanda cognitiva ou em momentos de ansiedade, além disso, esses períodos são mais duradouros, com variação menos marcada que na DCL¹⁵.

A presença de parkinsonismo costuma ser observada em pelo menos dois terços dos casos de DCL, e a ausência dos sinais parkinsonianos é considerada como a principal causa para que o diagnóstico da doença não seja realizado. Os sinais motores costumam aparecer precocemente e caracterizam-se por uma distribuição mais simétrica que a observada nos pacientes com DP. O quadro é predominantemente rígido-acinético e o tremor de repouso é raro, a marcha e a estabilidade postural costumam ser afetadas precocemente, e a resposta dos sintomas parkinsonianos à terapia dopaminérgica costuma ser limitada. Apenas 30% a 50% dos pacientes com DCL apresentam uma resposta significativa ao uso de levodopa⁵.

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A presença de parkinsonismo, alucinações visuais e flutuações motoras são consideradas como manifestações muito típicas da DCL, mas outras características são também frequentemente observadas nesses pacientes^{4,5}.

Os pacientes com DCL podem apresentar o que chamamos de sensibilidade ao uso de neurolépticos, que se caracteriza pela instalação ou pelo agravamento do quadro de rigidez e acinesia de maneira subaguda e grave após a ingestão de neurolépticos. O quadro se assemelha muito ao da síndrome neuroléptica maligna e está associado ao uso de neurolépticos típicos, que devem sempre ser prescritos com muito cuidado a esses pacientes. Atualmente esse problema é mais raro com a disseminação do uso neurolépticos atípicos, especialmente da quetiapina, em pacientes com demência.

Outra manifestação frequente é a ocorrência de episódios de perda da consciência na forma de síncope, ou então na forma de “desmaios” com características mal definidas. Muitos desses eventos são decorrentes de episódios de hipotensão postural associados ao quadro de disautonomia que os pacientes desenvolvem. Porém convém ressaltar que os pacientes com DCL apresentam frequentemente alterações no registro da atividade eletroencefalográfica nos lobos temporais, que algumas vezes podem assumir um caráter paroxístico. Assim, alguns episódios de alteração da consciência podem eventualmente corresponder a crises epiléticas. Além disso, muitos desses episódios ficam sem ter um diagnóstico definitivo de sua causa.

Os pacientes com DCL apresentam várias outras manifestações semelhantes às observadas nos pacientes com DP como: perda do olfato, constipação intestinal, urgência miccional e depressão. Como ocorre na DP, o transtorno comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*) é também uma manifestação muito comum nesses pacientes, e é um elemento clínico que pode ajudar muito na suspeição do diagnóstico, já que é um fenômeno bem mais raro de ocorrer em pacientes com DA. Todos esses sintomas podem se manifestar nas fases pré-demenciais da DCL.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Do ponto de vista prático parece não haver grandes dificuldades para se fazer o

diagnóstico de DCL quando a doença se apresenta em sua forma típica, especialmente com sinais parkinsonianos bem precoces e evidentes. Entretanto, um estudo clínico-patológico recente relatou que cerca de 30% dos casos diagnosticados pelo clínico como DA corresponderiam na verdade a casos de DCL¹⁶. Entre os fatores que poderiam ajudar muito na diferenciação desses casos seria a ocorrência precoce de alucinações visuais, mais comuns na DCL. Ou então a presença de outras manifestações clínicas como perda do olfato, constipação intestinal, salivação excessiva e transtorno comportamental do sono REM, que também são muito mais frequentes em pacientes com DCL que naqueles com DA.

O diagnóstico de DCL tem base em critérios clínicos que foram propostos pela primeira vez por um grupo de especialistas em 1996 e que foram reformulados em 2005 (Tabela 1)^{4,5}.

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de demência com corpos de Lewy⁵.

Características principais	
<ul style="list-style-type: none"> • Quadro de declínio cognitivo progressivo de magnitude suficiente para interferir com as funções social e profissional. <p>Observação: uma diminuição proeminente ou persistente da memória não ocorre necessariamente na fase inicial, mas na maioria dos casos fica evidente com a progressão do quadro. Déficits em testes de atenção de habilidades frontossubcorticais e da capacidade visuoespacial costumam ser especialmente evidentes.</p>	
Manifestações principais	
<ul style="list-style-type: none"> • Flutuações cognitivas com variações acentuadas na atenção e no estado de alerta. • Alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas. • Parkinsonismo espontâneo. 	
Manifestações sugestivas	
<ul style="list-style-type: none"> • Quedas repetidas. • Perda temporária de consciência. • Sensibilidade aos neurolépticos. • Alucinações em outras modalidades (não visuais). • Depressão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Síncope. • Sensibilidade aos neurolépticos. • Delírios sistematizados. • Distúrbio comportamental do sono REM.
Características que sugerem outro diagnóstico	
<ul style="list-style-type: none"> • História de acidente vascular cerebral (AVC). • Qualquer outra doença física ou distúrbio cerebral suficiente para interferir com a performance cognitiva. 	
Diagnóstico de DCL provável	
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de duas manifestações principais ou de uma manifestação principal e uma manifestação sugestiva. 	
Diagnóstico de DCL possível	
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de uma manifestação principal. 	

O diagnóstico de DCL baseia-se na presença de um quadro de declínio cognitivo progressivo que é suficiente para interferir com a capacidade de o paciente realizar suas atividades sociais ou ocupacionais habituais⁵. As manifestações principais da doença seriam a presença de flutuações cognitivas, alucinações visuais bem formadas e parkinsonismo (Tabela 1). A presença de qualquer uma dessas três características em um paciente com demência seria suficiente para o diagnóstico de DCL possível, enquanto que a presença de duas delas seria suficiente para o diagnóstico de DCL provável. O consenso publicado em 2005 adicionou três outras manifestações como sugestivas do diagnóstico de DCL, que seriam a presença de transtorno comportamental do sono REM, a hipersensibilidade aos neurolépticos e a detecção de sinais de desnervação dopaminérgica estriatal ao exame de neuroimagem funcional. Com a inclusão dessa nova categoria de manifestações, a presença de uma manifestação principal e uma dessas manifestações sugestivas seria também suficiente para o diagnóstico de DCL provável.

Além disso, o consenso também sugeriu que na presença de um quadro de demência sem parkinsonismo, alucinações ou flutuações cognitivas evidentes, mas que apresente transtorno comportamental do sono REM ou hipersensibilidade aos neurolépticos, também seja considerado o diagnóstico de DCL possível.

Desde a publicação desses critérios de diagnóstico ficou evidente que houve uma nítida melhora na precisão do diagnóstico clínico da DCL. Entretanto, de maneira geral, os estudos clínico-patológicos coincidem em mostrar que, embora a especificidade desses critérios seja bastante elevada, sua sensibilidade ainda é baixa⁷. Isso indica que uma significativa proporção de casos de DCL continua a não ser diagnosticada clinicamente.

EXAMES COMPLEMENTARES NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Não existem biomarcadores bem caracterizados que auxiliem definitivamente no diagnóstico da DCL¹⁷. Entretanto, alguns achados de exames subsidiários podem auxiliar no diagnóstico diferencial, especialmente com a DA^{18,19}.

Os pacientes com DCL normalmente apresentam menor atrofia hipocampal que os pacientes com DA, embora esse achado isolado não sirva para firmar o

diagnóstico definitivo. Estudos de neuroimagem funcional do metabolismo cerebral revelam uma redução acentuada do metabolismo em regiões occipitais nos pacientes com DCL, o que não ocorre habitualmente na DA. Outra diferença é que estudos com marcadores que revelam a carga de beta-amiloide depositado nas regiões corticais mostram que a marcação cortical é bem mais acentuada em pacientes com DA, embora possa ser positiva nos casos de DCL. Na DCL, assim como na DP, ocorre comprometimento do sistema autonômico periférico e é possível documentar a presença de desnervação simpática cardíaca nesses pacientes através da cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG). Essas alterações não são observadas em pacientes com DA e podem ser detectadas nas fases iniciais da DCL.

A marcação funcional dos terminais dopaminérgicos estriatais através dos exames de *single photon emission computed tomography* (SPECT) foi recomendada nos critérios propostos em 2005 para o diagnóstico da DCL, e pode ser muito útil, especialmente nos casos de demência que não mostram sinais evidentes de parkinsonismo. Esse método tem boa acurácia para diferenciar a DCL das outras demências⁶.

A avaliação simultânea de vários desses marcadores pode ser mais valiosa para o diagnóstico diferencial do que a utilização de qualquer um deles de maneira isolada.

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO COGNITIVA NA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

Parece óbvio considerar que o principal fator determinante da perda cognitiva na DCL seja a deposição progressiva de patologia tipo corpos de Lewy que se espalha pelo córtex cerebral durante a evolução da doença. Embora vários indícios deem sustentação a essa ideia, alguns autores ainda a contestam e sugerem que as anormalidades cognitivas estariam mais relacionadas a disfunções sinápticas do que propriamente à deposição da patologia específica. Outro fato importante é a frequente coexistência entre a patologia tipo corpos de Lewy com a patologia tipo Alzheimer. Isso poderia ocorrer pela superposição ocasional de dois processos patológicos frequentes, mas como alguns sugerem também poderiam indicar a existência de alguma interação metabólica intrínseca que favoreceria a ocorrência simultânea das duas patologias. Dessa forma, é

certo que a presença de patologia do tipo Alzheimer no cérebro de pacientes com DCL contribua para compor o quadro de perda cognitiva.

A depleção colinérgica cortical é muito acentuada na DCL, indicando o comprometimento de vias ascendentes colinérgicas que inervam partes do neocórtex e do sistema límbico¹³. A disfunção colinérgica cortical é considerada como o substrato neuroquímico mais importante na determinação dos sintomas cognitivos e comportamentais na DCL

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

O quadro cognitivo geral é muitas vezes descrito na literatura como que tipicamente característico de uma demência subcortical. Esse termo é utilizado com o intuito de ressaltar as principais diferenças cognitivas observadas entre esse tipo de demência e as demências corticais, como a demência na DA. Suas principais características seriam a presença de disfunção executiva global muito evidente e que frequentemente estaria associada a um quadro de apatia e bradifrenia combinadas a uma relativa preservação da memória, praxia e linguagem²⁰. Entretanto, vários estudos têm demonstrado que na verdade o perfil cognitivo dos pacientes com DCL é muito variável e heterogêneo, e muitas vezes difícil de ser distinguido daquele observado em pacientes com DA²¹.

Na DCL os processos atencionais estão evidentemente comprometidos e suas manifestações são muito características^{20,22}. Os pacientes são lentos e cometem mais erros que os pacientes com DA em testes específicos. Além disso, a performance que depende da atenção mostra-se muito variável ao longo do tempo, sendo este o substrato principal das flutuações cognitivas. Cerca de 90% dos pacientes com DCL apresentam evidências clínicas de flutuações cognitivas. O déficit de atenção é generalizado e aumenta na proporção da demanda de atenção seletiva que a tarefa ou o teste exigem, ou também, quando há maior demanda pelo recrutamento de processos visuoespaciais e executivos²³.

A disfunção executiva costuma ser evidente e muitas vezes está alterada nas fases muito iniciais da doença²⁰⁻²². Há dificuldades com o planejamento, a formação de conceitos, a inibição de respostas, a realização de tarefas simultâneas e a fluência verbal. Isso tudo pode ser evidenciado por uma performance comprometida em testes de: fluência verbal, resolução de problemas, ações sequenciais

lógicas, dedução de regras, mudança de ação; e em testes de atenção sustentada e de memória de trabalho, como no teste de amplitude de dígitos. Credita-se à disfunção de circuitos ou alças frontoestriatais a responsabilidade pela instalação da disfunção executiva.

Há evidente comprometimento da construção e praxia, que pode ser revelado com nitidez em testes como no do desenho do relógio^{20,21}. Alguns autores apontam que as dificuldades apresentadas pelos pacientes no planejamento de uma tarefa de desenho são muito mais nítidas que as observadas nos pacientes com DA. Há evidente alteração na performance em testes visuoperceptivos e visuoespaciais. Entretanto, as tarefas de construção e desenho são muito complexas e envolvem o acionamento simultâneo de múltiplas funções, especialmente funções executivas. Assim, em testes de desenho e construção é bastante difícil determinar com precisão a origem exata dos déficits observados em pacientes com demência na DP e DCL.

Alguns estudos mostram que a apraxia também pode estar presente em pacientes com DCL, mas em geral ela é relativamente menos evidente que nos pacientes com DA.

A maioria dos pacientes com DCL apresentam queixa ou evidência de perda de memória. Em geral, nas fases mais iniciais, o déficit de memória costuma ser comparativamente menos frequente e menos evidente que em pacientes com DA²⁰⁻²². Os pacientes apresentam dificuldades no aprendizado e no registro de novas informações como ocorre na DA. Entretanto, há várias evidências sugerindo que a deficiência de memória dos pacientes com DCL difeririam do mecanismo observado nos pacientes com DA. Os pacientes com DCL teriam fundamentalmente dificuldade para acessar os registros da memória, já que melhoram muito seu desempenho quando são expostos a dicas que auxiliam na lembrança, enquanto isso não é observado claramente em pacientes com DA. Assim, a perda de memória seria decorrente principalmente de falhas no acesso aos registros, e por isso estaria associada à presença da disfunção executiva que é fundamental para a realização desse processo. Na DA o problema de memória estaria relacionado principalmente à capacidade no registro das novas informações.

A linguagem foi pouco estudada na DCL, mas os pacientes geralmente apresentam problemas evidentes na fala, mas não na linguagem²⁰⁻²². As observações existentes sugerem que a afasia é muito rara e que a fala espontânea não é tão comprometida quanto na DA, embora possam ocorrer problemas na nomeação e na repetição.

Uma característica importante associada ao perfil das alterações cognitivas observadas nos pacientes com DP é que muitas vezes a pontuação dos pacientes no minixame do estado mental pode não refletir a gravidade da alteração cognitiva, ou seja, o escore total pode ser superior ao que se esperaria pelo suposto grau de acometimento do paciente²⁴.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY E DA DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

O tratamento da DCL é sintomático, já que não existe intervenção que estabilize ou modifique a progressão da doença. Recentemente têm surgido novas perspectivas de tratamento dirigidas a interferir na deposição de alfa-sinucleína que poderão, ou não, se revelar no futuro eficazes em controlar a instalação e a progressão da doença. De maneira geral, o paciente com DCL requer uma abordagem terapêutica mais complexa que os pacientes com outras demências devido às inúmeras outras manifestações clínicas associadas ao quadro cognitivo que podem estar presentes desde as fases mais precoces da doença²⁵.

A levodopa é o fármaco mais indicado para o tratamento do parkinsonismo na DCL, mas em geral seu efeito sintomático é bem menos evidente que o observado nos pacientes com DP, e uma boa parte dos pacientes não apresenta resposta à medicação. Outros fármacos antiparkinsonianos costumam produzir mais efeitos adversos que efeitos benéficos. Mesmo o uso da levodopa deve ser feito com cautela e aumento gradual das doses, devido à possibilidade de agravamento da hipotensão postural e dos sintomas psicóticos.

A hipotensão ortostática pode ser tratada com orientações gerais de comportamento, redução de fármacos hipotensores, hidratação, aumento na ingestão de sódio, uso de meias e cintas elásticas e elevação da cabeceira da cama durante a noite. Fármacos como fludrocortisona podem ser indicados em situações mais graves e incontroláveis

O transtorno comportamental do sono REM pode ser tratado com o uso de melatonina ou, em último caso, com o uso de doses baixas de clonazepam, não sem antes considerar a ocorrência de apneia do sono e os efeitos do fármaco sobre o nível de alerta e a cognição.

A hipersonolência diurna, que é comum nesses pacientes, deve ser abordada inicialmente com o diagnóstico e o tratamento dos possíveis transtornos

do sono presentes, redução do uso de fármacos sedativos e eventualmente, em situações especiais, com a prescrição de modafinila ou metilfenidato.

Os sintomas psicóticos podem ser tratados com os neurolépticos atípicos: clozapina e quetiapina; quando não puderem ser controlados com medidas comportamentais, redução dos fármacos antiparkinsonianos ou uso dos anticolinesterásicos ou da memantina. Mesmo esses fármacos devem ser utilizados com toda precaução, sempre iniciando o tratamento com doses muito baixas.

O tratamento dos problemas cognitivos deve considerar pelo menos dois fatores que podem atuar como potenciais agravantes do quadro: a utilização de fármacos anticolinérgicos e a presença de depressão. Há nítidas evidências de que o uso de anticolinérgicos é por si só um fator de indução de perda cognitiva, especialmente em idosos, por seu efeito farmacológico direto sobre os sistemas colinérgicos cerebrais, além de estar associado à indução de sintomas psicóticos nos pacientes com DCL. Há também um estudo indicando a possibilidade de que o uso crônico de anticolinérgicos poderia estar associado a um aumento no risco de deposição de patologia do tipo Alzheimer²⁶. Embora seja um achado contestável, essa evidência reforça o conceito de que é importante evitar o uso de fármacos com ação anticolinérgica em pacientes com DCL. A depressão é outro fator que exerce importante influência sobre o estado cognitivo dos pacientes com DCL. Sendo um problema neuropsiquiátrico muito comum nesses pacientes, ela deve sempre ser diagnosticada e tratada apropriadamente. Não há verificação de evidência para a indicação de antidepressivos específicos no tratamento da depressão nos pacientes com DCL. Em princípio, fármacos com ação anticolinérgica, como no caso dos tricíclicos, devem ser evitados.

O tratamento farmacológico dos problemas cognitivos na DCL atualmente tem base no uso de drogas colinérgicas e da memantina, embora existam poucos estudos considerados de bom nível para definir evidências sólidas para essa indicação.

Os estudos de intervenção terapêutica sobre a cognição na DCL são escassos, mas o reconhecimento da ocorrência de depleção colinérgica cortical significativa em pacientes com DCL estimulou a utilização dos fármacos anticolinesterásicos. Há pelo menos dois estudos mais importantes publicados. O mais antigo mostrou que a rivastigmina em doses diárias de 6 a 12 mg produz melhora em alguns testes cognitivos e reduz as alterações comportamentais, especialmente os sintomas psicóticos²⁷. Mais recentemente outro estudo revelou que o uso de donepezila nas doses de 5 a 10 mg ao dia resultou em significativa melhora

cognitiva e comportamental²⁸. Não há evidências definitivas sobre os efeitos terapêuticos da galantamina em pacientes com DCL. De maneira geral, tanto a rivastigmina quanto a donepezila produzem um benefício cognitivo modesto, uma percepção subjetiva de melhora global e a redução nos sintomas comportamentais. Os estudos realizados com esses fármacos não indicaram riscos importantes de efeitos adversos nem piora geral nos sintomas parkinsonianos, apenas eventualmente observou-se o aparecimento ou o agravamento dos tremores.

A utilização de memantina em pacientes com DCL é justificada pelo reconhecimento de que ocorrem alterações na transmissão glutamatérgica no cérebro desses pacientes. Há pelo menos dois estudos terapêuticos mais importantes que revelaram resultados não muito consistentes e em geral os efeitos são semelhantes aos observados com o uso dos fármacos colinérgicos^{29,30}.

De maneira geral, tanto os estudos que utilizaram os fármacos colinérgicos quanto os que utilizaram a memantina revelaram que os pacientes podem apresentar respostas individuais muito variáveis, alguns até mesmo com piora dos sintomas cognitivos³⁰. Assim, a utilização de cada fármaco deve ser avaliada individualmente. Há relativo consenso de que os fármacos colinérgicos devem ser a primeira indicação de tratamento para os problemas cognitivos e comportamentais da DCL. As evidências para utilização da memantina são menos consistentes, mas não contraindicam sua prescrição. Não há evidências para determinar as vantagens e desvantagens do uso combinado desses dois fármacos em pacientes com DCL nem critérios para determinar a fase da demência em que seriam mais indicados.

Assim como acontece com as outras demências, tem crescido muito o interesse pelo desenvolvimento de métodos de reabilitação cognitiva, mas os dados objetivos sobre os efeitos desse tipo de intervenção em pacientes com DCL são praticamente inexistentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc.*1999;47:564-9.
2. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*2002;16:203-12.
3. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1961;20:237-44.

4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113-24.
5. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
6. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6:305-13.
7. Huang Y, Halliday G. Can we clinically diagnose dementia with Lewy bodies yet? *Transl Neurodegener*. 2013;2:4.
8. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005;34:561-6.
9. Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009;16:212-7.
10. Bjoerke-Bertheussen J, Ehrt U, Rongve A, Ballard C, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34:1-6.
11. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:13-24.
12. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
13. Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm Suppl*. 1997;51:57-82.
14. Lee DR, Taylor JP, Thomas AJ. Assessment of cognitive fluctuation in dementia: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:989-98.
15. Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:382-7.
16. Shim YS, Roe CM, Buckles VD, Morris JC. Clinicopathologic Study of Alzheimer's Disease: Alzheimer Mimics. *J Alzheimers Dis*. 2013;35:799-811.
17. Henchcliffe C, Dodel R, Beal MF. Biomarkers of Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *Prog Neurobiol*. 2011;95(4):601-13.
18. Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E. Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy. *Journal of the neurological sciences*. 2012;315:115-9.
19. Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, et al. Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2091-105.
20. Goldmann Gross R, Siderowf A, Hurtig HI. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: a spectrum of disease. *Neurosignals*. 2008;16:24-34.
21. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22:2314-24.
22. Troster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment and biomarkers. *Neuropsychol Rev*. 2008;18:103-19.

23. Bradshaw JM, Saling M, Anderson V, Hopwood M, Brodtmann A. Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1129-35.
24. Nelson PT, Kryscio RJ, Jicha GA, et al. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2009;73:1127-33.
25. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22:435-63.
26. Inzelberg R, Bonuccelli U, Schechtman E, et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1375-9.
27. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031-6.
28. Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012;72:41-52.
29. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613-8.
30. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2010;9:969-77.

FERNANDA MARTINS MAIA
NORBERTO ANIZIO FERREIRA FROTA

DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

INTRODUÇÃO

A presença de déficit cognitivo, excluído inicialmente das primeiras descrições da doença de Parkinson (DP), tem-se tornado uma preocupação mais frequente, dado o crescente aumento da vida média da população geral e, conseqüentemente, de maior longevidade dos pacientes com DP.

A demência bem estabelecida em pacientes com DP costuma acontecer depois de aproximadamente dez anos de doença, chegando a uma prevalência de 80% depois de 20 anos de doença¹. Quadro demencial em fases precoces de um parkinsonismo deve levantar suspeitas para outros diagnósticos. Esse diagnóstico diferencial nem sempre é simples, principalmente em relação a outras demências que tenham a alfa-sinucleína como principal marcador patológico, como é o caso da demência com corpos de Lewy (DCL) e da atrofia de múltiplos sistemas².

Um dos grandes desafios atuais é o diagnóstico do comprometimento cognitivo leve (CCL) secundário à DP. Essa entidade, apesar de não causar prejuízo funcional significativo, é de extrema importância, uma vez que terapêuticas futuras, voltadas à não progressão para demência, estarão direcionadas a esses pacientes.

Dados de prevalência da demência na DP ainda são incertos. De forma consistente, percebe-se que esse déficit já era perceptível, segundo documentado por Charcot ainda no século XIX³. A prevalência de demência na DP parece variar bastante, mas em estudo de base populacional ocorreu uma prevalência de cerca de 30%⁴. Em uma coorte de seguimento de quatro anos observou-se uma incidência de demência em 34% da população estudada nesse período, o que corresponderia a uma incidência aproximada de 76 por 1.000 pacientes-ano⁵.

QUAIS PACIENTES APRESENTAM MAIOR RISCO?

A identificação de fatores de risco relacionados à demência na DP tem sido um campo frequente de investigação. De forma consistente, a idade tem-se mostrado um dos principais fatores associados. Alguns autores citam ainda o estadiamento da DP e formas rígido-acinéticas da doença como fatores determinantes⁶. A presença de CCL é um fator de risco bem descrito, sendo variável a evolução para quadros demenciais, apesar de relativamente frequente⁷.

Dados recentes sobre a presença de sintomas não motores como fatores preditores têm sido considerados extremamente relevantes. Estudo prospectivo recente realizado por Anang⁵ incluindo 80 pacientes, com acompanhamento médio de 4,4 anos, identificou que a presença de transtorno comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*) estava fortemente correlacionada com o desenvolvimento de demência na DP (razão de chances [OR] de 49,7). Dentre outros fatores de risco fortemente preditores, foram encontrados ainda a presença de queda na pressão sistólica em ortostase maior que 10 mmHg, visão anormal de cores, presença de quedas e alucinações.

FISIOPATOLOGIA

A distribuição dos corpúsculos de Lewy em diversos locais do sistema nervoso central tem sido progressivamente mais valorizada nos últimos anos, principalmente após os estudos de Braak et al.⁸ em que foi observada a correlação entre doença mais avançada e aumento da densidade de corpos de Lewy corticais. Do ponto de vista anatomopatológico, a demência na DP e a DCL são de difícil diferenciação, tendo em comum diversos achados como placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares⁹, além dos relacionados à alfa-sinucleína. É possível que a presença de tais achados possam justificar a melhora que os pacientes com demência na DP apresentam com o uso de medicações anticolinesterásicas.

AValiação Cognitiva

Pacientes com DP devem ser questionados rotineiramente quanto à presença de alterações cognitivas, principalmente relacionadas a disfunções executivas, como dificuldade para realizar atividades que habitualmente realizava. Essa pesquisa deve ser feita de forma ativa pelo examinador, uma vez que o déficit cogni-

tivo na DP, por ser primariamente subcortical, não é prontamente reconhecido por familiares, o que pode levar a um importante atraso no diagnóstico.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Dada a importância da definição dessa entidade, uma vez que é um fator de risco importante para demência na DP, em 2012, a Movement Disorders Society publicou um consenso que definia os critérios diagnósticos dessa condição⁷, sendo para isso necessários:

- Diagnóstico de DP com base nos critérios do Banco de Cérebro de Londres. Esses critérios incluem a presença de bradicinesia associada a um dos outros achados de parkinsonismo: tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural.
- Queda gradual, no contexto de DP já bem estabelecida, em habilidades cognitivas, relatadas pelo paciente ou por acompanhante, ou ainda observada pelo médico assistente.
- Déficits cognitivos presentes em testagem neuropsicológica ou em escala de habilidades cognitivas globais (incluindo atenção e memória de trabalho, função executiva, linguagem, memória e função visuoespacial).

Os déficits cognitivos existentes não são suficientes para interferir de forma significativa na independência funcional, apesar de dificuldades sutis em tarefas funcionais mais complexas poderem já estar presentes.

Na prática, esses pacientes devem ser avaliados inicialmente com testes de triagem em consultório que permitam a avaliação de múltiplas modalidades da cognição. Apesar do uso bem disseminado do miniexame do estado mental (MEEM) em outros tipos de demência, sua eficácia na triagem de déficits cognitivos em DP tem sido contestada. Como demonstrado por Burdick¹⁰, a sensibilidade do MEEM para detecção de demência na DP foi de apenas 45%. Mais recentemente, a escala de Montreal de avaliação cognitiva (MoCA) tem recebido maior destaque para esse tipo de avaliação, por parecer ser mais sensível na detecção dos déficits cognitivos mais comuns da DP¹¹, sendo uma das escalas recomendadas pelo consenso para a avaliação de triagem de pacientes com CCL secundário à DP. Mais especificamente no Brasil, porém, a MoCA não se tem mostrado consistente no diagnóstico do CCL secundário à DP, apesar de ter sido acurada no diagnóstico de demência na DP¹², levando a considerações em relação à necessidade de adaptação cultural a elementos dessa escala.

Diferentemente do observado em pacientes com doença de Alzheimer (DA), em que o subtipo de CCL amnésico é o mais comum, na DP o subtipo de CCL de domínio único não amnésico foi o mais observado em estudo de revisão sistemática⁷. Além de ser mais prevalente, o CCL de domínio único não amnésico apresenta maior risco de progressão para demência num período de quatro anos de seguimento (69%), seguido pelo CCL de múltiplos domínios (63%) e por último o CCL de domínio único amnésicos (40%)¹³. Esse dado é corroborado pelas observações feitas por Williams-Gray et al.¹⁴. Esses autores observaram que os pacientes que apresentavam na primeira avaliação alterações nos testes de fluência semântica, reconhecimento visual, cópia dos pentágonos e torre de Londres apresentaram maior risco de evoluir para demência.

A utilização dos novos critérios para CCL na DP mostrou em alguns trabalhos que o subtipo de múltiplos domínios pode ser mais prevalente que o domínio único. Além disso, alguns pacientes com diagnóstico de CCL podem voltar a ter desempenho normal durante o seguimento¹⁵.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

Em relação ao quadro demencial propriamente dito, o uso dos critérios diagnósticos publicados pela *Movement Disorders Society* em 2007 permanecem ainda os mais utilizados¹⁶. Apesar desse critério ainda levar em consideração o MEEM como principal ferramenta de triagem para o diagnóstico da demência na DP, a Academia Brasileira de Neurologia¹⁷ mantém a recomendação do uso desse critério, uma vez que essa avaliação usa uma ferramenta já devidamente adaptada à população brasileira, com pontos de corte adequados¹⁸.

O diagnóstico de demência na DP pode ser feito, portanto, com dois níveis de acurácia. No primeiro nível, o diagnóstico acontece com base em achados exequíveis em avaliação neurológica habitual, com a aplicação do MEEM e com um instrumento de avaliação funcional. O segundo nível já inclui uma avaliação neuropsicológica mais extensa, sendo recomendado para fins de pesquisa. De forma prática, é recomendado uso do *checklist* da Tabela 1¹⁷.

AValiação complementar

Assim como no diagnóstico da DP, os marcadores biológicos para o diagnóstico de demência na DP ainda não estão em uso na prática clínica. Apesar disso, as

Tabela 1. Checklist prático modificado para o diagnóstico de demência na doença de Parkinson em pacientes brasileiros¹⁷.

		Sim	Não
1	Diagnóstico de DP segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres.		
2	DP se iniciou antes dos sintomas de demência (pelo menos um ano antes).		
3	Escore anormal no MEEM (notas de corte sugeridas para a população brasileira segundo seus níveis de escolaridade).		
4	Comprometimento das atividades da vida diária pela perda cognitiva.		
5	Ausência de depressão maior.		
6	Ausência de delírio.		
7	Ausência de outras condições clínicas que justifiquem os sintomas cognitivos.		
Demência na DP provável (itens de 1 a 7 todos com "sim").			

possibilidades estão crescendo, principalmente quanto à neuroimagem e a marcadores biológicos.

Com relação à neuroimagem, estudos têm demonstrado de forma cada vez mais consistente a presença de atrofia cortical consistente, com acometimento precoce de lobo frontal, parietal, temporal, assim como na região caudal do hipocampo¹⁹. A atrofia cortical no córtex entorrinal isoladamente foi considerada um marcador precoce de demência na DP em estudo realizado por Goldman²⁰, porém ainda não reproduzido em outros centros.

Em relação aos marcadores líquidos, como dosagem de alfa-sinucleína, beta-amiloide e proteína tau, nenhum mostrou correlação significativa com progressão da doença, diminuindo sua importância na prática clínica²¹.

A *positron emission tomography* (PET) e a *single photon emission computed tomography* (SPECT) com marcadores de dopamina normalmente estão alteradas em pacientes com DP e encontram-se normal em pacientes com DA. Esses exames não conseguem diferir DP, demência na DP, DCL e atrofia de múltiplos sistemas.

Estudo de revisão sistemática sobre a utilização da PET com marcador amiloide em pacientes com DP feito por Petrou et al.²² observou que os pacientes com demência na DP mostravam carga de depósito amiloide de intensidade

semelhante à carga na DA em 34% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,13-0,56) dos casos. Essa frequência é inferior à encontrada em pacientes com DCL, que foi de 68% (IC de 95%: 0,55-0,82), porém superior à observada em pacientes com CCL secundário à DP, que foi de 7% (IC de 95%: -0,07-0,17). Essas observações mostram o efeito cumulativo dessas duas patologias na gênese do comprometimento cognitivo nos pacientes com demência na DP e DCL²².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial dos déficits cognitivos associados a quadros de parkinsonismo geralmente não é fácil. A avaliação baseada na apresentação cronológica dos sintomas e na evolução do quadro muitas vezes é crucial para a definição, uma vez que essas condições têm uma proximidade fenotípica inicial muito semelhante. Na Tabela 2 encontra-se o sumário dessas condições, com características que são mais típicas de cada condição. Vale lembrar que aqui são utilizadas condições emblemáticas de cada entidade, não sendo estas obrigatórias para fechar o diagnóstico dessas condições.

TRATAMENTO

Quanto ao tratamento da demência na DP, as medicações mais estudadas são as anticolinesterásicas. A rivastigmina foi avaliada em diversos estudos, destacando-se o estudo EXPRESS (*EXelon in PaRkinson's disEase dementia Study*), o qual demonstrou melhora no desempenho cognitivo através do MEEM, da *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive* (ADAS-Cog), dos testes de fluência verbal, de atenção e do relógio²³. A rivastigmina mostrou-se também bem tolerada em seguimento mais prolongado, sendo atualmente o único anticolinesterásico recomendado pela Academia Brasileira de Neurologia para a demência na DP¹⁷. Além de melhora cognitiva, pode diminuir o número de quedas em pacientes com demência na DP²⁴.

O uso da rivastigmina em pacientes com CCL secundário à DP ainda é controverso, podendo ser observada melhora em alguns aspectos cognitivos em seis meses de seguimento²⁵.

Em relação à memantina, apesar de evidências de discreta melhora em estudos iniciais, não há comprovação de melhora clínica em estudos mais recentes, não sendo recomendada rotineiramente¹⁷.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial entre demência por doença de Parkinson (DDP) e outros parkinsonismo com déficits cognitivos.

Aspectos gerais		Diferenças cognitivas
Demência com corpos de Lewy (DCL)	Presença de sintomas parkinsonianos dentro do primeiro ano de doença antecedendo ou seguindo sintomas demenciais, com intervalo menor que um ano.	Perfil cognitivo semelhante, de difícil diferenciação, principalmente quando os pacientes com DDP apresentam flutuação cognitiva. A maior gravidade dos déficits cognitivos nos domínios de atenção e visuoespacial, associado a menor gravidade dos sintomas motores sugere DCL.
Paralisia supranuclear progressiva (PSP)	Presença de paralisia do olhar vertical associado a sintomas parkinsonianos, geralmente simétricos.	Paciente com PSP apresentam preservação da memória, com prejuízo nos testes de fluência.
Atrofia de múltiplos sistemas	Presença de sinais disautonômicos ou cerebrales em conjunto com sinais de parkinsonismo.	Perfil de déficit cognitivo semelhante, normalmente pior que os pacientes com DP, mas melhor que os com DDP.
Degeneração corticobasal (DCB)	Presença de déficits cognitivos corticais precoces (apraxia, mão alienígena), associados a parkinsonismo.	Alterações de linguagem na DCB com apraxia na fala. Pode apresentar alterações visuoespaciais semelhantes a DP.
Hidrocefalia de pressão normal	Presença de alteração de marcha precoce, associado a disfunção vestibulocognitiva costuma ser o terceiro a compor a tríade clássica. Achados de neuroimagem sugestivos de HPN ajudam no diferencial).	Paciente com HPN não apresentam alterações visuo-espaciais marcantes. O déficit atencional é semelhante.
Parkinsonismo vascular	Presença de déficit predominantemente em membros inferiores que pode apresentar instalação súbita ou pioras pontuais ao longo da evolução. Alterações vasculares em neuroimagem.	Alterações mais significativas em atenção do que visuoespaciais nos casos de parkinsonismo vascular.
Doença de Alzheimer com parkinsonismo	Paciente com diagnóstico de Alzheimer já estabelecido que inicia dificuldade de marcha progressiva. Geralmente os sintomas motores costumam ser discretos, enquanto que a disfunção cognitiva está em estágio moderado ou grave.	Paciente com doença de Alzheimer apresentam maior comprometimento de memória, sem melhora com reconhecimento, assim como maior desorientação. Pacientes com DDP apresentam maior déficit de atenção e visuoespaciais
Depressão	Entra como diferencial pelo quadro de apatia e anedonia que podem vir na apresentação, porém no exame físico não se encontra os sinais cardinais. Pode ser uma condição de comorbidade com a DDP, devendo ser tratada sempre que se suspeitar.	Déficit visuo-espacial, sem melhora com cópia como observado DDP não é observado de rotina nos quadros depressivos.
Neurossfilis	Pode se apresentar como quadro de parkinsonismo com progressão mais rápida, sendo relativamente comuns alterações comportamentais, além de alucinações. Deve-se sempre pesquisar alterações de sensibilidade profunda, as quais são frequentes.	Na neurossfilis é observado déficit cognitivo global com evolução mais rápida.

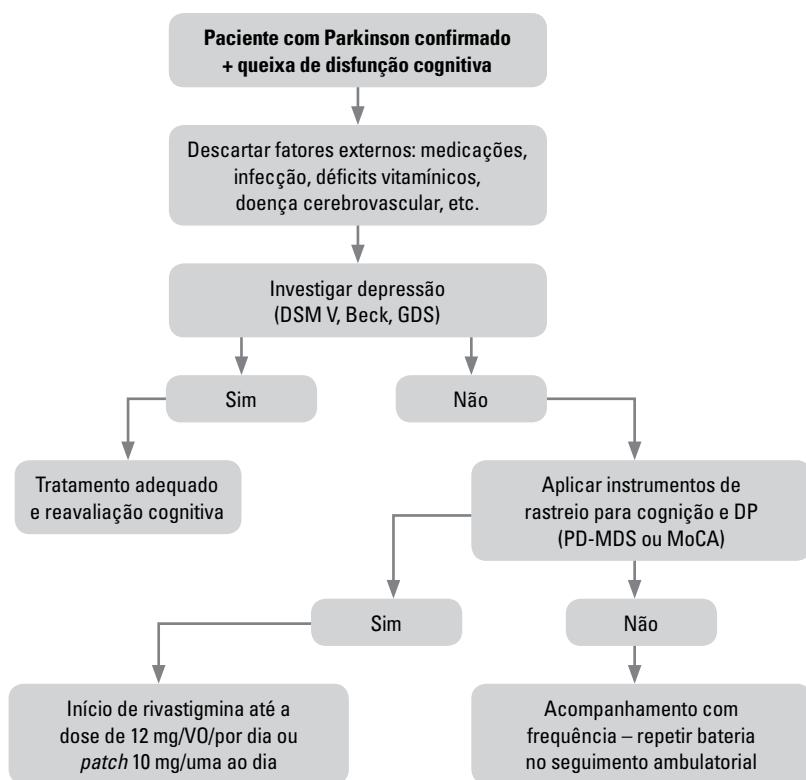


Figura 1. Fluxograma de atendimento de pacientes com doença de Parkinson e sintomas cognitivos.

Ainda no contexto da demência na DP, sintomas psicóticos são relativamente comuns. De maneira geral, o uso de antipsicóticos é recomendado, uma vez descartadas causas reversíveis, como medicações e quadros infecciosos. Atualmente, o uso de clozapina é o mais recomendado²⁶. Apesar de não haver evidência em estudos bem desenhados, o uso na prática clínica da quetiapina tem-se mostrado seguro e eficaz nesses pacientes²⁷, muito provavelmente pelo fato de não piorar o parkinsonismo e por ter um perfil de boa tolerabilidade.

Em contraste com a DA, em que estratégias não medicamentosas já se apresentam como eficazes, na demência na DP ainda não há evidência consistente. Apesar disso, a prática de atividade física, hábitos de vida saudáveis e alimentação equilibrada devem ser recomendados a esses pacientes.

Na Figura 1 temos sugestão de fluxograma para atendimento de pacientes com doença de Parkinson que apresentam queixas cognitivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23:837-44.
2. Gomperts SM. Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:435-63.
3. Teive HA, Zavala JA, Iwamoto FM et al. Contributions of Charcot and Marsden to the development of movement disorders in the 19th and 20th centuries. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59:633-6.
4. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1255-63.
5. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease. A prospective cohort study. *Neurology.* 2014;83:1253-60.
6. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:585-9.
7. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27:349-56.
8. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
9. Mattila PM, Røyttä M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO. Cortical Lewy bodies and Alzheimer type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 1998;95:576-82.
10. Burdick DJ, Cholerton B, Watson GS, et al. People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Mov Disord.* 2014;29:1258-64.
11. Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, et al. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:297-9.
12. Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:929-33.
13. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21:1343-9.
14. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130:1787-98.
15. Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, et al.; MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinsons Dis.* 2014;4:131-7.
16. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22:2314-24.
17. Haddad MS, Tumas V, Della Coleta MV, Rocha MSG, Caramelli P, Nitrini R. "Tratamento da demência na doença de Parkinson". In: Barbosa ER et al. *Doença de Parkinson: Recomendações.* 2.ed. São Paulo: Ominifarma, 2014.
18. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:777-81.

19. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:188-94.
20. Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, Stoub TR, Goetz CG, deToledo-Morrell L. Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Mov Disord*. 2012;27:727-34.
21. Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, et al. Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers. *Neurology*. 2016;87:1-10.
22. Petrou M, Dwamena BA, Foerster BR, et al. Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review. *Mov Disord*. 2015;30:928-35.
23. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509-18.
24. Li Z, Yu Z, Zhang J, Wang J, Sun C, Wang P, Zhang J. Impact of Rivastigmine on Cognitive Dysfunction and Falling in Parkinson's Disease Patients. *Eur Neurol*. 2015;74:86-91.
25. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30:912-8.
26. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:757-63.
27. Pereira JS, Correa Neto Y, Teixeira Jr AL, et al. "Tratamento das complicações neuropsiquiátricas". In: Barbosa ER et al. *Doença de Parkinson. Recomendações*. 2.ed. São Paulo: Ominifarma, 2014.

VALÉRIA SANTORO BAHIA

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE COMPORTAMENTAL

INTRODUÇÃO

A demência frontotemporal (DFT) foi descrita por Arnold Pick em 1892. Trata-se de uma demência degenerativa que cursa com sintomas neuropsiquiátricos, disfunção executiva e déficit de linguagem. Atualmente é considerada a segunda causa mais frequente de demência degenerativa de início pré-senil, atrás apenas da doença de Alzheimer (DA), e a terceira mais prevalente em todas as faixas etárias¹.

Rosso et al.² diagnosticaram 245 indivíduos com DFT na Holanda entre 1994 e 2002. A prevalência foi de 3,6 por 100 mil em indivíduos entre 50 e 59 anos de idade; de 9,4 por 100 mil em indivíduos entre 60 e 69 anos de idade; e de 3,8 por 100 mil em indivíduos entre 70 e 79 anos de idade.

Na América Latina há poucos estudos populacionais sobre etiologia das demências em faixa etária pré-senil. A revisão realizada por Custódio et al.³ demonstra a DFT como causa da demência em 1,5% a 2,8% dos casos em indivíduos com mais de 55 a 60 anos de idade.

Nos Estados Unidos, a prevalência estimada de DFT e afasia progressiva primária (APP) na faixa etária entre 45 e 64 anos foi de 15 a 22 por 100 mil pessoas/ano.

A sobrevida média dos pacientes com DFT de variante comportamental (DFTvc) é de oito anos a partir dos primeiros sintomas e de 4,2 anos a partir do diagnóstico⁴.

Utiliza-se a denominação DFT para a síndrome clínica que compreende as seguintes variantes: DFTvc e uma de linguagem (APP) que se divide em dois

Tabela 1. Critérios de consenso para demência frontotemporal de variante comportamental⁵.

I. Doença neurodegenerativa
O seguinte sintoma deve estar presente para o diagnóstico de DFTvc:
A. Deterioração progressiva do comportamento, ou cognição atestada pela observação, ou anamnese com um informante.
II. DFTvc possível
Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos devem estar presentes para o diagnóstico. Tais sintomas devem ser persistentes ou recorrentes nos últimos três anos, e não eventos únicos ou raros.
A. Desinibição precoce (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
A.1. Comportamento social inapropriado.
A.2. Perda do decoro ou bons modos.
A.3. Ações impulsivas, descuidadas ou imprudentes.
B. Apatia ou inércia precoce (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
B.1. Apatia.
B.2. Inércia.
C. Perda da empatia emocional ou cognitiva (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
C.1. Pouca resposta a sentimentos ou necessidades de outras pessoas.
C.2. Pouco interesse social ou afeto pessoal.
D. Comportamento perseverativo, estereotipado ou compulsivo/ritualístico precoce (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
D.1. Movimentos repetitivos simples.
D.2. Comportamentos complexos, compulsivos ou ritualísticos.
D.3. Estereotipia da fala.
E. Hiperoralidade ou alterações da dieta (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
E.1. Alteração das preferências alimentares.
E.2. Consumo de grandes quantidades de comida, álcool ou cigarros.
E.3. Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis.
F. Perfil neuropsicológico de disfunção executiva com relativa preservação da memória e funções visuoespaciais (um dos seguintes sintomas devem estar presentes):
F.1. Déficit em tarefas de funções executivas.
F.2. Relativa preservação da memória.
F.3. Relativa preservação das funções visuoespaciais.
III. DFTvc provável
Todos seguintes sintomas devem estar presentes:
A. Preencher os critérios para DFTvc possível.
B. Exibir declínio funcional significativo (relatado por um informante ou evidenciado com o uso da <i>clinical dementia rating scale</i> ou do questionário de atividades funcionais).

C. Resultados de exames de neuroimagem compatíveis com DFTvc (um dos seguintes devem estar presentes):

C.1. Atrofia frontal ou temporal anterior na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética (RM) de crânio.

C.2. Hipoperfusão ou hipometabolismo frontal ou temporal anterior na *single photon emission computed tomography* (SPECT) ou na *positron emission tomography* (PET), respectivamente.

IV. DFTvc definida

A. Preencher critérios para possível ou provável DFTvc.

B. Evidência histopatológica de DLFT na biópsia ou na análise pós-morte.

C. Presença de mutação patogênica conhecida.

V. Critérios de exclusão de DFTvc

Critérios A e B devem ser negativos para qualquer diagnóstico de DFTvc. O critério C pode ser positivo para DFTvc possível, mas não para DFTvc provável:

A. O quadro pode ser mais bem explicado por outras doenças não neurodegenerativas ou condição clínica.

B. O distúrbio de comportamento é mais bem explicado por doença psiquiátrica.

C. Biomarcadores fortemente positivos para DA ou outras doenças neurodegenerativas.

subtipos: a agramática (APPva) e a semântica (APPvs). A terminologia “degeneração lobar frontotemporal” (DLFT) é empregada para a síndrome patológica, referentes a genes envolvidos e achados histopatológicos.

QUADRO CLÍNICO

A DFTvc caracteriza-se por alteração da personalidade, sintomas neuropsiquiátricos e disfunção executiva (é a variante mais comum, correspondendo a mais de 50% dos casos). A APPvs é caracterizada por disfunção do conhecimento semântico e agnosia para faces e objetos, e a APPva se caracteriza por déficit afásico não fluente. Sabe-se que a APPva e, em especial, a APPvs podem agregar sintomas comportamentais no decorrer da doença, assim como distúrbios de linguagem podem estar presentes na DFTvc, porém esses sintomas não serão os predominantes.

Os atuais critérios diagnósticos de consenso internacional para DFTvc⁵ estão na contidos na Tabela 1.

Os critérios diagnósticos para APPvs incluem piora da nomeação por confrontação, da compreensão de única palavra e ao menos três dos seguintes qua-

dros: déficit do reconhecimento de objetos, dislexia ou disgrafia de superfície, preservação da repetição ou produção da fala. Exames de neuroimagem mostram o acometimento das regiões temporais anteriores.

Para o diagnóstico clínico da APPva são necessários produção da linguagem com agramatismo ou apraxia da fala e, ao menos, dois dos três quadros seguintes: déficit de compreensão de sentenças sintaticamente complexas, preservação da compreensão de palavras únicas e preservação do conhecimento de objetos. A neuroimagem mostra envolvimento predominante da região frontoinsular posterior à esquerda⁶.

O quadro da DFTvc geralmente se inicia por sinais e sintomas insidiosos de alteração de comportamento/personalidade (comportamento antissocial, desinibição, apatia — um sintoma muito frequente presente também em outras demências —, impulsividade — como não respeitar semáforos, gasto financeiro excessivo —, falta de empatia etc.) ou de disfunção executiva (desatenção, dificuldade de planejamento, organização, controle inibitório etc.).

Com a evolução da doença, outras alterações tornam-se aparentes, tais como: expressividade emocional diminuída, baixa tolerância a frustrações, irritabilidade, labilidade emocional, comportamento de utilização, pobreza de julgamento, inflexibilidade, comportamento social inadequado (usar linguagem ofensiva em público, comentários de conteúdo sexual com desconhecidos etc.), impersistência nas tarefas e marcante falta de *insight* (autoconsciência de seus sintomas). É comum o aparecimento de atos motores repetitivos (caminhar por longos períodos sem destino, bater palmas, cruzar e descruzar as pernas etc.), uso de vestimentas excêntricas, alterações de convicções políticas e religiosas⁷.

Um sintoma importante é a falta de empatia que representa a deficiência que um indivíduo tem em reconhecer o pensamento (empatia cognitiva) ou a emoção do outro (empatia emocional — compaixão). Esta é uma função cognitiva essencial para o convívio e a organização social.

A síndrome de disfunção executiva caracteriza-se por alteração do planejamento, déficit de atenção seletiva e sustentada, déficit de abstração (pensamento concreto), alteração de memória operacional e falta de flexibilidade mental (inabilidade diante contingências).

De modo característico, os sintomas cognitivos são menos intensos do que os comportamentais em pacientes com DFTvc⁸.

Alteração dos hábitos alimentares é um dos sintomas proeminentes nos casos de DFTvc e APPvs. São frequentes os sintomas de voracidade, preferência

por alimentos doces e hábito de colocar grande quantidade de alimento na boca, prejudicando a mastigação e provocando engasgos.

Alucinações (em 14% dos casos) e delírios bizarros ou somáticos (em 20% dos casos) podem estar presentes, especialmente nos casos com achados patológicos da proteína FUS e nos casos da repetição em expansão no cromossomo 9 (C9orf72).

Sintomas motores, tais como parkinsonismo e de doença do neurônio motor (DNM) podem estar presentes em subtipos da DLFT⁹.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL DE VARIANTE COMPORTAMENTAL COM DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR

Há uma associação entre a DFT e a DNM, em especial a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Essa associação é muito mais frequente na DFTvc.

A ELA é uma doença progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. Entretanto, há evidências de que a ELA é uma desordem multissistêmica e que o envolvimento cortical vai além das áreas motoras primárias.

Sintomas cognitivos ou comportamentais ocorrem com frequência, podendo ser constatados em aproximadamente 50% dos pacientes, sendo que apenas 5% a 10% chegam a apresentar quadro demencial. Por outro lado, a ELA é diagnosticada em cerca de 12,5% a 15% dos casos de DFT¹⁰. Quadros leves de DNM podem ocorrer em 40% dos pacientes com DFTvc¹¹.

A associação das duas doenças implica pior prognóstico, com duração média da doença de apenas três anos⁴.

HISTOPATOLOGIA E GENÉTICA

A DLFT é uma desordem heterogênea em relação aos achados genéticos e histopatológicos.

Quanto à hereditariedade, cerca de 30% a 50% dos pacientes apresentam história familiar positiva, sendo que em 10% destes é detectado um padrão de herança autossômico dominante⁸.

O córtex cingulado anterior e a região frontal da ínsula, principalmente à direita, são precocemente acometidos em indivíduos com DFTvc. Essas áreas

desempenham um papel crítico na organização do comportamento, na regulação emocional, na tomada de decisões e no funcionamento executivo¹². Nessas regiões, os neurônios de Von Economo (grandes neurônios bipolares encontrados na camada V do córtex) são as células-alvo iniciais das alterações patológicas da doença. Esses neurônios estão envolvidos na integração de redes corticais e subcorticais que estão acometidas na DFTvc¹³.

Três principais proteínas estão associadas à DLFT: a proteína associada a microtúbulos (TAU), a *transactive response DNA binding protein* de 43 Kd (TDP-43) e a *tumor associated protein fused in sarcoma* (FUS)¹⁴. Há raros casos com envolvimento da proteína ubiquitina ou da p 62, e outros, sem inclusões identificadas.

Em um estudo clínico patológico multicêntrico com a avaliação de 544 casos, Josephs et al.¹⁵ demonstraram que a DFTvc foi associada à patologia TDP em 50% dos casos e à patologia TAU em 40%.

O acúmulo de proteína TAU hiperfosforilada e insolúvel é associado ao início ou à progressão de muitas outras doenças degenerativas, incluindo DA, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, taupatia esporádica multisistêmica, demência com emaranhados neurofibrilares difusos com calcificação, entre outras.

A primeira mutação descrita nos casos de DLFT foi a do gene codificador da TAU localizado no cromossomo 17q21-22. Mais de 40 mutações diferentes no gene da proteína TAU já foram descritas, porém somente 5% a 20% dos casos familiares possuem mutação nesse gene¹⁶.

Foram identificadas, porém, mutações no cromossomo 17 que não estavam associadas à proteína TAU, mas sim ao gene codificador da progranulina (PGRN), que é uma proteína relacionada com situações de reparo e desenvolvimento. Seu excesso é relacionado com a gênese de tumores, e sua falta, com a doença neurodegenerativa. Mutações na PGRN são associadas à neuropatologia da DLFT-TDP e ocasionam uma haploinsuficiência com consequente diminuição do nível da proteína no soro e no líquido. Essa mutação está presente em 5% a 20% dos casos familiares.

Em 2006, Arai et al.¹⁷ evidenciaram a *TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43) em alguns casos de DFT. Como inclusões dessa proteína podem ser encontradas ocasionalmente em DA, complexo demência-Parkinson de Guam e doença com corpúsculos de Lewy, alguns pesquisadores questionam se a agregação anormal dessa proteína seria causa ou consequência do processo neurodegenerativo. A

proteína TDP-43 é codificada pelo gene TARDBP localizado no cromossomo 1 p36. Até o momento, há mais de 30 mutações patogênicas relacionadas com esse gene¹⁶, principalmente em casos de ELA e DFTvc-DNM, apesar de ser raramente encontrada.

A prevalência da patologia FUS é de aproximadamente 5% a 10% de todos os casos de DLFT, e essa patologia inclui casos antes denominados “doença de inclusão de neurofilamentos intermediários neuronais” e “doença de corpos de inclusão basofílicos”. Já foram descritas 23 mutações no gene que codifica a proteína FUS¹⁶, evidenciadas em aproximadamente 4% dos casos de ELA familiar e em menos de 1% dos casos esporádicos.

Casos de DFTvc com patologia FUS são caracterizados pela falta de história familiar, frequentemente com sintomas psicóticos, início precoce e comportamento ritualístico e obsessivo. Os exames de neuroimagem desses pacientes mostram importante atrofia do núcleo caudado¹⁸.

A repetição em expansão no primeiro intron do cromossomo 9 (C9ORF72) foi descrita recentemente. Essa mutação é responsável por 13% a 50 % dos casos de DFTvc familiar com, ou sem DNМ, ou somente ELA. É considerada a principal causa de ELA familiar (22% a 50% dos casos). É associada a inclusões de TDP do tipo B. A média de idade de início é de 50 anos, e os sintomas psicóticos são frequentes¹⁹.

Mutações raras foram descritas em outros genes: VCP, SQSTM1, TREM2, CHMP2B etc.

DIAGNÓSTICO

Anamnese com um informante, entrevista com o paciente, exame clínico e neurológico, testes neuropsicológicos, escalas comportamentais e exames de neuroimagem são fundamentais para o diagnóstico.

Exames laboratoriais são úteis para o diagnóstico diferencial com doenças cuja apresentação clínica seja semelhante, tais como doenças da tireoide, encefalopatia hepática, insuficiência renal, neurosífilis, demência associada ao HIV, uso de drogas ilícitas etc.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Em pacientes com DFTvc, o desempenho nos testes neuropsicológicos é marcado por falha na adesão às regras das tarefas, prejuízo na geração e no sequen-

ciamento da informação, desatenção, impulsividade, pensamento concreto, perseveração, falha de estratégia e apatia.

De modo geral, os pacientes apresentam bom desempenho em testes de orientação e função visuoespacial. Pode ser encontrado déficit de memória episódica.

Os testes clássicos mais utilizados para a investigação de funções executivas são: *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), teste de Stroop, de fluência verbal fonêmica e semântica, extensão de dígitos, *Trail Making Test* e torre de Hanoi. No entanto, pacientes com predomínio de sintomas comportamentais podem ter um desempenho normal.

Para a investigação dos sintomas comportamentais, a escala mais utilizada é o inventário neuropsiquiátrico, que avalia a frequência e a intensidade dos seguintes sintomas: delírios, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, comportamento motor aberrante, alteração do sono e alteração dos hábitos alimentares, além de avaliar o estresse do cuidador relacionado com cada sintoma. Outras escalas também podem ser utilizadas, tais como a *Frontal Behavioral Inventory* ou a *Cambridge Behavioral Inventory*.

Testes de cognição social são importantes para o diagnóstico. Testes de reconhecimento de emoções (*mind in the eyes test*, faces de Eckman), de empatia (*faux pas*) — muitos pesquisadores criam charges, pequenas cenas ou falas para verificar esses domínios — e escalas de julgamento e de impulsividade são também muito úteis nas fases iniciais da doença.

NEUROIMAGEM

Avanços nas técnicas de neuroimagem para o diagnóstico precoce das demências degenerativas podem ser cruciais para a detecção precoce da doença, a consequente indicação de terapias modificadoras da doença e, talvez, no futuro, o tratamento curativo.

Na DFTvc, estudos de neuroimagem estrutural demonstram atrofia das regiões dos lobos frontais e temporais anteriores, assim como exames de SPECT e PET mostram hipoperfusão nessas áreas. Na maior parte das vezes, esses achados são assimétricos. O resultado positivo desses exames constitui um dos critérios para o diagnóstico provável.

O tensor de difusão tem sido utilizado para estudar a integridade e a conectividade das fibras na substância branca em pacientes com demência e naquelas com fatores de risco para essa evolução. A RM com morfometria baseada em

voxel (RM-VBM) mostra alterações corticais ainda em fases iniciais da doença e auxilia não só no diagnóstico como na correlação entre a sintomatologia e as regiões acometidas.

O tensor de difusão em pacientes com DFTvc demonstra acometimento precoce do fascículo uncinado, fibras do giro do cíngulo e do corpo caloso²⁰. Alterações precoces em indivíduos assintomáticos, mas com mutações patogênicas da doença, foram detectadas no fascículo uncinado direito²¹. A RM-VBM na DFTvc demonstra alterações nas áreas límbicas-estriatais-frontais. A atrofia do córtex frontoinsular e cingular anterior pode ser um sinal fundamental para o diagnóstico precoce da doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sendo a DFTvc um diagnóstico ainda pouco conhecido por muitos médicos e cursando com o predomínio de sintomas comportamentais, os pacientes podem ser diagnosticados erroneamente, nas fases iniciais da doença. Equívocos de diagnóstico podem incluir a DA, que é uma doença mais prevalente, distúrbios psiquiátricos (depressão atípica, esquizofrenia, toxicomania e desordens da personalidade), doença de Parkinson ou demência dos corpúsculos de Lewy, quando há sinais parkinsonianos associados⁷.

Há indivíduos que preenchem os critérios de DFTvc possível, porém a evolução é extremamente lenta e os exames de neuroimagem estrutural e funcional são normais. Esses casos são denominados “fenocópias”. Nestes, alguns diagnósticos devem ser levados em consideração: Asperger, desordem bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo e mesmo uma forma de DFTvc hereditária ou esporádica com evolução lenta, como nos casos com mutação C9orf72²².

TRATAMENTO

Até o momento, não há tratamento curativo ou modificador do curso da doença. Enquanto isso, dispõe-se apenas de medicação sintomática para os distúrbios comportamentais.

Na DFTvc, estudos demonstram diminuição de receptores 5-HT_{2A} nos córtex orbitofrontal, frontal mesial e cingulado. Há também evidência de déficit dopaminérgico, além de número reduzido de receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) em cór-

tex frontal e temporal, perda de células piramidais glutamatérgicas e neurônios gabaérgicos nessas mesmas regiões.

Há indicação do uso de inibidores de recaptação seletivos de serotonina ou de inibidores de recaptação de serotonina e noriepinefrina para depressão ou sintomas de impulsividade e comportamentos compulsivos, por exemplo, a hiperfagia. Entre os fármacos testados, a trazodona, com maior efeito sedativo, mostrou resultado satisfatório na melhora comportamental em casos de agitação. Porém outros fármacos da mesma linha podem ser utilizados, com exceção da paroxetina, que ainda não possui um ensaio clínico com maior número de participantes.

Há alguns relatos de casos de melhora comportamental com o uso de memantina, enquanto outros não relatam benefícios. A controvérsia foi esclarecida recentemente por meio de um estudo multicêntrico placebo-controlado que demonstrou a ineficácia da memantina nos casos de DFTvc. Porém novos estudos estão sendo realizados.

Em casos de agitação, os neurolépticos (considerando-se os riscos de distúrbios cardíacos e quedas em indivíduos idosos) e, em casos mais graves, benzodiazepínicos, podem ser utilizados para controle dos sintomas comportamentais mais intensos e não respondedores ao treinamento do cuidador. Em tais casos, o cuidador deve ser orientado a manter o paciente em ambientes sem grande agitação ou estresse e evitar discutir ou ter atitudes agressivas. Tais fatores podem acentuar a agitação e a agressividade do paciente. O cuidador deve lembrar que os sintomas neuropsiquiátricos fazem parte da doença e não dependem da vontade do paciente.

Os anticolinesterásicos não são eficazes. Quanto aos antiepilépticos, não há estudos rigorosos que comprovem se geram algum efeito benéfico²³.

O riluzol é indicado em casos de DFTvc-DNM. Em casos com parkinsonismo, a levodopa mostrou-se pouco efetiva.

Inúmeros ensaios clínicos estão sendo realizados visando a três alvos terapêuticos: a patologia TAU, as mutações da PGRN e a repetição em expansão do cromossomo 9 (C9ORF72)⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2013;9:88-95.
2. Rosso S, Donker Kaat L, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016-22.

3. Custódio N, Herrera-Perez E, Lira D, et al. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America. A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2013;7:27-32.
4. Kansal K, Maredy M, Sloane KI, et al. Survival in frontotemporal dementia phenotypes: a meta-analysis. *Neurology*. 2016;41:109-22.
5. Rascovsky K, Hodges Jr, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
6. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1-9.
7. Preesman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014;75:574-81.
8. Rabinovici G, Miller B. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010;24:375-98.
9. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386:1672-82.
10. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59:1077-9.
11. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2582-94.
12. Seeley W, Zhou J, Kim E. Frontotemporal dementia: what can the behavioral variant teach us about human brain organization. *Neuroscientist*. 2011;18:373-85.
13. Kim EJ, Sidhu M, Gaus SE, et al. Selective frontoinsular von Economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal dementia. *Cereb Cortex*. 2012;22:251-9.
14. Bahia VS, Takada LT, Deramecourt V. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: a review. *Dement Neuropsychol*. 2013;7:19-26.
15. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathol*. 2011;122:137-53.
16. Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database. Disponível em: <www.molgen.ua.ac.be/ftdmutations/>. Acessado em: 17 jul 2016.
17. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351:602-11.
18. Loy CT, McCusker E, Kril JJ, et al. Very early-onset frontotemporal dementia with no family history predicts underlying fused in sarcoma pathology. *Brain*. 2010 Dec;133:e158; author reply e159.
19. Takada L, Sha S. Neuropsychiatric features of c9orf72-associated behavioral variant frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Alzheimers Res Ther*. 2012;34:38.
20. Santillo AF, Mårtensson J, Lindberg O, et al. Diffusion tensor tractography versus volumetric imaging in the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Plos One*. 2013;8: e66932.
21. Dopfer EG, Rombouts SA, Jiskoot LC, et al. Structural and functional brain connectivity in pre-symptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*. 2014;83:e19-26.
22. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:64-8.
23. Boxer AL, Gold M, Huey E, et al. Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development. *Alzheimers Dement*. 2013;9:176-88.

RODRIGO RIZEK SCHULTZ

ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS QUAL O MELHOR MANEJO?

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a demência é um problema crescente, não apenas para os países desenvolvidos como também para aqueles em desenvolvimento, que verão um rápido crescimento no número de pessoas idosas nas próximas décadas. Dessa forma, esforços têm sido feitos para reduzir despesas com institucionalizações, proporcionar infraestrutura necessária, além de apontar fármacos atuais e criar outros novos que sejam úteis no controle das variadas intercorrências que surgem ao longo da doença.

Com o avançar dos anos e da doença, os pacientes com demência, principalmente a doença de Alzheimer (DA), apresentam as mais variadas complicações, tanto no que se refere aos distúrbios cognitivos e funcionais quanto aos distúrbios comportamentais, tema do presente capítulo.

Assim sendo, não se deve basear-se apenas em critérios de avaliação cognitiva para a avaliação dos pacientes. Os médicos e demais profissionais da área devem estar atentos e preparados para tratar os distúrbios comportamentais de pacientes em todas as fases da doença, mas principalmente nas mais avançadas. Devem perceber que em muitas circunstâncias a estabilização ou a melhora cognitiva pode ser um alvo muito difícil a ser conquistado, mas a melhora em muitos aspectos comportamentais pode ser mais realista.

Torna-se importante mencionar que muito se comenta e se publica a respeito dos distúrbios cognitivos das demências. Porém deve-se ressaltar o intenso transtorno proporcionado pelos distúrbios de comportamento.

A questão então está em como diagnosticar e tratar esses distúrbios de maneira com que todas as pessoas que convivam com o paciente sejam menos intensamente afetadas. Dessa forma, interrogatórios ou escalas comportamentais têm como objetivo auxiliar nesse sentido, fazendo com que se possa escolher o tratamento mais adequado para cada paciente.

CARACTERÍSTICA GERAL DAS DEMÊNCIAS

Atualmente, há quase 900 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade vivendo no mundo inteiro. A Alzheimer's Disease International estima ter havido 46,8 milhões de pessoas no mundo vivendo com demência em 2015. Esse número quase irá dobrar a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030 e a 131,5 milhões em 2050. A cada 3,2 segundos surge um novo caso de demência no mundo. Esse aumento será mais expressivo em países de baixa e média renda, sendo responsável por mais de dois terços dos casos até 2050. Atualmente, 58% de todas as pessoas com demência vivem nesses países. A incidência de demência aumenta exponencialmente com o aumento da idade, sendo duplicada a cada 6,3 anos¹.

Dessa maneira, o custo global das demências aumentou de 604 bilhões de dólares em 2010 para 818 bilhões de dólares em 2015, ou seja, houve aumento de 35,4%¹.

No Brasil há uma prevalência de demência de 7,1% entre pessoas com mais de 60 anos de idade, sendo aproximadamente 1,2 milhão de pessoas com DA. Portanto, trata-se de um problema de saúde pública extremamente relevante².

Mais propriamente em relação à DA, dividindo-se em estágios leve, moderado e grave, pode-se dizer que os dois últimos caracterizam-se por uma progressiva dependência de atividades básicas da vida diária. Os distúrbios cognitivos se acentuam, havendo ocorrência de diversos transtornos comportamentais que variam de acordo com a frequência e a intensidade, proporcionando maior ou menor desgaste ao cuidador. Assim, a DA produz uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos. Os distúrbios comportamentais têm sido menos sistematicamente avaliados que os distúrbios neuropsicológicos, sendo as mais incapacitantes consequências da doença e seus aspectos mais problemáticos. A

frequência dos distúrbios de comportamento varia amplamente, principalmente por ter havido por muito tempo a falta de um consenso para a melhor forma de sua avaliação³.

Como ocorre em muitas outras circunstâncias de acordo com o tipo de demência e a depender de aspectos individuais, caracteristicamente na DA essas alterações comportamentais e déficits cognitivos refletem progressiva perda neuronal, gliose, acúmulo intracelular de novos neurofibrilares, desenvolvimento extracelular de placas senis e ocorrência de angiopatia amiloide no cérebro. As regiões afetadas mais intensamente são as porções mediais dos lobos temporais, regiões cingulares posteriores e junções temporoparietais de ambos os hemisférios cerebrais. Uma variedade de neurotransmissores e neuromoduladores está depletada no cérebro dos pacientes com DA, incluindo a acetilcolina, a somatostatina, a serotonina e a norepinefrina. Destas, as maiores reduções envolvem a acetilcolina e enzimas colinérgicas relacionadas. Com a progressão da doença, essas características se acentuam, havendo envolvimento amplo de outras regiões.

O que se observa claramente é que, quando o comportamento torna-se intolerável, o cuidador e a família frequentemente optam pela institucionalização. Essa situação varia diante de fatores inerentes ao cuidador, à família e à cultura. Muitos países tinham há algumas décadas cerca de metade dos indivíduos com demência institucionalizados, principalmente em fases mais avançadas.

A distinção dos transtornos da DA é feita em três classes — distúrbios cognitivos, comportamentais e funcionais — que auxiliam no entendimento destes. Essa divisão tem importância diagnóstica, prognóstica e terapêutica diferente. Por exemplo: a incontinência urinária é um distúrbio funcional, ocorre em todos os indivíduos com DA, piora progressivamente e não melhora com fármacos utilizados para distúrbios de comportamento ou cognitivos. Já para a classe dos distúrbios do comportamento ocorre o contrário, pois já é possível dizer que há um componente neuroquímico mais evidente, além de uma base psicológica. Ou seja, as medicações podem proporcionar algum tipo de benefício.

Assim, identificar os transtornos torna-se crucial para o prognóstico e a expectativa terapêutica, tornando-se fundamental o entendimento de que os sintomas comportamentais são produto da interação entre os transtornos genéticos, neurobiológicos, psicológicos, sociais e o declínio cognitivo desses pacientes. Dessa maneira, o indivíduo pode não se lembrar de onde rotineiramente deixa as coisas, e quando os distúrbios neuroquímicos predis põem aos delírios, pensa que “pessoas o estão roubando”. Ou, em certo momento da doença, pode

não mais ser capaz de cuidar de si mesmo, e consequentemente desenvolver uma fobia ao ser deixado sozinho.

ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO

Os distúrbios de comportamento apresentam-se com uma elevada frequência nas demências, sendo a DA a principal responsável. Com o passar dos anos os transtornos comportamentais vão se diferenciando, havendo em muitos deles grandes oscilações em relação a sua prevalência. Alguns surgem, desaparecem e depois retornam. Já outros ocorrem mais frequentemente em fases iniciais ou avançadas⁴.

A discussão acerca das alterações de comportamento apresentadas por indivíduos idosos portadores de demência requer criteriosa compreensão das dimensões que podem estar envolvidas com esse fenômeno. A maior parte dos estudos tenta esclarecer que diferentes pacientes em diferentes estágios e ambientes podem apresentar alterações que têm suas bases associadas a diferentes domínios, como o biológico — presença de infecções —, o psicológico — impacto da doença em sua vida e na de sua família — e funcional — dificuldade ou perda de competência para a execução de atividades que outrora eram realizadas com facilidade. Parece claro que a avaliação das alterações comportamentais necessita de um olhar criterioso para fenômenos intrínsecos e extrínsecos que podem estar afetando negativamente não apenas o paciente, mas, além dele, uma figura de extrema importância ao longo de todo o processo, que seria o cuidador, e do qual pacientes e profissionais dependem para a adesão às orientações farmacológicas e não farmacológicas que visam à adequada assistência a esses indivíduos. Ainda nas fases moderada e grave da doença, investigar a ocorrência de qualquer desordem comportamental tem relevância para a prática clínica. Isso porque, comumente, essas desordens podem sinalizar desequilíbrio sistêmico diante de um quadro infeccioso, como citado anteriormente, entre outros problemas passíveis de serem resolvidos facilmente se identificados precocemente. E, sendo assim, poderiam trazer consequências bastante nefastas, caso não sejam reconhecidos e tratados rapidamente⁵.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Para uma ampla, importante e definitiva abordagem inicial vale salientar que o primeiro passo em relação aos sintomas psicológicos e psiquiátricos nas demên-

cias seria identificar e quantificar as alterações neuropsiquiátricas. E, dessa maneira, avaliar a possibilidade de serem secundárias a comorbidades que são especialmente frequentes em idosos nessa situação, como infecções, sobretudo do trato urinário ou respiratório, muitas vezes sem febre; desidratação; descompensação metabólica; efeitos adversos de drogas; fraturas; traumatismo craniano e outras. Uma vez afastadas tais possibilidades, a intervenção terapêutica deve ser sempre iniciada por medidas não farmacológicas, que incluem adaptações ou modificações ambientais, implementação de rotinas específicas para os pacientes, orientações dirigidas aos cuidadores e familiares, além de programas de atividade física leve como caminhadas, emprego de música e terapia de luz. Muitos comportamentos inapropriados respondem positivamente a tais medidas e merecem consideração especial pelo clínico⁶.

ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA

Comumente, a abordagem não farmacológica é considerada pelos profissionais como tratamento de escolha antes de se introduzirem fármacos comportamentais. Efeitos colaterais do uso contínuo desses medicamentos, especialmente entre idosos, precisam ser considerados e monitorados cuidadosamente. Isto devido ao fato de que, em alguns casos e por falta de informação, estes geram iatrogenias, como as quedas sofridas por pacientes que estão apresentando parkinsonismo induzido pelo uso de medicação antipsicótica, ou sonolência em virtude do uso de benzodiazepínicos e indutores do sono.

Atualmente, tem crescido o interesse dos pesquisadores por estudos que envolvam as várias formas de intervenções não farmacológicas, buscando, até mesmo, alcançar maior nível de evidência através de estudos randomizados controlados, dentre outros. Todavia, muitos estudos são limitados em decorência do número reduzido da amostra e da ausência de controle. Apresentam, ainda, fragilidade metodológica por omitirem uma descrição detalhada acerca dos procedimentos adotados. Esses aspectos podem gerar dados inconsistentes que limitam a capacidade de estabelecer resultados confiáveis. Entretanto, não constituem óbice para a indicação desses tratamentos já que se demonstram, através de trabalhos confiáveis quanto ao nível de evidência, bons resultados tanto em nível de significância estatística quanto na prática clínica⁷.

Basicamente, do ponto de vista não farmacológico, as intervenções são todas focadas nas orientações para mudanças comportamentais do cuidador em rela-

ção aos manejos com o paciente no dia a dia. Tudo isso visando à educação pela informação para aquisição de novas estratégias de prevenção, de ocorrência de novas alterações de comportamento e controle daqueles comportamentos disfuncionais já existentes^{8,9}.

No entanto, deve-se estar alerta a certas ocorrências complexas. Cabe aqui uma lembrança em relação aos estímulos que são oferecidos a determinados pacientes, como aos indivíduos com apatia: é preciso ter cuidado com a hiperestimulação, pois alguns pacientes podem apresentar um fenômeno reconhecido como reação catastrófica, em que manifestam agressividade importante, de difícil controle pelo cuidador^{3,4}.

O tratamento dos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos pretende maximizar o funcionamento cognitivo e melhorar a capacidade dos pacientes na realização das atividades da vida diária. Diminuir os encargos e a sobrecarga dos cuidados, promover interações significativas que ocasionem a sustentação da qualidade de vida e retardar a necessidade de institucionalização devem ser sempre os principais objetivos. No final de vida, mudanças de tratamento são necessárias para uma morte confortável com dignidade¹⁰.

Tem-se observado que certas atividades, como a intervenção através da música, podem reduzir o estresse em indivíduos com demência grave, com intervenções interativas exibindo efeitos benéficos mais fortes e evidentes. Como a intervenção interativa da música pode restaurar capacidades cognitivas residuais e habilidades emocionais, essa abordagem pode ser útil para ajudar pacientes com demência avançada, proporcionando melhora de qualidade de vida^{11,12}.

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

Para uma adequada abordagem e consequente tratamento dos distúrbios de comportamento, uma avaliação abrangente deve cobrir os seguintes aspectos:

- Elucidar a presença de todos os possíveis transtornos psicológicos e psiquiátricos.
- Considerar o relato do ponto de vista do paciente e de sua família ou do cuidador.
- Identificar desencadeantes psicossociais ou ambientais.
- Estabelecer se os distúrbios de comportamento são agudos ou crônicos.

O tratamento farmacológico segue alguns princípios:

- O profissional deve selecionar o agente cujos efeitos colaterais causem menos problemas.
- A dose a ser iniciada deve ser baixa.
- Caso diminuam os transtornos, devem-se realizar tentativas periódicas de redução ou retirada da medicação.
- O profissional deve reavaliar sistemicamente os sintomas, visto haver flutuações, ou seja, períodos ou épocas de piora ou de melhora.
- O profissional deve, sempre que possível, fazer uma modificação de medicação de cada vez.

Resumidamente, e de forma geral, os fármacos utilizados para o tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos pertencem às seguintes categorias:

- Antipsicóticos: entre algumas outras funções, destinados ao tratamento dos distúrbios alucinatorios ou delírios. Os neurolépticos são os mais utilizados, dando preferência ao grupo dos atípicos pela menor incidência de efeitos colaterais do tipo extrapiramidais.
- Antidepressivos: utilizados no tratamento de disforia significativa. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, ou com efeito dual, são os de eleição por apresentarem menos efeitos colaterais em relação aos tricíclicos.
- Benzodiazepínicos: quando indicados, devem ser usados por curto período.
- Anticonvulsivantes: atuam como estabilizadores do humor, com tratamento promissor para a agitação e contornando os efeitos colaterais dos neurolépticos.
- Ansiolíticos: podem produzir menos efeitos colaterais que os benzodiazepínicos.

Deve-se também levar em consideração para o tratamento dos distúrbios de comportamento a utilização de fármacos específicos para as demências. Tem de se salientar que existem dois importantes sistemas de neurotransmissores que demonstraram estar envolvidos na DA. Os sistemas colinérgico e glutamatérgico. Sabe-se que na DA há uma perda difusa de neurônios colinérgicos, com redução do neurotransmissor acetilcolina. Assim, o grupo de inibidores da acetilcolinesterase formado por rivastigmina, galantamina e donepezila foi aprovado para tratamento da DA por órgãos reguladores nacionais e internacionais. Os três demonstraram eficácia comparável em estudos clínicos. Nos últimos

anos houve a aprovação da donepezila e da rivastigmina pela *US Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes em fase avançada.

Em relação ao sistema glutamatérgico, sabe-se que o glutamato é o mais abundante neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, fundamental para a memória e o aprendizado. Assim, por ser um antagonista de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina foi o primeiro fármaco aprovado para uso em fase moderada e grave da DA. Os resultados indicam claramente efeitos estatisticamente significantes da memantina versus placebo em todos os domínios avaliados¹³. Utilizando-se de escalas adequadas os trabalhos demonstram claramente melhora dos distúrbios de comportamento de uma forma geral, com significativa redução da sobrecarga e estresse do cuidador. O tratamento com memantina é particularmente capaz de reduzir agitação/agressividade, irritabilidade e distúrbios do apetite, entre outros transtornos. Além disso, a memantina funciona em pacientes que antes de a utilizarem já eram agitados/agressivos, sendo capaz de retardar sua emergência naqueles pacientes que inicialmente eram livres desses transtornos¹⁴.

Até recentemente havia pouca evidência em ensaios clínicos controlados que medicamentos psicotrópicos seriam eficazes para indivíduos com demência. Tradicionalmente, os neurolépticos aparecem com efeito modesto, mas com uma elevada incidência de efeitos secundários extrapiramidais como parkinsonismo e discinesia tardia. Estudos mais recentes com neurolépticos atípicos estabeleceram o valor desses agentes para o tratamento do comportamento e dos sintomas psicológicos da demência. A risperidona, em dose de 1 a 2 mg por dia, é superior ao placebo e ao haloperidol. Benefícios similares foram demonstrados durante o uso de olanzepina, e é provável que a quetiapina possa também ser benéfica. Os agentes atípicos apresentam uma incidência muito menor de efeitos colaterais extrapiramidais do que os fármacos antipsicóticos tradicionais e podem ser mais eficazes. Neurolépticos com efeitos anticolinérgicos acentuados, como a clorpromazina e a tioridazina, devem ser evitados. Os benzodiazepínicos devem ser utilizados com cautela, em doses baixas e conforme a necessidade. Nenhuma medicação parece controlar o comportamento motor aberrante, que é mais bem administrado com modificações comportamentais e ambientais. Em razão da sensibilidade dos indivíduos com demência aos psicotrópicos, vale considerar iniciar o tratamento com doses baixas e ir aumentando-as lentamente. Depois de se instituir ou se alterar uma medicação, deve-se esperar um período adequado de observação antes de

mudar-se a abordagem terapêutica novamente. Esse período será geralmente de várias semanas¹⁵.

Os pacientes com demência avançada geralmente têm sintomas angustiantes, mas potencialmente tratáveis. A agitação frequente nessa fase da doença é mais bem administrada através de abordagens não farmacológicas. Os fármacos antipsicóticos são muitas vezes ineficazes. Em estudo controlado por placebo, uma metanálise de ensaios clínicos demonstrou um aumento do risco de morte associada ao uso desses fármacos em pacientes com demência, e a FDA emitiu um aviso de alerta em relação ao uso de agentes antipsicóticos atípicos em pacientes com demência¹⁶.

ANTIPSIKÓTICOS

Em relevante estudo, comenta-se que cerca de 800 mil pessoas no Reino Unido apresentam algum tipo de demência. Afirma-se que aproximadamente 80% delas apresentarão, em algum momento durante o curso da doença, sintomas não cognitivos, mas comportamentos como agitação, agressividade, psicose e distúrbios do sono. Tem sido relatada como mais de 50% a prevalência de agitação e agressividade em pacientes com demência moderada à grave que vivem em instituições de longa permanência de idosos. A associação entre o tratamento com fármacos antipsicóticos e o aumento da morbidade e da mortalidade em pessoas com demência é uma realidade. Os antipsicóticos mais antigos e de primeira geração foram particularmente associados aos distúrbios do movimento. Estudos mais recentes com antipsicóticos de segunda geração revelaram uma associação com acidente vascular cerebral. Inicialmente os avisos de segurança eram específicos para risperidona e olanzapina, mas ensaios com outros fármacos foram reanalisados e estudos de banco de dados realizados tornaram evidente que é provável que todos os fármacos antipsicóticos tenham essa relação. Sendo assim, recomendam as estratégias para reduzir o uso de antipsicóticos devem considerar variáveis demográficas e clínicas prevendo aumento da probabilidade de prescrição de um antipsicótico¹⁷.

Os antipsicóticos atípicos podem estar associados a um pequeno aumento do risco de morte em comparação com o placebo. Esse risco deve ser considerado dentro do contexto da necessidade médica para esses fármacos, da evidência de eficácia, das comorbidades médicas e da eficácia e da segurança de outras possíveis alternativas. Análises individuais de cada paciente, bem como causas de morte,

devem ser adequadamente estudadas¹⁸. Além disso, observaram-se efeitos estatísticos reduzidos sobre escalas de avaliação de sintomas comportamentais relativas a delírios, agressividade e agitação suportando evidência para a eficácia do aripiprazol e da risperidona. Dados incompletos restringem estimativas de taxas de resposta e de significado clínico. As desistências e os eventos adversos limitam ainda mais essa eficácia¹⁹.

Um dos principais e maiores estudos da eficácia dos neurolépticos, o CATIE-AD (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention. Effectiveness—Alzheimer's Disease*), incluiu 421 pacientes com DA e psicose ou agitados/comportamento agressivo. Os pacientes foram designados aleatoriamente para tratamento com dose flexível de olanzapina, quetiapina, risperidona ou placebo por até 36 semanas. Os pacientes poderiam ser randomizados a um tratamento de medicamentos diferentes. Sintomas psiquiátricos e comportamentais, capacidades funcionais, cognição, necessidade de cuidados e qualidade de vida foram medidos em intervalos regulares. Nessa análise descritiva dos resultados clínicos desses pacientes com relação aos cuidados habituais, alguns sintomas clínicos melhoraram com o tratamento com os antipsicóticos atípicos. Antipsicóticos podem ser mais eficazes para sintomas específicos, tais como raiva, agressividade e ideias paranoides. Habilidades funcionais, necessidade de cuidados ou qualidade de vida não parecem melhorar com o tratamento com antipsicóticos^{7,20}. Sendo assim, existem evidências suficientes para a utilização de antipsicóticos para o tratamento de sintomas psicóticos na DA moderada a grave, e para o tratamento da agitação e da agressividade quando nenhuma outra medida não farmacológica não responder, sendo descartado qualquer outro fator interveniente⁷.

ANTIDEPRESSIVOS

Quando sintomas sugestivos de depressão ocorrem, o uso de antidepressivos pode ser considerado. A resposta à terapia antidepressiva é menos previsível na demência. Infelizmente há uma escassez de estudos clínicos randomizados para orientar os médicos. Os efeitos anticolinérgicos de muitos antidepressivos, particularmente os tricíclicos, limitam sua utilidade na DA devido à piora cognitiva que pode ocorrer em função do uso dessas medicações. A moclobemida, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, a trazodona, a nefazodona e a venlafaxina são considerados escolhas razoáveis uma vez que têm efeito anticolinérgico mínimo. A trazodona pode causar hipotensão em doses elevadas. Se

os tricíclicos devem ser usados, a nortriptilina é preferida quando a sedação é necessária, e a desipramina, se nenhuma sedação for necessária. O julgamento quanto à eficácia do antidepressivo deve durar pelo menos dois a três meses caso haja resposta clínica¹⁵.

Em um extenso estudo, os autores chamam a atenção para o fato de a depressão ser comum na demência, com uma prevalência de mais de 20%, causando desconforto, redução da qualidade de vida, exacerbando as perdas cognitivas e funcionais, aumentando a mortalidade e aumentando o estresse e a depressão em cuidadores. O tratamento da depressão em pessoas com demência é uma prioridade clínica, mas a base de evidência é escassa e equivocada. Os resultados observados pelos autores avaliando-se a resposta à sertralina ou à mirtazapina foram negativos, com importantes implicações clínicas. A análise dos dados sugeriu claramente que os antidepressivos administrados não foram clinicamente eficazes quando comparados com placebo para o tratamento da depressão clinicamente significativa nas demências. Essa observação implica a necessidade de se alterar a presente prática clínica da prescrição de antidepressivos como primeira linha de tratamento da depressão em demência causada pela DA²¹.

Em relação ao tratamento da depressão na demência avançada alguns autores recomendam que os inibidores seletivos da receptação de serotonina podem ser utilizados no tratamento da depressão grave. Salientam que, caso os sintomas neuropsiquiátricos não tenham melhora depois de intervenções farmacológicas e não farmacológicas apropriadas, o paciente deveria ser encaminhado a um serviço especializado²².

Em recente e importante publicação relacionou-se o efeito do antidepressivo citalopram ao tratamento da agitação. Sabe-se que a agitação é comum, persistente e associada a consequências adversas em pacientes com DA. Os autores lembraram que as opções de tratamento farmacológico, incluindo antipsicóticos, não são satisfatórias. Seus resultados mostraram que entre os pacientes com provável DA e agitação, a intervenção psicossocial entre os que receberam a adição de citalopram em comparação com o placebo demonstrou reduzir significativamente a agitação do paciente e a angústia do cuidador. No entanto, observou-se uma leve piora cognitiva e o prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma no grupo que utilizou citalopram na dose de 30 mg, aumentando a preocupação sobre esse grupo, apesar dos benefícios mantidos em relação ao comportamento²³.

BENZODIAZEPÍNICOS

Há poucos estudos específicos e dados da literatura relacionados com os transtornos neuropsiquiátricos, no entanto, os benzodiazepínicos demonstram benefício modesto. Há descrição de uma série de efeitos adversos, mas que apresentam certo papel no tratamento de pacientes com ansiedade aguda, para pacientes com episódios pouco frequentes de agitação ou para aqueles que necessitam de sedação para um procedimento pontual, como um tratamento odontológico ou um exame de diagnóstico⁷.

ANTICONVULSIVANTES

Até o presente momento, os resultados dos estudos avaliados com carbamazepina ou ácido valproico são controversos e insuficientes para indicar o uso de anticonvulsivantes no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA⁷. Em relação a esse grupo de fármacos nota-se claramente que eventualmente alguns pacientes poderiam se beneficiar, sendo uma alternativa para certas situações em que o uso de certos medicamentos, ou o aumento de suas doses, poderia proporcionar riscos elevados de efeitos colaterais ou complicações clínicas.

CONCLUSÕES

Com o passar dos anos os transtornos comportamentais vão diferenciando-se, havendo em muitos deles grandes oscilações em relação a sua prevalência. Alguns surgem, desaparecem e depois retornam. Já outros ocorrem mais frequentemente em fases iniciais ou avançadas. Comumente, a abordagem não farmacológica é considerada pelos profissionais como tratamento de escolha antes de se introduzirem fármacos comportamentais. Efeitos colaterais do uso contínuo desses medicamentos, especialmente entre idosos, precisam ser considerados e monitorados cuidadosamente. Para uma adequada abordagem e consequente orientação farmacológica dos distúrbios de comportamento, uma avaliação deve ser abrangente e ponderada, e o tratamento necessita seguir alguns princípios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015;1:1-84.
2. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alz Dis Assoc Dis*. 2002;16:103-8.
3. Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG. Managing behavioral symptoms in dementia using nonpharmacologic approaches: an overview. *JAMA*. 2012;308:2020-9.
4. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157:708-14.
5. Peters KR, Rockwood K, Black SE, et al. Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology*. 2006;66:523-8.
6. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *J Bras Psiquiatr*. 2007;56:83-7.
7. Vale FAC, Corrêa Neto Y, Bertolucci PHF, et al. Tratamento da doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):34-48.
8. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic treatment of behavioral disorders in dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:765-85.
9. Cohen-Mansfield J, Buckwalter K, Beattie E, Rose K, Neville C, Kolanowski A. Expanded review criteria: the case of nonpharmacological interventions in dementia. *JAD*. 2014;41:15-28.
10. Molano JRV, Bratt R, Shatz R. Treatment and management of dementia due to Alzheimer's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:1-24.
11. Sakamoto M, Ando H, Tsutou A. Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia. *Int Psychogeriatr*. 2013;25:775-84.
12. Narme P, Clément S, Ehrle N, et al. Efficacy of musical interventions in dementia: evidence from a randomized controlled trial. *JAD*. 2014;38:359-69.
13. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24:20-7.
14. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006;67:57-63.
15. Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2001;28(Suppl 1):S3-S16.
16. Mitchell SL. Advanced dementia. *N Engl J Med*. 2015;372:2533-40.
17. Barnes TRE, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *Br J Psychiatry*. 2012;201:221-6.
18. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
19. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.

20. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:844-54.
21. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:403-11.
22. Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;179:1279-87.
23. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease. The CitAD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311:682-91.

LEONARDO CAIXETA

AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA

BREVE HISTÓRICO

Há mais de um século, Arnold Pick foi o pioneiro no interesse e na descrição de quadros clínicos associados a processos degenerativos cerebrais focais. Entre estes, nutria especial atenção pelas afasias degenerativas. Um de seus casos mais notórios, descrito em 1892, se refere a Josefa Valchar, uma paciente de 58 anos de idade com uma história de dois anos e meio de comprometimento progressivo da linguagem, sobretudo anomia e estereotipias verbais, mas num cenário de preservação dos outros domínios cognitivos (memória, funções visuoespaciais etc.). Alois Alzheimer fez a necropsia desse caso, encontrando marcadores histopatológicos que depois ajudaram a constituir o diagnóstico de doença de Pick¹.

Depois de Pick, outros autores também se interessaram pelo tema: Sérieux, Dejerine, Franceschi e Rosenfeld descreveram relatos de pacientes com afasias degenerativas puras ou associadas a alterações do comportamento².

Marcel Mesulam, muito tempo depois, descreveu cinco casos de pacientes com quadro neuropsicológico dominado pelo distúrbio de linguagem³. A partir daí essa entidade foi denominada afasia progressiva primária (APP). Julie Snowden et al. descrevem a demência semântica em 1989⁴. Mesulam e outros estudiosos resistem ao novo termo e preferem denominá-la forma fluente da APP.

Mais recentemente, Gorno-Tempini et al.⁵ descreveram um subtipo logopênico da APP. Os critérios para APP (forma fluente e não fluente) foram definidos em consenso internacional de 1998 (Tabelas 1 e 2).

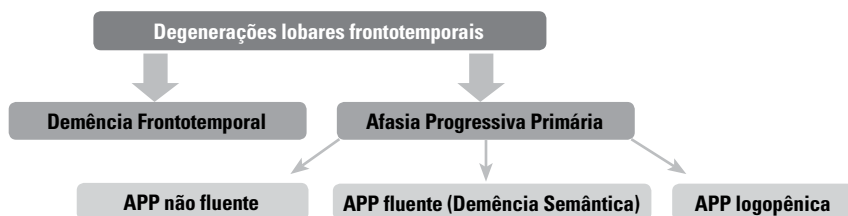


Figura 1. Classificação da afasia progressiva primária.

CLASSIFICAÇÃO

A APP pode ser classificada, juntamente à demência frontotemporal (DFT) e à demência semântica, como subtipos clínicos do complexo grupo das degenerações lobares frontotemporais (DLFT). A APP também pode ser classificada em três subtipos (Figura 1):

- Afasia não fluente.
- Afasia fluente (o mesmo que demência semântica).
- Afasia logopênica.

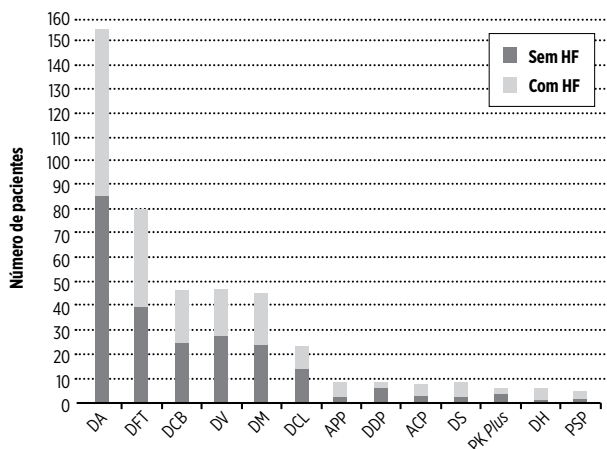
A APP pode ainda ser classificada com os seguintes descritores: demência pré-senil; demência cortical assimétrica; demência associada à doença do neurônio motor (nesse caso pode se comportar como uma demência galopante).

Os sistemas classificatórios atuais da APP não permitem uma predição precisa da neuropatologia subjacente.

GENÉTICA

Em nossa casuística⁶, mais da metade dos casos de APP (tanto a forma fluente quanto a não fluente) apresentou história familiar positiva para demência (Figura 2).

A forma fluente da APP (demência semântica) é tradicionalmente relatada como o fenótipo que apresenta menos alterações genéticas dentre todos os subtipos clínicos das DLFT. Em alguns estudos, menos de 5% de todos os pacientes com demência semântica têm uma história familiar de DFT⁷. Embora possam existir vários genes concorrentes para o desenvolvimento da demência semântica, raramente há um gene autossômico dominante que seja responsável pela demência semântica.



HF: história familiar; DA: doença de Alzheimer; DCB: degeneração corticobasal; DV: demência vascular; DM: demência mista; DCL: demência com corpúsculos de Lewy; DDP: demência na doença de Parkinson; ACP: atrofia corticoposterior; DS: demência semântica; PK Plus: parkinsonismo plus; DH: doença de Huntington; PSP: paralisia supranuclear progressiva.

Figura 2. Número de pacientes sem história familiar e com história familiar em relação a cada diagnóstico.



Figura 3. Encéfalo do caso ML (Banco de Cérebros do Brasil Central — BCBC).

Macroscopia (visão sagital lateral do hemisfério esquerdo): notar área de atrofia focal na área de Broca e giros adjacentes. Demência pré-senil, iniciou como APP que evoluiu após três anos com afasia de compreensão e depois exuberantes alterações do comportamento (inicialmente com desinibição social e grave agitação psicomotora e depois evoluindo com grave apatia).

Com a evolução, surgiram prejuízos na teoria da mente, associados a alterações das funções executivas frontais (déficits em atenção, planejamento, tomada de decisões e comprometimento do *insight*).

PATOLOGIA

Na inspeção macroscópica (Figura 3) do hemisfério esquerdo na autópsia revela-se atrofia considerável nas regiões frontal inferior (giro opercular frontal — área de Broca) e temporal anterior e superior, bem como na região parietal superior.

A maioria dos pacientes com APP não fluente exibe modificações patológicas do tipo DLFT-tau ou DLFT-TDP-43 tipo A. Os pacientes com patologia tau frequentemente apresentam achados de necropsia típicos de degeneração corticobasal. Se a APP não fluente ocorre no contexto de forte histórico familiar, a etiologia mais provável é GRN. A APP associada a sintomas motores da degeneração corticobasal tem sido observada em pacientes com degeneração cortical focal frontoinsular esquerda e pré-frontal medial⁸.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de APP é complexo e deve ser feito com base nos critérios diagnósticos propostos⁹.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da afasia progressiva primária (forma não fluente).

Características do diagnóstico clínico da APP
► Perfil clínico: alteração da linguagem expressiva constitui a característica inicial e ao longo do curso da doença. Outros aspectos da cognição estão intactos ou relativamente bem preservados.
Características diagnósticas essenciais
► Início insidioso e progressão gradual.
► Discurso espontâneo não fluente, com pelo menos uma das características seguintes: agramatismo, parafasias fonêmicas ou anomia.
Características diagnósticas complementares
Discurso e linguagem:
► Hesitação ou apraxia oral.
► Repetição comprometida.
► Alexia, agrafia.
► Preservação inicial do significado das palavras.
► Mutismo tardio.
Comportamento
► Preservação inicial do comportamento social.
► Alterações tardias de comportamento semelhantes à DFT.
Sinais físicos: reflexos primitivos contralaterais, acinesia, rigidez e tremor
Exames complementares
► Neuropsicológico: afasia não fluente, na ausência de amnésia grave ou alteração perceptivo-espacial.
► Eletroencefalograma: normal ou lentificação assimétrica discreta.
► Neuroimagem (estrutural ou funcional): anormalidade assimétrica, comprometendo mais comumente o hemisfério dominante (geralmente o esquerdo).

Tabela 2. Critérios diagnósticos da afasia progressiva primária (forma fluente).

Características do diagnóstico clínico da APP fluente (demência semântica)
<p>Perfil clínico: distúrbio semântico (comprometimento do entendimento do significado das palavras ou de identidade de objetos) é a característica dominante inicial e ao longo do curso da doença. Outros aspectos da cognição, incluindo a memória autobiográfica, estão intactos ou relativamente bem preservados.</p>
Características diagnósticas essenciais
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Início insidioso e progressão gradual. ▶ Distúrbio de linguagem caracterizado por: <ul style="list-style-type: none"> • Fala espontânea progressiva, fluente, vazia. • Perda do significado das palavras, manifestada pelo comprometimento da nomeação e da compreensão. • Parafasias semânticas. ▶ Distúrbio da percepção caracterizado por: <ul style="list-style-type: none"> • Prosopagnosia: reconhecimento deficitário da identidade de faces familiares. • Agnosia associativa: reconhecimento deficitário da identidade de objetos. ▶ Preservação dos testes de percepção e da reprodução de desenhos. ▶ Preservação da repetição de palavra isolada. ▶ Preservação da habilidade de ler em voz alta e de escrever por ditado, com palavras ortograficamente corretas.
Características diagnósticas de suporte
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Discurso e linguagem <ul style="list-style-type: none"> • Pressão de discurso. • Uso idiossincrático das palavras. • Ausência de parafasias fonêmicas. • Dislexia de superfície e disgrafia. • Capacidade de cálculo preservada. ▶ Comportamento <ul style="list-style-type: none"> • Perda de simpatia e empatia. • Preocupações irrelevantes. • Parcimônia. ▶ Sinais físicos <ul style="list-style-type: none"> • Reflexos primitivos ausentes ou tardios. • Acinesia, rigidez e tremor. ▶ Investigações <ul style="list-style-type: none"> ▶ Neuropsicologia <ul style="list-style-type: none"> • Perda semântica pronunciada, manifestada pela falha na compreensão de palavras e nomeação ou reconhecimento de faces e objetos. • Fonologia e sintaxe preservadas, bem como processamento perceptivo elementar, habilidades espaciais e memória do dia a dia. ▶ Eletroencefalografia: normal. ▶ Neuroimagem (estrutural ou funcional): anormalidade predominantemente temporal anterior (simétrica ou assimétrica).

ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Na APP as alterações de linguagem dominam o quadro clínico por pelo menos dois anos de evolução, num cenário de preservação de outras habilidades, como memória episódica, funções visuoespaciais etc.

Infelizmente, médicos em geral tem pouca formação na avaliação da linguagem, o que pode dificultar o diagnóstico da APP, sobretudo em seus estádios iniciais. O médico tem que estar atento na avaliação da fluência e procurar sair da zona de conforto dos pacientes (sobretudo naqueles com APP inicial que ainda conseguem demonstrar certa fluência em narrativas super-aprendidas), instigando-os a falar sobre temas não corriqueiros em que serão obrigados a estruturar um novo discurso (exemplo: peça para explicarem como se faz café). Na APP há uma redução progressiva do débito verbal espontâneo, mas o médico pode não detectá-la nas fases iniciais se permitir ao acompanhante dominar as informações sobre o paciente durante a consulta. Às vezes as trocas de palavras, omissões e parafasias são raras e, portanto, devem ser ativamente procuradas.

As alterações de linguagem da afasia não fluente são, em grande parte, a imagem especular do que se observa na afasia fluente (demência semântica) e a memória semântica geralmente se encontra preservada (com excessão daqueles testes que requeiram débito verbal). Embora o discurso esteja gravemente disfluente, a nomeação de figuras encontra-se muito menos afetada que na demência semântica e os erros são de natureza fonológica (por exemplo trocar “apito” por “aflito”). Nos testes de fluência verbal, a fluência por categorias semânticas está menos comprometida que o teste de fluência de letras (FAS). Os testes de correspondência palavra-figura, testes de sinônimos e outras tarefas semânticas revelam funções preservadas na forma não fluente. Por outro lado, nos testes de competência fonológica (teste de repetição de palavras multissilábicas, mistura de segmentos de palavras e rimas), da mesma forma que em testes de compreensão sintática mais complexa, revelam evidente comprometimento¹⁰. Pacientes com a forma não fluente produzem erros fonológicos quando se solicita que repitam palavras multissilábicas ou sentenças. Apresentam também reduzido span de dígitos.

Tanto a forma não fluente quanto a logopênica da APP se iniciam com dificuldades lentamente progressivas de encontrar palavras. Na forma logopênica o paciente é fluente, porém é interrompido frequentemente quando tem que gerar uma palavra específica que não consegue acessar, fazendo, portanto, longas pausas quando isso ocorre. Apenas os pacientes com a forma logopênica exibem

problemas com a memória ecoica, o que acarreta dificuldades na listagem de números na ordem direta (span de dígitos) ou na repetição de longas sentenças (exemplo, “o poeta foi tocar violão na praça num dia de muito calor”). A memória de trabalho está frequentemente alterada em todas as formas de APP. Na forma logopênica, pode ocorrer também comprometimento de memória episódica, cálculo, habilidades de desenho e navegação espacial¹¹.

O desempenho de pacientes com APP no miniexame de estado mental pode estar desproporcionalmente comprometido, uma vez que esse teste se apoia muito em funções verbais, portanto, não é um bom teste para se avaliar a gravidade e o estadiamento da APP².

ALTERAÇÕES DE COMPORTAMENTO

A alteração marcante da linguagem pode ofuscar a presença das alterações de comportamento, que habitualmente se apresentam na APP. Em nossa opinião¹², todos os pacientes com APP apresentarão sintomas depressivos e ansiosos, até porque tais sintomas classicamente se relacionam ao comprometimento do lobo frontal esquerdo, exatamente o sítio neuroanatômico envolvido nessas síndromes. Por esse motivo, advogamos a incorporação desses sintomas aos critérios diagnósticos da APP.

Além da ansiedade e da depressão, podem ser identificados agitação, irritabilidade, frustração e ataques de pânico¹². A ansiedade e a depressão são comumente interpretadas pelos pacientes e por seus familiares como consequências secundárias às limitações comunicativas e ao constrangimento social causado pelas dificuldades de linguagem, ponto de vista que discordamos, pois muito precocemente, antes mesmo das limitações linguísticas mais graves, já apresentamos alterações de comportamento nesses pacientes (claro que muito mais sutis que as observadas, por exemplo, na DFT).

NEUROIMAGEM

A neuroimagem é de grande valor no diagnóstico da APP, pois evidencia alteração focal (alargamento da vala sylviana associada à atrofia da ínsula, do giro frontal inferior e do giro temporal superior) e assimétrica, que é muito sugestiva (ainda que não patognomônica) dessa forma de demência, não sendo encontrada habitualmente em outros subtipos de demência¹.

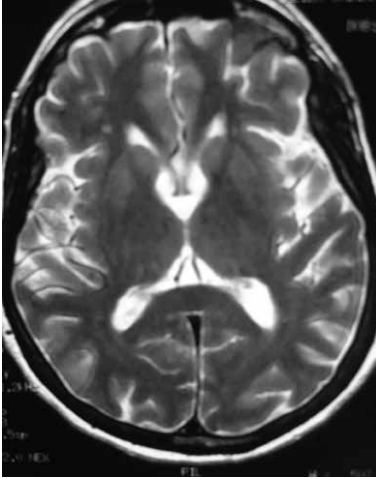


Figura 4. Discreto alargamento da vala sylviana e atrofia da ínsula do hemisfério esquerdo em afasia progressiva primária inicial.

A ressonância magnética de um caso de APP em fase inicial (Figura 4) raramente suscitará esse diagnóstico por parte de um radiologista ou neurologista inexperientes nessa área, uma vez que a alteração nessas fases é ainda muito sutil (alargamento da vala sylviana e leve atrofia da ínsula, geralmente à esquerda). Como medida prática, recomenda-se que todo caso com apresentação predominantemente afásica deva ter um estudo cuidadoso de neuroimagem da região frontotemporal esquerda.

A forma logopênica, diferentemente da forma não fluente, pode se apresentar desde o início com atrofia suave nas regiões hipocampais, bitemporais e biparietais posteriores. A *positron emission tomography* (PET) utilizando *Pittsburgh compound B* (PIB) pode auxiliar a diferenciar essa forma de APP das outras formas não Alzheimer⁸.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os principais diagnósticos diferenciais da APP são:

- Doença de Alzheimer: apesar das enormes diferenças entre ambas formas de demência, na prática clínica esta representa a maior confusão diagnóstica por parte de médicos neófitos na área. A confusão de termos usados pela família (que se refere à anomia como “esquecimento ou falha da memória para os nomes”) induz o médico erroneamente a considerar a hipótese da principal alteração neuropsicológica ser uma amnésia límbica e, portanto, o diagnóstico de doença de Alzheimer irá se impor.

- Afasia vascular (Figura 5): o acidente vascular encefálico representa a maior causa de afasia e, justamente por isso, a APP pode ser negligenciada por um fenômeno de etiologia vascular. Obviamente que a grande diferença da APP é que a afasia vascular tem modo de início abrupto, porém pode não ser assim, já que em alguns pacientes vítimas de acidente vascular encefálico e que se tornaram totalmente afásicos o aparecimento da disfasia pode ser gradual, na medida em que se melhora da afasia, momento em que, agora sim, a confusão com APP pode ser grande.

- Demência semântica: representa 15% dos casos de DLFT. É caracterizada por prejuízos importantes na compreensão de palavras e na nomeação, bem como no reconhecimento do significado de perceptos visuais (agnosia associativa) e prosopagnosia, elementos clínicos que não participam da APP. Diferentemente da APP, ocorre preservação da fluência, da gramática, da repetição, da leitura em voz alta e da escrita ortograficamente correta de palavras regulares¹³.

- Degeneração corticobasal: na verdade, mais que um diagnóstico diferencial, pode-se estar, como já foi dito, diante de uma mesma doença com momen-

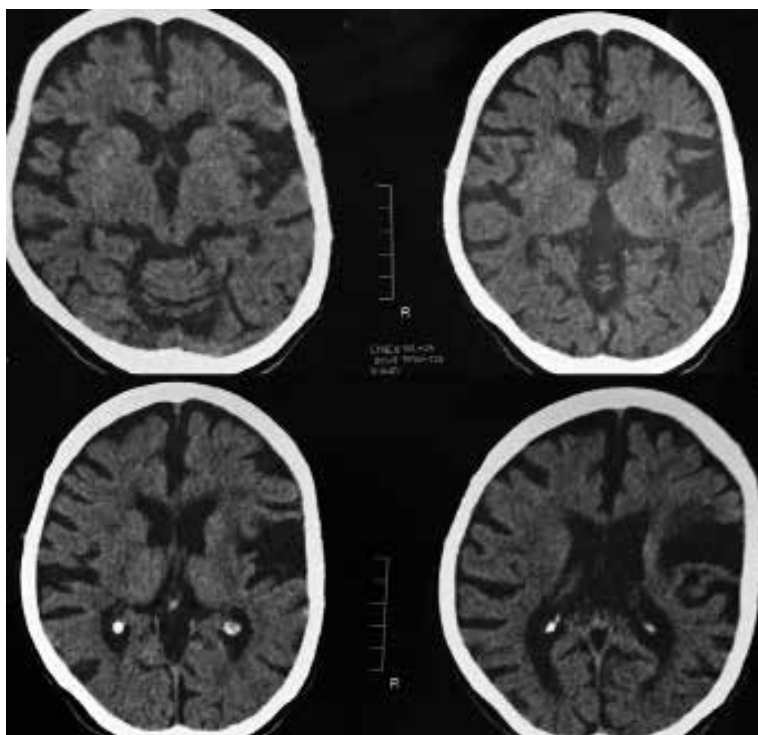


Figura 5. Lesão vascular isquêmica com encefalomalácia em área perisylviana do hemisfério cerebral esquerdo.

tos fenotípicos diferentes, ou seja, casos de APP podem evoluir para degeneração corticobasal e vice-versa.

- Outras: várias outras doenças podem manifestar sintomas de uma afasia não fluente progressiva no curso de seu processo patológico. Assim pode acontecer com a doença de Creutzfeldt-Jakob, a DFT, a atrofia cortical posterior entre outras.

EVOLUÇÃO

A síndrome clínica da APP raramente se mantém como uma forma pura, geralmente evoluindo para outras síndromes ou entidades, por exemplo, degeneração corticobasal (a forma agramática), atrofia cortical posterior, doença de Alzheimer (a forma logopênica), doença do neurônio motor, DFT, poluindo ainda mais a pureza do constructo e agregando complexidade à sua definitiva caracterização nosológica¹.

Da mesma forma, outras síndromes (sobretudo a atrofia cortical posterior e a degeneração corticobasal) podem evoluir para uma síndrome do tipo APP, agregando os sintomas da síndrome anterior a esta¹.

TRATAMENTO

O tratamento da APP ainda é insipiente, devido em grande parte à inexistência de ensaios clínicos dirigidos especificamente a essa entidade.

Como a totalidade dos pacientes com APP apresentará sintomas depressivos ou ansiosos, sugere-se o uso de quetiapina (entre 25 e 100 mg) como melhor alternativa nessa indicação. O uso de Inibidor seletivo de recaptação de serotonina ou outros antidepressivos deve ser evitado, pois pode precipitar sintomas de ativação bipolar (muito frequente em pacientes com APP), piorar a apatia subjacente aos quadros demenciais, além de causar sintomas extrapiramidais.

A forma logopênica da APP, aquela que geralmente evolui para doença de Alzheimer, deve receber tratamento com anticolinesterásico. A forma agramática geralmente evoluirá para degeneração corticobasal, uma modalidade de parkinsonismo plus, portanto poderão ser úteis agonistas dopaminérgicos.

Infelizmente, o arsenal terapêutico para os sintomas afásicos é muito limitado. Alguns relatos anedóticos têm testado o zolpidem, psicoestimulantes e outros agentes dopaminérgicos sem muito sucesso¹. A estimulação magné-

tica transcraniana não tem mostrado resultados promissores nessa condição, segundo levantamento publicado recentemente¹⁴.

A reabilitação de linguagem pode auxiliar nas fases iniciais da APP, mas não existem ensaios controlados comprovando seu benefício.

Nas fases avançadas da doença pode surgir uma afasia de compreensão acompanhada de graves alterações de comportamento (talvez porque o paciente perca a capacidade de entender o que se passa em seu entorno), impondo um desafio extra no manejo dessa forma de demência. Nosso grupo tem usado clozapina (25 a 100 mg) para conter essas intensas e complexas alterações do comportamento social.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caixeta L. Demências do tipo não Alzheimer. Demências focais frontotemporais. Porto Alegre: Artmed, 2010.
2. Mesulam M. Primary progressive aphasia: A dementia of the language network. *Dementia & neuropsychologia*. 2013;7(1):2-9.
3. Mesulan MM. Slowly progressive aphasia without generalised dementia. *Ann Neurol*. 1982;11:592-8.
4. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol*. 1989;2:167-82.
5. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and Anatomy of three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55:335-46.
6. Souza MNA, Caixeta L. Prevalência de antecedentes familiares em portadores de síndromes degenerativas demenciais. No prelo.
7. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, et al. Comparison of family histories in FTLT subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65:1817-9.
8. Miller BL. Frontotemporal Dementia. Oxford: Oxford University Press, 2014.
9. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-54.
10. Senaha MLH, Caramelli P, Brucki SM, et al. Primary progressive aphasia: classification of variants in 100 consecutive Brazilian cases. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):110-21.
11. Caixeta L. Doença de Alzheimer. Porto Alegre: Artmed, 2012.
12. Caixeta L, Caixeta M. Primary progressive aphasia beginning with a psychiatric disorder. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1505-8.
13. Caixeta L, Mansur LL. Demência semântica: avaliação clínica e de neuroimagem. Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):348-51.
14. Machado S, Arias-Carrión O, Paes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for clinical applications in neurological and psychiatric disorders: an overview. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):191-206.

MÁRCIA RADANOVIC

ATROFIA CORTICAL POSTERIOR

INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, o avanço do conhecimento sobre os mecanismos bioquímicos, neuropatológicos e genéticos ligados às diversas formas de doenças neurodegenerativas tem provocado mudanças sucessivas nos critérios de classificação das demências. A constante evolução dos métodos laboratoriais utilizados como biomarcadores nessas doenças também contribui para que sejam revistos até mesmo conceitos básicos, muitas vezes considerados como definidores de determinada entidade clínica. Um dos exemplos marcantes dessa mudança aconteceu gradativamente com a doença de Alzheimer (DA). Depois de muitas décadas tendo sido definida como o exemplo mais marcante da síndrome amnésica, a que outros declínios cognitivos se somavam gradativamente, o acúmulo de evidências de que a DA poderia se iniciar sob formas “atípicas” levou a várias revisões de seus critérios diagnósticos para incluir outras formas de apresentação inicial.

De acordo com os critérios publicados em 2011 pelo *National Institute on Aging* e pela *Alzheimer's Association* (NIA-AA), o diagnóstico de DA provável admite três formas de apresentação não amnésica, sendo uma delas a apresentação visuoespacial, em que os déficits mais proeminentes ocorrem na cognição espacial, incluindo agnosia para objetos, prejuízo do reconhecimento de faces, simultanagnosia e alexia, associados a déficits em outros domínios cognitivos¹.

O termo atrofia cortical posterior (ACP) foi usado pela primeira vez por Benson et al.² em 1988, em um artigo que descrevia cinco pacientes com síndromes de Gerstmann e Balint (combinadas), e que apresentavam atrofia predominante em regiões parieto-occipitais à ressonância magnética (RM). No entanto, outros relatos de casos semelhantes já existiam na literatura, o mais antigo tendo sido

realizado por Pick em 1902³. Na ausência de estudos neuropatológicos em seus casos, Benson et al. julgaram que a síndrome clínica era suficientemente distinta da DA ou das formas de demência do lobo frontal para justificar seu tratamento como uma entidade clínica separada.

Análises histopatológicas de casos subsequentes demonstraram que a patologia Alzheimer era a mais frequente (cerca de 80% dos casos), o que levou ao uso intercambiável dos termos “ACP”, “variante visual da DA” e “DA biparietal” para essa entidade clínica. No entanto, outras patologias podem-se associar à síndrome, de tal forma que ainda não existe um consenso a respeito de a ACP constituir uma entidade nosológica distinta ou uma variante atípica da DA.

EPIDEMIOLOGIA E ASPECTOS GENÉTICOS

Devido à ausência de critérios diagnósticos estritos, a incidência e a prevalência da ACP não podem ser estimadas de forma exata, havendo, no entanto, estimativas de que represente 4% das demências e 5% dos casos de DA⁴. A síndrome é muitas vezes subdiagnosticada devido à forma de apresentação pouco usual para um quadro demencial, e muitas vezes os pacientes são extensamente investigados do ponto de vista oftalmológico ou psiquiátrico (como depressão, ansiedade ou quadros conversivos) antes que seja feita a suspeita de um quadro neurológico. Com alguma frequência, procedimentos desnecessários ou minimamente benéficos (como correção de catarata) são realizados nesses casos.

A idade de início da ACP caracteriza-a como uma demência pré-senil, que aparece usualmente entre os 55 e 65 anos de idade, embora séries com intervalos mais extensos já tenham sido reportadas: 45 a 74 anos⁵ e 40 a 86 anos⁶. Também não há consenso quanto à predominância entre os sexos, tendo sido descrita como igualmente prevalente entre homens e mulheres ou mais prevalente em mulheres.

Do ponto de vista genético, não há evidências na literatura que embasem a associação do fenótipo ACP com alguma alteração genética consistente, havendo um caso descrito de mutação levando à alteração da proteína priônica, e um caso associado a uma nova mutação no códon 211 do gene da presenilina-1 (PSEN1). A frequência de pacientes com ACP que apresentam história familiar positiva não é diferente daquela de pacientes com DA típica. Os estudos tentando encontrar diferenças entre os diferentes genótipos da apolipoproteína E (APOE) têm revelado resultados controversos (menor frequência de APOEε4

versus nenhuma diferença), o que pode ser atribuído, entre outras causas metodológicas, à existência de casos com patologia não Alzheimer subjacente⁷.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas iniciais da ACP incluem dificuldades para ler textos, avaliar distâncias (o que frequentemente leva a dificuldades para estacionar o carro, ou pequenos acidentes), identificar objetos, andar em terrenos irregulares, subir escadas ou usar escadas rolantes, sensibilidade à luz e visão distorcida de objetos. Como já referido anteriormente, tais sintomas podem motivar investigação de transtornos oftalmológicos, psiquiátricos, ou ser confundidos com outros quadros neurológicos, como enxaqueca. Outros sintomas, menos frequentes, incluem pós-imagens prolongadas e fenômeno de *crowding* visual (em que a presença de elementos vizinhos impede a identificação do alvo) mais acentuado⁸.

Devido ao acometimento desproporcionado das regiões parietais posteriores e occipitais na ACP, os achados mais comuns são relacionados ao processamento visual primário e associativo. Déficits homônimos de campo visual (hemianopsia ou quadrantanopsia) são frequentes (50% a 100% dos casos, dependendo da série) bem como negligência visual (mais frequente à esquerda, mas podendo ocorrer à direita). Ataxia óptica, como parte da síndrome de Balint, também é frequente na ACP, sendo que a síndrome completa ocorre em cerca de 31% dos casos. A síndrome de Gerstmann apresenta uma frequência estimada de 36%⁵.

Alterações do processamento visual básico em pacientes com ACP foram descritas por Lehman et al.⁹: 81% de seus 21 pacientes apresentavam alterações em pelo menos metade de seis habilidades básicas testadas (detecção de formas, coerência de formas, discriminação de formas, discriminação de cores, coerência de movimento, localização de pontos).

Dificuldades de leitura são encontradas em até 80% dos pacientes. A origem das dificuldades de leitura na ACP é multifatorial, englobando desorientação espacial (que dificulta o seguimento das linhas no texto), simultanagnosia, *crowding* visual, efeito de tamanho reverso (ver abaixo), dislexia de superfície, alexia e apraxia ocular. Simultanagnosia e apraxia de membros também são comuns (92% e 95%, respectivamente)⁵. Alterações de linguagem semelhantes à da APP logopênica também podem ser encontradas em pacientes com ACP, decorrente da lesão da junção temporoparietal esquerda¹⁰.

Alguns sintomas extremamente peculiares, embora muito raros, são bastante

ilustrativos do caráter de acometimento das várias etapas do processamento visual na doença. Assim, há relatos de casos de pacientes com ACP que apresentavam “efeito de tamanho reverso” (habilidade de ler melhor letras pequenas do que grandes, devido a distúrbio atencional e de movimentação ocular), pós-imagens cromáticas prolongadas (provavelmente devido a excesso de inibição de neurônios cromáticos em V1, após sua estimulação), ilusão de movimento de objetos estáticos (possivelmente relacionada a alterações da motricidade ocular) e ilusão de inclinação dos ambientes (que pode resultar de lesões em células transmodais do lobo parietal posterior, as quais integram estímulos visuais, vestibulares e proprioceptivos)⁸.

Agnosia para figuras (dificuldade para reconhecer figuras ou mesmo objetos bidimensionais, com capacidade preservada para reconhecer o mesmo objeto em forma tridimensional) foi descrita por Sugimoto et al.¹¹ em dois de três pacientes com ACP avaliados (mas em nenhum de sete pacientes com DA típica que serviram como controles). Um caso de déficit na capacidade de representação mental (imaginação) visuoespacial e um caso de prejuízo da memória autobiográfica também foram relatados¹². No primeiro, foi encontrada hipoperfusão no giro para-hipocampal e no pré-cuneus; no segundo, diminuição de perfusão em hipocampo.

Alguns pacientes com ACP podem, ainda, apresentar prejuízo para reconhecer texturas e padrões, cuja expressão clínica mais comum é a dificuldade para caminhar em superfícies não homogêneas visualmente, mas que pode também provocar impacto negativo em várias atividades profissionais, especialmente aquelas que envolvem artes plásticas, desenho, arquitetura, engenharia e similares. Esse déficit, como a dificuldade de leitura, também tem uma origem multifatorial, podendo resultar de simultanagnosia, desorientação espacial, disfunção das sacadas oculares, ou prejuízos da percepção de profundidade, discriminação de extensão (comprimento dos elementos de uma cena), sensibilidade ao contraste e atenção visual¹³.

As possíveis manifestações visuais em pacientes com ACP estão sumarizadas na Tabela 1.

O exame neurológico dos pacientes muitas vezes é comprometido por distúrbio atencional, mas é em geral normal (à exceção das alterações visuais) nas fases iniciais da doença. Sintomas neurológicos adicionais que podem emergir à medida que o quadro evolui incluem: distúrbio comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*), sinais extrapiramidais (41%), mioclonias (24%) e reflexo de preensão (26%)⁷.

Tabela 1. Espectro das possíveis alterações visuais na atrofia cortical posterior.

▶ Sensibilidade à luminosidade excessiva	▶ Prejuízo na sensibilidade ao contraste
▶ Pós-imagens cromáticas prolongadas	▶ Prejuízo na percepção de profundidade
▶ Efeito de tamanho reverso	▶ Déficits de campo visual homônimos
▶ Ilusão de movimento de objetos estáticos	▶ Ilusão de inclinação dos ambientes
▶ Acromatopsia	▶ <i>Crowding</i> visual
▶ Desorientação visual	▶ Palinopsia
▶ Acinetopsia	▶ Simultanagnosia
▶ Alexia	▶ Ataxia óptica
▶ Apraxia ocular	

Em relação aos sintomas neuropsiquiátricos, pacientes com ACP podem apresentar apatia (60%), ansiedade (55%), depressão (45%) e irritabilidade. Embora depressão e ansiedade possam estar presentes desde as fases iniciais da doença e possam ser consistentes com um estado reativo à incapacidade em pacientes com as demais funções cognitivas e autoconsciência preservadas, não se pode excluir a depressão como parte integrante dos sintomas primários, já que não existe diferença entre as taxas de ocorrência desse transtorno entre pacientes com ACP e DA típica¹⁴.

Sintomas psicóticos na ACP incluem alucinações visuais, que podem ocorrer em até 30% dos pacientes, e sinaliza provável demência com corpos de Lewy (DCL) como causa subjacente à ACP¹⁵. Há um caso descrito na literatura de ACP cursando com o “sinal do espelho” com delírio (síndrome de erro de identificação em que o paciente toma sua própria imagem no espelho como sendo outra pessoa)¹⁶.

Até o momento, foram propostos três conjuntos de critérios diagnósticos para ACP. A Tabela 2 mostra a proposta mais recente para critérios clínicos¹⁷ e a sugestão de exames de investigação^{6,18}. Em 2014, iniciou-se um grupo de estudos para revisão e aperfeiçoamento desses critérios¹⁹.

EXAMES COMPLEMENTARES

NEUROIMAGEM ESTRUTURAL

Os exames de neuroimagem estrutural, como RM, mostram um predomínio de atrofia em regiões parieto-occipitais (em detrimento da atrofia em lobo tempo-

Tabela 2. Critérios propostos para o diagnóstico de atrofia cortical posterior.

Características essenciais (todas devem estar presentes)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Início insidioso ▶ Progressão gradual ▶ Presença de déficits visuais incapacitantes com exame oftalmológico relativamente normal (ou seja, que não justifica o quadro) ▶ Evidência de déficit visual complexo ▶ Síndrome de Balint (parcial ou completa) ▶ Síndrome de Gerstmann (parcial ou completa) ▶ Defeitos homônimos de campo visual ▶ Agnosia visual ▶ Desorientação no ambiente ▶ Ausência de acidente vascular encefálico ou tumores ▶ Preservação relativa da memória episódica, memória verbal e autoconsciência
Características de suporte	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alexia ▶ Prosopagnosia ▶ Pós-imagens cromáticas prolongadas ▶ Apraxia ideomotora ou de vestir ▶ Início antes dos 65 anos de idade
Exames de investigação (não pertencem aos critérios de Crutch et al. ⁷ , mas aos de Mendez et al. ¹⁸ e Tang-Wai et al. ⁶)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Avaliação neuropsicológica demonstrando predominância de alterações visuoperceptuais e visuoespaciais (compatíveis com disfunção de regiões parieto-occipitais) ▶ Neuroimagem estrutural (RM ou tomografia computadorizada [TC]) <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de atrofia cerebral posterior (occipital, parietal e temporal) ▶ Neuroimagem funcional (<i>positron emission tomography</i> [PET]/<i>single-photon emission computed tomography</i> [SPECT]) <ul style="list-style-type: none"> • Hipometabolismo/hipoperfusão posterior

ral mesial, encontrada na DA típica) nas fases iniciais da doença. No entanto, com o passar do tempo, essa diferenciação vai-se tornando cada vez mais difícil, à medida que a atrofia progride e se espalha por todo o córtex e o subcórtex. Medidas específicas de volumetria para regiões posteriores do cérebro podem ser úteis nas fases mais precoces do quadro, mas também perdem a especificidade à medida que a doença evolui, deixando de ser um marcador confiável para distinguir a ACP da DA típica ou DCL. Um estudo de medida de espessura cortical realizado em 54 pacientes com ACP, DA típica e afasia progressiva primária (APP) logopênica demonstrou padrões distintos para as três doenças: atrofia parieto-occipital bilateral na ACP, atrofia temporoparietal esquerda e de lobos temporais superiores na APP logopênica, e achados intermediários entre os dois anteriores na DA típica amnésica²⁰.

Um estudo de metanálise publicado em 2013 descreveu maior ocorrência de atrofia em substância cinzenta dos giros temporais inferior e medial com extensão para o giro occipital à esquerda, bem como nos giros fusiforme e para-hipocampal esquerdo e lobo parietal direito (giros parietais superior, médio e inferior e giro angular) nos pacientes com ACP do que em indivíduos normais. Na comparação com pacientes com DA típica, houve maior ocorrência de atrofia de substância cinzenta nos giros occipitais médio e inferior à direita, com extensão para o lóbulo posterior, sendo que os pacientes com ACP também apresentaram maior preservação do giro para-hipocampal e do hipocampo à esquerda²¹.

Alguns autores propõem que a ACP possa ser dividida em duas síndromes, uma predominantemente visuoespacial, que acomete mais especificamente as vias visuais dorsais biparietais (via “onde”), e outra predominantemente visuoperceptual, afetando mais a via visual ventral occipitotemporal (via “o quê”), mas essa distinção provavelmente só apresenta alguma relevância clínica em fases muito precoces da doença. Essa dicotomia também foi descrita na forma de uma tendência para a existência de padrões diferentes de distribuição de espessura da substância cinzenta entre pacientes com alterações visuoespaciais (com maior comprometimento da espessura cortical occipitoparietal inferior) e pacientes com alterações visuoperceptuais (com maior comprometimento occipitotemporal inferior). Embora esses achados sejam interessantes do ponto de vista da correlação anatomoclínica, em muitos casos ocorreu a sobreposição do comprometimento das duas regiões, o que não permite uma diferenciação dos dois grupos clínicos através de neuroimagem estrutural⁹.

NEUROIMAGEM FUNCIONAL

Com relação à neuroimagem funcional, hipoperfusão parieto-occipital foi demonstrada em estudos utilizando SPECT-TC (sendo mais intensa do que a encontrada em pacientes com DA típica), e hipoperfusão na região temporal correspondendo ao campo ocular frontal (podendo ser o correlato neuroanatômico da apraxia oculomotora apresentada por alguns pacientes). Hipoperfusão em córtex parietal e assimetrias inter-hemisféricas entre os lobos parietais são descritas em pacientes com alterações visuoespaciais (como negligência)⁵.

Estudos por *fludeoxyglucose*-PET (FDG-PET) mostram o mesmo padrão de acometimento predominantemente parieto-occipital e parietotemporal inferior. Hipometabolismo nos campos oculares frontais também foi encontrado, o que,

à semelhança dos achados de SPECT verificados para a região correspondente no lobo temporal, pode explicar a apraxia oculomotora na ACP. Até o momento, os estudos de deposição de amiloide com composto Pittsburgh-B (PiB-PET) comparando pacientes com ACP e DA típica não permitiram a diferenciação entre os dois grupos, que apresentam padrão difuso de deposição do amiloide em regiões frontal, temporoparietal e occipital (embora maior predominância dessa deposição em lobos parietal e occipital tenha sido descrita em séries de relatos de caso)²².

Dados de estudos com imagem por tensão de difusão (DTI) por RM são ainda limitados, mas sugestivos de que ocorre redução da integridade dos tratos de substância branca nas regiões cerebrais posteriores⁷.

BIOMARCADORES LIQUÓRICOS

Os biomarcadores liquóricos também se encontram alterados em pacientes com ACP, em sua maioria mostrando a assinatura de DA típica (diminuição dos níveis de peptídeo $A\beta_{42}$ e elevação dos níveis de proteína tau total e tau-fosforilada). Casos em que esse padrão não aparece têm maior probabilidade de serem secundários à patologia não Alzheimer. No entanto, esses biomarcadores não são úteis em diferenciar a DA típica (ou sua forma atípica logopênica) da ACP²³. A razão $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ (diminuída tanto na DA quanto na ACP) pode ser um marcador potencial para identificar os pacientes que não apresentam elevações de proteína tau²⁴.

NEUROPATOLOGIA

Embora a DA seja a principal causa de ACP, esta pode ter como causa subjacente a degeneração corticobasal, a DCL, doenças priônicas (doença de Creutzfeldt-Jakob e insônia fatal familiar) e gliose subcortical²⁵. Os estudos neuropatológicos demonstram discrepâncias na distribuição dos achados em casos de ACP devida à DA. Alguns estudos demonstram maior densidade de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares em regiões parieto-occipitais (áreas visuais primárias de associação) e menor densidade em regiões frontais e hipocampo, ao passo que outros estudos não encontraram diferenças de distribuição das alterações patológicas entre ACP e DA típica⁷.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para a ACP. O uso de anticolinesterásicos teoricamente pode promover alguma melhora clínica em pacientes cuja patologia subjacente seja DA ou DCL, embora não haja evidência documentada de que tal benefício ocorra. Os pacientes devem ser encaminhados a centros especializados em reabilitação para indivíduos com perdas graves de visão a fim de receber orientações sobre como lidar com seus déficits, através do uso de instrumentos e aparelhos especiais (audiolivros, telefones celulares e computadores com teclas e letras maiores, iluminação de reforço etc.). Fisioterapia e terapia ocupacional também podem propiciar ao paciente estratégias compensatórias para suas limitações e melhorar sua autonomia. Os quadros de depressão e ansiedade podem exigir o uso de antidepressivos e psicoterapia, assim como os quadros de alucinações; se forem graves e causarem sofrimento ao paciente, devem ser tratados com antipsicóticos.

Tabela 3. Resumo das principais características da atrofia cortical posterior.

• Inicia-se na faixa dos 50 a 60 anos de idade ou mesmo antes.
• Em 80% dos casos, trata-se de uma forma atípica da DA.
• Os sintomas iniciais são inespecíficos: borramento da visão, intolerância à luz.
• O primeiro sintoma incapacitante costuma ser a dificuldade para a leitura.
• Déficits visuais complexos vão se somando, mas o paciente ainda apresenta memória, função executiva, linguagem e autoconsciência preservadas.
• Os pacientes frequentemente apresentam depressão ou ansiedade.
• O exame neurológico na fase inicial é normal (à exceção dos sintomas visuais).
• Muitos pacientes são investigados extensivamente do ponto de vista oftalmológico e psiquiátrico, o que ocasionalmente pode levar a condutas iatrogênicas.
• À medida que a doença evolui, outros déficits cognitivos se instalam; após um tempo variável, os pacientes passam a apresentar quadro superponível ao de uma DA típica.
• Exames de neuroimagem mostram atrofia e hipoperfusão/hipometabolismo predominando em regiões cerebrais posteriores (parietal, temporal e occipital).
• Os principais diagnósticos diferenciais da ACP são: DCL, degeneração corticobasal, doença de Creutzfeldt-Jakob e epilepsia do lobo temporal.
• Não há tratamento específico para a doença. Anticolinesterásicos são utilizados, mas sem evidência bem demonstrada de benefício. Antidepressivos e antipsicóticos podem ser prescritos quando necessário.

CONCLUSÃO

A ACP é uma síndrome rara mas que deve ser conhecida por todo neurologista. Devido à sua natureza, causa incapacidade funcional intensa mesmo quando o paciente ainda apresenta as demais funções cognitivas preservadas. Ainda, seus sintomas peculiares tornam os indivíduos que sofrem da doença vulneráveis a subdiagnóstico ou erros de diagnóstico, algumas vezes levando a condutas iatrogênicas. A Tabela 3 resume os principais aspectos dessa síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
2. Benson F, Davis J, Snyder BD. Posterior Cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988;45:789-93.
3. Pick A. Über eine eigenthümliche Sehstörung senile Dementer. *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie*. 1902;22:35-44.
4. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007;43:835-45.
5. Kas A, de Souza LC, Samri D, et al. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain*. 2011;134:1464-78.
6. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004;63:1168-74.
7. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012;11:170-8.
8. Borruat FX. Posterior cortical atrophy: review of the recente literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:406.
9. Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR, Wattam-Bell J, Warrington EK, Fox NC, Crutch SJ. Basic visual function and cortical thickness patterns in posterior cortical atrophy. *Cereb Cortex*. 2011;21:2122-32.
10. Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, et al. Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2013;260:528-33.
11. Sugimoto A, Midorikawa A, Koyama S, Futamura A, Hieda S, Kawamura M. Picture agnosia as a characteristic of posterior cortical atrophy. *Eur Neurol*. 2012;68:34-41.
12. Gardini S, Concarì L, Pagliara S, Ghetti C, Venneri A, Caffarra P. Visuo-spatial imagery impairment in posterior cortical atrophy: a cognitive and SPECT study. *Behav Neurol*. 2011;24:123-32.
13. Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P, Hart J, Zee D, Patel V, Frohman E. Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Pract Neurol*. 2015;15:5-13.
14. Suárez-González A, Henley SM, Walton J, Crutch SJ. Posterior cortical atrophy. An atypical variant of Alzheimer disease. *Psychiatr Clin N Am*. 2015;38:211-20.
15. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2006;66:331-8.

16. Yoshida T, Yuki N, Nakagawa M. Complex visual hallucination and mirror sign in posterior cortical atrophy. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:62-5.
17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2013;9:463-5.
18. Mendez MF, Ghajarian MG, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14:33-40.
19. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-29.
20. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, Fox NC. Early-onset Alzheimer disease clinical variants. Multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology*. 2012;79:80-4.
21. Alves J, Soares JM, Sampaio A, Gonçalves OF. Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging Behav*. 2013;7:353-61.
22. Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, et al. Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. *Neurology*. 2011;6:1789-96.
23. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2011;76:1782-8.
24. Beaufils E, Dufour-Rainfray D, Hommet C, et al. Confirmation of the amyloidogenic process in posterior cortical atrophy: value of the A β 42/A β 40 ratio. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:775-80.
25. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004;63:1175-80.

JERUSA SMID
RICARDO NITRINI

DEMÊNCIAS POR PRÍONS

INTRODUÇÃO

As demências por príons são causas reconhecidas de demência rapidamente progressiva. São doenças degenerativas do sistema nervoso central também denominadas encefalopatias espongiformes transmissíveis, porque caracterizam-se patologicamente pela formação de vacúolos na substância cinzenta do sistema nervoso central, os quais lhes conferem um aspecto esponjoso, e podem ser transmitidas entre animais da mesma espécie ou de espécies diferentes.

As doenças priônicas humanas são: doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), kuru, insônia fatal e prionopatia variavelmente sensível à protease (PrVSP). Apresentam característica peculiar dentre as outras doenças porque podem ocorrer de três formas distintas: esporádica, genética ou adquirida (infecciosa ou transmitida).

O agente etiológico é denominado príon, acrônimo para *proteinaceous infectious particle*. Portanto, diferentemente do que se acreditava inicialmente, o agente não é um vírus lento, mas sim uma proteína. Trata-se da isoforma patogênica da proteína priônica normal (PrP^C, celular) que, após sofrer alteração estrutural, pós-translacional, caracterizada pela redução do número de formações em alfa-hélice e sua substituição por estruturas denominadas em fita beta-pregueada, torna-se patológica e é denominada príon (ou proteína priônica *scrapie* — nome dado à doença priônica de ovinos e caprinos —, PrP^{Sc}). A PrP^{Sc} em contato com a PrP^C atua como uma forma e promove sua alteração. Dessa forma, novos produtos patogênicos são criados e são capazes de perpetuar esse processo, de forma exponencial. Nas formas genéticas, a estrutura primária da PrP^C é anormal, facilitando essa transformação espontânea em PrP^{Sc}.

Em nosso meio, as doenças priônicas são de notificação compulsória.

EPIDEMIOLOGIA

Em centros especializados em demência rapidamente progressiva, as demências por príons ocupam posição de liderança dentre as diferentes etiologias, na maioria das coortes. Outras causas degenerativas, como a doença de Alzheimer, com evoluções mais rápidas e os quadros imunomediados, também são causas frequentes de demência rapidamente progressiva. Acredita-se que a descoberta de novos anticorpos associados a demências imunomediadas contribua para o aumento da frequência dessa etiologia nos casos de demência rapidamente progressiva.

Apesar de serem uma etiologia importante no grupo das demências rapidamente progressivas, as demências por príons são raras. A forma mais frequente é a forma esporádica da DCJ, que tem incidência aproximada de 1 caso por 1 milhão de habitantes por ano em determinada população.

As formas genéticas correspondem a cerca de 15% a 20% dos casos de doenças priônicas em centros especializados.

A forma iatrogênica da DCJ foi diagnosticada em cerca de 470 casos no mundo todo, enquanto a variante da DCJ havia sido constatada em 231 indivíduos até abril de 2016.

A PrVSP é uma forma de doença priônica descrita recentemente, com poucos casos publicados até o momento.

O kuru é uma forma de doença priônica associada à prática de canibalismo e está em extinção.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB¹

A DCJ é classificada em esporádica (DCJ-e), genética (DCJ-g), iatrogênica (DCJ-i) e variante (v-DCJ).

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA

A DCJ-e corresponde a aproximadamente 85% dos casos de doenças priônicas. A doença é mais comum em indivíduos de 55 a 75 anos, e a idade média de

1. O epônimo utilizado mais frequentemente é “doença de Creutzfeldt-Jakob”. No entanto, inicialmente foi denominada “doença de Jakob-Creutzfeldt” ou simplesmente “doença de Jakob”, devido à maior contribuição de Alfons Jakob para a descrição da doença. Pesquisadores contemporâneos, especialmente Michael Geschwind, defendem a retomada do uso do termo doença de Jakob-Creutzfeldt.

início é de 67 anos e a mediana, de 64 anos. A doença é rapidamente fatal, com duração média de seis meses (mediana de cinco meses).

Clinicamente é caracterizada por demência rapidamente progressiva, ataxia, comprometimento extrapiramidal e mioclonias. A demência rapidamente progressiva e mioclonias são os achados mais característicos. Também podem estar presentes sinais piramidais, distúrbios visuais, distúrbios corticais focais e distúrbios constitucionais (astenia, cefaleia, alteração do sono, perda de peso, entre outros). Os sintomas cognitivos e comportamentais mais comuns são perda de memória, afasia, distúrbios frontais e de funções executivas, agitação, irritabilidade e depressão.

Os critérios diagnósticos mais utilizados são os da *University of California, San Francisco* (UCSF) e os critérios europeus, com base nos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998 (Tabela 1).

O diagnóstico anatomopatológico é caracterizado pela presença de alterações espongiiformes (vacuolização), perda neuronal, gliose e a detecção do PrP^{Sc} no tecido (por imunistoquímica ou Western blot).

A DCJ-e pode ser classificada do ponto de vista molecular, principalmente com finalidade de pesquisa, de acordo com duas características: o polimorfismo do códon 129 do gene da PrP^C (PRNP), metionina ou valina, e o subtipo da PrP^{Sc} após a ação da protease K — tipo 1 ou tipo 2. Essa combinação gera seis subtipos diferentes: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2 e VV2 (M indicando metionina e V, valina). No entanto, as características clínicas e neuropatológicas levaram à classificação de forma diferente: MM1/MV1 (forma clínica mais comum), VV1, VV2, MV2, MM2-cortical, MM2-talâmica. Em nosso meio dispomos da análise genética para a determinação do polimorfismo do códon 129, porém o diagnóstico do subtipo de PrP^{Sc} necessita análise do tecido encefálico e não é realizado rotineiramente.

Os exames subsidiários que auxiliam o diagnóstico da DCJ-e são o EEG, o LCR e a RM de crânio.

O EEG característico demonstra atividade periódica de ondas agudas em frequência de 1 a 2 hertz, além de alentecimento da atividade elétrica de base. A sensibilidade do EEG aumenta em exames seriados e com maior tempo de doença. A atividade periódica não é patognomônica da DCJ e pode estar presente em diversas situações clínicas, como encefalites imunomediadas, panencefalite esclerosante subaguda, distúrbios tóxico-metabólicos, neoplasias do sistema nervoso central, doença de Alzheimer, entre outros.

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica provável (Geschwind, 2015).

Critérios da OMS (1998)	Critério da UCSF (2007)*	Critério do Consenso Europeu RM-DCJ (2009)
Demência progressiva	Declínio cognitivo rápido	Demência progressiva
Dois dos quatro sintomas/sinais: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonia • Sintomas piramidal/extrapiramidal • Disfunção visual/cerebelar • Mutismo acinético 	Dois dos seis sintomas/sinais: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonia • Disfunção piramidal/extrapiramidal • Disfunção visual • Disfunção cerebelar • Mutismo acinético • Sinais corticais focais (exemplo: negligência, afasia, acalculia, apraxia) 	Um dos seguintes sinais/sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonia • Sintomas piramidal/extrapiramidal • Disfunção visual/cerebelar • Mutismo acinético
EEG típico ou proteína 14.3.3 presente no LCR com duração de doença < 2 anos	EEG ou RM* típicos	Ou <ul style="list-style-type: none"> • EEG típico • Proteína 14.3.3 elevada no LCR (com duração total de doença < 2 anos) • RM típica**
Investigação rotineira não deve sugerir diagnóstico alternativo	Outras investigações não devem sugerir um diagnóstico alternativo	Investigação rotineira não deve sugerir diagnóstico alternativo

EEG: eletroencefalograma; RM: ressonância magnética; LCR: líquido cefalorraquidiano. *Hiperintensidade à difusão mais brilhante do que em FLAIR no cíngulo, striatum ou mais de um giro neocortical, idealmente poupando o giro pré-central e o mapa de coeficiente aparente de difusão confirmando a restrição à difusão. **Hiperintensidade em FLAIR ou difusão no núcleo caudado e putâmen (ambos) ou pelo menos em duas regiões corticais cerebrais (temporal, occipital ou parietal, excluindo regiões límbica ou frontal).

A RM do encéfalo é o exame de maior valor no auxílio diagnóstico da DCJ-e, com sensibilidade e especificidade altas. A sequência de difusão é a mais sensível e mostra hiperintensidade nos giros corticais, núcleo caudado, putâmen ou tálamo. Caracteristicamente, a hiperintensidade é maior à difusão do que na sequência FLAIR, portanto, a investigação dos quadros de demência rapidamente progressiva deve sempre incluir o estudo de RM por difusão. As alterações nos núcleos da base apresentam um gradiente anteroposterior decrescente de hiperintensidade. Para a confirmação do hipersinal à difusão, o mapa ADC deve ser realizado e apresentar hipointensidade nas regiões correspondentes. Por vezes, só existe hiperintensidade de sinal nos gânglios da base ou no córtex cerebral.

O LCR geralmente apresenta análise quimiocitológica normal. Pode haver hiperproteínorraquia leve (até 100 mg/dL) em alguns casos. Alterações sugestivas de processos inflamatórios ou infecciosos como pleocitose, presença de bandas oligoclonais e aumento de gamaglobulina ocorrem excepcionalmente. Marcadores de lesão neuronal (proteína 14.3.3, proteína tau total, enolase específica e S100b) podem estar presentes no LCR, mas não são específicos. Recomenda-se que a pesquisa de 14.3.3 e a quantificação de tau total e proteína tau-hiperfosforilada (fosfo-tau) sejam realizadas nos casos suspeitos da doença. Níveis de proteína tau total maiores que 1400 ng/L com níveis normais da fosfo-tau e índice tau total/ fosfo-tau maior que 25 são sugestivos de DCJ.

A detecção do príon no LCR pela técnica de *real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC) é um método diagnóstico recente com especificidade de 99% a 100% e sensibilidade de 70% a 92%. A técnica consiste na amplificação do príon em fibrilas amiloides e também pode ser aplicada em esfregaços da mucosa olfatória dos pacientes suspeitos. Embora ainda não esteja disponível em nosso meio e mesmo na maioria dos centros, é um método com grande potencial que confirmaria a suspeita clínica sem a necessidade do exame anatomopatológico.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB GENÉTICA

A DCJ-g está associada à mutação no PRNP, que facilita a conversão da PrP^C em PrP^{Sc}. A herança é autossômica dominante com alta penetrância. Mais de 20 mutações são descritas para o fenótipo DCJ, a maioria mutações *missense*. Em cerca de 60% dos casos, não há história familiar de doença priônica. Portanto, recomenda-se a testagem genética em todos os casos de suspeita de doença priônica. No Brasil, todos os casos notificados são submetidos à análise molecular do PRNP.

A mutação mais frequente é a E200K e está associada a origem judaica sefardi (de origem na Líbia e na Tunísia) e eslovaca. Algumas mutações estão associadas a quadros clínicos semelhantes à DJC-e, no entanto, outras apresentam curso clínico insidioso e semelhante a outras doenças degenerativas neurológicas (como doença de Alzheimer e paralisia supranuclear progressiva).

Os exames subsidiários geralmente apresentam as mesmas alterações que as formas esporádicas da doença, porém com menor frequência de alterações nos casos de DCJ-g.

VARIANTE DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

A v-DCJ é forma da doença adquirida pela ingestão de carne bovina contaminada pela encefalopatia espongiforme bovina (EEB, popularmente conhecida como doença da vaca louca). É a única forma de doença priônica humana conhecida de transmissão interespécies (de animais para humanos).

Foi descrita na Grã-Bretanha em 1994-1995 e apresenta aspectos clínicos e anatomopatológicos peculiares. A epidemia de encefalopatia espongiforme bovina nessa ocasião ocorreu pela contaminação do gado por uso de ração com macerado de vísceras, músculos, ossos e encéfalo de ovinos contaminados pelo *scrapie*. A epidemia de EEB foi controlada no final dos anos 1990. O pico da v-DJC foi entre 1999-2000

A idade média de início da v-DCJ é de 28 anos (de 12 a 74 anos) e a duração de 14 meses (de 6 a 114 meses). Dos 231 casos notificados até abril de 2016, 178 foram na Grã-Bretanha, 27 na França, 5 na Espanha, 4 na Irlanda, 4 nos Estados Unidos, 3 na Holanda, 3 na Itália, 2 no Canadá, 2 em Portugal e 1 caso em cada um dos seguintes países: Arábia Saudita, Japão e Taiwan.

O quadro clínico da v-DCJ é caracterizado inicialmente por sintomas psiquiátricos, como ansiedade, depressão ou insônia, com duração de seis meses aproximadamente. Algumas vezes os pacientes desenvolvem distúrbios de marcha, dores ou parestesias difusas, além de déficits cognitivos. Em seguida, o quadro neurológico se estabelece: ataxia cerebelar, principalmente da marcha; movimentos involuntários, como mioclonias, coreia ou distonia; afasia; sinais piramidais; e demência franca.

Todos os casos de v-DCJ estão associados à homozigose para metionina no códon 129, exceto um caso possível de v-DCJ descrito em 2008 associado à heterozigose no códon 129. Essa descrição permite a especulação de que exista longos períodos de incubação da doença em pacientes heterozigotos ou homozigotos para valina. No entanto, não há descrição de segundo pico de incidência da doença até o momento.

O EEG é normal ou pode demonstrar ondas lentas de caráter inespecífico. Não ocorre atividade periódica como a encontrada na DCJ-e, exceto em alguns casos descritos.

O LCR geralmente é normal, mas em um terço dos pacientes a proteína pode estar aumentada. A alteração dos marcadores de destruição neuronal tem sensibilidade menor do que na DCJ-e. A pesquisa do príon pelo uso do RT-QuIC não identificou o agente na v-DCJ.

A RM, em 75% dos casos definidos, demonstra a presença do “sinal do pulvinar” do tálamo, em que há maior intensidade do brilho no pulvinar do que nas regiões putaminais anteriores na sequência pesada em T2, e também à difusão. A hiperintensidade bilateral das porções medial e posterior do tálamo é chamada de “sinal do duplo taco de hóquei” e pode ser encontrada na DCJ-e e na v-DCJ.

Além desses métodos que são utilizados para o diagnóstico de outras doenças priônicas, a biópsia de tonsila palatina (ou pesquisa em tecido do sistema linforreticular) pode revelar a presença de PrP^{Sc} na v-DCJ. As alterações anatomopatológicas são semelhantes às da DCJ-e, mas a deposição de PrP^{Sc} ocorre sob a forma de numerosas placas, principalmente no córtex e no cerebelo, denominadas placas floridas.

Apesar do controle da epidemia da EEB, ainda existe a possibilidade de contágio da v-DCJ pelo uso de hemoderivados. Existem pelo menos quatro casos descritos de infecção por transfusão.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB IATROGÊNICA

A DCJ-i ocorre por inoculação do príon em organismo saudável (transmissão intraespécie). Procedimentos neurocirúrgicos (implantes de dura-máter, implantes profundos de eletrodos), transplantes de córnea, transfusão sanguínea ou ingestão de hormônio de crescimento extraído de cadáveres humanos são formas descritas de contaminação. Essa forma da doença é muito rara, sendo que cerca de 400 casos foram publicados até o momento, dois deles em nossa população.

A forma de contágio mais comum é o uso de hormônio de crescimento extraído de cadáveres, prática extinta após 1977 e substituída pelo uso de hormônio sintético. Como o período de incubação é variável, de 5 a 42 anos, novos casos ainda são diagnosticados atualmente. O quadro clínico é caracterizado por ataxia cerebelar predominante e sinais de comprometimento do tronco encefálico, com demência posteriormente.

O período de incubação associado a implantes de dura-máter também é variável e pode durar até 30 anos. O quadro clínico e radiológico se assemelha à DCJ-e. Atualmente os implantes são sintéticos, portanto não apresentam risco de transmitir doença priônica.

Casos de transmissão por hemoderivados têm sido relatados, associados tardiamente à epidemia da v-DCJ. Outros casos secundários a transplantes de córnea e biópsia neurocirúrgica também devem ser diagnosticados no futuro. Essas

formas de transmissão são de difícil prevenção porque a doença priônica pode não ter sido diagnosticada (ou suspeitada) em doadores de córneas e pacientes submetidos à biópsia cerebral.

DOENÇA DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

A GSS é uma doença priônica genética caracterizada por ataxia progressiva axial e de membros, sinais piramidais e disartria. Alteração da personalidade e declínio cognitivo ocorrem tardiamente nos casos típicos de GSS. Geralmente a doença inicia-se na quinta ou sexta década de vida, com sobrevida mais longa, em torno de cinco a seis anos. Dor nas pernas, disestesia, parestesia e hiporreflexia ou arreflexia nos membros inferiores podem ocorrer em pacientes com a mutação no códon 102 (P102L), a mutação mais frequentemente associada à GSS, responsável por cerca de 80% dos casos. Entretanto, a P102L está associada a diferentes fenótipos, como demência do tipo frontotemporal e demência rapidamente progressiva (com curso semelhante à DCJ). A heterogeneidade fenotípica é descrita em pacientes numa mesma família.

Outras mutações que estão associadas à GSS ocorrem nos códons 105, 117, 131, 145, 187, 198, 202, 212, 217 e 232, além de algumas inserções de octapeptídeos repetidos.

Os exames subsidiários geralmente são normais ou com alterações inespecíficas. A RM pode mostrar atrofia cerebelar inicialmente e cortical posteriormente; raramente ocorre hipersinal à difusão semelhante ao encontrado na DCJ.

O EEG pode cursar com alentecimento da atividade elétrica cerebral, sem alterações específicas.

O exame de LCR é normal, inclusive a dosagem das proteínas marcadoras de destruição neuronal. O uso do RT-QuIC em um estudo mostrou alta sensibilidade em pacientes com a mutação P102L.

O anatomopatológico é caracterizado pela presença de placas amiloides multicêntricas com a presença da PrP^{Sc}, principalmente no cerebelo. Outras alterações encontradas são: gliose, perda neuronal, emaranhados neurofibrilares e alterações espongiiformes em graus variáveis.

INSÔNIA FATAL

A insônia fatal é uma doença priônica muito rara e geneticamente determinada

na maioria das vezes. Pode ocorrer de forma esporádica, também conhecida como forma talâmica da DCJ, com poucos casos descritos mundialmente.

Os sintomas iniciais compreendem insônia grave e progressiva, ataxia, distúrbios autonômicos (taquicardia, hiperidrose, hipertermia) e disartria. Com a progressão da doença, ocorrem alucinações complexas, demência, mioclonias, sinais piramidais e sonhos vívidos. O paciente evolui para o estado de coma, com intensificação dos distúrbios autonômicos e das mioclonias. A idade média de início da doença é de 50 anos, com sobrevida média de 18 meses.

A forma genética da doença está associada à mutação no códon 178 (D178N) e à presença de metionina no códon 129 do alelo mutado. Quando há valina no códon 129 do alelo mutado, o fenótipo da mutação D178N é de DCJ-g.

O EEG pode mostrar alentecimento inespecífico da atividade elétrica cerebral. O LCR é normal. A RM não mostra alterações típicas.

O exame eletrográfico do sono mostra alterações no sono REM e nos fusos do sono não REM, que podem estar reduzidos ou ausentes.

A tomografia por emissão de pósitrons mostra hipometabolismo talâmico e no cíngulo.

As alterações anatomopatológicas são atrofia dos núcleos ventral anterior e mediodorsal do tálamo bilateralmente. Alterações na oliva inferior e corticais isoladas também são encontradas. Os principais achados são perda neuronal e proliferação astrocitária, havendo degeneração espongiiforme cortical leve em pacientes com maior tempo de doença.

PRIONOPATIA VARIAVELMENTE SENSÍVEL À PROTEASE

É uma nova forma esporádica de doença priônica, descrita em 2008. É caracterizada molecularmente pela escassez de PrP^{Sc} resistente à protease. Clinicamente apresenta alterações psiquiátricas, afasia e declínio cognitivo com características de comprometimento frontal. Com a evolução da doença pode ocorrer parkinsonismo, mioclonia e ataxia. A idade de início é em geral aos 70 anos, com evolução de 18 a 41 meses.

A RM mostra atrofia global, com alguns relatos de hiperintensidade nos núcleos da base. O EEG e a análise do LCR não mostram alterações peculiares.

Existem cerca de 30 casos relatados desde a descrição da doença, mas estima-se que a PrVSP seja responsável por 2% a 3% dos casos esporádicos de doenças priônicas.

KURU

O kuru é uma doença priônica adquirida por transmissão intraespécie e restrita à região da Papua Nova Guiné, descrita pela primeira vez em 1955. Sua transmissão está associada à prática de canibalismo dentre os indivíduos da tribo Fore. O termo “kuru” significa em inglês *to shiver* ou *to be affraid* e em português “tremor”, “arrepia-se”, “estremecer”.

A apresentação clínica é precedida por longo período de incubação (anos ou décadas). Os principais sintomas são ataxia de marcha, tremor e fala escandida (predomínio de comprometimento cerebelar). A ocorrência de demência é rara. Geralmente o curso da doença é de 6 a 12 meses.

O número total de casos descritos entre 1957 e 2004 foi de cerca de 2700. A prática de canibalismo foi proibida nos anos 1950, levando à queda progressiva da incidência da doença. Acredita-se que nenhum caso tenha sido contaminado após o ano de 1960. No entanto, como há longo período de incubação, casos novos ainda são diagnosticados. Entre os anos de 1996 e 2004, 11 casos foram diagnosticados.

Em 2009, o polimorfismo G127V foi descoberto como fator protetor ao desenvolvimento da doença.

POLIMORFISMOS DO PRNP E SUSCETIBILIDADE ÀS DOENÇAS PRIÔNICAS

Os fenótipos das doenças priônicas variam de acordo com alguns polimorfismos do PRNP, especialmente do códon 129.

A homozigose para metionina no códon 129 é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças priônicas. Os casos de DCJ-i são mais frequentes em indivíduos em homozigose e todos os indivíduos que desenvolveram DCJ-v apresentavam homozigose para metionina, exceto um caso possível associado à heterozigose. Especula-se que provavelmente sujeitos com heterozigose ou homozigose para valina poderão apresentar DCJ-v no futuro, relacionada a maior tempo de incubação, uma vez que as outras formas de doenças priônicas ocorrem em todos os genótipos do códon 129. Na PrVSP, também há variação fenotípica a depender do polimorfismo do códon 129.

Na mutação do códon 178 (D178N), o polimorfismo do códon 129 determina o fenótipo (se DCJ-g ou insônia familiar fatal). Se o haplótipo é D178N-

129M, ou seja, com metionina no códon 129 do alelo mutado, o fenótipo é de insônia familiar fatal. O haplótipo D178N-129V determina o fenótipo de DCJ-g.

Na GSS, diferentes haplótipos estão associados a fenótipos distintos, a depender do genótipo do códon 129.

No kuru, a heterozigose no códon 129 está relacionada a tempo de incubação mais longo e maior sobrevida dos pacientes. O polimorfismo G127V confere resistência à doença.

Em nossa população, a frequência dos diferentes genótipos do códon 129 é 45,6% MM, 48,2% MV e 6,2% VV.

Em populações orientais, o polimorfismo do códon 219 também está associado à ocorrência de DCJ. Cerca de 12% da população japonesa apresentam uma substituição do ácido glutâmico por lisina (E219K). Esse polimorfismo não ocorre em populações caucasianas. A maioria dos casos de DCJ nas populações orientais está associada à homozigose para ácido glutâmico neste códon, e a presença de lisina constitui um fator protetor para a ocorrência de DCJ.

TRATAMENTO

Não há nenhum tratamento de eficácia comprovada para as doenças priônicas. Os sintomas comportamentais devem ser tratados com uso de antidepressivos e antipsicóticos quando necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999;353:1673-4.
2. Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006;67:389-393. Erratum in: *Neurology*. 2006;67:1528.
3. Caramelli M, Ru G, Acutis P, Forloni G. Prion diseases: current understanding of epidemiology and pathogenesis, and therapeutic advances. *CNS Drugs*. 2006;20:15-28.
4. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Phil Trans R Soc. B* 2008;363:3725-3739.
5. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century — an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*. 2006;367:2068-74.
6. Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:906-19.
7. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*. 2001;8:387-97.

8. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, et al. Variant CJD. *Prion*. 2014;8:286-95.
9. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol*. 2008;63:697-708.
10. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *British Medical Bulletin*. 2003;66:213-39.
11. Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21:1612-38.
12. Glatzer M, Stoeck K, Seeger H, Lührs T, aguzzi A. Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch Neurol*. 2005;62:545-52.
13. Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang*. 2006;91:221-30.
14. Hsiao K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. *Neurology*. 1990;40:1820-7.
15. Knight RSG, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:i36-42.
16. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet*. 2005;118(2):166-74.
17. Mead S, Whitfield J, Poulter M, et al. A novel protective prion protein variant that colocalizes with kuru exposure. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2056-65.
18. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Human Genet*. 2006;14:273-81
19. Prusiner SB. An introduction to prion biology and diseases. In *Prion Biology and Diseases*. 2.ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004.
20. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:13363-83.
21. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012;11:618-28.
22. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71:476-83.
23. Smid J, da Silva LST, Nitrini R. "Doenças priônicas". In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, et al. *Demências — Enfoque multidisciplinar: das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Atheneu, 2011.
24. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Disponível em: <www.cjd.ed.ac.uk>. Acessado em: 22 maio 2016.
25. Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008;131:2632-46.

NARA MARIA BORGES ALVES
PAULA CHRISTINA DE AZEVEDO

OUTRAS DEMÊNCIAS INFECCIOSAS

INTRODUÇÃO

Os sintomas cognitivos estão entre as principais queixas que motivam o paciente a buscar uma avaliação neurológica e as demências reversíveis representam de 10% a 20% dos quadros demenciais, na dependência do país considerado¹.

Diante disso, é essencial que seja realizada uma investigação completa e que esta inclua a triagem sorológica, considerando o aumento da incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e da sífilis na última década em nosso país². Reconhecidamente, a etiologia infecciosa é mais prevalente em países em desenvolvimento e de clima tropical³.

Várias são as causas infecciosas para síndromes demenciais, neste capítulo serão revisadas as mais frequentes e importantes.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

As alterações neurocognitivas associadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), mais conhecidas pela sigla HAND (do inglês *HIV-Associated Neurocognitive Disorders*), são as complicações neurológicas mais prevalentes entre as pessoas infectadas e estão divididas em três categorias⁴:

- Declínio cognitivo assintomático: essa modalidade é perceptível apenas em testes neuropsicológicos, como a *International HIV Dementia Scale* (IHDS). A utilização de testes como a IHDS é importante, pois indica a necessidade de individualizar e de estender a investigação de cada paciente. Essa entidade caracteriza-se por desempenho abaixo do esperado em dois ou três domínios da avaliação neuropsicológica. Esses pacientes poderão evoluir para as outras duas formas das alterações neurocognitivas, entretanto, o tempo e a forma de progressão ainda não apresentam um padrão definido.

- Comprometimento cognitivo leve: os pacientes que apresentam desempenho menor que um desvio-padrão em relação à normalidade em, no mínimo, dois domínios cognitivos, são classificados nessa categoria. Geralmente, as principais queixas são redução da eficiência ou da produtividade no trabalho e esquecimentos para fatos recentes ou do cotidiano. Esses pacientes também podem apresentar alterações de marcha, tremores e redução na destreza de movimentos finos.

- Demência associada ao HIV: para se definir essa modalidade, é necessária uma redução maior ou igual a dois desvios-padrões em relação à normalidade em, no mínimo, dois domínios cognitivos. Esses pacientes já não conseguem viver de maneira totalmente independente, necessitando de auxílio progressivo para a realização de suas atividades de vida diária.

Mesmo pacientes em uso regular da terapia antirretroviral podem cursar com HAND, independentemente de seu status imunológico e viral. Entretanto, quanto mais baixo o valor dos linfócitos CD4 (*cluster of differentiation*) ou quanto maior a carga viral, maior a chance de desenvolvimento de HAND, assim como maior será a gravidade de seus sintomas⁵. Os sintomas podem flutuar ao longo do tempo, dificultando ainda mais o diagnóstico.

O HIV invade muito precocemente o sistema nervoso central (SNC), infectando principalmente os macrófagos perivasculares, as células da micróglia e os astrócitos, diferentemente do que ocorre fora do SNC, em que as células-alvo são os linfócitos CD4⁶. Esses macrófagos infectados pelo HIV formam células gigantes multinucleadas que configuram o marco patológico da infecção cerebral pelo HIV⁷.

O sistema imunológico encontra grande dificuldade no reconhecimento dos astrócitos infectados, permitindo que o HIV permaneça dormente até que seja estimulado por citocinas e por linfócitos, desencadeando uma cascata inflamatória. Além disso, o índice de replicação da micróglia e dos astrócitos é muito

lento, facilitando a perpetuação do HIV por tempo indeterminado no tecido cerebral⁸.

Essas características transformam o SNC em um verdadeiro “santuário” para o HIV. Anteriormente à era da terapia antirretroviral, o principal padrão de acometimento de SNC era de lesão subcortical; após a introdução e a evolução da terapia antirretroviral, o achado de neuroimagem mais comum é a atrofia cortical, preferencialmente visualizada através da ressonância magnética (Figura 1).

A primeira conduta a ser tomada diante de um paciente infectado pelo HIV que apresente queixas cognitivas é excluir outras condições confundidoras e tratá-las adequadamente, como depressão, infecções oportunistas do SNC, coinfeção pelo vírus da hepatite C, deficiências nutricionais, alterações de hormônios tireoidianos, uso de drogas ilícitas, entre outros.

Concomitante a isso, outro objetivo do tratamento do paciente com HAND é cessar a replicação viral, não somente extracerebral, o que pode ser um desafio quando se considera o SNC.

Os principais fatores que dificultam o controle viral no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nas células do SNC são a diferença no grau de penetração da terapia antirretroviral na barreira hematoencefálica, que varia de 1 a 4 (1 = abaixo da média; 2 = dentro da média; 3 = acima da média; 4 = muito acima da média) (Tabela 1), a presença de bombas proteicas que eliminam os inibidores de protease, a diferença de resistência à terapia antirretroviral que pode variar entre os compartimentos intra- e extracerebral e a necessidade de o nível no LCR ser maior que no plasma devido aos tipos celulares infectados⁹.

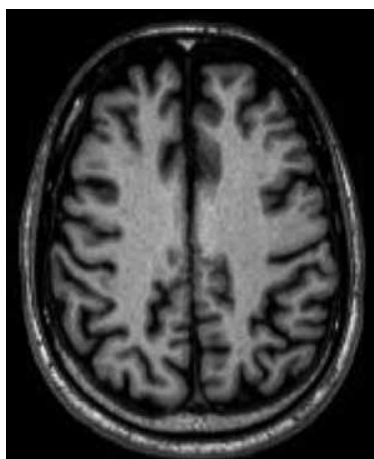


Figura 1. Imagem de ressonância magnética ponderada em T1 demonstrando proeminência difusa, bilateral e simétrica dos sulcos corticais dos hemisférios cerebrais, indicando atrofia, achado comum na demência associada ao HIV.

Tabela 1. Grau de penetração da terapia antirretroviral em sistema nervoso central¹⁸.

Grau	Inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos	Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos	Inibidores da protease	Inibidores da fusão	Inibidores da integrase
1	Tenofovir		Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	Enfuvirtida	
2	Didanosina Lamivudina Estavudina	Etravirina	Atazanavir Atazanavir/ritonavir Fosamprenavir		
3	Abacavir	Efavirenz	Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ ritonavir Indinavir Lopinavir/ritonavir	Maraviroc	Raltegravir
4	Zidovudina	Nevirapina	Indinavir/ritonavir		

Ainda não há tratamento medicamentoso específico comprovadamente eficaz contra HAND¹⁰. A reabilitação neuropsicológica, o controle adequado das comorbidades e dos fatores confundidores são os pilares do manejo desses pacientes.

SÍFILIS

Com a descoberta da penicilina e o desenvolvimento dos testes diagnósticos em meados do século XXI, conseguiu-se reduzir a incidência da sífilis e a progressão para a neurosífilis. Entretanto, a sífilis recuperou sua relevância na saúde pública em nosso país, com uma taxa de aumento de 930 mil casos por ano, dos quais 25%/40% de sífilis primária não tratada irão evoluir para um quadro de neurosífilis¹¹⁻¹³. O aumento da incidência de AIDS também contribuiu para esse cenário, uma vez que a imunossupressão celular pode alterar a história natural da sífilis, causando recidivas e acometimentos atípicos¹⁴.

Devido a seu enorme polimorfismo clínico e radiológico, a neurosífilis deve ser considerada como diagnóstico diferencial de várias condições neurológicas e psiquiátricas. As manifestações neurológicas da sífilis podem ocorrer em qual-

quer fase da doença, representando um contínuo que engloba desde a invasão inicial dentro das primeiras semanas ou meses da infecção até anos ou décadas de desenvolvimento (Figura 2)¹⁵.

Com base nisso, pode-se dividir a sintomatologia da neurosífilis de acordo com sua fase, precoce ou tardia, que inclui um quadro meningítico podendo ser assintomático ou sintomático, uma forma vasculítica, tabes dorsalis e a demência sífilítica, também conhecida como paralisia geral progressiva (PGP), que será abordada mais detalhadamente a seguir. Na era pré-penicilina, a PGP era uma forma muito comum de neurosífilis, principalmente na faixa etária entre 35 e 50 anos. A demência sífilítica pode ocorrer entre 5 e 25 anos depois da infecção primária e caracteriza-se pela destruição neural, predominantemente cortical, onde há, além da endarterite obliterante, a invasão tecidual pelo *Treponema pallidum*.

Os sintomas iniciais da PGP incluem uma síndrome amnésica e alterações de personalidade. Com a progressão da doença, evoluem para um quadro neuropsiquiátrico mais exuberante, com mania, depressão, psicose, perda de funções executivas superiores até o estabelecimento de um franco quadro demencial^{17,18}. O exame neurológico e do estado mental desses pacientes demonstra as alterações supracitadas, com baixo desempenho nos testes neuropsicológicos, além das típicas alterações pupilares, como o sinal pupilar de Argyll Robertson.

O diagnóstico é feito por meio da combinação de um quadro clínico sugestivo, dos resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos no sangue e no LCR (Tabela 2) e das alterações de neuroimagem, sendo o padrão mais frequente

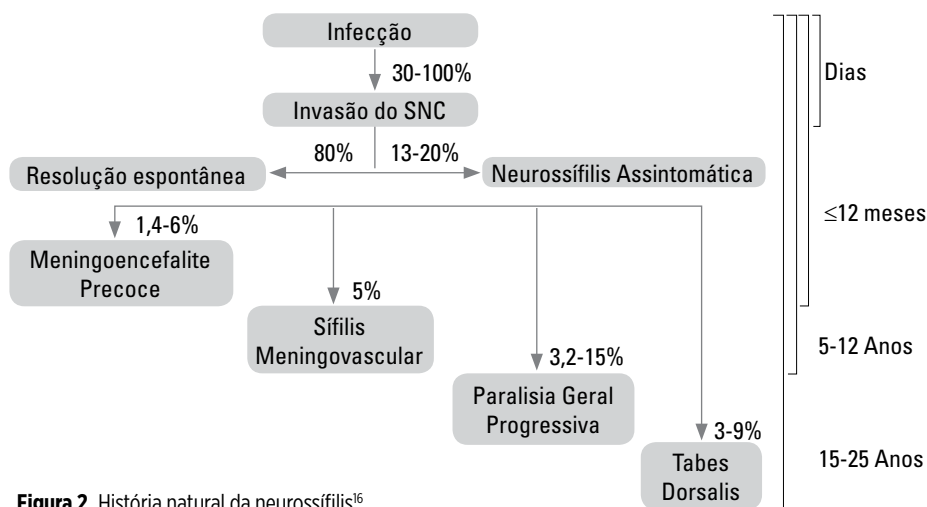


Tabela 2. Dicas diagnósticas para a paralisia geral progressiva.

Testes treponêmicos (FTA-ABS e hemaglutinação são os mais comuns)		Testes não treponêmicos (VDRL)	Leucócitos (células/mm ³)	Proteínas (mg/dL)	Outros achados
LCR	Positivos	Titulação baixa ou ausente	25-75	50-100	Pico de gamaglobulina
Sangue	Positivos	Titulação baixa ou ausente			

FTA-ABS: *fluorescent treponemal antibody absorption*; VDRL: *venereal disease research laboratory*.

a atrofia cortical difusa em fases avançadas da PGP. Esse grau de suspeição deve ser ainda maior entre pacientes imunossuprimidos com alterações neurológicas, em especial no grupo dos infectados pelo HIV.

O tratamento deve ser instituído precocemente com o intuito de conter o agravamento dos sintomas e a progressão da PGP, raramente obtendo recuperação cognitiva completa, particularmente nos casos em que já existe atrofia cortical. As opções terapêuticas estão discriminadas na Tabela 3.

OUTRAS ETIOLOGIAS INFECCIOSAS PARA SÍNDROMES DEMENCIAIS

ENCEFALITE HERPÉTICA

É a mais prevalente das encefalites esporádicas, causada pelo vírus herpes 1 (VH1) e acomete preferencialmente as regiões temporais, orbitofrontais e córtex insulares, levando a uma necrose hemorrágica¹⁹.

Tabela 3. Opções terapêuticas para paralisia geral progressiva.

Primeira linha	Segunda linha
Penicilina G cristalina, 3-4 milhões de unidades de 4/4 horas ou infusão contínua IV por 10-14 dias	Ceftriaxona, 2 g IV 1 vez ao dia por 10-14 dias
Penicilina G procaína, 2,4 milhões de unidades IM 1 vez ao dia + probenecida, 500 mg VO de 6/6 horas por 10-14 dias	Doxiciclina, 200 mg VO de 12/12 horas por 28 dias (alérgicos a betalactâmicos não grávidas)

IV: intravenosa; IM: intramuscular; VO: via oral.

As alterações cognitivas podem ser provenientes tanto da fase aguda quanto da fase sequelar, devido à topografia das lesões.

Deve ser considerada em todo quadro neuropsiquiátrico agudo e subagudo, principalmente na ausência de comorbidades prévias que o justifiquem. Frequentemente, esse quadro é associado a cefaleia, confusão mental, febre, crises convulsivas e, eventualmente, déficits focais ao exame neurológico¹⁹.

O diagnóstico é feito com base em apresentação clínica, achados liquóricos, eletroencefalográficos e de neuroimagem (Tabela 4 e Figura 3). O tratamento na fase aguda da doença é feito com aciclovir (10-15 mg/kg/dose de 8/8 horas)²⁰.

Geralmente, a sequele neurocognitiva da encefalite pelo VH1 é marcada por uma síndrome amnésica e por alterações comportamentais e psiquiátricas, e é de caráter não progressivo. O manejo é o suporte sintomático e reabilitação neuropsicológica.

Tabela 4. Alterações liquóricas na encefalite herpética²¹.

	Leucócitos (células/mm³)	Hemácias	Glicose (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)	Outros achados	Imunoglobulinas
LCR	> 5	Pode estar presente nos primeiros dias	Normal ou pouco reduzida	> 80	PCR para VH1	Pico de gamaglobulina de 10-12 dias

PCR: *polymerase chain reaction*.

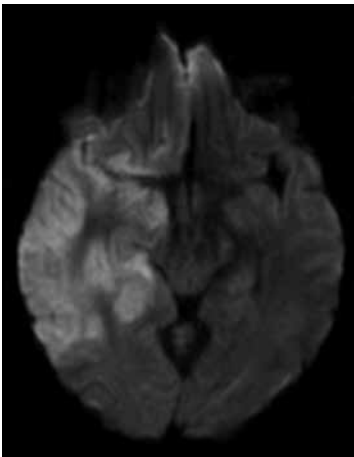


Figura 3. Imagem de ressonância magnética ponderada em difusão demonstrando lesão corticossubcortical temporal direita com efeito tumefativo, não respeitando territórios vasculares e com comprometimento das estruturas mesiais, favorecendo o diagnóstico de encefalite herpética.

HEPATITE C

As alterações neurocognitivas são achados frequentemente reportados em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), principalmente naqueles que apresentam concomitantemente cirrose hepática^{22,23}. O VHC ultrapassa a barreira hematoencefálica e infecta as células da micróglia desencadeando uma cascata inflamatória mediada por citocinas^{24,25}. Essas alterações independem do genótipo viral e não causam alterações encefálicas estruturais relevantes na neuroimagem.

Vários fatores, além do próprio VHC, contribuem para o comprometimento cognitivo nesses pacientes, incluindo o alcoolismo, o uso de drogas ilícitas e o tratamento com interferon.

A sintomatologia é ampla e inclui desde uma síndrome astenoemocional, até uma síndrome amnésica, que pode evoluir para a perda de outras funções executivas superiores, como atenção sustentada, memória de trabalho, aprendizado verbal e evocação²⁶.

A possibilidade de melhora e de impedir a progressão desses sintomas é a otimização do tratamento específico contra o VHC para garantir uma resposta virológica sustentada. Além do manejo adequado das comorbidades e do controle de efeitos colaterais do tratamento.

MISCELÂNEA

Outras neuroinfecções, tais como neurotuberculose, neurocisticercose, meningites bacterianas e de outras etiologias, também podem evoluir para um quadro demencial dependendo da topografia do envolvimento de SNC, do status imunológico do hospedeiro e da patogenicidade do agente causador²⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senties-Madrid H, Estanol-Vidal B. Reversible dementias and treatable dementias. *Rev Neurol*. 2006;43:101-12.
2. Boletim Epidemiológico de Sífilis, ano IV, no 1, 2015. Disponível em: <www.aids.gov.br/publicacao/2015/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2015>.
3. Reimer CHR, Caixeta LF, Siqueira LB, Jácomo PJ, Ribeiro ID. Prevalence and neuropsychology study of cognition diseases in neuroinfections in a reference hospital. *Rev Bras Clin Med*. 2010;8:114-8.
4. Nath A. Neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015;21:1557-76.

5. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011;17:3Y16.
6. Masliah E, Ge N, Mucke L. Pathogenesis of HIV-1 associated neurodegeneration. *Crit Rev Neurobiol.* 1996;10:57Y67.
7. Li GH, Anderson C, Jaeger L, Do T, Major EO, Nath A. Cell-to-cell contact facilitates HIV transmission from lymphocytes to astrocytes via CXCR4. *AIDS.* 2015;29:755Y766.
8. Letendre SL, Ellis RJ, AncesBM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med.* 2010;18:45Y55.
9. Decloedt EH, Rosenkranz B, Maartens G, Joska J. Central nervous system penetration of antiretroviral drugs: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenomic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:581Y598.
10. Nath A. Eradication of human immunodeficiency virus from brain reservoirs. *J Neurovirol.* 2015;21:227-34.
11. Mehrabian S, Raycheva MR, Petrova EP, Tsankov NK, Traykov LD. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J.* 2009; 2:8334.
12. Lee CH, Lin WC, Lu CH, Liu JW. Initially unrecognized dementia in a young man with neurosyphilis. *Neurologist.* 2009;15:95-7.
13. Hook EW. "Syphilis". In: Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT. *Infections of central nervous system.* 2.ed. Philadelphia: Lippicott Raven, 1997.
14. French P, Gomberg M, Janier M, et al.; IUST. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009;20:300-9.
15. Stokes JH. *Modern clinical syphilology.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1926.
16. Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16:e157-68.
17. Merritt HH, Moore M. The Argyll Robertson pupil: An anatomic-physiologic explanation of the phenomenon, with a survey of its occurrence in neurosyphilis. *Arch Neurol Psychiatry.* 1933; 30:357-73.
18. Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2015;28: 277-82.
19. Jennische E, Eriksson CE, Lange S, Trybala E, Bergstrom T. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *J Neurovirol.* 2015;21:129-47.
20. Saito M, Kiyozaki H, Obitsu T, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis induced by chemoradiotherapy and steroids in an esophageal cancer patient: a case report. *BMC Cancer.* 2016;16:233;
21. Machado LR, Livramento JA, Vianna LS. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71:693-8.
22. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:236148.
23. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2269-80.
24. Bonetti B, Monaco S, Giannini C, Ferrari S, Zanusso G, Rizzuto N. Human peripheral nerve macrophages in normal and pathological conditions. *J Neurol Sci.* 1993;118:158-68.
25. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, Rizzuto N, Scarpa A. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch.* 1999;434:533-5.
26. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet.* 2001;358:38-9.
27. Marchiori PE, Lino AMM, Machado LR, Pedalini LM, Boulos M, Scaff M. Neuroinfection survey at a neurological Ward in a Brazilian tertiary teaching hospital. *Clinics.* 2011;66:1021-5.

PAULO RIBEIRO NÓBREGA
JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR
MATEUS MISTIERI SIMABUKURO
JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA-NETO
.....

ENCEFALITES AUTOIMUNES

INTRODUÇÃO

A encefalite pode ser definida como um processo inflamatório do parênquima encefálico, com numerosas possibilidades etiológicas, dentre elas causas infecciosas e causas autoimunes. Trata-se de enfermidade neurológica grave, resultando em elevadas sequelas irreversíveis e mortalidade¹. As manifestações neurológicas também são múltiplas, incluindo alterações comportamentais, cognitivas, diminuição do nível de consciência, déficits focais, crises epiléticas e estado de mal epilético, distúrbios do movimento, do sono e até demência. Desapontadora é a constatação, mesmo em países desenvolvidos e em centros dedicados ao estudo das encefalites, que cerca de 49% a 63% dos casos permanecem sem diagnóstico específico^{2,3}.

No entanto, nos últimos dez anos, a descoberta das chamadas encefalites autoimunes, ou seja, uma nova categoria de encefalites associadas a anticorpos contra antígenos de superfície neuronal ou proteínas sinápticas, mudou e continua mudando paradigmas em neurologia.

Um método lógico e simplificado de abordar as doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC) é a classificação feita de acordo com a localização do antígeno-alvo, ou seja, se o antígeno é intracelular ou extracelular (localizado na sinapse e na superfície neuronal) (Tabela 1).

As encefalites paraneoplásicas clássicas, associadas aos anticorpos onconeuronais direcionados a antígenos intracelulares, estão muito frequentemente associadas a câncer, têm resposta usualmente limitada à imunoterapia e recuperação na maioria das vezes incompleta, com necessidade de remoção do tumor.

O mecanismo patológico está relacionado à imunidade celular, com resposta agressiva de células T citotóxicas levando à lesão neuronal irreversível. São anticorpos onconeurais clássicos: anti-Hu (encefalite límbica, encefalomielite paraneoplásica, ganglionopatia sensitiva), anti-Yo (cerebelite), anti-MA2 (encefalite límbica), anti-Ri (opsoclonus mioclonus, encefalite de tronco cerebral) e anti-CV2/CRMP5 (encefalite límbica, coreia, neuropatia).

As encefalites associadas a anticorpos contra antígenos de superfície celular ou proteínas sinápticas são uma nova categoria de doenças que ocorrem com envolvimento focal ou difuso do sistema nervoso em associação a anticorpos contra epítomos extracelulares da superfície neuronal ou proteínas de membrana. A maioria desses antígenos é de receptores de neurotransmissores ou proteínas associadas a canais iônicos. Diferentemente das encefalites por antígenos intracelulares, essas doenças cursam com mais disfunção neuronal que lesão celular, são mediadas por anticorpos e respondem muito bem à imunoterapia, mesmo antes da abordagem de neoplasia eventualmente associada, tendo um prognóstico funcional bom na maioria dos casos.

A descoberta desse grupo de doenças — as encefalites autoimunes — afetou muitos campos da medicina e ajudou a revelar novos mecanismos de como anticorpos podem alterar a memória, o comportamento, a cognição ou causar psicose, convulsões ou distúrbios de movimento.

Os primeiros casos foram descritos em 2005 em quatro pacientes com sintomas psiquiátricos, hipoventilação e teratoma ovariano, com posterior descrição, em 2007, dos anticorpos associados a essa síndrome: os anticorpos contra a subunidade Glu1 do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR)⁴. De 2005 até o início de 2015, 11 novos anticorpos dessa categoria foram descritos, determinando síndromes clínicas associadas que podem se manifestar com sintomas psiquiátricos, demência, epilepsias de início recente, distúrbios do movimento e até mesmo como distúrbio do sono⁵. Embora sejam doenças de frequência relativamente rara, é importante o conhecimento de sua existência pelo neurologista, pois são doenças graves, mas potencialmente curáveis, desde que tratadas de forma adequada.

Este capítulo tem como foco as encefalites autoimunes e seus objetivos são:

- Atualização sobre os conceitos no campo das encefalopatias imunomediadas.
- Descrição das síndromes clínicas mais comuns.
- Dicas sobre quando suspeitar das encefalites autoimunes nos diferentes contextos clínicos (como psicose e demências de rápida progressão).
- Explicação dos métodos diagnósticos e de suas limitações.

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos sugerem que a encefalite anti-NMDAR é a causa mais comum de encefalite autoimune após encefalomielite disseminada aguda (ADEM, do inglês *acute disseminated encephalomyelitis*)⁶. Entre 2007 e 2011, o projeto de encefalite da Califórnia examinou 761 pacientes com encefalite referenciados, nos quais a encefalite anti-NMDAR representou a etiologia principal dos casos cuja etiologia foi identificada, quatro vezes mais comum do que as encefalites por herpes-vírus tipo 1, varicela-zoster e vírus West Nile⁷.

Ademais, em uma série de 130 pacientes com “*status epilepticus*” refratário de início recente⁸, foi encontrada uma etiologia específica em 47% dos casos. Destes, 40% eram devidos a encefalites autoimunes, 30% correspondiam a ence-

Tabela 1. Antígenos intracelulares *versus* de superfície neuronal.

	Antígeno intracelular (onconeural ou paraneoplásico)	Antígeno sináptico intracelular	Antígeno de superfície ou sinapse
Antígenos	Hu, CV2/CRMP5, Ri, Yo, Ma2	GAD65, anfifisina	NMDAR, AMPAR, GABA _B R, GABA _A R, LGI1, Caspr2, DPPX, GliR
Idade	Predominantemente indivíduos mais velhos	Geralmente adultos	Todas as idades, algumas predominam em crianças
Associação com tumor	Sim	Anfifisina-sim, GAD- raramente	Varia com antígeno e idade: AMPA > GABA _B R > Caspr2 > NMDAR > LGI1 > GliR > GABA _A R > DPPX
Função do antígeno	Desconhecida para a maioria	Conhecida	Conhecida
Relação da Síndrome com a função do antígeno	Não	Sim	Sim
Mecanismo patogênico principal	Células-T citotóxica	Células-T citotóxicas e anticorpos	Anticorpos
Reposta ao tratamento	Somente 10%-30% apresentam reposta discreta	Somente 60% evoluem com melhora parcial	Melhora substancial ou completa em 75%-80% dos pacientes
Recidiva	Infrequente (geralmente evolução monofásica e irreversível)	Infrequente (sintomas podem flutuar)	Varia a depender do antígeno (10%-25%)

falites paraneoplásicas e apenas 16% eram de causas infecciosas. Dentre esses casos, a etiologia mais frequente foi a encefalite anti-NMDAR, sugerindo que também no contexto de epilepsia refratária de início recente as encefalites autoimunes constituam um mecanismo etiológico bastante prevalente.

Uma revisão de mais de 1 mil autópsias cerebrais referenciadas como doença de Creutzfeldt-Jakob para o Centro Nacional de Vigilância Patológica para Doença Priônica nos Estados Unidos demonstrou uma causa previamente não diagnosticada e tratável em 7% dos casos, perfazendo 71 pacientes, dos quais 26 apresentavam doenças imunomediadas⁹.

SÍNDROMES CLÍNICAS — APRESENTAÇÃO

Existe sobreposição considerável de sintomas durante as fases iniciais das diferentes encefalites autoimunes. A rápida evolução clínica (geralmente dias a semanas) dos sintomas, por vezes acompanhada por cefaleia e febre, associada à frequente presença de pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR) levam (e devem levar) à instituição precoce de tratamento empírico antiviral/antibacteriano enquanto se aguardam os resultados das pesquisas para causas metabólicas, infecciosas, tóxicas.

Alterações de humor, comportamento, memória, nível de consciência e crises epiléticas são comuns à maioria das encefalites autoimunes. No entanto, a combinação do quadro clínico com achados dos exames complementares, dados epidemiológicos e presença ou não de neoplasia pode sugerir uma encefalite específica (Tabela 2).

Portanto, quando se avalia um paciente com suspeita de encefalite, devem-se procurar algumas “pistas”:

- Caracterizar os sintomas mais graves e proeminentes (como alteração psiquiátricas versus crises epiléticas refratárias ou estado de mal).
- Outros sintomas associados, como discinesias orofaciais, manifestações psiquiátricas graves, crises distônicas faciobraquiais, hiponatremia, diarreia.
- Dados epidemiológicos (faixa etária, gênero), pois as diferentes encefalites ocorrem em grupos etários diversos.
- O eletroencefalograma (EEG) está alterado na maioria das encefalites autoimunes, porém os achados são inespecíficos: alentecimento focal ou difuso frequentemente associado com um ou vários focos de atividade epileptiforme. Em cerca de um terço dos pacientes com encefalite anti-NM-

DAR, um achado específico (porém pouco sensível) é denominado *extreme delta brush* (devido à semelhança do padrão de EEG vista em neonatos denominado *delta brush*), caracterizado por atividade delta rítmica de 1 a 3 Hz com surtos sobrepostos de atividade beta de 20-30 Hz “cavalcando” em cada onda delta. Tal achado é associado a internação mais prolongada e pior prognóstico⁵.

Tabela 2. Principais antígenos e síndromes a esses relacionadas nas encefalites autoimunes.

Antígeno	Síndrome	Dados demográficos/tumor
NMDAR (GluN1)	Encefalite anti-NMDAR: pródromo, sintomas psiquiátricos, crises epiléticas, amnésia, distúrbio do movimento, catatonia, instabilidade autonômica, coma	Frequência varia de acordo com idade, sexo e etnia; 50% das mulheres entre 15 e 45 anos de idade apresentam teratoma de ovário
LGI1	Encefalite límbica, hiponatremia (60%), crise distônica faciobraquial precedendo sintomas	< 10% de timoma
Caspr2	Encefalite, síndrome de Morvan (encefalopatia, agrypnia excitata, miocimias e fasciculações), hiperexcitabilidade neuronal periférica isolada (rara)	0%-40% (timoma)
GABAbR	Encefalite límbica, crises epiléticas proeminentes	50% dos pacientes: carcinoma de pequenas células de pulmão, tumores neuroendócrinos
AMPA	Encefalite límbica, às vezes sintomas psiquiátricos isolados, recorrência frequente	~70% dos pacientes: pulmão, mama, timoma, carcinoma tímico
mGluR1	Cerebelite	Linfoma de Hodgkin
mGluR5	Síndrome de Ofélia	Frequentemente linfoma de Hodgkin
D2R	Encefalite de núcleos da base	Sem associação com tumor
DPPX	Diarreia, hiperexcitabilidade do SNC, agitação, mioclonias, tremor e crises epiléticas, EPRM	Sem associação com tumor
GABAaR	Encefalite com crises refratárias, estado de mal, epilepsia parcial contínua, Stiff-Person, RM com achados característicos	50% dos pacientes são crianças, associação frequente com outros autoanticorpos (TPO, GAD65); tumor infrequente (timoma)
GlyR	Síndrome da pessoa rígida, ERPM, encefalite límbica, degeneração cerebelar subaguda, neurite óptica	Infrequente (timoma)
IgLON5	Distúrbio do sono REM e não REM associado a movimentos e comportamentos anormais, apneia obstrutiva do sono e estridor, HLA-DRB1*1001 e HLA-DQB1*0501	Pacientes adultos, sem associação com tumor, lembra doença neurodegenerativa, resposta pobre ao tratamento

A ressonância magnética (RM) pode apresentar dois padrões específicos: um com hipersinal em T2/FLAIR em um ou em ambos os lobos temporais, sem realce pelo contraste, encontrado nos pacientes com encefalite límbica (LGI1, AMPAR, GABABR), e outro com alterações multifocais corticossubicortais em FLAIR, encontrado em pacientes com encefalite antirreceptor GABA_A. Porém a RM em muitos casos é normal (em 66% dos pacientes com encefalite anti-NMDAR) ou demonstra alterações discretas e inespecíficas. Os achados de RM que sugerem encefalite límbica podem acontecer em outras situações, como encefalite herpética, crises do lobo mesial temporal, casos raros de lúpus, síndrome de Sjögren, policondrite recidivante, neurosífilis e infecção por herpes 6 (HHV6)⁵ em imunocomprometidos.

Um grande número de pacientes com encefalites autoimunes não se apresenta de forma bem definida. Em alguns desses casos, pistas epidemiológicas ou comorbidades podem apontar para o diagnóstico mais provável (por exemplo, diarreia — DPPX —, teratoma ovariano — NMDA —, crises distônicas faciobraquiais e hiponatremia — LGI1), embora não sejam patognomônicas. Nesses casos, o diagnóstico definitivo é dado apenas depois da dosagem dos anticorpos específicos.

Por outro lado, existem apresentações clínicas em que é possível se fazer um diagnóstico de encefalite autoimune provável ou definida mesmo antes da pesquisa de anticorpos. Essas síndromes incluem a encefalite límbica autoimune e a encefalite anti-NMDAR.

ENCEFALITE LÍMBICA AUTOIMUNE

Em 1960, Brierley et al.¹⁰ realizaram as primeiras descrições clínico-patológicas de três casos de encefalite com predileção por estruturas límbicas. Dos três pacientes, dois tinham evidência de câncer (um deles confirmado depois da autópsia). No entanto os autores consideraram que era improvável que os tumores se relacionassem de alguma forma à encefalite.

O termo encefalite límbica foi cunhado em 1968, por Corsellis et al.¹¹, para descrever um paciente com grave perda de memória de curto prazo e dois pacientes com amnésia e demência em associação com carcinoma brônquico. Esses três pacientes apresentavam alterações inflamatórias e degenerativas concentradas na substância cinzenta límbica das regiões temporais. No mesmo trabalho, os autores revisaram oito casos relatados previamente e estabeleceram pela primeira vez a relação entre encefalite límbica e câncer.

Nos anos 1980 e 1990, os avanços da neuroimagem e a descoberta de alguns anticorpos paraneoplásicos deram novo impulso ao estudo dessas síndromes, fazendo com que algumas associações clínico-imunológicas fossem estabelecidas (como anti-Hu ou ANNA-1 e carcinoma de pequenas células de pulmão, anti-Ma2 e tumor de células germinativas de testículo). Até então, a encefalite límbica era considerada uma doença extremamente rara, quase invariavelmente relacionada à neoplasia, refratária ao tratamento.

Esses estudos e o maior conhecimento das manifestações clínicas da encefalite límbica levaram à identificação de pacientes com síndromes semelhantes, porém com anticorpos paraneoplásicos e tumores ausentes, ou com a presença de tumores atípicos (como timomas e teratomas que raramente eram considerados nas descrições anteriores de encefalite límbica). Esses pacientes eram mais jovens e respondiam à imunoterapia e ao tratamento do tumor. Nos últimos dez anos, provou-se que muitos deles possuem anticorpos contra antígenos de superfície neuronal¹².

O quadro clínico da encefalite límbica é caracterizado por desenvolvimento rápido de confusão, déficit de memória, alterações de comportamento e crises epiléticas. O aparecimento de forma subaguda de comprometimento de memória de curto prazo é considerado a marca da doença, mas pode não ser percebido por conta da gravidade dos outros sintomas.

A análise do liquor mostra leve a moderada pleocitose linfocítica (menos de cem células) em 60% a 80% dos pacientes e índice de IgG elevado ou bandas oligoclonais em 50% dos casos. Pacientes com encefalite límbica relacionada a anticorpos anti-LGI1, contudo, têm uma frequência menor de pleocitose (41%) ou elevação de proteína (47%) no liquor e raramente têm imunoprodução intratecal. A ausência de sinais inflamatórios nesses casos muitas vezes sugere uma etiologia não inflamatória para a encefalopatia (tais como doença priônica).

A RM geralmente mostra alteração de sinal nos aspectos mesiais dos lobos temporais, usualmente de forma bilateral. Embora a encefalite límbica possa ocorrer com alteração de sinal unilateral ou até com RM normal, esses casos não são considerados como definitivos até ter a confirmação por dosagem de anticorpos, pois várias doenças não imunológicas podem causar quadro clínico semelhante com alteração de imagem unilateral, incluindo encefalite herpética, gliomas ou até estado de mal epilético.

Os achados da encefalite herpética, importante diagnóstico diferencial, estão menos restritos ao sistema límbico, podem apresentar componente hemorrá-

gico, restrição à difusão ou captação de contraste, achados que não são sugestivos de encefalite límbica autoimune.

Algumas pistas clínicas e demográficas podem sugerir o tipo de anticorpos associados, e, por conseguinte, a resposta clínica da encefalite límbica. Essa distinção é importante, pois a resposta das encefalites mediadas por anticorpos onconeuronais é bem mais pobre que a das encefalites autoimunes por anticorpos contra membrana celular, e sua presença geralmente implica um câncer associado, com o prognóstico e a sobrevida nesses casos dependendo mais do prognóstico da neoplasia.

Os anticorpos mais relacionados à encefalite límbica são:

- Paraneoplásicos: principalmente, anti-Hu e Ma2; mais raramente, CV2/CRMP5 e anffisina.
- Superfície ou sinapse: LGI1, antirreceptor AMPA, antirreceptor GABAB.
- Sinápticos intracelulares: anti-GAD65.

Os anticorpos onconeurais que mais se relacionam com encefalite límbica são o anti-Hu (associado a câncer de pulmão de pequenas células) e anti-Ma2 (associado a câncer de testículo).

Em contraste, os anticorpos contra superfície celular que mais se associam a encefalite límbica são LGI1, GABAB e AMPAR. A frequência de tumor nesses casos é bem menor, e o tipo de tumor se relaciona com cada anticorpo específico.

Os anticorpos contra GAD65 podem cursar com um quadro clínico de encefalite límbica. Esses pacientes são predominantemente mulheres jovens (média de 23 anos de idade), com crises epiléticas predominantes e sem evidências de tumor. Alguns pacientes mais velhos com anticorpos anti-GAD65 podem apresentar neoplasias associadas, especialmente se também forem anti-GABAB-positivos.

Pacientes com encefalite associada ao anti-NMDAR ou outros antígenos de superfície nem sempre preenchem os critérios de encefalite límbica clássica, geralmente apresentando quadros sindrômicos específicos e próprios aos anticorpos em questão, considerando que o termo “encefalite límbica” não deva ser utilizado como sinônimo de “encefalite autoimune”, e sim reservado para os pacientes que demonstram disfunção predominante do sistema límbico.

Nos critérios propostos, não se considera o perfil de anticorpos para o diagnóstico definitivo porque a encefalite límbica imunomediada pode ocorrer sem autoanticorpos detectáveis. Mas a dosagem dos anticorpos continua importante,

Tabela 3. Critérios diagnósticos para encefalite límbica autoimune.

*O diagnóstico pode ser feito quando todos os quatro critérios estão presentes
1. Início subagudo (progressão em menos de três meses) de déficit de memória de curto prazo, crises epilépticas ou sintomas psiquiátricos sugerindo envolvimento do sistema límbico.
2. Anormalidades bilaterais em T2/FLAIR restritas aos lobos temporais temporais mesiais.
3. Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Pleocitose no LCR (mais de 5 leucócitos/mm³). • Atividade epileptiforme ou ondas lentas em lobos temporais.
4. Exclusão razoável* de causas alternativas.

pois sua presença clarifica o subgrupo imunológico (superfície versus intracelu- lar), com a resposta ao tratamento, prognóstico e associação a tumor primário dependendo desse subtipo. Além disso, em pacientes que não satisfazem o cri- tério completamente (achado de imagem unilateral, apresentação clínica incom- pleta), o achado de anticorpos possibilita fechar o diagnóstico de encefalite límbica.

ENCEFALITE ANTI-NMDAR

A encefalite anti-NMDAR foi a primeira síndrome neurológica por anticorpos contra superfície neuronal identificada, e seu estudo abriu caminho para a des- crição de muitas outras síndromes autoimunes e exploração de novos mecanis- mos de disfunção cerebral imunomediada.

A síndrome anti-NMDA é frequentemente reconhecível clinicamente e está associada à presença de anticorpos IgG contra a subunidade GluN1 do NMDAR no LCR. Esses anticorpos são altamente específicos e sua patogenicidade foi demonstrada em neurônios em cultura e em modelos *in vivo*.

Em um estudo de 577 pacientes, a doença mostrou acometer predominate- mente indivíduos jovens (95% com idade inferior a 45 anos), com uma prepon- derância feminina em pacientes em idade reprodutiva (entre 12 e 45 anos). A frequência de tumor subjacente varia com idade e sexo, de 0% a 5% em crianças com menos de 12 anos de idade a 58% em mulheres com mais de 18 anos de idade (usualmente teratoma ovariano). Adultos acima de 45 anos têm uma fre- quência mais baixa de tumores (23%) e são usualmente carcinomas em vez de teratomas.

Adultos e adolescentes costumam abrir o quadro com alteração comportamental (psicose, alucinações, agitação, catatonia), irritabilidade, insônia, seguida por disfunção de fala, discinesias, déficit de memória, instabilidade autonômica e finalmente redução do nível de consciência. Crises epiléticas podem ocorrer em qualquer momento durante a doença, tendendo a ser mais frequentes e precoces em homens. Crianças apresentam-se mais frequentemente com distúrbios de movimento ou epilepsia.

Independentemente das manifestações iniciais, o quadro clínico por volta de quatro semanas da apresentação tende a ser semelhante, com 87% dos pacientes apresentando quatro ou mais dos sintomas cardinais, em ordem de frequência: comportamento anormal, déficit de memória, alteração de fala, crises epiléticas, movimentos anormais (discinesias orais, de membros ou de tronco), alteração de consciência (coma, mutismo acinético ou estado dissociado), disautonomia, hipoventilação central, menos frequentemente ataxia e hemiparesia.

Por conta desses achados, pacientes que preenchem os critérios mostrados na Tabela 4 são considerados como tendo uma provável encefalite anti-NMDA.

Tabela 4. Encefalite anti-NMDA provável.

*Diagnóstico pode ser feito quando todos os três critérios estão presentes	
1.	Instalação rápida (menos de três meses) de pelo menos quatro dos seis grandes grupos de sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • Comportamento anormal ou disfunção cognitiva. • Disfunção de fala (redução verbal, mutismo). • Crises epiléticas. • Distúrbios de movimento, discinesias, rigidez/posturas anormais. • Redução do nível de consciência. • Disfunção autonômica ou hipoventilação central.
2.	Pelo menos um dos resultados em exames complementares: <ul style="list-style-type: none"> • EEG anormal (atividade lenta focal ou difusa, atividade epilética ou "extreme delta brush"). • LCR com pleocitose ou bandas oligoclonais.
3.	Exclusão razoável* de causas alternativas <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico também pode ser feito com a presença dos sintomas acompanhados de um teratoma ovariano.
Encefalite anti-NMDA definida	
Diagnóstico pode ser feito na presença de qualquer sintoma dos grupos acima com a presença de anticorpos IgG anti-GluN1 no LCR, após exclusão razoável de outras doenças.	

O déficit de memória, apesar de frequente, foi excluído dos critérios, pois é difícil de avaliar em pacientes com psicose e alteração de linguagem. Ataxia e hemiparesia são raras e ocorrem predominantemente em crianças e em combinação com os outros sintomas.

Uma análise retrospectiva desses critérios (Tabela 4) aplicados na maior série de 532 casos confirmados mostrou que 80% dos pacientes preenchem critérios no primeiro mês de doença. Pacientes com sintomas parciais podem ser perdidos com base nos critérios apenas, mas serão identificados pela dosagem do anticorpo.

Recomenda-se, portanto, a pesquisa do anticorpo em soro e LCR para todos os casos suspeitos. Existe um risco de falso-positivo e falso-negativo quando a coleta é feita apenas no soro, já havendo relatos de achados de anticorpos anti-NMDA no soro em pacientes com outras doenças neurológicas, imunomediadas ou não. O achado de anticorpos IgG anti-GluN1 no LCR de paciente com qualquer dos grupos de sintomas cardinais citados no critério é considerado diagnóstico definitivo de encefalite anti-NMDA.

A resposta ao tratamento costuma ser muito boa na grande maioria dos casos (superior a 80%), com um retorno à funcionalidade prévia do paciente, geralmente depois de alguns meses. Um dos principais fatores prognósticos é o tempo até o início da terapia imunológica. Recomenda-se, portanto, que a dosagem dos anticorpos não atrase o tratamento, devendo este ser iniciado imediatamente para pacientes que preencham os critérios clínicos enquanto aguarda-se o resultado dos anticorpos.

QUANDO PENSAR EM ENCEFALITE AUTOIMUNE?

Toda encefalopatia rapidamente progressiva de etiologia não estabelecida, particularmente aquela acompanhada por alterações inflamatórias no LCR (embora não obrigatoriamente) e sintomas multifocais associados ou não a alterações à RM de encéfalo, deve levantar suspeita para um processo imunomediado. Tais pacientes, depois de passar por uma exclusão razoável de causas alternativas (particularmente causas infecciosas, em especial encefalite herpética), são considerados como tendo uma encefalite autoimune possível.

Esses critérios diferem dos antigos para encefalites de qualquer causa, nos quais febre, alterações de EEG, pleocitose no LCR e alteração no nível de consciência costumam ser necessários.

Tabela 5. Critérios diagnósticos para encefalite autoimune possível.

*Diagnóstico pode ser feito quando todos os três critérios estão presentes:	
1.	Início subagudo (progressão em menos de três meses) de déficit de memória de curto prazo, estado mental alterado ou sintomas psiquiátricos.
2.	Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Novos achados focais. • Crises epilépticas não explicadas por outra patologia. • Pleocitose no LCR (mais de 5 leucócitos/mm³). • RM sugestiva de encefalite (hipersinal em FLAIR restito aos lobos temporais mesiais – encefalite límbica, ou lesões sugestivas de desmielinização).
3.	Exclusão razoável* de causas alternativas.

Tal distinção é necessária, pois os pacientes com encefalites autoimunes podem apresentar alterações de memória ou comportamento sem a presença de febre, alteração no nível de consciência e até mesmo podem ter neuroimagem e estudo do LCR normais ou com achados inespecíficos.

Em seguida, será abordado como suspeitar de encefalites autoimunes em contextos clínicos específicos.

DEMÊNCIAS

Dentre as diversas etiologias potencialmente tratáveis que levam à demência rapidamente progressiva, as encefalites autoimunes têm ganhado cada vez mais destaques, principalmente a encefalite anti-LGI1 (previamente conhecida como encefalite anti-VGKC) em pacientes idosos e de meia-idade, pois não é difícil confundi-la com a doença de Creutzfeldt-Jakob¹³.

Alguns achados clínicos são altamente sugestivos da encefalite anti-LGI1 e, portanto, são preditores de resposta à imunoterapia. Entre eles, destacam-se a hiponatremia (presente em 60% dos pacientes) e as crises epilépticas. Podem ser de lobo mesial temporal ou apresentar semiologia característica, denominadas crises distônicas faciobraquiais (FBDS, *faciobrachial dystonic seizures*), que se caracterizam pela curta duração (geralmente menos de três segundos), pela elevada frequência (média de 50 episódios ao dia no pico), envolvendo a face (sempre), sendo que o movimento pode acometer o braço e a perna ipsilateral em 76% e 34% dos casos, respectivamente. Como são abalos de curta duração e podem acometer a musculatura axial (28%), podem ser confundidos com mio-

clonias e, em um quadro de demência rapidamente progressiva (DRP), levar ao diagnóstico equivocado de doença de Creutzfeldt-Jakob¹⁴.

É também descrita em casos de encefalite anti-LGI1 a presença de alteração de sinal em núcleos da base ou córtex, dificultando ainda mais o diferencial com doença priônica.

Dessa forma, é imperioso que esses achados sejam considerados durante a avaliação dos pacientes com demência rapidamente progressiva, pois, nesse contexto, o erro diagnóstico pode levar ao não tratamento de uma doença de bom prognóstico.

Portanto, considera-se razoável em todos os quadros de demência rapidamente progressiva, especialmente na presença de achados atípicos como epilepsia ou distúrbios de movimento, a pesquisa de encefalites imunomediadas através da dosagem de anticorpos onconeurais e de superfície celular, além de um screening para neoplasia sistêmica.

SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

A proeminência dos sintomas psicóticos na encefalite anti-NMDAR tem despertado grande interesse entre os psiquiatras. Isso se deve ao fato de a doença representar uma possibilidade de um subtipo identificável e tratável de psicose.

É incomum que a encefalite anti-NMDAR evolua com episódio psiquiátrico isolado¹⁵. Em uma coorte de 571 pacientes, 4% (23/571) apresentaram quadro psiquiátrico isolado, 5/23 no início da doença e 18/23 na recidiva da encefalite. Desses pacientes, quase a metade apresentou alterações na imagem, e a maioria apresentou pleocitose no LCR. Assim sendo, aconselha-se testar anticorpos anti-NMDAR (sempre no LCR, sabendo-se do risco de falso-positivo se testado somente no soro) em pacientes com psicose e mania de início recente¹⁴ com história de pródromo, crises epiléticas, movimentos involuntários, disautonomia e alterações em exames complementares (pleocitose e bandas oligoclonais no LCR, alterações sutis e inespecíficas à RM e ao EEG).

No entanto, ainda não há consenso sobre o assunto, sendo que alguns especialistas recomendam que todos os pacientes com primeiro surto psicótico sejam investigados para encefalite anti-NMDAR.

Embora mais frequentemente se manifeste como encefalite límbica, a encefalite antirreceptor AMPA também pode ocorrer com sintomas psiquiátricos, que lembram psicose aguda.

EPILEPSIA

A epilepsia focal de início na idade adulta pode ser um desafio diagnóstico e terapêutico: 40% são classificadas criptogênicas, e 22,5% são resistentes a fármacos antiepilépticos¹⁶.

Alguns estudos confirmaram a presença de anticorpos anti-VGKC (em baixos títulos, sem reatividade LGI1 e Caspr2, ou seja, de significado indeterminado) e anti-GAD65 (geralmente em altos títulos) em cerca de 10% de adultos com epilepsia de longa data^{5,17,18}.

Como já demonstrado, o estudo das encefalites autoimunes levou à descrição de uma nova forma de epilepsia denominada FBDS, com semiologia bastante distinta e muito específica para encefalite anti-LGI1. Cerca de 70% dos pacientes apresentam FBDS antes do início do declínio cognitivo e respondem muito mais à corticoterapia do que ao tratamento com fármacos antiepilépticos. Dessa forma, o reconhecimento e o tratamento precoce da FBDS pode prevenir o aparecimento da síndrome demencial nos pacientes com encefalite anti-LGI1¹⁹.

Uma das síndromes mais recentemente identificadas é a encefalite antirreceptor-GABAa, considerando que anticorpos foram encontrados em altos títulos no soro e LCR em seis pacientes, todos com quadro de estado de mal refratário ou epilepsia parcial contínua, quatro necessitando de coma farmacológico induzido e todos apresentando anormalidades extensas, com hipersinal em T2/FLAIR, corticossuportais à RM de encéfalo⁵. Outros 12 pacientes apresentavam títulos de anticorpos baixos e detectados somente no soro, com manifestações clínicas diversas, provavelmente indicando a coexistência de outras condições autoimunes: seis apresentavam encefalite com crises, quatro com síndrome da pessoa rígida e dois com opsoclonus mioclonus.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Um dos sintomas mais típicos da encefalite anti-NMDAR são os distúrbios do movimento. Em pacientes adultos, costumam aparecer após os sintomas psiquiátricos; em crianças, é um dos sintomas iniciais mais comuns, junto a crises epilépticas. As manifestações incluem discinesias orofaciais, coreia, atetose, balismo, miorritmia, movimentos estereotipados, rigidez e opistótono⁴.

A encefalite antirreceptor de dopamina (D2) foi descrita recentemente em 12 crianças com várias formas de distúrbios do movimento (muitas vezes coe-

xistindo no mesmo paciente) incluindo: distonia, tremor, crises oculógiras, parkinsonismo e coreia. Frequentemente, esses sintomas são acompanhados de agitação, ansiedade, psicose e distúrbios do sono. A RM é normal em metade dos casos e ,quando havia alterações, localizavam-se nos núcleos da base. Alguns pacientes respondem à imunoterapia, no entanto a persistência de déficits motores, cognitivos e psiquiátricos residuais é comum¹². Anticorpos antirreceptor D2 também foram relatados em pacientes com Sydenham.

A síndrome da pessoa rígida é caracterizada por um quadro clínico de hipertonia e espasmos que ocorrem espontaneamente ou são desencadeados por estímulos variados, como tátil, mecânico, auditivo e estresse emocional. Afeta predominantemente a musculatura axial e proximal dos membros. A eletroneuromiografia dos músculos envolvidos demonstra atividade contínua da unidade motora, resultante da disfunção das vias GABAérgicas inibitórias, o que também explica o fato de haver melhora dos sintomas com o uso de benzodiazepínicos. A maioria dos pacientes apresenta altos títulos de anticorpos contra o GAD65 e pode desenvolver sintomas cerebelares, epilepsia ou encefalite límbica associados a endocrinopatias (diabetes, disfunção tireoidiana). Não é frequente a associação do anti-GAD 65 e neoplasias, embora possa acontecer. A forma paraneoplásica da síndrome da pessoa rígida ocorre em 5% dos casos, geralmente associados a tumor de mama ou carcinoma de pequenas células de pulmão e aos anticorpos antianfifisina, uma proteína sináptica vesicular envolvida na endocitose⁵.

COMO DIAGNOSTICAR AS ENCEFALITES AUTOIMUNES?

O conhecimento e a divulgação das encefalites autoimunes são crescentes, levando à suspeita diagnóstica cada vez mais precoce e em contextos abrangentes (como primeiro surto psicótico, primeira crise epiléptica, DRP), ocasionando aumento do número de testes. Por isso, é importante que o neurologista conheça as limitações diagnósticas, os riscos de falsos-negativos e falsos-positivos, permitindo que se otimize a conduta.

SUSPEITA DE AUTOANTICORPOS CONTRA PROTEÍNAS DE SUPERFÍCIE NEURONAL E SINÁPTICAS

Na suspeita de autoanticorpos contra proteínas de superfície neuronal e sinápticas, os exames devem ser realizados tanto no soro quanto no LCR. Um estudo

comparando a sensibilidade entre três diferentes técnicas de soro e LCR demonstrou que até 14% de pacientes com encefalite anti-NMDAR não tiveram anticorpos detectados no soro, enquanto todos tinham anticorpos detectados no LCR. Para as outras encefalites autoimunes, é desconhecida a proporção de pacientes em que os anticorpos foram detectados no LCR e negativos no soro. No entanto, na experiência de um dos maiores centros de investigação, pacientes com encefalites relacionadas aos anticorpos contra NMDAR, AMPAR, GABA_BR, DPPX, mGLUR1, ou mGLUR5 sempre apresentam anticorpos detectados no LCR.

Em raras situações, anticorpos como anti-LGI1, anti-Caspr2, antirreceptor de glicina e antirreceptor GABA_A podem ser identificados apenas no soro. Nesses casos a relevância dos anticorpos presentes somente no soro é incerta, com alguns resultados não reproduzíveis em diferentes centros.

Essa é uma das principais críticas aos relatos de casos que associam quadros clínicos atípicos (como doença de Creutzfeldt-Jakob e esquizofrenia) a anticorpos contra antígenos de superfície neuronal, nos quais somente o soro foi testado sem que se examinasse o LCR ou este era negativo. Quando os resultados laboratoriais não se encaixam com a síndrome clínica, deve-se questionar se o LCR foi testado ou até mesmo enviar amostras para um laboratório de pesquisa de referência.

QUAIS ANTICORPOS PEDIR?

Os testes diagnósticos ainda não são realizados no Brasil, no entanto, vários laboratórios enviam amostras para testes em outros países. É comum que esses laboratórios ofereçam o teste denominado painel de anticorpos paraneoplásicos, em que diversos anticorpos onconeurais e de superfície neuronal são testados no mesmo exame (geralmente os onconeurais anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2 e anti-anfifisina +/- anti-NMDA). Caso o resultado do painel venha negativo, é importante saber quais anticorpos foram testados. Outros laboratórios permitem que o clínico monte o painel que desejar, solicitando os anticorpos guiados pela síndrome clínica. Como já comentado, se o resultado positivo do exame não condisser com o contexto clínico, deve-se conferir se o LCR também foi testado e qual foi a técnica utilizada (como *cell based assay* [CBA], imunistoquímica em tecido de rato). Caso a dúvida persista, deve-se considerar enviar o exame a um laboratório de pesquisa com experiência em encefalites autoimunes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada a heterogeneidade de apresentação clínica das diferentes condições citadas, o atraso diagnóstico é comum. Por vezes, os pacientes portadores de encefalites autoimunes são inicialmente diagnosticados com doenças neurodegenerativas, infecciosas, epilepsias ou transtornos psiquiátricos. Dentre as doenças neurodegenerativas, a doença de Creutzfeldt-Jakob é um bom exemplo, uma vez que ambas levam a um quadro de demência rapidamente progressiva, mas o prognóstico e as possibilidades terapêuticas são bem distintos.

É importante salientar a possível associação entre encefalites autoimunes e doenças desmielinizantes, o que deve ser suspeitado a partir da neuroimagem ou pela evolução clínica distinta com proeminência de sintomas psiquiátricos, instabilidade autonômica ou discinesias orofaciais, fazendo-se suspeitar de encefalite anti-NMDAR em pacientes já diagnosticados ou não com doenças desmielinizantes, bem como nos eventos de neurite óptica em pacientes com encefalite anti-NMDAR. A associação dessas condições pode ocorrer de forma sequencial ou com início conjunto, com sobreposição de anticorpos (MOG/antiaquaporina 4 e anti-NMDAR). Essa sobreposição clínica requer imunoterapia intensiva e apresenta menores taxas de resposta.

A encefalite herpética é, além de importante diagnóstico diferencial, um comprovado deflagrador de autoimunidade, pois até 26% dos pacientes com quadro de encefalite herpética desenvolve, de uma a seis semanas depois do episódio inicial, uma síndrome clínica com sintomas, imagem e resposta ao aciclovir diferentes do início, além de anticorpos contra o NMDAR no soro e no liquor. Em crianças, os distúrbios de movimentos predominam, tendo sido denominados anteriormente coreoatetose pós-herpética. Já em adultos, a alteração comportamental predomina.

Outra condição que merece descrição é a encefalopatia responsiva à corticoide associada com tireoidite autoimune (por alguns autores denominada “encefalite de Hashimoto”). Boa parte de tais casos são, na verdade, encefalites por anticorpos contra superfície celular, ficando a encefalopatia associada a tireoidite autoimune como um diagnóstico de exclusão para aqueles pacientes nos quais, depois de pesquisa de anticorpos no liquor e no soro positiva apenas para anticorpos anti-TPO, a etiologia da encefalite permanece desconhecida.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Como tratar — Não existem estudos duplo-cegos randomizados para tratamento das encefalites autoimunes, sendo o tratamento realizado com base nas experiências dos centros de referência, seguindo na maioria dos centros as recomendações propostas pelo Dr. Dalmau⁴.

Um conceito fundamental consiste no fato de que os alvos imunológicos dessas doenças se localizam além da barreira hematoencefálica, sendo que a síntese dos anticorpos patogênicos se dá por plasmócitos situados na meninge e no encéfalo²⁰. Isso provavelmente explica por que parte considerável dos pacientes com encefalite anti-NMDAR não respondem ao tratamento com modalidades que apenas reduzem os níveis de anticorpos, como a plasmaférese e a imunoglobulina humana (IVIg). Dessa forma, uma nova abordagem terapêutica propôs recentemente o uso de duas etapas de imunoterapia:

- Tratamento de primeira linha — Corticoides (metilprednisolona endovenosa, 1 g/dia por cinco dias), IVIg (dose de 0,4g/kg/dia por cinco dias) ou plasmaférese.
- Tratamento de segunda linha — Rituximabe (375 mg/m² em doses semanais, por quatro semanas) ou ciclofosfamida (750 mg/m², realizada com a primeira dose de rituximabe e repetida mensalmente até melhora clínica). Geralmente esperam-se duas a três semanas por melhora clínica antes de se proceder ao tratamento de segunda linha.

A IVIg e a plasmaférese eliminariam os anticorpos circulantes, enquanto o rituximabe eliminaria as células B, reduzindo sua atuação como células apresentadoras de antígenos e evitando o aparecimento posterior de plasmócitos (os quais não expressam CD20). O uso de corticoide e ciclofosfamida diminuiria os infiltrados inflamatórios e a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Nos casos em que se aplica, o tratamento da neoplasia consiste num dos pilares do tratamento, associado à imunoterapia.

Numa coorte que estudou 577 pacientes com diagnóstico de encefalite anti-NMDAR, cerca de 50% respondeu ao tratamento de primeira linha (e a remoção de neoplasia). Dentre os 50% não respondedores ao tratamento de primeira linha, aqueles que receberam tratamento de segunda linha apresentaram melhor desfecho comparados aos que não receberam. A recidiva foi menor nos pacientes que receberam imunoterapia prontamente e tratamento de segunda linha²⁰. Embora os estudos com dados mais consistentes limitem-se à encefalite

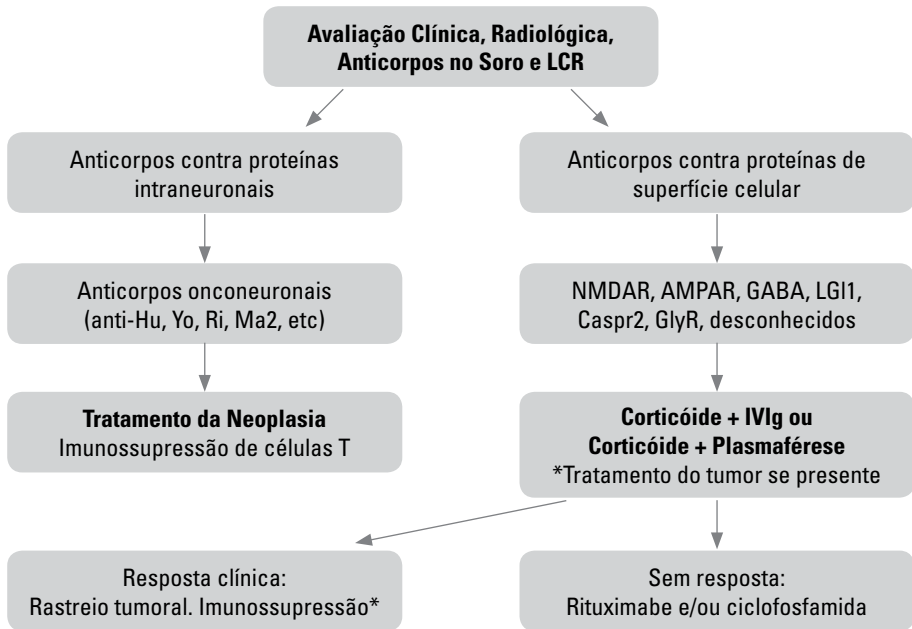


Figura 1. Algoritmo de tratamento de encefalites autoimunes.

anti-NMDAR, essa abordagem terapêutica tem sido cada vez mais utilizada para outros tipos de encefalite autoimune.

Outro conceito que se deve ter em mente ao se cuidar de pacientes com encefalites autoimunes é o de que mesmo pacientes que permanecem em coma por semanas a meses podem, ainda assim, apresentar recuperação completa. A velocidade de resposta e o grau de recuperação variam entre as diferentes síndromes e entre pacientes com a mesma síndrome. Pode-se tomar como exemplo o fato de que pacientes com encefalite anti-LGI1 geralmente respondem mais rapidamente quando comparados a pacientes com encefalite anti-NMDAR, no entanto o desfecho a longo prazo (dois anos) não parece ser melhor. Na realidade, muitos pacientes com encefalite anti-LGI1 permanecem com sintomas que, mesmo considerados leves, são consideráveis o bastante para que o paciente não retorne ao trabalho ou à totalidade das atividades normais (Dalmau, observação pessoal). Enquanto pacientes com encefalite anti-NMDAR geralmente desenvolvem sintomas mais graves durante a evolução da doença, necessitam de maior tempo de internação, mas até 80% deles apresentam recuperação completa ou substancial, ficando aptos a retornar às suas atividades. Por outro lado,

a recuperação de pacientes jovens com encefalite anti-NMDAR é melhor em relação aos pacientes mais velhos (81% contra 64% apresentaram bom desfecho depois de dois anos de seguimento)²¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128:1764-77.
2. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity: HSV Triggers Brain Autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014;75:317-23.
3. Armangue T, Santamaria J, Dalmau J. When a serum test overrides the clinical assessment. *Neurology*. February 2015.
4. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74.
5. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338:94-114.
6. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology*. 2000;55:46-50.
7. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54:899-904.
8. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85:1604-13.
9. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2011;70:437-44.
10. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain*. 1960;83:357-68.
11. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain J Neurol*. 1968;91:481-96.
12. Dale RC, Merheb V, Pillai S, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135:3453-68.
13. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol*. 2008;65:1341-6.
14. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011;69:892-900.
15. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis an expanding concept. *Neurology*. 2008;70:500-1.
16. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:919-26.
17. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens — pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:380-90.
18. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77:589-93.

19. Graus F, Boronat A, Xifró X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74:857-9.
20. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12:157-65.
21. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2013;81:1058-63.

LITERATURA RECOMENDADA

- Baizabal-Carvallo JF, Stocco A, Muscal E, Jankovic J. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Mov Disord*. 2013;28:543-7.
- Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:381-5.
- McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*. 2005;65:1730-6.
- Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13:276-86.

NORBERTO ANÍZIO FERREIRA FROTA

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

INTRODUÇÃO

A dams et al. descreveram em 1965 um grupo de pacientes com alteração de marcha, déficit cognitivo e incontinência urinária associados a aumento ventricular não obstrutivo, com pressão intracraniana normal. Esses pacientes apresentaram melhora clínica após drenagem de liquor através de punção lombar. Essa melhora foi mais significativa depois da realização de derivação ventriculoperitoneal (DVP)¹. Desde então essa tríade clássica é conhecida como hidrocefalia de pressão normal (HPN).

Alteração de marcha, o sintoma mais frequente em pacientes com HPN, é muito frequente em idosos, podendo ser encontrada em até 30% dessa população². Com o envelhecimento observa-se um declínio cognitivo e a idade é o principal fator de risco para quadros de demências como a doença de Alzheimer. Distúrbios cognitivos podem ser encontrados em até 36,7% da população idosa². Alterações urinárias como incontinência, principalmente por problemas uroginecológicos, também são comuns. Esses fatos dificultam o diagnóstico diferencial dos sintomas clássicos da HPN daqueles de outras patologias.

A HPN pode ser dividida entre dois grupos: idiopático (HPNi) e secundário (HPNs). Nestes os pacientes apresentam eventos desencadeantes como traumatismo cranioencefálico, hemorragia subaracnóidea, meningite, além de estenose de aqueduto³. Neste capítulo serão estudados, de forma prática, principalmente os casos HPNi, discutindo-se quando suspeitar e como conduzir esses pacientes, com o objetivo de levar a um diagnóstico diferencial mais correto e a melhor seleção de pacientes que se beneficiarão de cirurgia.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da HPNi ainda é pouco conhecida nos dias de hoje. A maioria dos dados disponíveis têm base em estudos realizados em populações hospitalares. Estes mostram que ocorre aumento da prevalência dos casos com a idade, saindo de 3,3 casos/100 mil aos 60 anos de idade para 49,3/100 mil aos 70 anos de idade⁴.

Estudos “porta a porta” para avaliar a prevalência de demência ou Parkinson na população geral evidenciaram prevalência estimada de HPN de 27,16/100 mil⁴.

Estudo realizado em população rural japonesa mostrou prevalência de 1,42/1 mil pacientes idosos. Nesse estudo a população foi seguida por período de dez anos, sendo observada incidência de 1,20/1 mil pacientes por ano. Dado interessante desse estudo foi a observação que, dos casos incidentes, a maioria apresentava alterações sugestivas de HPNi, em exames de neuroimagem, assintomáticas na primeira avaliação, sugerindo que essas alterações possam ser a fase pré-sintomática da HPNi⁴.

Os sintomas sugestivos de HPNi são muito prevalentes na população idosa. A alteração de marcha associada a distúrbios cognitivos ou incontinência urinária podem acometer até 20% da população idosa e os três sintomas associados podem ser encontrados entre 4,1% a 7,5% da população⁴. Se associar-se a isso o fato de que sinais de hidrocefalia podem ser encontrados em até 7,6% na população idosa, a prevalência de HPNi pode ser maior que a encontrada nos estudos até o momento.

FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA

A presença de patologias prévias que dificultem a drenagem líquórica, como hemorragia subaracnoide, meningites, traumatismo cranioencefálico, leva a quadros de HPN e deve ser investigada em todos os pacientes com suspeita de HPN.

Hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e dislipidemia, que são fatores já bem determinados para doença cerebrovascular, também são fatores de risco para HPNi⁵. Esses fatores de risco podem também influenciar a resposta à DVP, principalmente quando associados à doença microvascular cerebral⁵.

A despeito da gênese do acúmulo líquórico nos casos de HPNi, esta ainda não está determina; a hipótese de insuficiência na reabsorção líquórica nas granulações de aracnoides é a mais aceita. Esse quadro pode ser devido a processos fibrosantes idiopáticos ou aumento na pressão das veias superficiais corticais⁶.

QUADRO CLÍNICO

A idade de início dos quadro de HPNi não é consenso na literatura mundial. As orientações internacionais publicadas em 2005 colocam como idade mínima de início aos 40 anos (Tabela 1)³, enquanto as orientações da sociedade japonesa de HPN sugerem a idade mínima de 60 anos (Tabela 2)⁷. A idade de 60 anos foi escolhida com o intuito de diminuir a possibilidade de causas congênitas de hidrocefalia. Não existe nenhum estudo que comparou os dois critérios diagnósticos para ver a melhor acurácia diagnóstica.

Tabela 1. Critérios para hidrocefalia de pressão normal provável/possível segundo consenso de 2005.

Critérios para HPN provável
1. História. Corroborada por acompanhantes
a. Início insidioso após os 40 anos de idade. b. Duração mínima de três a seis meses. c. Sem evidência de trauma, hemorragia ou meningite. d. Progressão no tempo. e. Sem doença neurológica ou psiquiátrica que possa justificar.
2. Imagem cerebral. TC ou RM após o início dos sintomas
a. Aumento ventricular não atribuído a atrofia ou congênito (índice de Evan > 0,3). b. Sem obstrução macroscópica ao fluxo líquórico. c. Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Alargamento do corno temporal não atribuído à atrofia de hipocampo. • Ângulo do corpo caloso de 40° ou mais. • Alteração na substância branca periventricular não atribuída a etiologias isquêmicas. • <i>Flow void</i> aquedutal ou no quarto ventrículo.
3. Critério clínico
3.1. Marcha. Obrigatório em todos os pacientes segundo as descrições iniciais. Pelo menos dois dos itens abaixo:
a. Diminuição da elevação dos pés no caminhar. b. Diminuição do comprimento dos passos. c. Diminuição na cadência dos passos (velocidade de marcha). d. Aumento do balanço do tronco ao caminhar. e. Base alargada. f. Pés para fora ao caminhar. g. Retropulsão (espontânea ou provocada). h. Virada em bloco (mais que três passo para girar 180°). i. Duas ou mais correções em oito passos na marcha em Tandem.

continua

Tabela 1. Continuação.

3.2. Cognição. Pelo menos dois dos itens abaixo, sem outra etiologia
a. Lentificação psicomotora (aumento na latência de resposta).
b. Diminuição da velocidade motora fina.
c. Diminuição na acurácia motora fina.
d. Dificuldade em dividir ou manter a atenção.
e. Dificuldade em evocar, especialmente eventos recentes.
f. Disfunção executiva.
g. Mudanças de comportamento ou personalidade.
3.3. Alterações urinárias. Pelo menos um dos itens ao abaixo
a. Incontinência urinária episódica ou persistente não urológica.
b. Incontinência urinária persistente.
c. Incontinência urinária e fecal.
Ou dois dos itens ao abaixo.
a1. Urgência urinária (percepção frequente de pressão para urinar).
b1. Aumento na frequência urinária (mais que seis vezes em 12 horas).
c1. Noctúria, necessidade de mais que duas vezes à noite.
4. Critério fisiológico
Pressão de abertura líquórica entre 70 e 245 mmH ₂ O.
Critérios para HPN possível
1. História
a. Instalação subaguda ou indeterminada.
b. Início em qualquer idade após a infância.
c. Duração menor que três meses ou indeterminada.
d. Após eventos com traumatismo craniano leve, história remota de hemorragia em SNC, meningite na infância e na adolescência ou história de outra doença que a critério do clínico não seja correlacionada.
e. Ocorrência de outra doença neurológica, psiquiátrica ou clínica que a critério do médico não seja totalmente responsável pelo quadro.
f. O curso progressivo não é obrigatório.
2. Imagem cerebral. Aumento ventricular, porém associado com um dos seguintes:
a. Atrofia cerebral de intensidade suficiente para justificar aumento ventricular.
b. Lesão estrutural que possa influenciar o tamanho ventricular.
3. Critério clínico
a. Incontinência urinária ou alteração cognitiva, sem comprometimento de marcha.
b. Distúrbio de marcha ou demência isolados.
4. Critério fisiológico
Pressão de abertura em punção lombar não avaliada ou fora da faixa normal

TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; SNC: sistema nervoso central.

Tabela 2. Critérios diagnósticos para hidrocefalia de pressão normal — Sociedade Japonesa.

HPN possível — Preencher todos os seguintes itens
1. Início após os 60 anos de idade.
2. Mais de um dos sintomas clínicos: distúrbios de marcha, comprometimento cognitivo e incontinência urinária.
3. Aumento ventricular (índice de Evans > 0,3).
4. Os sintomas acima não podem ser justificados por doenças neurológicas ou não.
5. Presença de outras doenças que causem hidrocefalia.
Critérios de suporte para HPN possível
a. Passos pequenos, instabilidade na marcha que pioram na virada de 180°.
b. Sintomas progridem lentamente, podendo ser observada exacerbação mais rápida.
c. Distúrbio de marcha é o mais prevalente, seguido por cognitivos e incontinência.
d. Comprometimento cognitivo detectado em testes.
e. Alargamento da fissura sylviana e cisternas da base.
f. Podem coexistir outras doenças como Parkinson, Alzheimer ou doença vascular, porém de leve intensidade.
g. Alterações periventriculares não são essenciais.
h. Avaliação da perfusão pode ser útil para diferenciar de outras doenças
HPN possível com suporte de RM.
Preenche os critérios prévios associados à dilatação desproporcional dos espaços subaracnoides.
HPN provável — Preencher os três itens a seguir
1. Preenche os critérios para HPN possível.
2. Pressão de abertura líquórica menor ou igual a 200 mmH ₂ O.
3. Um dos três elementos a seguir:
a. Dilatação desproporcional dos espaços subaracnoides associada a distúrbio de marcha.
b. Melhora dos sintomas com o teste de punção (<i>TAP test</i>).
c. Melhora dos sintomas com derivação externa.
HPN definida
Melhora dos sintomas com o procedimento cirúrgico.

Distúrbios de marcha são as alterações mais frequentes em pacientes com HPNi, seguidos de alterações cognitivas e disfunção vesical. A tríade de sintomas está presente em aproximadamente 50% dos pacientes⁷. Serão discutidos a seguir os três sintomas clínicos que compõem o quadro clássico da HPN.

SINTOMAS MOTORES

A alteração de marcha é o sintoma mais comum em pacientes com HPNi, ocorrendo em mais de 95% destes, e sua ausência torna menos provável o diagnóstico³⁻⁷.

Os pacientes com HPN se queixam de caminhar mais lento, assim como de desequilíbrio e instabilidade durante a marcha, com dificuldade em girar 180 graus, podendo ser observado aumento de quedas. Ao exame, a alteração mais observada é a diminuição na velocidade da marcha, assim como marcha em pequenos passos. Ao passar em ambientes mais apertados como porta e ao iniciar a marcha, podem ocorrer episódios de congelamento; diferente ao observado na doença de Parkinson, esses episódios não melhoram com manobras visuais ou comando verbal⁷. A dificuldade de marcha piora ao virar 180 graus, com aumento do número de passos para completar o giro, além de instabilidade. Observa-se também menor elevação dos pés e diminuição da cadência da marcha, como se os pés estivessem colados ao solo (magnetismo de marcha)^{6,7}.

A dificuldade em sequenciar os movimentos durante a marcha leva a alguns autores utilizarem o termo de “apraxia de marcha” para descrever as alterações encontradas nesses pacientes⁶.

Os testes mais utilizados para avaliar as alterações de marcha nos pacientes com HPNi são o *stand up and go* com três metros de distância e caminhar dez metros em corredor. No primeiro teste, o paciente deve se levantar de uma cadeira, caminhar três metros, dar meia-volta e voltar para se sentar na mesma cadeira. No segundo teste o paciente deve caminhar no corredor a distância estabelecida, dar meia-volta e voltar ao ponto de origem. Em ambos os testes os parâmetros mais importantes de avaliação são o tempo de execução e o número de passos⁶⁻⁸.

Bradicinesia, rigidez e tremor podem ser observados em pacientes com HPN podendo ser encontrado parkinsonismo numa frequência bastante variável na população de pacientes com HPN (11% a 75%)⁶. Esse fato torna obrigatória a investigação para HPN em pacientes idosos com parkinsonismo, principalmente

quando o distúrbio de marcha for desproporcional ao quadro rígido acinético. Apesar de ainda não existir consenso sobre o mecanismo fisiopatológico das alterações motoras nos pacientes com HPNi, o striatum assim como o trato corticoespinhal e o mesencéfalo são candidatos a regiões responsáveis pelas alterações de marcha nesses pacientes^{6,7}.

SINTOMAS COGNITIVOS

Sintomas cognitivos são frequentes em pacientes com HPN, sendo observados em mais de 80% dos pacientes⁵, e sua gravidade é um fator de pior prognóstico depois de cirurgia. Estudo em pacientes com hidrocefalia assintomáticos evidenciou alterações discretas na fluência verbal semântica e na subescala no programa motor da bateria de avaliação frontal, com preservação na avaliação global e em outros testes cognitivos. Esses testes parecem ser mais sensíveis como triagem para alterações precoces em pacientes com hidrocefalia⁹.

O miniexame do estado mental (MEEM) é o teste cognitivo global mais aplicado na avaliação de pacientes com suspeita de HPN, sendo utilizado na seleção de paciente para cirurgia¹⁰. Pacientes com alterações mais graves apresentam pior prognóstico a longo prazo¹¹, provavelmente devido à associação a outras comorbidades, conforme será discutido a seguir.

Testes que avaliam funções executivas, como a bateria de avaliação frontal, teste de trilhas e fluência, conseguem demonstrar alterações significativas em pacientes com HPNi quando comparados a controles. Essas alterações tendem a melhorar com o tratamento cirúrgico, porém sem retornar ao desempenho normal em percentual significativo dos pacientes^{7,10}.

Alterações de memória visual e verbal também são descritas em pacientes com HPNi, porém com evocação com pistas melhor que a espontânea, diferindo do observado na doença de Alzheimer⁷. A melhora em testes de memória verbal também é observada em pacientes submetidos à cirurgia¹⁰. A característica de acometimento de memória observado na maioria dos pacientes assim como as alterações em funções executivas sugerem padrão de acometimento do lobo frontal e suas estruturas subcorticais⁷.

Distúrbios visuoespaciais e de linguagem podem ocorrer nos pacientes com HPNi, porém de maneira menos marcante, e habitualmente, quando presentes de forma significativa, estão relacionadas a pior prognóstico, possivelmente devido à associação com outras doenças degenerativas^{7,12}.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas alterações cognitivas talvez sejam os mesmos dos distúrbios de marcha⁷, porém essa informação ainda é controversa¹². O corpo caloso, o striatum, o giro frontal superior, as fibras frontoestriatais e cíngulo anterior são candidatos a sítios responsáveis pelas alterações cognitivas⁷.

ALTERAÇÕES URINÁRIAS

As alterações urinárias são encontradas em aproximadamente 60% dos pacientes com HPN. Essas alterações incluem: hiperatividade vesical, redução do fluxo miccional, aumento do volume residual vesical e diminuição da capacidade vesical. Essas disfunções ocasionam o aumento na frequência urinária, assim como nictúria e noctúria, além de urgeincontinência⁷. Os sintomas vesicais apresentam melhora com a cirurgia⁵.

ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Alterações psiquiátricas não fazem parte dos sintomas clássicos da HPN, porém sua ocorrência é frequente nesses pacientes sendo observadas em mais de 80% destes⁷. O sintoma psiquiátrico mais comum apresentado em pacientes com HPN é a apatia, presente em mais de 70% dos casos seguida por sintomas depressivos e ansiosos (aproximadamente 30%)^{13,14}. Sintomas de delírio e alucinações são menos frequentes (menos de 15%).

Os sintomas psiquiátricos apresentados pelos pacientes parecem ter correlações com as alterações do lobo frontal com suas conexões subcorticais¹³ ou com as alterações vasculares subcorticais¹⁴. Eles apresentam correlações com a bateria de avaliação frontal¹³.

O tratamento cirúrgico leva à melhora global do inventário neuropsiquiátrico independente da melhora motora, porém não em todas as esferas, persistindo alguns sintomas, principalmente apatia¹³.

ESCALAS DE AVALIAÇÃO

Não existe consenso na literatura sobre qual a melhor escala para quantificar as alterações da tríade de sintomas nos pacientes com HPNi. Na Tabela 3 há uma escala utilizada para quantificar os sintomas¹⁵. Nessa escala, quanto maior a

Tabela 3. Escala de avaliação pacientes com hidrocefalia de pressão normal idiopática.

Marcha	Cognição	Incontinência
5. Normal	6. Sem comprometimento cognitivo em testes específicos	5. Sem alterações objetivas ou subjetivas esfinterianas
4. Anormal, precisa de suporte	5. Queixas subjetivas de memória	4. Urgência urinária rara
3. Necessita de bengala	4. Declínio objetivo de memória, mas independente	3. Incontinência urinária ocasional
2. Suporte de uma pessoa	3. Perda parcial de independência	2. Incontinência urinária constante
1. Cadeira de rodas ou acamado	2. Desorientação	1. Uso de cateteres
	1. Institucionalização/ demência grave	

pontuação, melhor o quadro clínico do paciente. Significado oposto é observado na escala sugerida pela sociedade japonesa de HPN. Nessa escala a pontuação em cada sintoma varia de 0 a 4, sendo 0 desempenho normal⁵.

Em 2012 foi proposta uma nova escala de avaliação desses pacientes abrangendo quatro domínios (marcha, balanço, cognição e incontinência), com maior peso para os sintomas de marcha. Essa escala varia de 0 a 100 pontos no escore global, com as maiores pontuações denotando menor acometimento neurológico, e parece ser mais sensível às mudanças clínicas, porém ainda não foi padronizada para aplicação em população brasileira¹⁶.

NEUROIMAGEM

A avaliação de hidrocefalia no trabalho de Hakim em 1965 foi através da pneumoencefalografia, porém desde o advento da TC o índice de Evans (Figura 1) é utilizado como método diagnóstico para hidrocefalia. Esse índice faz parte dos critérios diagnósticos para HPNi. Apesar disso, este não deve ser o único parâmetro de neuroimagem na avaliação de casos de HPNi. A seguir serão discutidos os principais achados de neuroimagem nos pacientes com HPNi.

CISTERNOCINTILOGRAFIA

Durante vários anos esse método foi utilizado no diagnóstico de HPN. Estudos mais recentes mostraram ele pouco acrescenta às imagens de TC e não melhora

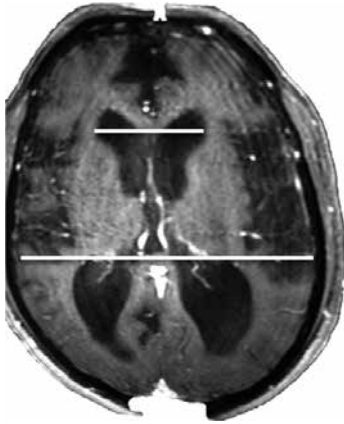


Figura 1. Índice de Evans:
linha superior/linha inferior.

a seleção de pacientes para a cirurgia, não sendo mais indicada sua realização nos pacientes com suspeita de HPN^{3,5,7}.

TOMOGRAFIA DE CRÂNIO

A TC de crânio é o método mais simples de neuroimagem para avaliar a presença de hidrocefalia. O índice de Evans maior que 0,3 é o achado mais comum. Ele é calculado com a divisão entre o diâmetro do corno bifrontal do ventrículo lateral pelo maior diâmetro encefálico no mesmo corte. Outro parâmetro observado nesses pacientes é a diminuição dos sulcos corticais próximos ao vértice. A possibilidade de aquisição de imagens por TC além do plano axial possibilita melhor visualização do achado de diminuição dos sulcos corticais nas regiões frontoparietais altas.

Aquisição de imagens no plano coronal na TC possibilita a observação de padrão de dilatação desproporcional entre os espaços subaracnoides inferior e superior ao nível da fissura de Sylvius (Figura 2). Nos pacientes com HPN observa-se aumento dos espaços inferiores e diminuição dos espaços superiores. Esse achado foi descrito principalmente em RM, mas também pode ser avaliado em TC.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM possibilita a avaliação dos parâmetros morfométricos da TC, porém com melhores qualidade e visualização de outros achados sugestivos.



Figura 2. Dilatação desproporcional dos espaços subaracnóides.

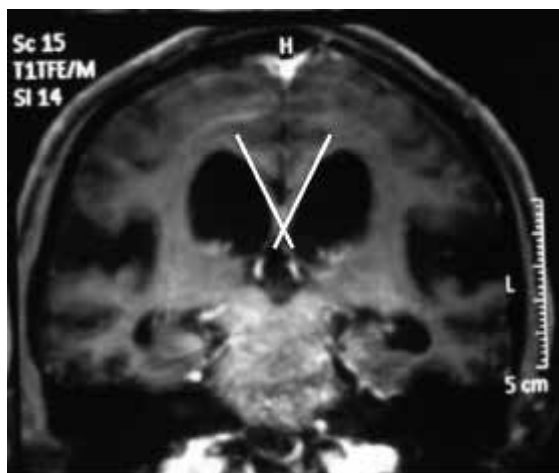


Figura 3. Ângulo do corpo caloso menor que 90 graus.

O ângulo do corpo caloso é calculado a partir de um plano perpendicular, na comissura posterior, a uma linha imaginária entre a comissura anterior e posterior (Figura 3). Ângulos menores que 90 graus sugerem HPN.

Hiperfluxo no arqueduto cerebral visualizado espontaneamente em T2 ou através de medicação do fluxo liquórico sugere a presença de HPN, porém trabalhos recentes sugerem que essa medição não seja boa para predizer resposta favorável ao tratamento cirúrgico.

O aumento do diâmetro do terceiro ventrículo (Figura 4), sugerindo atrofia de mesencéfalo, assim como a presença de atrofia focais em regiões mais supe-

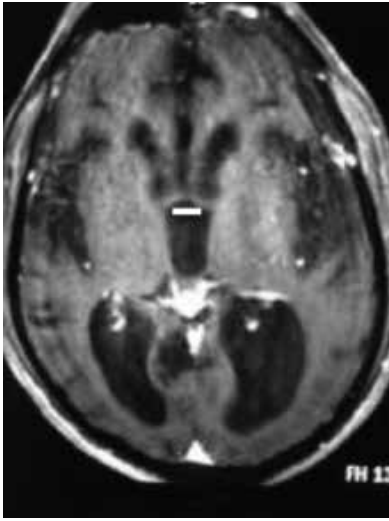


Figura 4. Aumento do terceiro ventrículo.

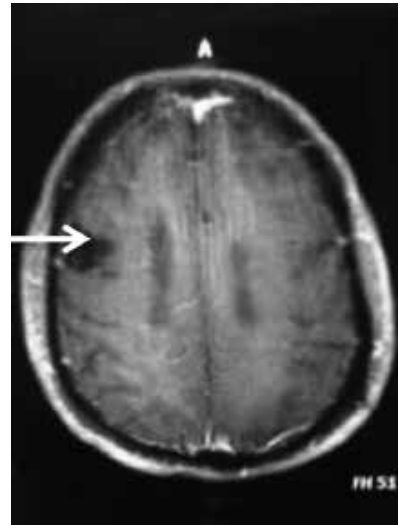


Figura 5. Atrofia focal em regiões superiores.

riores (Figura 5) e o aumento do corno temporal sem atrofia de hipocampo são outros parâmetros que podem ser avaliados nesses pacientes.

A presença de hipersinal em T2 e FLAIR subcortical e periventricular é descrita em pacientes com HPN, sendo pontuada por alguns autores como fator de pior prognóstico para cirurgia, porém sem influenciar na opinião de outros autores⁷.

Um estudo com 108 pacientes avaliou as alterações de neuroimagem em RM que conseguiam prever a resposta ao tratamento cirúrgico. As principais foram: o ângulo do corpo caloso, a dilatação desproporcional do espaço subaracnóideo inferior em relação ao superior, além do aumento do corno temporal¹⁷. Esses achados devem ser pesquisados em todos os pacientes com suspeita de HPNi.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) E SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)

Exames de neuroimagem funcional podem evidenciar alterações de hipometabolismo ou hipoperfusão em regiões frontais ou parietais, porém sem especificidade no diagnóstico, sem necessidade de utilização desses exames rotineiramente.

ESCOLHA DE PACIENTES PARA CIRURGIA

A taxa de melhora clínica após a realização de cirurgia nos casos de HPN é bastante variável. Essa diferença deve-se provavelmente às diferenças de critérios diagnósticos e da seleção de pacientes para a cirurgia. A seguir serão descritos os testes mais utilizados. Na Tabela 4 há um resumo dos principais testes utilizados.

TESTE DE PUNÇÃO (*TAP TEST*)

Esse teste foi o primeiro a ser descrito para selecionar pacientes para a cirurgia. Ele consiste em avaliação clínica seguida de punção lombar com retirada de volume líquórico considerável e posterior repetição da avaliação⁵⁻⁷. Apesar de ser utilizado há vários anos, ainda não existe um consenso sobre os parâmetros que devem ser utilizados, a quantidade de liquor que deve ser retirada o tempo para ser reavaliado além do que é considerado boa resposta.

A maioria dos serviços utiliza teste de marcha como avaliação da parte motora, como o *stand up and go* em três metros e o caminhar por dez metros. Os parâmetros avaliados são principalmente o número de passos e o tempo para a execução dos testes^{5,6}. Poucos estudos avaliam a cognição e, quando utilizam esse parâmetro, o teste mais utilizado é o MEEM. O volume de reti-

Tabela 4. Exames para selecionar pacientes para cirurgia.

Teste	Resultado esperado	Pontos positivos	Pontos negativos
Teste de punção	Melhora em tempo de marcha, número de passos e MEEM	Fácil execução e pouco gasto	Baixo valor preditivo negativo
Drenagem líquórica	Melhora em tempo de marcha, número de passos e MEEM	Bom valor preditivo positivo e negativo	Risco de infecção, necessidade de internação
Resistência à infusão	> 12 mmHg/mL/min	Bom valor preditivo positivo	Baixo valor preditivo negativo Infusão de liquor
Monitorização de PIC	Ondas B Aumento de pulsatilidade	Avaliação fisiopatológica da dinâmica líquórica	Necessidade de internação Risco de infecção

PIC: pressão intracraniana.

rada na maioria dos estudos é entre 30 e 50 mL, sendo preferível este último. O tempo para reavaliação pode ser feito entre 2 e 24 horas depois da punção, sendo observada melhora em até 48 a 72 horas depois da punção¹⁸. Considera-se melhora na maioria dos estudos um ganho de 10% no valor prévio ou de dois pontos no MEEM.

Estudos mais recentes mostram que o *TAP test* apresenta boa especificidade (maior que 80%), porém baixa sensibilidade (menor que 50%), não devendo ser utilizado para excluir pacientes candidatos à cirurgia^{15,16,19}. A despeito disso, esse teste ainda deve ser utilizado devido ao baixo custo e à pequena taxa de complicações¹⁹. Pacientes que não responderam ao *TAP test* devem ser considerados para repetir a punção seriada (mais dois dias) ou a drenagem lombar contínua, como se discutirá a seguir.

DRENAGEM LOMBAR CONTÍNUA

Nesse teste, o paciente passa pela mesma avaliação prévia realizada antes do *TAP test*, porém a retirada de líquor é feita de forma contínua através de derivação lombar externa com taxa de 10 mL por hora durante três dias com média de retirada de 100 a 150 mL ao dia, reavaliando-se nesse período. O paciente necessita ficar internado durante toda a realização do teste^{5,6}.

A sensibilidade maior que 80% e a especificidade próxima a 100% são mais altas que as do *TAP test*, porém ele apresenta maior taxa de complicações como meningites, devendo ser utilizado com cautela^{5,15}.

TESTE DE RESISTÊNCIA À INFUSÃO LIQUÓRICA (R_{inf})

Esse teste é calculado a partir da variação de pressão líquórica depois da infusão de solução salina ou líquor artificial. Para esse cálculo, realiza-se a punção lombar, com medição da pressão inicial. Depois se faz a infusão de soro fisiológico ou líquor artificial e realiza-se a medição da pressão após a infusão (pressão de platô). A fórmula utilizada é: $R_{inf} = (Pf - Pi) / \text{taxa de infusão}$. Esse teste é utilizado em alguns centros, com valores maiores que 12 mmHg/mL/min, para selecionar pacientes para cirurgia^{5,15,16}.

Estudo recente europeu que comparou esse método com o *TAP test* mostrou que ambos são específicos para predizer boa resposta clínica depois de um ano de cirurgia, porém pouco sensíveis¹⁶. Sendo assim, ele não deve ser utilizado

para excluir pacientes. Como sua utilização não foi superior ao *TAP test*, sugere-se como aplicação na prática clínica diária.

MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA

A monitorização da pressão intracraniana por período de 12 a 48 horas, principalmente noturna, pode levar à observação de ondas B em mais de 15% do tempo durante o sono REM (do inglês *rapid eye movement*). Esse achado é utilizado em alguns centros para selecionar os pacientes. Outro parâmetro avaliado com a monitorização da pressão intracraniana é a sua variação (pulsatilidade) de acordo com pressão sanguínea sistólica e diastólica. Essa variação é maior nos pacientes com bom prognóstico cirúrgico^{5,6}. A necessidade de internação assim como o risco de infecção limitam a utilização desse método na prática diária.

ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS ASSOCIADAS

A presença de alterações patológicas sugestivas de quadro degenerativo como doença de Alzheimer é comum em pacientes com o diagnóstico clínico de HPNi, podendo ocorrer em até 70% dos casos²⁰. A presença desses achados não está relacionada a pior prognóstico, apesar de a maior intensidade desses achados estar relacionada a pior prognóstico²⁰.

A presença de marcadores líquóricos sugestivos de doença de Alzheimer, como proteína beta-amiloide baixa e aumento de TAU e fosfo-TAU, está associada a pior prognóstico²¹. Esses estudos ainda são realizados com número pequeno de pacientes, o que limita a utilização desses achados para excluir pacientes candidatos à cirurgia.

CIRURGIA

Após a indicação de cirurgia, esta deve ser realizada o mais breve possível. Retardo em mais de três meses em sua execução está associado a piora dos sintomas no pré-operatório, assim como a menor taxa de recuperação neurológica depois da cirurgia²². Quanto menor a intensidade dos sintomas pré-operatórios, sejam estes motores, sejam cognitivos, maior é a possibilidade de reversão total dos sintomas com a cirurgia⁵.

A DVP é a cirurgia mais realizada nesses pacientes. A taxa de boa resposta,

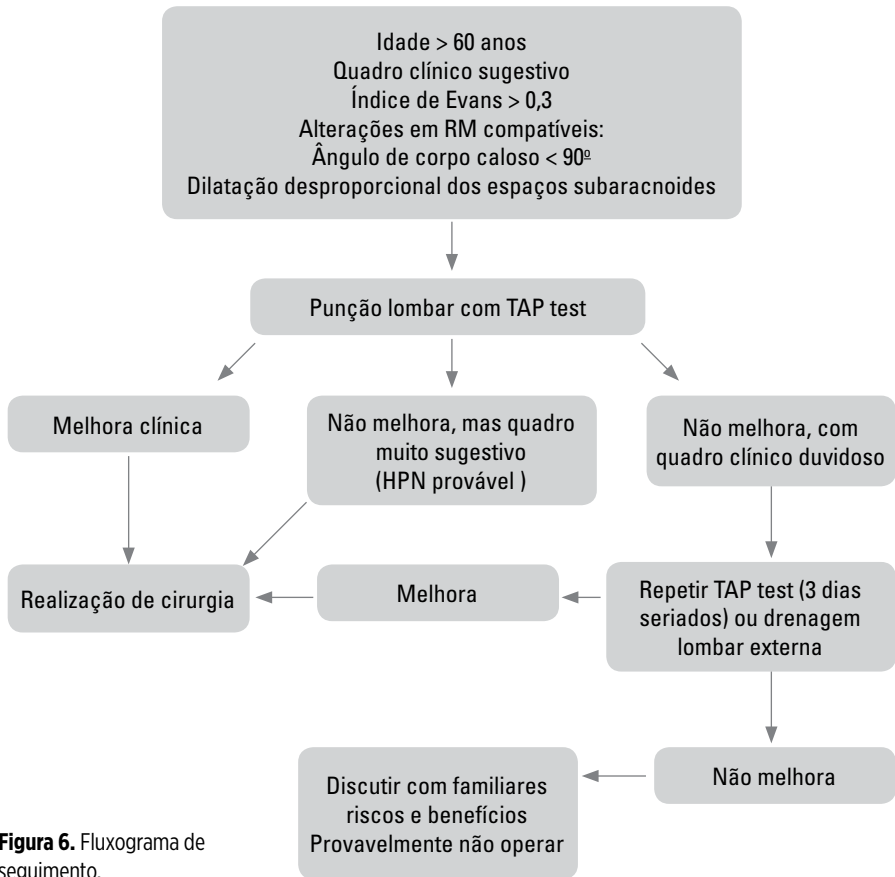


Figura 6. Fluxograma de seguimento.

ou seja, melhora parcial ou total dos sintomas, é maior que 80% em alguns estudos com um ano de seguimento. Com seguimento mais longo existe tendência à queda nessa taxa, porém sempre superior em relação aos pacientes que não foram operados^{7,15}. Essas boas taxas de resposta, principalmente em relação a estudos prévios, ocorrem devido à melhora na seleção dos pacientes com base nos critérios discutidos previamente^{7,15}. A colocação de válvulas com programação de pressão ajustável tende a diminuir a taxa de complicações como subdural aguda e necessidade de reoperação por disfunção de válvula²³.

Resposta semelhante à DVP com a colocação de derivação lomboperitoneal é descrita na literatura, sendo associada a menor taxa de complicação, sem aumentar a necessidade de revisão do sistema²⁴. Esse achado precisa ser reproduzido em outros centros para que essa via de derivação seja aceita na mesma evidência de tratamento que a DVP.

A terceiro-ventriculostomia é utilizada em alguns centros, com baixas taxas de complicações (menos de 10%), porém com altas taxas de necessidade de reoperação para colocação de DVP, podendo chegar a 75%²⁵. Devido a isso, essa cirurgia não é a primeira escolha nos casos de HPNi. Outras cirurgias com a derivação ventrículo-atrial podem ser realizadas em casos selecionados com boa taxa de reposta⁷.

As taxas de complicações como necessidade de reoperação, sangramentos, infecções e subdural podem acontecer em até 30% dos pacientes dependendo da casuística^{7,15}. Mesmo com essa taxa, a melhora, em comparação ao grupo não operado, ainda é favorável à cirurgia, tornando esta o melhor tratamento para os paciente com HPNi desde que bem selecionados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HPNi apresenta sintomatologia bem definida e achados de neuroimagem típicos que, quando associados, apresentam boa taxa de resposta à cirurgia de DVP. Diagnóstico e terapêutica mais precoces possibilitam maior taxa de recuperação. Na Figura 6 sugere-se uma conduta para os pacientes com HPNi com base no consenso japonês⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure – A Treatable Syndrome. *N Engl J Med*. 1965;273:117-26.
2. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study:Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol*. 2009;66:485-93.
3. Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N; International NPH Consultant Group. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir*. 2005;95(Suppl):237-40.
4. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, López-Menéndez LA, Arango-Lasprilla JC, Vázquez-Barquerro A. Epidemiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of the literature. *World Neurosurg*. 2015;84(6):2002-9.
5. Kazui H, Mori E, Ohkawa S, et al. Predictor of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci*. 2013;328:64-9.
6. Frota Silva MM, Damin A. "Hidrocefalia de pressão normal". In: Brucki SM, Magaldi RM, Morillo LS, et al. (Orgs.). *Demências — Enfoque Multidisciplinar: das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento*. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2011.
7. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for Management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.
8. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal -pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg*. 2016:1-10.
9. Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Kato T. Subclinical Declines in the Verbal Fluency and

- Motor Regulation of Patients with AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with Features of Idiopathic NPH on MRI): A Case-controlled Study. *Intern Med*. 2013;52:1687-90.
10. Peterson KA, Savulich G, Jackson D, Killikely C, Pickard JD, Sahakian BJ. The effects of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016. In press.
 11. Mahr CV, Dengl M, Nestler U, Reiss-Zimmermann M, Eichner G, Preuß M, Meixensberger J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: diagnostic and predictive value of clinical testing, lumbar drainage, and CSF dynamics. *J Neurosurg*. 2016;1-7.
 12. Bugalho P, Alves L, Miguel R, Ribeiro O. Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;118:83-8.
 13. Kanemoto H, Kazui H, Suzuki Y, Sato S, Kishima H, Yoshimine T, Yoshiyama K. Effect of lumbo-peritoneal shunt surgery on neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2016;361:206-12.
 14. Israelsson H, Allard P, Eklund A, Malm J. Symptoms of depression are common in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: The INPH-CRash Study. *Neurosurgery*. 2016;78:161-8.
 15. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015;85(23):2063-71.
 16. Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JT; European iNPH Multicentre Study Group. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:562-8.
 17. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:2311-8.
 18. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg*. 2016;1-10.
 19. Mihajl M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test — Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 2016;362:78-84.
 20. Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg*. 2016;124:382-8.
 21. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for prognosis of long-term cognitive treatment outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2015;357:88-95.
 22. Andrén K, Wikkelsø C, Tisel M, Hellström P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:806-10.
 23. Delwel EJ, de Jong DA, Dammers R, Kurt E, van den Brink W, Dirven CM. A randomised trial of high and low pressure level settings on an adjustable ventriculoperitoneal shunt valve for idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of the Dutch evaluation programme Strata shunt. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:813-7.
 24. Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M; on behalf of the SINPHONI-2 Investigators. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg*. 2016;1-10.
 25. Tasiou A, Brotis AG, Esposito F, Paterakis KN. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. *Neurosurg Rev*. 2015. [Epub ahead of print]

RENATA AREZA-FEGYVERES
RENATO ANGHINAH

ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA

HISTÓRIA, NOMENCLATURA E DEFINIÇÃO

No início do século XIX, um médico chamado Martland¹ observou e descreveu uma síndrome em boxeadores que se caracterizava pela aparência do lutador, como se este estivesse alcoolizado, com olhar parado, andar titubeante. Nomeou essa condição como *punch drunk syndrome*. Ele alegava que os boxeadores e ex-boxeadores que havia examinado apresentavam essa síndrome, devido aos inúmeros golpes levados na cabeça ao longo de suas carreiras. Depois disso, foram surgindo relatos de outros autores, que descreveram mais detalhadamente as características dessa síndrome, como alterações de comportamento, humor, dificuldade para deambular progressiva, a qual se assemelhava à doença de Parkinson. Os pacientes também tinham dificuldade de memória, atenção, raciocínio, mas o aspecto cognitivo foi deixado de lado por muitos anos, já que não havia meios de avaliá-lo, diferentemente das características motoras, que eram mais evidentes. Com o passar dos anos, os autores foram escolhendo nomes mais descritivos, como “encefalopatia traumática dos pugilistas”² e, então, “*dementia pugilistica*”³. O termo “*dementia pugilistica*” em latim ficou consagrado no mundo todo durante algumas décadas, mesmo com o aparecimento de descrições de casos em pessoas que sofriam traumatismo cranioencefálico (TCE) repetidamente, como epiléticos mal controlados, indivíduos que sofreram violência doméstica, crianças e adolescentes com comportamentos de bater a cabeça repetidamente (*head banging*), ou seja, em situações onde sempre havia história de repetição de TCE. Em 1949, Critchley⁴ cunhou o termo “encefalopatia traumática crônica” (ETC). Em 1969, Johnson⁵ contestou a

palavra “crônica”, porque alegava que nem sempre a doença era estável, demonstrando isso em seu estudo. Victoroff^{6,7} renomeou: “encefalopatia traumática”, pois pleiteava os tipos de evolução, tanto progressiva quanto crônica estável.

Até 2004, quase todos os casos descritos dessa síndrome eram relatados em pugilistas ou boxeadores aposentados, salvo alguns relatos de caso que se encontravam nessas outras situações citadas anteriormente. No entanto, Omalu et al.^{8,9} descreveram o primeiro caso de ETC em jogadores de futebol americano. A partir de então, eles se dedicaram a descrever outros casos e séries de casos de jogadores de futebol americano com ETC e a caracterizá-la do ponto de vista neuropatológico^{10,11}, propondo uma classificação que será discutida a seguir.

Nas últimas duas décadas, outras descobertas de aspectos anatomopatológicos e imunoistoquímicos foram feitas por McKee et al., além de outra proposta de critérios diagnósticos anatomopatológicos para ETC¹²⁻¹⁴.

As informações sobre TCEs repetidos no esporte cresceram exponencialmente, de modo que houve um enriquecimento muito grande do conhecimento sobre essa doença na última década nos aspectos de marcadores biológicos com resultados de exames de neuroimagem, exame de liquor e anatomia patológica *post mortem*. Com o passar dos anos, o termo “*dementia pugilistica*” foi sendo menos utilizado, ficando restrito somente a boxeadores ou ex-boxeadores com a doença, enquanto que o termo ETC foi ganhando força e sendo mais difundido na literatura médica e leiga. Afinal de contas, o futebol é um esporte muito mais difundido no mundo do que o boxe¹⁵.

PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

Acredita-se que a patogenia e a fisiopatologia da ETC seja um processo multifatorial iniciado por TCE/concussão. O desenvolvimento da ETC se inicia com a ocorrência de concussões e subconcussões. A lesão é progressiva e geralmente é acelerada pelo número de lesões cerebrais que ocorrem no indivíduo. Inicialmente, o TCE moderado causa lesão axonal difusa, que resulta na alteração do transporte axonal e no subsequente edema axonal. O inchaço causa uma desconexão dos axônios e, posteriormente, degeneração walleriana¹⁶. Esse processo degenerativo, referido na literatura como imunoexcitotoxicidade, pode levar ao desenvolvimento de ETC¹⁷. É importante notar que os acúmulos de proteínas TAU e amiloide anormais, que são vistos na ETC, são peptídeos derivados de proteínas da membrana e do citoesqueleto, que estão envolvidos na lesão axo-

nal traumática que se seja a concussões e subconcussões. Esse processo ainda é relativamente pouco entendido nos estudos *post mortem* de atletas jovens, que revelam que esses episódios repetidos são associados à formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) e proteína TAU, envolvendo os elementos vasculares no córtex¹⁸. Além das lesões cerebrais repetitivas, pode ser que existam outros fatores que possam contribuir para o desenvolvimento de ETC, assim como a presença de certos genótipos¹⁰. O mecanismo ou via exatos nos quais as concussões repetidas predispoem ao desenvolvimento de ETC ainda não foram totalmente elucidados, mas Blaylock e Maroon¹⁷ propõem que um processo via imunoexcitotoxicidade medeia essa transição. Como parte do processo, ocorre uma mudança de fenótipo de um modo “não destrutivo” para um modo “destrutivo”, fazendo com que um estado pró-inflamatório seja prolongadamente mantido, acarretando em processo neurodegenerativo e acúmulo de proteína TAU hiperfosforilada.

ANATOMIA PATOLÓGICA

As características anatomopatológicas da ETC já foram bem descritas ao longo dos últimos dez anos. Macroscopicamente, são encontrados atrofia cerebral difusa, dilatação ventricular, cavo do septo pelúcido com ou sem fenestrações, cicatrizes cerebelares e despigmentação/degeneração da substância nigra, espaços perivasculares dilatados, atrofia do diencéfalo e corpos mamilares¹⁹⁻²².

No nível microscópico, a ETC é caracterizada por inúmeros ENF TAU-positivos, neurópilos de neuritos e emaranhados astrocíticos nos córtex frontal, temporal e insular, diencéfalo, núcleos da base e tronco encefálico com predileção para áreas perivasculares e profundidade dos sulcos corticais^{11-13,20,23,24}. Além disso, alguns autores também relataram acúmulos de *TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43) como inclusões neuronais e gliais, neuritos e inclusões intranucleares^{14,20,25}.

Algumas tentativas de classificação da neuropatologia da ETC foram recentemente descritas. A primeira é de Omalu et al.¹¹, em que foram identificados quatro fenótipos de ETC (Tabela 1). O fenótipo I é caracterizado por ENF e placas neuríticas no córtex cerebral e no tronco encefálico, com ou sem ENF e placas neuríticas nos núcleos da base/subcorticais. O fenótipo II mostra histopatologia semelhante àquela do fenótipo I, exceto pela presença de placas amiloides difusas no córtex cerebral. O fenótipo III representa uma situação com envolvi-

mento predominante do tronco encefálico sem comprometimento do restante e sem placas amiloides. O fenótipo IV é uma forma incipiente caracterizada por ausência ou presença esparsa de ENF e placas neuríticas em córtex cerebral, tronco encefálico, núcleos da base e subcorticais; provavelmente representa uma forma leve de ETC¹¹.

A outra classificação é a de McKee et al.¹⁴ e define quatro estágios de ETC (Tabela 1). De acordo com esse grupo de pesquisadores, a ETC se inicia “focalmente”, geralmente perivascular, na profundidade dos sulcos do córtex frontal, envolvendo as camadas superficiais do córtex cerebral e progride espalhando-se vagarosamente ao longo dos anos para outras regiões corticais com lobos temporais mesiais, diencéfalo, núcleos da base, tronco encefálico e medula espinhal. Os estágios I e II são considerados mais leves e os III e IV, as formas mais graves com presença de acúmulo de proteína TAU disseminada.

Atualmente, essas características neuropatológicas só podem ser detectadas após a morte. Tentativas de encontrar achados correlatos em exames de neuroimagem *in vivo* têm sido frequentes e alvo de muitos estudos que serão abordados a seguir.

Tabela 1. Propostas de classificação anatomopatológica da encefalopatia traumática crônica^{11,14}

McKee et al. ¹⁴	Omalu et al. ¹¹
Focos perivasculares de proteína TAU fosforilada, emaranhados astrocíticos imunorreativos e ENF	Esparsos ou frequentes ENF e placas neuríticas no córtex cerebral, tronco encefálico com ou sem ENF e placas neuríticas nos núcleos subcorticais e núcleos da base, ausência de ENF no cerebelo e ausência de placas de amiloide difusas no córtex cerebral
Distribuição cortical irregular de proteína TAU fosforilada, ENF imunorreativos e emaranhados astrocíticos com predileção para a profundidade dos sulcos corticais	Combinação de ENF esparsos até frequentes e placas neuríticas no córtex cerebral, tronco encefálico com ou sem ENF ou placas neuríticas nos núcleos subcorticais ou núcleos da base, ausência de ENF e placas neuríticas no cerebelo e ausência de placas de amiloide difusas no córtex cerebral
Grupos de emaranhados astrocíticos perivasculares e subpiais no córtex cerebral, diencéfalo, núcleos da base e tronco encefálico	Combinação de ENF e placas neuríticas moderadamente frequentes até bastante frequentes nos núcleos do tronco encefálico, ausência ou presença esparsa de ENF e placas neuríticas no córtex cerebral e núcleos subcorticais e núcleos da base, ausência de ENF e placas neuríticas no cerebelo, e ausência de placas amiloides difusas no córtex cerebral
ENF no córtex cerebral localizados preferencialmente nas camadas superficiais	Combinação de ENF e placas neuríticas ausentes até esparsas no córtex cerebral, tronco encefálico, núcleos subcorticais/da base, ausência de ENF e placas neuríticas no cerebelo e ausência de placas amiloides difusas no córtex cerebral

ANAMNESE E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A anamnese deve incluir informação detalhada sobre o início dos sintomas, a progressão e a natureza do comprometimento cognitivo e comportamental, bem como o desempenho geral do atleta em atividades do dia a dia. Deve-se perguntar sobre comprometimento de memória, habilidades visuoespaciais, funções executivas e linguagem, e também sobre alterações de comportamento e humor no que se refere a sintomas depressivos, ansiosos, apatia, desinibição, impulsividade, presença de delírios ou alucinações, irritabilidade, agitação e agressividade. Além disso, é importante saber sobre os padrões de sono e atividades diárias básicas e instrumentais e questionar sobre traumatismo craniano e concussões relacionadas ou não a esporte e condições neurológicas e psiquiátricas prévias. História familiar de demência, uso e abuso ou dependência de álcool e outras drogas também não devem ser negligenciados.

No exame neurológico, deve-se enfatizar a procura de sinais de parkinsonismo, doença do neurônio motor, disfunção cerebelar, alterações na motilidade ocular extrínseca e distúrbio de marcha.

Os pacientes podem apresentar graus variáveis de alterações de comportamento, humor, afeto, motoras e cognitivas. O Tabela 2 enumera as manifestações clínicas mais encontradas em estudos com comprovação de anatomia patológica por necropsia²⁶.

Tabela 2. Manifestações clínicas mais comuns em atletas com encefalopatia traumática crônica²⁶.

Comportamento	Humor	Cognição	Motor
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Perda de controle fácil ▶ “Pavio curto” ▶ Impulsividade ▶ Agressividade ▶ Raiva ▶ Violência física ▶ Violência verbal ▶ Fala inapropriada ▶ Comportamento infantil ▶ Inadequação social ▶ Fala desinibida ▶ Comportamento desinibido ▶ Delírios paranoides ▶ Mudanças de personalidade ▶ Psicose ▶ Isolamento social 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Depressão ▶ Desesperança ▶ Tendência suicida ▶ Ansiedade ▶ Medo ▶ Irritabilidade ▶ Labilidade emocional ▶ Apatia ▶ Perda do interesse ▶ Fadiga ▶ Afeto embotado ▶ Insônia ▶ Mania ▶ Euforia ▶ Mudanças de humor ▶ Comportamento prolixo 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demência ▶ Comprometimento de memória ▶ Disfunção executiva ▶ Perda da autocrítica ▶ Perseveração ▶ Atenção e concentração alteradas ▶ Dificuldades de linguagem ▶ Disgrafia ▶ Alogia ▶ Dificuldades visuoespaciais ▶ Alterações cognitivas gerais ▶ Inteligência prejudicada 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ataxia ▶ Disartria ▶ Parkinsonismo ▶ Distúrbio de marcha ▶ Tremor ▶ Hipomímia facial ▶ Rigidez ▶ Fraqueza muscular ▶ Espasticidade ▶ Clônus

DIAGNÓSTICO, DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da ETC é realizado a partir de um conjunto de informações da história, exame neurológico, exames complementares, avaliação neuropsicológica e história epidemiológica, além do descarte de outras doenças que mimetizam ou se assemelhem à ETC. O diagnóstico de certeza é somente realizado *post mortem* por necropsia.

As incidência e prevalência exatas da ETC são desconhecidas. Propostas de critérios clínicos para ETC ocorreram desde 1993^{7,27-29}. Em 2014, Montenegro et al.²⁶ propuseram uma mudança do nome ETC para “síndrome da encefalopatia traumática”, associado à sugestão de critérios diagnósticos detalhados (Tabela 3). Estes são subdivididos em critérios gerais e de suporte. São cinco critérios gerais, todos devem estar presentes, e nove critérios de suporte, que são utilizados para definir o subtipo de ETC: variantes comportamentais/de humor, cognitiva, mista e demência. A seleção dos cinco critérios principais foi baseada em revisão da literatura e tinha como objetivo favorecer a sensibilidade sobre a especificidade. Era necessária a presença de sinal ou sintoma em mais de 70% dos casos do estudo de Stern et al.³⁰.

Esses critérios são uma tentativa de facilitar e organizar o diagnóstico da ETC apenas para fins de pesquisa, conforme enfatizado pelos autores.

Montenegro et al.²⁶ também propuseram uma Classificação de Probabilidade Diagnóstica baseada em biomarcadores, a fim de ser aplicada somente em pesquisa clínica (Tabela 4). O objetivo é facilitar a pesquisa na área. Espera-se que esses critérios sejam modificados ao longo do tempo, à medida que novas pesquisas vão sendo realizadas. Os biomarcadores terão de ser validados e os critérios de probabilidade de ETC também serão modificados de acordo. Os biomarcadores sugeridos são: *cavum* do septo pelúcido ou fenestrações, níveis normais de proteína beta-amiloide no liquor, P-TAU/TAU elevada no liquor, neuroimagem de amiloide negativa, neuroimagem de TAU positiva, afilamento cortical e atrofia cortical.

A partir de 2005, na literatura internacional, alguns autores fizeram uma distinção entre ETC clássica e ETC moderna. A clássica foi definida por McCrory et al.³¹ e contempla os casos descritos desde 1928¹ até 2005 que ocorreram em boxeadores. Esses lutadores apresentavam características clínicas diferentes daquelas descritas posteriormente (a partir de 2005): presença mais frequente e predominante de sintomas motores do tipo parkinsonismo, em detrimento dos

Tabela 3. Proposta de critérios diagnósticos de encefalopatia traumática crônica²⁶.

Crítérios clínicos gerais para síndrome da encefalopatia traumática
<p>1. História de múltiplos impactos na cabeça (ou no corpo que resultem em força de impulso transmitida para a cabeça). Múltiplos impactos são definidos baseados em (a) tipo de lesões e (b) fonte de exposição de lesões.</p> <p>a) Tipos de lesões</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concussão ou TCE leve definidas conforme o Consenso sobre Concussão no Esporte de Zurich, 2012. Essa história de trauma pode ser baseada em relatos dos profissionais de saúde ou informada pelo paciente. Se não houver concussão ou TCE documentado, deve haver um mínimo de impactos repetitivos na cabeça de pelo menos quatro episódios. • TCE moderado ou grave: pelo menos dois. Definidos como tendo perda de consciência por pelo menos 30 minutos, alteração de consciência ou estado mental por mais de 24 horas, amnésia pós-traumática por mais de 24 horas, e escala de coma de Glasgow pontuando menos que 13. Se não houver relatos de exposição a impactos repetitivos, deve haver um mínimo de dois TCEs moderados a grave. • Subconcussões: definidas como força biomecânica na cabeça ou no corpo similar ou menor que a requerida para concussão sintomática, mas sem sintomas e apresentação clínica consistente com concussão. <p>b) Fonte de exposição</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento com esportes de contato de “alta exposição” (incluindo, mas não limitado a boxe, futebol americano, hockey, lacrosse, rugby, wrestling e futebol) por pelo menos seis anos, incluindo pelo menos dois anos na universidade (ou nível equivalente) ou nível profissional. • Serviço militar (incluindo, mas não limitado a exposição de combate a explosões ou treinamento de explosões). • História de outro tipo de exposição significativa a impactos repetitivos na cabeça (incluindo, mas não se limitando a violência doméstica, comportamento de bater a cabeça repetidamente, atividades vocacionais, como a de abertura de portas por policiais). • TCE moderado ou grave: acidente, qualquer atividade que resulte em lesão (por exemplo, acidente com veículo motorizado). <p>2. Ausência de outra doença neurológica (incluindo sintomas residuais de TCE único ou síndrome pós-concussão persistente) que pudesse justificar todas as características clínicas. No entanto, diagnósticos concomitantes de abuso de substâncias, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios de humor/ansiedade ou outras doenças degenerativas (como doença de Alzheimer ou demência frontotemporal) ou uma combinação destas podem ocorrer.</p> <p>3. As características clínicas devem estar presentes por pelo menos 12 meses. No entanto, se o tratamento (por exemplo, antidepressivos) resultar numa melhora dos sintomas, o clínico deve utilizar seu julgamento para decidir se os sintomas teriam persistido ou progredido caso o tratamento não tivesse sido iniciado.</p> <p>4. Pelo menos uma característica clínica principal (<i>core clinical features</i>) deve estar presente e deve ser considerada mudança do funcionamento basal do indivíduo.</p> <p>5. Pelo menos duas características de suporte devem estar presentes.</p> <p>Características clínicas principais da síndrome traumática crônica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cognitiva: dificuldade em cognição reportada pelo paciente ou por informante, ou por história de tratamento ou por relato de declínio feito pelo clínico e justificada por alteração em teste de estado mental padronizado de memória episódica, função executiva ou atenção, definida por pontuação pelo menos 1,5 desvio-padrão abaixo das normas. • Comportamental: ser descrito como emocionalmente explosivo (por exemplo, pavor curto ou fora de controle), física ou verbalmente violento, relatado pelo paciente ou por informante, ou por história de tratamento ou por relato de clínico. Um diagnóstico formal de distúrbio explosivo intermitente preencheria esses critérios, mas não é necessário. • Humor: sentimentos de tristeza, deprimido ou sem esperança relatados pelo paciente ou por informante, ou história de tratamento, ou relato de clínico. Um diagnóstico formal de distúrbio depressivo maior ou persistente preencheria os critérios, mas não é necessário. <p>Características de suporte da síndrome da encefalopatia traumática:</p> <p>Um mínimo de dois dos seguintes critérios deve estar presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impulsividade. • Ansiedade. • Apatia. • Paranoia. • Tendência suicida. • Cefaleia. • Sinais motores: disartria, disgrafia, bradicinesia, tremor, rigidez, distúrbio de marcha, quedas ou outras características de parkinsonismo. • Declínio documentado: declínio progressivo na função ou progressão dos sintomas e sinais, com base em testes formais repetidos, exame clínico ou outra forma de mensuração por pelo menos um ano. • Início tardio: pelo menos dois anos depois do período de exposição máxima. Em certos casos, o início dos sintomas pode ocorrer durante o período de exposição aos impactos, especialmente em indivíduos mais velhos ou naqueles engajados em atividades de alta exposição por muitos anos.

Tabela 4. Critérios de classificação de probabilidade de encefalopatia traumática crônica.

ETC provável
<ul style="list-style-type: none"> • Preenche critérios para qualquer subtipo da SET, evolução progressiva. • Não preenche critérios para outra doença de modo mais consistente do que SET. Possui no mínimo um biomarcador positivo para ETC.
ETC possível
<p>Preenche critérios para qualquer subtipo da SET, evolução progressiva.</p> <p>(1) Não foi submetido à pesquisa de biomarcadores.</p> <p>(2) Ou tem resultado negativo em um ou mais biomarcadores, exceto PET para proteína TAU (ou seja, se for encontrado resultado negativo para TAU na PET, a classificação atual será ETC improvável).</p> <p>(3) Ou preenche critérios para outra doença que, por si só poderia justificar a apresentação clínica.</p>
ETC improvável
<ul style="list-style-type: none"> • Não preenche critérios para SET ou apresenta resultado negativo para TAU na PET ou ambos.

SET: síndrome de encefalopatia traumática; PET: *positron emission tomography*.

sintomas e sinais cognitivos de comportamento. A partir de 2005, as séries de casos descritas mostravam jogadores de futebol americano com acometimento predominante cognitivo, de humor e de comportamento. Isso se deve ao fato de o tipo, o mecanismo, a intensidade e a frequência das concussões e subconcussões sofridas pelos boxeadores serem diferentes daqueles aplicados em jogadores de futebol americano. Além disso, nas primeiras décadas do século passado, as alterações cognitivas não eram ou eram pouco avaliadas e não existiam testes neuropsicológicos ou outra maneira de avaliar esses atletas do ponto de vista cognitivo. O comprometimento cognitivo e os quadros demenciais eram subdiagnosticados. Hoje sabe-se que existem realmente diferenças tanto da apresentação clínica quanto da anatomia patológica entre esses dois grupos. O estudo de McKee et al.¹⁴ mostrou que 71% dos boxeadores avaliados apresentavam sintomas motores em contraste com 13% dos jogadores de futebol. A análise neuropatológica dos dois grupos de atletas também se mostrou diferente: maior acometimento cerebelar nos lutadores (83% contra 57%) e presença de estágios mais avançados da doença.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alguns autores sugerem prosseguir a investigação diagnóstica da hipótese de ETC do mesmo modo que a investigação de queixa de memória e suspeita de

comprometimento cognitivo ou demência. O descarte de comorbidades e cofatores que possam corroborar com os déficits ou mimetizar o quadro é realizado com avaliação clínica geral e neurológica, exames de sangue, neuroimagem estrutural, de preferência ressonância magnética de crânio, neuroimagem funcional e avaliação neuropsicológica; se necessário, exame do líquido cefalorraquidiano.

EXAMES LABORATORIAIS

Os exames de sangue são: (obrigatórios) hemograma completo, testes de função tireoidiana, dosagem de vitamina B12, painel metabólico; (opcional, se tiver indicação) dosagem de ácido fólico, homocisteína, vitamina D, hemoglobina glicosilada, anticorpos anti-HIV1/2, genotipagem da apolipoproteína E, proteína C reativa, títulos de anticorpos para doença de Lyme.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM VOLUMETRIA

As alterações volumétricas na ressonância magnética foram observadas em atletas expostos a concussões repetidas. Um estudo de lutadores profissionais (boxe e *mixed martial arts* [MMA]) mostrou redução do volume de núcleos caudados e amígdalas e uma tendência à diminuição do tamanho de hipocampus e tálamos³². Singh et al.³³ observaram volumes reduzidos de hipocampo numa coorte de jogadores de futebol quando comparados a controles saudáveis. A redução do volume hipocampal se correlacionou inversamente com a exposição dos jogadores ao esporte.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) E SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)

A PET e a SPECT podem ser úteis na investigação do paciente com ETC. Provenzano et al.³⁴ observaram hipometabolismo de glicose no córtex cingulado posterior, lobos parieto-occipitais, lobos frontais e cerebelo num grupo de boxeadores ativos. Utilizando SPECT, pesquisadores também encontraram hipoperfusão em polos pré-frontais, lobos occipitais, giro cingulado anterior e cerebelo em jogadores de futebol ativos e aposentados³⁵. A PET de amiloide pode ser útil em descartar amiloidose com etiologia de comprometimento cognitivo no atleta. A PET com composto que se liga à proteína TAU (F-18 FDDNP gli-

cose) permite demonstrar a localização tanto de placas quanto de emaranhados, podendo ser uma ferramenta importante para o diagnóstico de ETC em vida³⁶.

A espectroscopia por ressonância magnética e a ressonância magnética de crânio com imagens pesadas de difusão (*diffusion tensor imaging* — DTI) também são utilizadas na tentativa de se fazer o diagnóstico de ETC.

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Uma parte crucial na coleta de informações e diagnóstico desses pacientes é a avaliação cognitiva. Esses testes podem ser de lápis e papel ou computadoriza-

Tabela 5. Neuroimagem: características de cada técnica.

Técnica de neuroimagem	Deteção	Limitações	Vantagens
<i>Susceptibility weighted imaging</i> (SWI)	Microsangramento em lesão axonal	Valor preditivo limitado em adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Pode mapear a barreira hematoencefálica e deposição de proteína TAU • Pode detectar micro-hemorragias com DTI
<i>Diffusion tensor imaging</i> (DTI)	Integridade da substância branca	Pode necessitar de tractografia para complementar estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits radiológicos e clínicos podem ter boa correlação • Boa correlação entre história de concussão e medidas de DTI
Ressonância magnética funcional (fMRI)	Atividade neuronal com consumo de oxigênio cerebral	Requere exame de base para comparação	<ul style="list-style-type: none"> • Acesso a atividade cerebral e função em tempo real • Mostra déficits em lesões subconcussivas
Ressonância magnética por espectroscopia (<i>magnetic resonance spectroscopy</i> — MRS)	Situação metabólica neuronal intracelular	Dificuldade de distinguir entre alterações próprias da idade e aquelas decorrentes de lesão	<ul style="list-style-type: none"> • Insight na fisiopatologia da ETC • Demonstra mudanças persistentes em atletas profissionais • Os metabólitos podem se correlacionar com patologia e função
SPECT	Fluxo sanguíneo cerebral regional	Não correlaciona-se com déficits neuropsicológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações na perfusão são vistas em boxeadores submetidos a TCEs repetidos

dos. Numa situação ideal, todos os pacientes são encaminhados a um neuropsicólogo para realizar uma avaliação detalhada da cognição. O perfil neuropsicológico pode ser compatível com o diagnóstico de ETC ou pode chamar a atenção para outra doença. O comprometimento cognitivo pós-TCEs repetidos a longo prazo é caracterizado tipicamente por déficits em funções executivas e tarefas do dia a dia como dificuldade de aquisição e resgate de memória, controle da atenção de “cima para baixo” (*top-down control of attention*), planejamento, julgamento e aspectos cognitivos da tomada de decisão, além de aspectos emocionais da tomada de decisão, motivação e impulsividade. Essas alterações sugerem lesão de circuitos nos córtex pré-frontais e suas ligações. As alterações encontradas podem variar bastante de um indivíduo ao outro já que o mecanismo de lesão, a intensidade e a frequência variam de um esporte para outro³⁷.

GRUPO DE RISCO PARA ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA

Pessoas que participam de esportes de contato como boxe, MMA, outras lutas, futebol, futebol americano, hockey, rugby, pacientes com epilepsia mal controlada, indivíduos com atraso do desenvolvimento que têm comportamento repetitivo de bater com a cabeça (*head banging*), pessoas que sofreram violência doméstica (espancamento), soldados em treinamento para explosão de locais ou abertura de portas ou em combate, quando são jogados para longe por deslocamento de ar secundário a explosões, enfim, todos indivíduos que estão expostos a TCEs repetidos por sua profissão ou condição.

A história de TCEs repetidos é necessária, mas não suficiente para desencadear o início das alterações químicas, como liberação de substâncias tóxicas para as células do sistema nervoso (cascata neuropatológica), que eventualmente leva à degeneração de regiões do encéfalo. Logo, são necessários fatores de risco adicionais que ainda não estão bem estabelecidos.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Atualmente, ainda não existe um tratamento específico para ETC, portanto a prevenção se torna fundamental. O raciocínio lógico nos leva a concluir que, limitar a quantidade de exposição dos atletas a concussões e subconcussões

é uma abordagem óbvia. Isso pode ser realizado diminuindo a quantidade de tempo de contato nos esportes de colisão ou suscetíveis a colisões e o tempo de treinamento com parceiros nos esportes de luta. Além disso, a exposição pode ser limitada estabelecendo restrições de idade para o início dos esportes de colisão/contato e a idade da aposentadoria.

Apesar de os capacetes protegerem contra TCE mais grave, como fratura de crânio e hemorragia intracraniana, não previnem concussão³¹. Não há dados de literatura se o capacete previne ou reduz o efeito cumulativo das concussões e subconcussões repetidas.

A mudança de regras específicas pode reduzir a frequência e a gravidade das concussões e, teoricamente, reduzir o potencial dos efeitos cumulativos a longo prazo. Além disso, a educação da população sobre o manejo agudo da concussão, modificação cultural e supervisão médica apropriada poderiam também minimizar a longo prazo os efeitos da exposição.

Do ponto de vista farmacológico, existem medicações indicadas para outras doenças que são utilizadas em sintomas cognitivos e comportamentais da ETC. O objetivo é melhorar a convivência com os que cercam o paciente, tentar diminuir a velocidade de progressão da doença e eliminar ou diminuir os cofatores ou comorbidades. Alterações como perda de memória e de atenção podem ser amenizadas, bem como as alterações motoras, quando presentes, e alterações de comportamento.

A reabilitação neuropsicológica, fonoaudiológica, a terapia ocupacional e oftalmológica, quando necessárias, são fundamentais para melhora do paciente e possível readaptação no ambiente de trabalho. Dessa forma, a abordagem do paciente vítima de TCE deve obrigatoriamente ser multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martland HS. Punch Drunk. J Am Med Assoc. 1928;91:1103-7.
2. Parker HL. Traumatic encephalopathy ("punch drunk") of professional pugilists. J Neurol Psychopathol. 1934;15:20.
3. Millspaugh JA. Dementia pugilistica. US Naval Med Bulletin. 1937;45:1362-4.
4. Critchley M. The punch drunk syndromes: The chronic traumatic encephalopathy of boxers. Hommage a Clovis Vincent. Paris: Maloin, 1949.
5. Johnson G. Organic psychosyndromes due to boxing. Br J Psychiatry. 1969;115:45-53.
6. Victoroff, J, Baron D. Diagnosis and treatment of sports-related traumatic brain injury. Psychiatry Annals. 2012;42:365-70.

7. Victoroff, J. Traumatic encephalopathy: review and provisional research criteria. *Neuro Rehabilitation*. 2013;32:211-24.
8. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57:128-34.
9. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, Minster RL, Kamboh MI, Shakir AM, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*. 2006 59: 1086-92.
10. Omalu BI, Fitzsimmons RP, Hammers J, Bailes J. Chronic traumatic encephalopathy in a professional American wrestler. *J Forensic Nurs*. 2010;6:130-6.
11. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, Kamboh MI, Hammers J, Case M, Fitzsimmons R. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery*. 2011;69:173-83.
12. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:709-35.
13. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69:918-29.
14. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136:43-64.
15. Brasil. Ministério do Esporte. Pesquisa realizada no Brasil em 2013 pelo Ministério do Esporte. Disponível em: <www.esporte.gov.br>.
16. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2012;1:13.
17. Blaylock R L, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy – a unifying hypothesis. *Surg Neurol Int*. 2011;2:107.
18. Geddes JF, Vowels GH, Nicoll JA, Revesz T. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol*. 1999;98:171-8.
19. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermatch of boxing. *Psychol Med*. 1973;3: 270-303.
20. Baugh CM, Stamm JM, Riley DO, et al. Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma. *Brain Imaging Behav*. 2012;6:244-54.
21. Handratta V, Hsu E, Vento J, Yang C, Tanev K. Neuroimaging findings and brain behavior correlates in a former boxer with chronic traumatic brain injury. *Neurocase*. 2010;16:125-34.
22. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PMR*. 2011;3:S460-7.
23. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*. 2012;76:886-99.
24. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006247.
25. Small GW, Kepe V, Siddarth P, et al. PET scanning of brain tau in retired national football league players: preliminary findings. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2013;21:138-44.
26. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:68.
27. Jordan BD. “Chronic neurologic injuries in boxing”. In: Jordan BD (Ed.). *Medical Aspects of Boxing*. 1.ed. Boca Raton: CRC, 1993.

28. Jordan BD. "Dementia pugilistica". In: Folstein MF (Ed.). *Neurobiology of Primary Dementia*. Washington, DC: Bishop, 1998.
29. Jordan BD. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:222-30.
30. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013;81:1122-9.
31. McCrory P, Meeuwse WH, Kutcher JS, Jordan BD, Gardner A. What is the evidence for chronic traumatic concussion-related changes in retired athletes: behavioral, pathological and clinical outcomes? *Br J Sports Med*. 2013;47:327-30.
32. Banks SJ, Mayer B, Obuchowski N, et al. Impulsiveness in professional fighters. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26:44-50.
33. Singh R, Meier TB, Kuplicki R, et al. Relationship of collegiate football experience and concussion with hippocampal volume and cognitive outcomes. *JAMA*. 2014;311:1883-8.
34. Provenzano FA, Jordan B, Tikofsky RS, Saxena C, Van Heertum RL, Ichise M. F-18 FDG PET imaging of chronic traumatic brain injury in boxers: a statistical parametric analysis. *Nucl Med Commun*. 2010;31:952-7.
35. Amen DG, Newberg A, Thatcher R, et al. Impact of playing American football on long term brain function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:98-106.
36. Barrio JR, Small GW, Wong KP, Huang SC, Liu J, Merrill DA, et al. In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;21:112.
37. Rabinowitz AR, Levin HS. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37:1-11.

JOSE LUIZ DE SÁ CAVALCANTI

ASPECTOS ÉTICOS NAS DEMÊNCIAS

INTRODUÇÃO

O termo “ético” enseja um conteúdo múltiplo, que engloba o estudo da moralidade e do comportamento de pessoas que agem dentro ou fora de determinadas regras convencionais, de acordo com princípios das virtudes pessoais, da deontologia da função profissional e da política, esta última entendida como a expressão da atividade na comunidade em que o profissional vive e se relaciona. A atividade médica sempre se baseou na tradição milenar de não fazer mal a outrem (princípio da não maleficência), de aliviar o sofrimento (princípio da beneficência) e agir com atitudes compreensivas (princípio do paternalismo). Após a Segunda Guerra Mundial e as experiências criminosas com seres humanos apuradas no Tribunal de Nuremberg, que geraram o Código de Nuremberg¹, foi constituída a base do desenvolvimento do que se denomina “bioética”, que engloba todas as atividades que se relacionam com a saúde, os seres humanos, a sociedade e o comportamento de seus protagonistas, quando voltadas à pesquisa e ao desenvolvimento do conhecimento das doenças e de seus mecanismos.

O termo “mente” se desvela no ser humano em pensar, raciocinar, planejar, entender, aprender, compreender, decidir, sentir, lembrar, gerar emoções, entre outras complexas funções. Apresenta-se na inteligência, na perspicácia, na razão, no planejamento e na comunicação. Através da mente a pessoa vivencia seu mundo, seu tempo e sua história. A mente, portanto, é o que cada ser humano no seu íntimo psíquico mais próprio é, existe².

A designação “demência” em sua essência etimológica é inadequada, mas de uso corrente. A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Trans-

tornos Mentais (DSM-V) apresenta uma designação mais abrangente quando se refere ao comprometimento dos domínios neurocognitivos, dividindo-os entre distúrbio neurocognitivo leve e maior, este último reconhecendo o termo “demência”³.

Olhando a demência como um grupo de enfermidades que compromete de modo variado os domínios neurocognitivos, a abordagem dos aspectos éticos compreende o relacionamento com um paciente e seu entorno, em estágios diferentes das enfermidades, abrangendo os familiares, seu contexto social, manifestações clínicas que implicam dependência de terceiros, limitações na expressão de seus desejos e direitos, envolvendo seu estilo e qualidade de vida. Diante dos resultados terapêuticos existentes atualmente e do maior conhecimento da fisiopatologia das demências, que vem interpretando sinais e sintomas que podem anteceder até em anos as francas manifestações clínicas, vem permitindo-se o desenvolvimento de marcadores biológicos pré-clínicos, gerando outras questões éticas, que deverão conduzir as condutas dos médicos diante desses problemas. São aspectos éticos muito diversos, se o médico está lidando com pessoas com fatores de risco com base ou não em marcadores pré-clínicos, ou com pacientes com manifestações da síndrome demencial em estágios diversos, mas que, em algum momento, em sua evolução, comprometerão a capacidade de decisão do paciente sobre sua própria vida.

O estudo dos aspectos éticos nas demências é campo da deontologia médica, a parte da medicina legal que se ocupa das normas éticas a que o médico está sujeito no exercício da profissão, abrangendo a responsabilidade profissional nas esferas ética, penal, civil e administrativa. França⁴ assinala que a deontologia médica tem como princípio conduzir o facultativo sob uma orientação moral e jurídica, em suas relações com os doentes, com os colegas e com a sociedade e, ao mesmo tempo, tentar explicar uma forma de comportamento, tomando, como objeto de sua reflexão, a ética e a lei.

Em sua atividade profissional o médico brasileiro é regido pelo Código de Ética Médica (CEM) promulgado em 2010 pela resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1931/2009, publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 24 de setembro de 2009, seção I, p. 90, com retificação publicada no DOU de 13 de outubro de 2009, seção I, p. 173, que contém as normas que orientam as condutas nas relações dos médicos e seu campo de ação na sociedade.

Trata-se, portanto, de um assunto complexo e extenso, que será abordado em seus aspectos mais gerais, na dependência dos estágios das síndromes demenciais,

Tabela 1. Situações éticas de enfrentamento mais frequente.

▶ Pesquisa, genética e fase pré-clínica.
▶ Diagnóstico e devolução do diagnóstico.
▶ Tratamento.
▶ Cidadania: direção de veículos; independência financeira e de moradia; voto; interdição e curatela.
▶ Fase avançada e terminal.

independentemente de sua etiologia, com a doença de Alzheimer (DA) como seu modelo maior, já que em todos os pacientes com demências de origens diversas os fatores éticos vão permear a relação médico-paciente com questões similares.

PESQUISA, GENÉTICA E FASE PRÉ-CLÍNICA

O desenvolvimento de biomarcadores genéticos, bioquímicos e de imagem relacionados com a fisiopatologia da DA e de outras demências degenerativas evoca alguns aspectos novos, como o fato de que ter exames positivos poderia significar ou não a presença de um quadro pré-clínico em pessoa assintomática. Em 2011 um grupo de trabalho do National Institute on Aging e da Alzheimer's Association propôs designar esse grupo de pacientes como tendo uma fase muito precoce de demência, como "DA pré-clínica", enfatizando de modo claro que essa designação não serviria como critério para o diagnóstico clínico⁵. Outro grupo de pesquisadores enfatizou que esses pacientes deveriam ser categorizados como "assintomáticos em risco para DA" e utilizados exclusivamente para fins de pesquisa⁶. Poderiam ser considerados como pacientes em risco possível ou provável de demência, para os quais caberiam revelação dos achados obtidos e seu significado, medidas preventivas e outras contra qualquer forma de discriminação e de estigma. Segundo Johnson e Karlawish⁷, em excelente revisão, a mudança de foco entre os ensaios voltados para pacientes definidos como de risco e aqueles com manifestações de doença faz emergir três implicações éticas em relação à abordagem dos pacientes: como justificar eticamente a mudança do foco de pesquisa nos pacientes com manifestações da doença para os clinicamente assintomáticos com riscos definidos por marcadores? Como proteger as pessoas em alto risco de demência com base em marcadores, do estigma e discriminação que acompanha a maioria dos declínios cognitivos irreversíveis?

Terceiro, se os tratamentos atuais efetivos para a DA são elusivos, qual a utilidade clínica e social de conhecer seu risco? Essas questões são importantes, pois implicam aspectos éticos diversos: existem tratamentos efetivos que possam ser aplicados aos pacientes para prevenir com certeza as manifestações clínicas de demência? Sabedor de que um paciente se situa em faixa de alto risco por marcadores para uma demência primária degenerativa, o médico teria como impedir consequências legais em termos de profissão, estigma e de mecanismos securitários e profissionais? Qual seria a alternativa terapêutica atual para uma demência degenerativa primária que poderia ser oferecida ao paciente, que pudesse influenciar o estigma e as consequências desse diagnóstico? Do ponto de vista genético, pacientes portadores do alelo E4 apresentam um fator de risco para DA⁸. Os estudos genéticos, no entanto, avançam para novos e importantes marcadores, permitindo a definição de que as demências que surgem com a idade são proteinopatias com uma influência genética variável⁹. Novos marcadores de risco genético para demência, portanto, estão sendo desenvolvidos. Isso pode significar para alguns planejar suas vidas, enquanto para a maioria pode significar um futuro nefasto que pode terminar em suicídio¹⁰. Com base no diagnóstico pré-clínico, o médico deve atender ao princípio deontológico do CEM, no inciso XXV do Capítulo 1, que afirma: “Na aplicação dos conhecimentos criados pelas novas tecnologias, considerando-se suas repercussões tanto nas gerações presentes quanto nas futuras, o médico zelará para que as pessoas não sejam discriminadas por nenhuma razão vinculada a herança genética, protegendo-as em sua dignidade, identidade e integridade”. A pesquisa, tanto em ensaios terapêuticos quanto no desenvolvimento de novos marcadores de doença, é fundamental para o conhecimento das demências, especialmente diante do aumento do número de idosos, o grupo mais atingido. Em trabalho recente, Molinuevo et al.¹¹ citam que para conduzir ensaios clínicos com esses participantes é necessário melhorar o entendimento público da DA usando um vocabulário unificado, mostrar a razão aceitável do risco/benefício nos pacientes assintomáticos e revelar ou não a situação do biomarcador, relacionando-o com o tipo de estudo (estudos observacionais versus ensaios clínicos). As pesquisas com pacientes assintomáticos implicam, portanto, um consentimento informado extenso e preciso, de modo a permitir ao pesquisado o conhecimento dos pormenores e objetivos do ensaio ou da pesquisa, especialmente os limites e significados de seus resultados. No ambiente de atividade médica individual, a solicitação de exames visando a marcadores de demência em pacientes

assintomáticos, fora do ambiente de pesquisa, implica justificativas absolutas, discutidas amplamente com o paciente (Art. 13 do CEM) e total concordância deste, lembrando que a responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida e que, de acordo com o CEM, “é vedado ao médico causar dano ao paciente, por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência” (Cap. III, Art. 1º).

Do ponto de vista ético, portanto, a inclusão de pessoas na investigação de biomarcadores para demências degenerativas se justifica na pesquisa, com consentimento informado, ampla divulgação de seus objetivos e acompanhamento permanente; os estudos genéticos ainda são inconclusivos para a maioria das demências de início tardio que têm caráter esporádico, e sua investigação deve ser realizada também no ambiente de pesquisa e não necessariamente com caráter individual. Para o consentimento informado, é necessário que a pessoa tenha plena autonomia, que inclui: a capacidade de expressar uma preferência, entender uma informação relevante acerca de uma situação clínica e a escolha a ser feita, raciocinar sobre a situação, sabendo manipular a informação relevante e saber apreciar a situação, isto é, entender como a situação é relevante para si próprio¹². Os pacientes assintomáticos com marcadores positivos, sejam genéticos, bioquímicos, líquóricos, sejam de imagem, devem ser considerados com risco possível para demência e acompanhados e protegidos, para evitar qualquer tipo de discriminação social ou profissional e possíveis estigmas.

DIAGNÓSTICO E DEVOLUÇÃO DO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demência se baseia em normas que devem ser obedecidas, que incluem as características de comprometimento cognitivo do DSM-5, a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), os conceitos estabelecidos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Work Group* (NINCDS-ADRDA) e suas atualizações¹³ e os critérios da Academia Brasileira de Neurologia¹⁴. O diagnóstico de uma demência tem base nas características clínicas obtidas com dados de história clínica, nos antecedentes pessoais, familiares e sociais colhidos de um informante capacitado, no exame clínico, no exame neurológico, no exame neuropsicológico e em exames complementares, sejam de neuroimagem, bioquímica, análise sanguínea, sejam de genética, visando até mesmo ao diagnóstico diferencial com as demências

secundárias dependentes de doenças sistêmicas ou de patologias cerebrais primárias. Não é ético o diagnóstico de uma demência degenerativa primária se os critérios definidos não forem seguidos, incorrendo o médico em negligência no atendimento, ferindo o CEM e a responsabilidade civil ligada ao direito da pessoa. É importante assinalar que o diagnóstico de uma demência degenerativa com base em critérios clínicos e em exames complementares habituais, na grande maioria dos casos, será de demência possível ou provável, já que o diagnóstico definitivo implica dados de anatomia patológica, raramente existentes.

Esses são conceitos lógicos que devem ser obedecidos. No entanto, o conceito de “comprometimento cognitivo” é mais amplo, pois implica o conhecimento das características do envelhecimento normal e suas repercussões nos domínios cognitivos. O comprometimento cognitivo tem múltiplas facetas, como assinala Hughes¹⁵, especialmente para o que se denomina comprometimento cognitivo leve (CCL), pois, como é sabido, nem todos os pacientes com esse diagnóstico evoluem para demência. No entanto, se um paciente tem o diagnóstico de CCL e alterações de marcadores como *positron emission tomography* (PET), líquido cefalorraquidiano (LCR) ou por aspectos específicos da ressonância magnética (RM), com muito mais certeza evoluirá para demência em certo tempo¹⁶.

Para comunicar o diagnóstico de demência o médico encontra-se diante de um dilema: deve atender ao Artigo 13 do Capítulo III do CEM, que diz que é vedado ao médico deixar de esclarecer o paciente sobre os determinantes sociais, ambientais ou profissionais de sua doença? Essa não é uma tarefa fácil e, pessoalmente, com mais de cinquenta anos de permanente prática na clínica neurológica, nos casos de comunicar um diagnóstico de uma doença degenerativa e seus aspectos evolutivos, adoto o sistema de conversar com o paciente diante de pelo menos um familiar, no sentido de esclarecer todos os fatos existentes em que se baseia o diagnóstico, os dados estatísticos pertinentes e as pesquisas em andamento, de modo a expressar a realidade, mas sem fechar as possibilidades futuras de mudança diante dos permanentes progressos da medicina. Essa atitude, que pode parecer paternalista, tem mais a intenção de não fazer mal ao paciente e a sua família e de colocar o médico como uma pessoa disponível para o diálogo de modo a poder esclarecer as dúvidas que poderão surgir em qualquer ocasião. Algumas vezes é necessário, quando existem divergências em qualquer das vertentes, sugerir uma segunda opinião com outro médico especialista sobre o diagnóstico e sua possível evolução. Para essa segunda opinião,

o médico que fez o diagnóstico inicial deve se colocar inteiramente disponível para os esclarecimentos necessários que visem expressar os desejos do paciente e beneficiá-lo, de acordo com o CEM.

O médico deve usar de muita sensibilidade ao comunicar o diagnóstico ao paciente ou a seu familiar, pois em geral a certeza diagnóstica pode inexistir, os tratamentos atuais são sintomáticos, podem ocorrer reações psicológicas adversas e, na dependência fase de doença, os dados podem não ser entendidos¹⁷. O direito ao conhecimento do diagnóstico é discutido há muitos anos¹⁸, especialmente nas fases iniciais, porque o paciente deve ser respeitado em sua autonomia e orientado para poder desenvolver a estratégia de seu próprio cuidado.

O grande problema ético da fase inicial do diagnóstico de DA, como exemplo básico de demência, é o estigma decorrente do diagnóstico, especialmente em relação ao declínio futuro e suas consequências. Um interessante estudo desse fenômeno pode ser encontrado no trabalho de Johnson et al.¹⁹, o qual conclui que o estigma envolvido depende principalmente do prognóstico esperado relacionado às características da doença. Esse aspecto deve nortear a atitude médica no momento da devolução do diagnóstico ao paciente ou a seus familiares. Burlá et al.²⁰ sugerem que para um planejamento de saúde adequado na DA o processo do cuidado deva ser apresentado tão logo o diagnóstico seja feito e enquanto a pessoa tem pleno domínio de seus desejos e suas habilidades cognitivas. Nessa fase, o paciente é capaz de expressar seus desejos por manter as características de autonomia, que são progressivamente perdidas com a evolução da doença. Em artigo de revisão publicado em 2014 Dungen et al.²¹ assinalam que a maioria das pessoas com ou sem déficit cognitivo preferem ser informados sobre o diagnóstico de uma demência por razões relacionadas à autonomia.

Na devolução do diagnóstico, portanto, o médico deve atender à deontologia do CEM no Art. 34 do capítulo V, cujo texto diz que é vedado ao médico “deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e os objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta possa lhe provocar dano, devendo, nesse caso, fazer a comunicação a seu representante legal”.

TRATAMENTO

O tratamento atual aprovado para a principal demência degenerativa, a DA, se baseia, nas duas últimas décadas, nos inibidores da acetilcolinesterase e na memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). São

medicamentos sintomáticos, cujos ensaios terapêuticos mostraram eficácia e boa tolerância, com respostas variáveis entre os pacientes. É consenso que todos os pacientes com esse diagnóstico em fases leve, moderada e moderada-grave se beneficiam com seu uso, de acordo com estratégias terapêuticas de cada médico. Seu uso deve ser mantido pelo menos por seis meses, para que se possa analisar a resposta apresentada a médio prazo, utilizando-se o fármaco mais bem tolerado pelo paciente²². Existem evidências de que seu uso por tempo prolongado, ou a associação das duas linhas terapêuticas, pode ser benéfico de acordo com estudos realizados por diversos autores e assinalados em outros capítulos deste livro.

Todas as indicações terapêuticas para serem éticas têm que se limitar às indicações comprovadas e estar de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e com o conteúdo da bula orientadora do uso do medicamento. Diante de doenças de evolução progressiva, não é incomum o surgimento de procedimentos terapêuticos, sejam em fase de investigação, sejam em fase de pesquisa, ou de achados de resultados inesperados em pacientes utilizando medicamentos para outra finalidade. Em episódio recente, a própria Academia Brasileira de Neurologia teve que se pronunciar quando alguns pacientes com DA foram submetidos à utilização de estimulação cerebral profunda (DBS) para tratamento da DA, procedimento em estudos e não aprovado pela Anvisa (nota disponível em: <<http://abneuro.org.br/comunicados/detalhes/713/nota-de-esclarecimento>>). A aplicação desse procedimento, mesmo que possa ter tido absoluto sucesso, se foi realizado fora de ambiente de pesquisa, é antiético e fere o Art. 14 do Capítulo III do CEM. Em outro caso, também recente, se relacionou com o uso de bexaroteno, um agonista do receptor retinoide-X, aprovado para o tratamento de linfomas cutâneos ligados às células T. Seu uso em pacientes com DA originou um artigo de Lowenthal et al.²³ no qual são abordados aspectos éticos da utilização desse medicamento em DA. O artigo originou uma carta ao editor da *JAGS*, de Royall²⁴, na qual assinala que a “ética da evidência não é evidência de ética”. Um artigo de Tousi²⁵, no entanto, relata que haveria dados razoáveis para justificar seu mecanismo de ação na DA e sua utilização terapêutica. Sua indicação, no entanto, é “fora de bula”, implica responsabilidade médica, fere o CEM e não poderia ser utilizada em nosso meio, fora de ambiente de pesquisa regulamentada. Surgiram alguns artigos da utilização de anticolinesterásicos em pessoas normais com o objetivo de intensificar a cognição. Esses estudos ainda são inconclusivos²⁶ e sua aplicação atual na prática clínica é “fora de bula”, implicando responsabilidade médica ao fazê-la.

CIDADANIA

As síndromes demenciantes e especialmente a DA trazem ao longo de sua evolução vários aspectos com os quais o médico terá que interagir em alguma fase da doença.

DIREÇÃO DE VEÍCULOS

Dirigir veículos é uma habilidade aprendida que permanece inalterada por muitos anos e atinge pacientes com demência em fases leve e moderada. Dirigir implica complexos esquemas físicos e cognitivos na maioria das vezes não apurados em exames de rotina pelos Departamentos de Trânsito, por ocasião da renovação das licenças para dirigir. Artigo de Andrew et al.²⁷ registra que (1) a demência pode comprometer as tarefas de dirigir, (2) definir o início e a gravidade de demência para o impedimento de dirigir é difícil, (3) a progressão da demência impacta a competência para dirigir, (4) o acesso à aptidão para dirigir permanece subjetiva, (5) alguns motoristas são relutantes em aceitar deixar de dirigir; (6) por isso a busca de estratégias efetivas para a aceitação da retirada deve ser permanente. Carr e O'Neill²⁸ em recente artigo de revisão assinalam a dificuldade em estabelecer procedimentos para serem aplicados às pessoas com déficit cognitivo que expressassem claramente sua dificuldade na direção de veículos. O artigo constitui uma referência importante na abordagem do tema. Para alguns autores, dirigir na fase inicial da doença pode ser seguro²⁹, embora os pequenos acidentes sejam mais frequentes.

A limitação para dirigir é clara quando o paciente apresenta desorientação espacial, dificuldade no entendimento dos sinais de trânsito, desvios de faixa de direção não percebidos, incertezas na sequência de eventos necessários para colocar o carro em movimento ou ainda pequenos acidentes por planejamento inadequado de distâncias³⁰. Se o médico que está avaliando um paciente com manifestações de déficit cognitivo perceber sinais de síndrome disexecutiva, distúrbios visuoespaciais, desorientação espacial e dificuldades semânticas, deve ser claro com o paciente ou familiar no sentido de que ele deva ser impedido de dirigir veículos, por representar perigo para a sua própria integridade e a dos outros, independente da fase da doença e de sua autonomia em relação a outras atividades da vida diária.

INDEPENDÊNCIA FINANCEIRA E DE MORADIA

A ocorrência de problemas financeiros constitui uma das situações de abordagem mais delicada pelo grau de sensibilidade que isso representa na autonomia do paciente. O comprometimento da memória, mesmo na fase inicial, já faz que o paciente tenha problemas, muitas vezes por não recordar onde colocou seus valores. Com isso, passa a desconfiar dos circunstantes em sua moradia, passando a colocar esses valores em locais de acesso mais restrito e difícil, não se recordando mais onde os colocou. Uma das minhas pacientes encontrou-se em dificuldade financeira porque tinha o hábito de retirar o total de sua aposentadoria para guardá-la em casa. Como desconfiava de sua cuidadora, guardava em locais diversos, não mais conseguindo ter acesso a seu dinheiro, ficando impossibilitada de fazer compras básicas de alimentos, surgindo abatimento e perda de peso, verificados na consulta médica. Alertado do problema, seu filho resolveu fazer uma inspeção na casa da mãe e encontrou valores correspondentes a três meses da aposentadoria, colocados no próprio quarto da paciente, que não se recordava onde os tinha guardado. O abatimento e a perda de peso, observações feitas pelo médico, puderam ser corrigidas. É importante assinalar que o fato de alguém ter demência já pressupõe dificuldades de *insight*, com profundas implicações em sua independência e autonomia³¹. O problema do controle financeiro é mais grave nos pacientes com alterações comportamentais frontais, nos quais o médico deve priorizar essa característica na informação para os familiares. É possível a avaliação da capacidade financeira por aplicação por instrumentos próprios³². O CEM no Art. 24 do Capítulo IV veda ao médico qualquer influência para impedir o direito do paciente de decidir livremente sobre sua pessoa ou seu bem-estar e qualquer interferência poderia ser interpretada como uma infração ao Art. 41 do Capítulo V. Por esse motivo, qualquer abordagem relativa à percepção de descontrole financeiro por parte do paciente deve ser comunicada ao parente mais próximo e o paciente ser estimulado a fazer tarefas rotineiras que possam melhorar seu controle sobre suas finanças. Processos de reabilitação cognitiva podem melhorar esse problema na fase leve e moderada da DA.

O controle da independência na moradia também é muito complexo do ponto de vista ético para o médico, especialmente no que se refere ao comprometimento da autonomia do paciente. Smebye et al.³³, em artigo recente sobre o tema, concluem que, no sentido de se manterem vivendo em suas próprias casas, pessoas com demência aceitam sua dependência a outros para não perde-

rem sua autonomia atual e viverem de acordo com seus próprios valores. Afirmam que esse paternalismo se justifica à luz da beneficência e da não maleficência, dentro da ética do cuidado. Outras vezes a mudança de moradia se faz pela necessidade de ampliar as condições de segurança do paciente, como diminuição de riscos de quedas, maior conforto para as atividades básicas da vida diária, proximidade com familiares etc. Em todos os casos, a postura médica é de análise técnica dos fatos apresentados, lembrando que qualquer mudança em paciente com demência pode significar um estímulo para desorientação e não reconhecimento do novo local. Em sua orientação o médico deve levar em consideração não só a qualidade de vida, mas principalmente o estilo de vida a que o paciente está habituado.

VOTO

O voto é obrigatório no Brasil e um direito do cidadão. Pessoas com mais de 70 anos de idade estão dispensadas de votar, o que abrange o maior número de pacientes com DA. Johnson e Karlawish³⁴ assinalam que recentemente os pesquisadores tomaram a tarefa de avaliar a capacidade de votar, com base numa decisão de uma corte de um distrito federal americano de 2001, que especificou que uma pessoa seria considerada incapaz para votar se “tivesse perdido a capacidade de compreensão da natureza e do efeito do voto, significando que elas não podem fazer uma escolha individual”. O médico pode, eventualmente, ser questionado em relação a esse problema e deve conhecer o impacto eventual que o não exercício de um direito civil pode causar em seu paciente, para orientar a todos de modo adequado.

INTERDIÇÃO E CURATELA

Estes são direitos da pessoa e da personalidade, envolvendo o Código Civil e o Penal. Os familiares de um paciente com demência devem ser orientados por um advogado especialista em Direito da Família e esta deve ser a orientação ética do médico que cuida do paciente. Com muita frequência, familiares solicitam ao médico um atestado relatando o estado do paciente, de sua incapacidade para tomar decisões e a necessidade de interdição. Tal atestado fere o CEM se não foi solicitado pelo próprio paciente, presumindo que este esteja lúcido e com plena capacidade de tomar decisões. Se estiver incapaz, essa situação está protegida

pelo segredo médico e só pode ser quebrada por solicitação específica de um juiz e especificando o caráter sigiloso da divulgação. O CEM é claro quando afirma no Art. 73 do Capítulo IX, referente ao sigilo profissional: “é vedado ao médico revelar fato de que tenha conhecimento em virtude do exercício de sua profissão, salvo por motivo justo, dever legal ou consentimento, por escrito, do paciente. Parágrafo único. Permanece essa proibição: (a) mesmo que o fato seja de conhecimento público ou o paciente tenha falecido...” O termo “motivo justo” deve ser interpretado com muito cuidado, pois tem que haver evidência de que esse laudo beneficiará de modo claro o paciente, que possa estar sendo explorado pelas circunstâncias onde vive, pela perda de sua autonomia. O Art. 91 do Capítulo X diz que o médico não pode deixar de atestar os atos executados no exercício profissional, quando solicitados pelo paciente ou por seu representante legal. Esse atestado, entretanto, refere-se aos atos médicos praticados, e não se refere a um relatório sobre a capacidade civil do paciente, que deverá ser objeto de uma perícia legal por indicação de um Juiz ao qual a família tenha-se dirigido com esse objetivo, através de um advogado. Tenho realizado perícias nesse sentido, sempre por indicação de um juiz, para pacientes que não estejam em tratamento sob minha orientação. Se isso acontece, o médico é obrigado a recusar a realização da perícia por evidente conflito de interesses, de acordo com o Art. 93 do Capítulo XI do CEM. No caso de o médico ter dúvidas sobre a adequação de um relatório, laudo, ou atestado, deve se aconselhar junto ao Conselho Regional de Medicina, por escrito ou por via eletrônica, para que sua dúvida seja dirimida do ponto de vista deontológico.

FASES AVANÇADA E TERMINAL

A evolução de uma demência degenerativa para as fases avançada e terminal implica decisões éticas sobre a suspensão de medicação específica, tratamento de novas doenças e manutenção de alimentação e hidratação. O CEM aborda o assunto no Capítulo I, item XXIII, que trata da necessidade de aplicação de tratamentos paliativos apropriados, e no Art. 41 do Capítulo V, que veda ao médico contribuir para abreviar a vida do paciente e reforça a necessidade de cuidados paliativos. O racional para cuidados paliativos em pacientes com demência avançada se baseia na necessidade de identificação das necessidades para o melhor cuidado clínico.

A suspensão de anticolinesterásicos foi objeto de estudo de grupos de consenso³⁵ e isso deve sempre ser abordado com os responsáveis legais do paciente,

pois sua continuidade em fases avançadas ou terminais pode não trazer benefícios e os efeitos adversos não serem claramente percebidos.

Muitos pacientes em fase avançada de demência que apresentam doenças agudas são transferidos para unidades de emergência, onde são submetidos a tratamentos intensivos sem que se leve em consideração a possível piora cognitiva, distúrbios de comportamento e complicações clínicas pelo afastamento de seu ambiente natural. Muitas vezes esse tratamento intensivo pode provocar piora de seu estado geral, *delirium* e contribuir para sua morte. Com esses fatos em consideração, a decisão médica pode implicar aspectos éticos conflitantes que devem sempre ser discutidos com os familiares e com os responsáveis pelo paciente³⁶. O uso de antibióticos também é polêmico, pois pode ter seus benefícios questionados³⁷. Os cuidados paliativos em pacientes em estágio avançado de demência incluem ainda a necessidade de hidratação e alimentação adequadas, pois frequentemente eles apresentam disfagia, broncoaspirações, recusa à alimentação por perda da capacidade de se autoalimentar, ou perda da sensação de fome, situações que podem levar a sintomas de mal nutrição ou complicações pulmonares. Revisões do assunto foram publicadas por Gepper et al.³⁸ e por Mahin-Babaei et al.³⁹. A indicação de gastrostomia deve ser realizada em pacientes em que surjam as manifestações citadas e eles apresentem autonomia relativa, permitindo uma boa qualidade de vida e impedindo que o paciente acompanhe seu próprio declínio. Não teria indicação numa fase efetivamente terminal, na qual os cuidados paliativos devem evitar procedimentos que possam ser mais agressivos, pois o próprio CEM assinala que o médico deve evitar procedimentos desnecessários em pacientes terminais.

CONCLUSÕES

A literatura é expressiva em relação aos aspectos éticos nas demências e várias revisões foram publicadas na última década, mostrando a dificuldade de definições, pois a ética, sendo expressão de um comportamento social, sofre interpretações diferentes conforme a cultura do país e suas leis. A maioria dos códigos de ética médica inclui as demências como uma condição em que os aspectos éticos estão sempre presentes na relação médico-paciente⁴⁰. As descobertas em relação às demências trazem aspectos novos, como as pesquisas de medicamentos em pacientes assintomáticos, cuidados especiais para preservação da qualidade de vida ao longo da doença e preservação da autonomia e da intimidade dos

pacientes. Por se tratar de uma população vulnerável, busca-se o princípio de não maleficência⁴¹. Nem sempre as tomadas de decisão são fáceis e a prudência e a experiência profissional devem orientar a conduta médica, especialmente na pesquisa clínica⁴².

Outra questão que vem sendo discutida em alguns países se relaciona com procedimentos que levam à eutanásia e ao suicídio-assistido com participação do médico⁴³. Tal prática é proibida em nosso meio e implica crime a ser apreciado pelo Código Penal e punição ética pelo Conselho Regional de Medicina e pelo CFM.

Os médicos devem utilizar o CEM na preservação da relação médico-paciente em casos de demência, que envolve familiares, cuidadores e responsáveis legais como participantes de cenário. Deve ser levado em consideração que o CEM mantém o princípio da preservação da vida, de não prejudicar o paciente, respeitando seus interesses, sua privacidade e sua confidencialidade, preservando a autonomia da prática profissional, mas regulando sua atuação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1949, v. 2, p. 181.
2. Manno Vieira R. O Sistema Nervoso Humano: Um Enfoque Psicofuncional. Rio de Janeiro: Rubio, 2016.
3. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying Neurocognitive Disorders: The DSM-5 Approach. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:634-42.
4. França GV. Comentários ao código de ética médica. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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*. 2011;7:280-92.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014;13:614-29.
7. Johnson R, Karlawish J. A review of ethical issues in dementia. *International Psychogeriatrics*. 2015;27:1635-47.
8. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921-3.
9. Paulson HL, Igo H. Genetics of Dementia. *Semin Neurol*. 2011;31(5):449-60.
10. Figini HA. Aspectos éticos en el manejo de pacientes con demencia. *Neurol Arg*. 2010;2:96-101.
11. Molinuevo JL, Cami J, Carné X, et al. Ethical challenges in Pre-clinical Alzheimer's Disease observational studies and trial: Results of the Barcelona Summit. *Alzheimers Dement*. 2016;12:614-22.
12. Walaszek, A. Clinical Ethical Issues in Geriatric Psychiatry. *Psychiatr Clin N Am*. 2009;32:343-59.

13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
14. Frota, NAF, Nitrini R, Damasceno BP et al.; Group Recommendations in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's Disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5:146-52.
15. Hughes JC. Conceptual issues in "cognitive impairment". *Current Opinion in Psychiatry*. 2015;28:188-93.
16. Rosén C, Hansson O, Blennow K, Zetterberg H. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease: current concepts. *Mol Neurodegener*. 2013;8:20.
17. Fisk JD, Sadovnick AD, Cohen CA, et al. Ethical guidelines of the Alzheimer Society of Canada. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:242-8.
18. Black JS. Telling the truth: should persons with Alzheimer's disease be told their diagnosis? *Alzheimer's Disease International Global Perspective*. 1995;6:10-1.
19. Johnson R, Harkins K, Cary M, Sankar P, Karlawish J. The relative contributions of disease label and disease prognosis to Alzheimer's stigma: A vignette-based experiment. *Soc Sci Med*. 2015;143:117-27.
20. Burla C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal. *Med Health Care Philos*. 2014;17:389-95.
21. van den Dungen P, van Kuijk L, van Marwijk H, et al. Preferences regarding disclosure of a diagnosis of dementia: a systematic review. *International Psychogeriatrics*. 2014;26:1603-18.
22. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:69-80.
23. Lowenthal J, Hull SC, Pearson SD. The ethics of early evidence - preparing for a possible breakthrough in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:488-90.
24. Royall D. The "ethics" of evidence are not evidence of ethics. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:661.
25. Tousi B. The emerging role of bexarotene in the treatment of Alzheimer's disease: current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:311-5.
26. Wade L, Forlini C, Racine E. Generating genius: how an Alzheimer's drug became considered a 'cognitive enhancer' for healthy individuals. *BMC Med Ethics*. 2014;15:37.
27. Andrew C, Traynor V, Iverson D. An integrative review: understanding driving retirement decisions for individuals living with a dementia. *J Adv Nurs*. 2015;6:2728-40.
28. Carr DB, O'Neill D. Mobility and safety issues in drivers with dementia. *International Psychogeriatrics*. *Int Psychogeriatr*. 2015;27:1613-22.
29. Carr DB, Duchek J, Morris JC. Characteristics of motor vehicle crashes of drivers with dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:18-22.
30. Leuzy A, Gauthier S. Ethical issues in Alzheimer's disease: an overview. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:557-67.
31. Bond J, Corner L, Lilley A, et al. Medicalization of insight and caregivers' response to risk in dementia. *Dementia*. 2002;1:313-28.
32. Marson DC, Sawrie SM, Snyder S, et al. Assessing financial capacity in patients with Alzheimer disease: a conceptual model and prototype instrument. *Arch Neurol*. 2000;57:877-84.
33. Smebye KL, Kirkevold M, Engedal K. Ethical dilemmas concerning autonomy when persons with dementia wish to live at home: a qualitative, hermeneutic study. *BMC Health Services Research*. 2015;16:21-33.

34. Johnson RA, Karlawish J. A review of ethical issues in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2015;27:1635-47.
35. Gauthier SI, Patterson C, Chertkow H, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J*. 2012;15:120-6.
36. Congedo M, Causarano RI, Alberti F, Bonito V, Borghi L, Colombi L, et al. Ethical issues in end of life treatments for patients with dementia. *Eur J Neurol*. 2010;17:774-9.
37. Leibovici L, Paul M. Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:27-9.
38. Gepper CMA, Andrews MR, Druyan ME. Ethical Issues in Artificial Nutrition and Hydration: A Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(1):79-88.
39. Mahin-Babaei F, Hilal J, Hughes J. The basis, ethics and provision of palliative care for dementia: A review. *Maturitas*. 2016;83:3-8.
40. Campos AP, Faria PL. O novo Código Deontológico da Ordem dos Médicos. *Direito da saúde*. 2009;27:117.
41. Gauthier S, Leuzy A, Racine E, Rosa-Neto P. Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Prog Neurobiol*. 2013;110:102-13.
42. Rosen A, Ashford JW, Perry G. Ethics Review as a Catalyst for Progress. *Journal Alzheimers Dis*. 2014;40:233-5.
43. Bolt EE, Snijderwind MC, Willems DL, van der Heide A, Onwuteaka-Philipsen BD. Can physicians conceive of performing euthanasia in case of psychiatric disease, dementia or being tired of living? *J Med Ethics*. 2015;41:592-8.

FABIO PORTO

DEMÊNCIAS

O QUE PODE SER FEITO PARA PREVENI-LAS?

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Demência é uma condição caracterizada por declínio cognitivo, distúrbios neuropsiquiátricos e alterações funcionais¹. Frequentemente a síndrome é causada por doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), gerando um grande impacto econômico, social e emocional nos pacientes e famílias afetadas.

A prevalência de demências tem crescido rapidamente nos últimos anos, principalmente porque a proporção de pessoas com mais de 65 anos de idade aumenta mais do que outras faixas etárias². Esse crescimento é mais elevado na subpopulação de mais de 85 anos de idade². Estima-se que em 2050, em relação a 1997, a população de idosos (definidos como sujeitos com mais de 65 anos de idade) aumentará de 63 milhões para 137 milhões nas Américas, de 18 milhões para 38 milhões na África, de 113 milhões para 170 milhões na Europa e de 172 milhões para 435 milhões na Ásia². Nota-se que esse aumento deve ter maiores proporções em países em desenvolvimento, o que se tornará um problema relevante em termos de saúde pública.

O principal fator de risco para as demências é a idade. Dessa maneira, o envelhecimento populacional deve ser proporcional ao aumento de casos de demência. Isso deve causar uma verdadeira epidemia de demência, principalmente de DA. Os números são alarmantes. A projeção do número de casos de demência nos Estados Unidos, caso nenhuma estratégia para reduzir o risco seja imple-

mentada, é de 4,7 milhões em 2010, 5,8 milhões em 2020, 8,4 milhões em 2030, 11,6 milhões em 2040 e 13,8 milhões em 2050³. Estima-se que em 2010 cerca de 35,6 milhões de pessoas viviam com demência em todo o mundo, e os números devem dobrar a cada 20 anos, para 65,7 em 2030 e 115,4 em 2050⁴. Um estudo americano mostrou uma prevalência de demência de 14% em sujeitos com mais de 70 anos de idade e de 22% de alteração cognitiva sem causar demência^{5,6}. Em nosso meio, um estudo populacional realizado na cidade de Tremembé, no interior de São Paulo, mostrou uma prevalência de demência de 17,5% e de alteração cognitiva sem causar demência de 19,5%, em sujeitos com mais de 60 anos de idade⁷. Uma maior prevalência de demência na América Latina já foi demonstrada anteriormente, e os números têm expectativa de aumento. Em 2010, 58% da população mundial com demência vivia em países de baixa e média renda, com expectativa de serem 63% em 2030 e 71% em 2050⁴. Esses números geram custos extremamente elevados. Estima-se que o gasto anual nos Estados Unidos seja entre 41 mil e 56 mil dólares por sujeito afetado por demência, gerando um custo nacional entre 157 bilhões e 215 bilhões de dólares⁸.

Os fatores de risco para demência podem ser classificados em demográficos (como idade, sexo feminino, baixo nível educacional, baixo nível econômico), de estilo de vida (tipo de dieta, sedentarismo, tabagismo) e de morbidades associadas (diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, hipertensão arterial e depressão)⁴. Alguns desses fatores podem ser modificáveis (por exemplo, tabagismo e sedentarismo). Na verdade, estudos recentes já mostraram alguma redução na prevalência de demência, possivelmente devido à melhora da política de saúde pública, em relação a alguns desses fatores de risco⁹. Apesar disso, a maioria dos estudos em países desenvolvidos mostra uma prevalência estável de demência⁹.

Por esses motivos, estratégias para reduzir o risco de demência ou alentar a progressão de fases pré-clínicas de doenças degenerativas são intensamente pesquisadas. Estudos sugerem que uma parcela considerável do risco atribuível populacional (proporção do risco de determinada doença ou condição que é atribuível a certa exposição) de DA se deve a fatores de risco modificáveis¹⁰. Estima-se que 30% dos casos possam ser atribuídos a tais fatores modificáveis (mesmo controlando pela não independência dos fatores). Dentre os principais fatores destacam-se baixa escolaridade, fatores de risco cardiovasculares (sedentarismo, tabagismo, diabetes, hipertensão e obesidades na vida adulta) e depressão. Assumindo uma relação causal entre esses fatores e o desenvolvimento de

DA, uma redução de 10% por década em cada um desses fatores levaria a uma diminuição na prevalência mundial de DA de 8,3% em 2050¹⁰.

PREVENÇÃO DE DEMÊNCIA: RACIONAL

Como citado anteriormente, existe uma associação epidemiológica entre algumas exposições e o desenvolvimento de demências. Para se discutir a prevenção, é necessário entender qual é o mecanismo fisiopatológico entre as exposições e a doença. Aqui serão discutidas algumas hipóteses que podem ser importantes na intermediação entre exposição e doença.

RESERVA COGNITIVA E CEREBRAL

O conceito de reserva cognitiva e reserva cerebral é fundamental para essa discussão. Nesse contexto, o termo “reserva” deve ser entendido como um moderador entre a presença de patologia e o desfecho clínico, neste caso, a cognição¹¹. A reserva pode ser usada para explicar a discrepância entre a quantidade de patologia e o status cognitivo em vida achado em vários estudos com autópsia¹². Reserva cerebral é um conceito mais quantitativo, que sugere que sujeitos com maior quantidade de neurônios, sinapses, ou maiores volumes cerebrais teriam mais tecido para ser perdido. Já o conceito de reserva cognitiva é mais relacionado a funcionalidade dos neurônios e redes cerebrais. A capacidade neuronal de tolerar ou compensar a presença de agressão (neste caso patologia) de maneira ativa, através de processos preexistentes ou recrutamento de novas redes neuronais. Alguns sujeitos poderiam ter maior resiliência (resistência) e tolerar mais a presença de determinada agressão cerebral. Esse conceito amplo de reserva é diretamente relacionado a fatores de risco sociais, como baixo nível educacional, ausência de atividades cognitivas e de lazer durante a vida, baixo nível socioeconômico, causando problemas do desenvolvimento cerebral na fase gestacional e nos primeiros anos de vida (desnutrição, exposição a doenças, falta de estímulo cognitivo adequado). Dessa maneira, a educação formal poderia fortalecer algumas redes cerebrais, aumentando a capacidade de tolerar ou compensar insultos cerebrais. É importante ressaltar que, em um estudo, a baixa escolaridade foi o fator de risco de maior importância entre os fatores modificáveis no risco atribuível populacional mundial de DA, sendo responsável por 19,1% (intervalo de confiança [IC] de 12,3-25,6) dos casos¹⁰.

Esses dados são fundamentais para políticas populacionais, especialmente para países ainda em desenvolvimento, onde a maioria da população de baixa escolaridade reside.

MORBIDADES ASSOCIADAS

Os fatores de risco cardiovasculares estão entre as principais ameaças para demências¹⁰. Um fato interessante é que risco cardiovascular está associado a maior risco de DA. Como é possível haver associação entre fatores de risco para doenças cerebrovasculares e uma doença neurodegenerativa caracterizada pela deposição progressiva de proteínas anormais? Provavelmente a interação entre os fatores cardiovasculares e a DA não se deva à maior deposição de neuropatologia de DA (placas neuríticas compostas de substância amiloide e emaranhados neurofibrilares formados de proteína TAU agregada), mas sim à presença de morbididades associadas que poderiam agir sinergicamente para reduzir a resiliência cerebral. Esse mecanismo indireto de interação é demonstrado em estudos em que o diagnóstico clínico é comprovado posteriormente com estudo anatomopatológico. Muitas vezes a presença de doença cerebrovascular é assintomática ou oligossintomática, não causando sinais clínicos de lesão cerebrovascular (sinais focais, distúrbios da marcha etc.), porém causa uma redução da tolerância a outros insultos cerebrais, como a neuropatologia da DA. Dessa maneira, a redução dos fatores de risco, principalmente na vida adulta, diminuiria essas lesões vasculares cerebrais, aumentando a resiliência cerebral para outras doenças. Portanto, mesmo sem alterar a deposição cerebral de doenças neurodegenerativas, a redução das morbididades vasculares associadas através da prevenção dos fatores de risco vasculares poderia postergar o início do declínio cognitivo, causando uma diminuição importante na prevalência de demências.

Um fator de risco que poderia entrar na categoria de redução de lesões vasculares seria o hábito alimentar. Estudos mostram menor incidência de demências em populações com maior adesão à chamada dieta do mediterrâneo^{14,15}, a qual é composta por alta ingestão de vegetais, legumes, frutas, cereais e ácidos graxos insaturados (na maior parte sob a forma de azeite), moderada a alta ingestão de peixes, baixa a moderada ingestão de produtos lácteos, baixa ingestão de carne, ácidos graxos saturados, e ingestão regular, mas moderada, de álcool.

DEPOSIÇÃO DE PATOLOGIA CEREBRAL

Uma questão importante no caso de doenças neurodegenerativas é que a deposição anormal de proteínas antecede o aparecimento clínico da doença em décadas¹⁶. Isso tem importância no estudo das ações potencialmente preventivas. Medidas preventivas provavelmente precisem ser iniciadas muito tempo antes do desenvolvimento clínico das demências. Isso foi provavelmente um dos motivos dos resultados negativos em estudos recentes de fármacos antiamilóide em sujeitos com DA leve e moderada, fases nas quais os danos cerebrais já estão estabelecidos e são irreversíveis¹⁶. Atualmente, nenhuma ação preventiva está estabelecida como medida capaz de reduzir a deposição de proteínas anormais em doenças degenerativas. Porém, com o desenvolvimento de biomarcadores, tanto de deposição amiloide quanto de deposição de proteína TAU, alguns estudos já começam a mostrar associação entre dieta^{17,18} e atividade física^{19,20} e redução da deposição amiloide, porém outros estudos não demonstram tal associação²¹⁻²³. Ainda são necessários estudos para aumentar o nível de evidência e determinar conclusão mais sólida a respeito.

OUTROS MECANISMOS

Vários mecanismos biológicos têm sido responsáveis pelo efeito protetor de determinadas atividades (atividade física, redução da obesidade, dieta do mediterrâneo), incluindo aumento da neurogênese, indução de angiogênese, aumento da plasticidade sináptica, aumento da síntese de fatores neurotróficos e de enzimas antioxidantes, redução da produção de radicais livres e diminuição da resistência à insulina²⁴. Interessantemente, existem evidências, mesmo que preliminares, que atividades cognitivas²⁵ e físicas²⁶ conseguem induzir neuroplasticidade em sujeitos com risco aumentado de desenvolver demência.

EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÕES ATUAIS

A última recomendação do *National Institutes of Health* (NIH) sobre a evidência atual de prevenção de declínio cognitivo e DA, publicada em 2010, declarou não haver evidência suficiente para traçar conclusões firmes sobre a associação de algum fator de risco modificável com declínio cognitivo e DA²⁷. Isso causou algumas críticas de pesquisadores, principalmente os envolvi-

dos em atividade física e atividades cognitivas. Um dos principais argumentos dos críticos da falta de evidência é a grande dificuldade metodológica em se criar evidência de boa qualidade nessa questão. Como dito anteriormente, um estudo ideal deveria demonstrar que uma intervenção (focada em um ou vários fatores de risco) e implementada décadas antes do desfecho, de maneira randomizada e controlada, reduziria a incidência de declínio cognitivo ou demência. Esse tipo de estudo é pouco prático, caro e demorado. Porém um paralelo pode ser feito com a evidência de recomendações clássicas, como a recomendação de reduzir o hábito de fumar para reduzir o risco de câncer de pulmão. Não existe nenhum estudo randomizado e controlado que parar de fumar reduz o risco de câncer de pulmão, mas a quantidade de evidência epidemiológica, clínica e paraclínica é tão grande que a associação é universalmente reconhecida como verdadeira.

Um passo importante para o futuro é melhorar os critérios de seleção com o uso de biomarcadores pré-clínicos de doença degenerativa e uso desses biomarcadores como desfecho. Dessa maneira, selecionando sujeitos com risco aumentado de desenvolver demência, ou que já tenham iniciado a cascata neuropatológica relacionada a doenças degenerativas, serão necessários menos sujeitos, menor tempo de seguimento, além de possibilitar a avaliação de que a intervenção tenha alguma ação na fisiopatologia da doença.

CONCLUSÕES

Apesar da falta de evidência definitiva sobre o assunto, recomendações baseadas nas evidências atuais podem ser traçadas de maneira segura. Ações de pouco risco devem ser estimuladas mesmo sem prova definitiva de sua eficácia. A educação formal e o estímulo cognitivo e de lazer durante toda a vida podem aumentar a reserva cognitiva e aumentar a resiliência cerebral. Medidas de combate a doenças cerebrovasculares como controle dos fatores de risco (sedentarismo, hipertensão arterial, diabetes, obesidade) provavelmente reduzam lesões vasculares cerebrais que facilitariam o aparecimento clínico de doenças degenerativas, como a DA. A atividade física tem-se mostrado uma intervenção promissora para a prevenção de DA, pois, além de reduzir o risco de doença cerebrovascular, pode induzir neuroplasticidade, aumentar a neurogênese e possivelmente reduzir a deposição de substância amiloide no cérebro. A dieta do mediterrâneo mostrou-se eficaz em reduzir o risco em vários estudos epidemio-

lógicos e evidência preliminar mostra uma ação antiamiloidogênica em sujeitos com maior adesão. Nenhuma medicação atualmente se mostrou eficaz na prevenção de DA ou outras demências. Uma crescente expectativa se forma em relação às medicações modificadoras de doença, principalmente os anticorpos monoclonais contra a substância amiloide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. World Health Organization. World atlas of ageing. Kobe, Japan: World Health Organization, Centre for Health Development, 1998.
3. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology*. 2013;80:1778–83.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63–75.e2.
5. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29:125Y132.
6. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148:427Y434.
7. César KG, Brucki SM, Takada LT, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015 Dec 2. [Epub ahead of print]
8. Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369:489–90.
9. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15:116–24.
10. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788–94.
11. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11:1006–12.
12. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:362–81.
13. White LR, Edland SD, Hemmy LS, et al. Neuropathologic comorbidity and cognitive impairment in the Nun and Honolulu-Asia Aging Studies. *Neurology*. 2016;86:1000–8.
14. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2016:1–15. [Epub ahead of print]
15. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39:271–82.
16. Toyn J. What lessons can be learned from failed Alzheimer's disease trials? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:267–9.
17. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9:119Y128.

18. Berti V, Murray J, Davies M, et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:413-23.
19. Matthews DC, Davies M, Murray J, et al. Physical Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study. *Adv J Mol Imaging*. 2014;4: 43-57.
20. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol*. 2010;68:311-8.
21. Matthews DC, Davies M, Murray J, et al. Physical Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study. *Adv J Mol Imaging*. 2014;4: 43-57.
22. Gidicsin CM, Maye JE, Locascio JJ, et al. Cognitive activity relates to cognitive performance but not to Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2015;85:48-55.
23. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, et al. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*. 2012;72:730-8.
24. Wirth M, Haase CM, Villeneuve S, Vogel J, Jagust WJ. Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*. 2014;35: 1873-82.
25. Radak Z, Hart N, Sarga L, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;20:777-83.
26. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*. 2011;134:1623-34.
27. Porto FH, Coutinho AM, Pinto AL, et al. Effects of Aerobic Training on Cognition and Brain Glucose Metabolism in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;46:747-60.
28. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann Intern Med*. 2010;153:176-81.

ALAN LUIZ ECKELI
JOSÉ IBIAPINA SIQUEIRA-NETO
MANOEL ALVES SOBREIRA NETO

TRANSTORNOS DO SONO E DEMÊNCIA CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?

INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico necessário, reversível e cíclico de redução da responsividade aos estímulos externos^{1,2}. Pode ser classificado em duas fases: o sono REM (do inglês *rapid eye movement*), caracterizado por dessincronização no eletroencefalograma, presença de atonia muscular e movimento rápido dos olhos; e o sono não REM (NREM), dividido em três estágios: sono N1, N2 e N3, este último também conhecido como sono de ondas lentas³. O sono é regulado por uma rede complexa e múltipla de neurotransmissores localizada em diencéfalo e tronco cerebral, com funções restauradoras no cérebro e papel crítico na cognição⁴.

O envelhecimento está associado a importantes alterações no padrão do sono, como aumento da fragmentação do sono, diminuição de sono REM, da eficiência do sono e de sua qualidade. Do ponto de vista circadiano observa-se uma tendência ao adiantamento de fase do sono, caracterizado pelo início do sono e pelo despertar mais cedo que o habitual⁵. Ademais, nos idosos tem sido observada maior prevalência de transtornos primários do sono, como insônia, apneia obstrutiva do sono (AOS) e síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom (SPI/DWE).

Diferentes estudos têm demonstrado que doenças do sono, como insônia e AOS, além do comprometimento da qualidade e da quantidade do sono, pro-

movem comprometimento cognitivo⁶. Sabe-se, também, que os transtornos do sono são muito comuns em indivíduos com demência, chegando a afetar até 80% destes^{7,8}. Nessa população tem sido observado que os transtornos do sono pioram a qualidade de vida desses pacientes e de seus cuidadores, sendo identificado como uma causa independente e importante para institucionalização⁷.

Recentemente, foi demonstrada a circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro do parênquima cerebral de ratos. Esse sistema foi denominado sistema glinfático, e seu funcionamento é mais intenso durante o sono. Foi observado que durante o sono ocorre um aumento dos espaços perivasculares cerebrais, isso promove maior fluxo de LCR do córtex para os ventrículos laterais. Esse fenômeno promove a retirada do fluido perivascular, realizando uma *clearance* de partículas tóxicas residuais, como a proteína beta-amiloide. Desse modo, esse processo dinâmico de limpeza das estruturas cerebrais confirma o papel essencial do sono para a homeostase cerebral. A descrição desse fenômeno abre uma nova perspectiva no entendimento da fisiopatologia e do tratamento das doenças neurodegenerativas⁹.

Desse modo, a avaliação dos transtornos do sono nos pacientes com comprometimento cognitivo e demência é de extrema importância, devendo ser realizada em todos pacientes.

RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE SONO E COGNIÇÃO

O sono é necessário para um bom funcionamento cerebral, sendo fundamental para o bom desempenho cognitivo. Por outro lado, os indivíduos portadores de diferentes quadros demenciais apresentam maior propensão aos distúrbios do sono, cujas etiologias costumam ser multifatoriais, com fatores intrínsecos, relacionados à demência, e fatores extrínsecos, oriundos do meio ambiente⁵. Desse modo, a relação entre sono e cognição parece ocorrer de modo bidirecional.

Estudos epidemiológicos e experimentais também sugerem uma relação bidirecional entre acúmulo de beta-amiloide e alterações da qualidade do sono^{6,10}. Mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicar essa relação (Figura 1). Acredita-se que a redução da qualidade do sono promova uma redução no conteúdo do sono de ondas lentas, com consequente aumento da atividade neuronal no período noturno e aumento da liberação de peptídeo beta-amiloide. Tal peptídeo está relacionado à formação das placas amiloides, um dos mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer. Por sua vez, a instalação do qua-

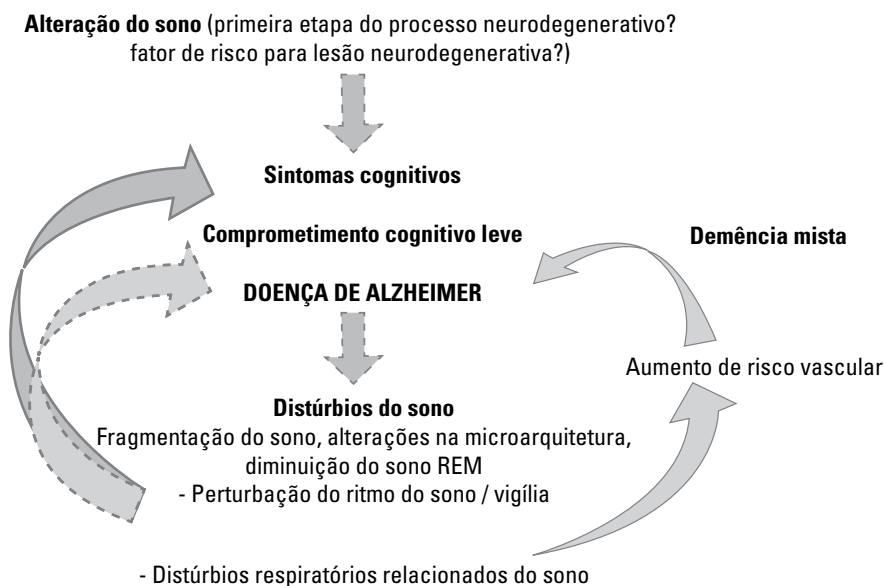


Figura 1. Possível interação entre transtornos do sono e doença de Alzheimer⁵.

dro demencial provocaria piora na qualidade do sono por uma série de fatores como alterações do estilo de vida, exposição à luminosidade e medicações, além de mecanismos intrínsecos ligados à degeneração de núcleos de tronco cerebral relacionados ao ciclo de sono e vigília.

O sistema colinérgico está envolvido tanto nos mecanismos responsáveis pelo sono e pela vigília quanto para a consolidação da memória. Desse modo, a redução dos níveis de acetilcolina, além de estar associada à redução do desempenho cognitivo, pode estar associada a uma desregulação do ciclo de sono e vigília¹⁰.

Além disso, a qualidade de sono ruim parece também estar relacionada à neurodegeneração devida à promoção da neuroinflamação e à alteração na neurogênese, especialmente em áreas hipocampais, essenciais na memória e no aprendizado⁵.

Alguns estudos sugerem ainda que a presença da AOS tenha relação com alterações cognitivas, possivelmente decorrentes das quedas intermitentes da saturação de oxigênio, ocorridas no período noturno⁵. Recentemente, em estudo realizado com mulheres idosas, a presença de AOS foi um fator de risco independente para o surgimento de declínio cognitivo¹⁰.

Outro ponto da relação entre transtornos do sono e alterações cognitivas que merece consideração é a associação entre o transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) com diferentes demências, principalmente aquelas cuja fisiopatologia esteja relacionada ao acúmulo de alfa-sinucleína.

O TCSREM é caracterizado pela perda da atonia da musculatura esquelética durante o sono REM associada a comportamentos de atuação durante os sonhos ou pesadelos¹¹⁻¹⁴.

Existe uma forte associação do TCSREM com doenças associadas ao depósito de alfa-sinucleína, como a doença de Parkinson, a atrofia de múltiplos sistemas e a demência por corpos de Lewy¹⁵. Utilizando escalas de triagem para TCSREM, foi estimada uma prevalência de TCSREM de 15% a 40% nos pacientes com doença de Parkinson¹⁶. Com o uso de videopolissonografia, descreve-se frequência próxima de 50% de TCSREM¹⁶⁻¹⁸. Por outro lado, o seguimento de pacientes com TCSREM isolado demonstrou que mais de 80% desses indivíduos desenvolveram, ao longo de 16 anos de seguimento, alguma forma de demência ou parkinsonismo¹⁹.

No estudo da fisiologia do sono REM existem dois grupos de células (REM *on* e REM *off*) que participam do início e da manutenção do sono REM, através da inibição recíproca entre os grupos celulares (modelo do *flip-flop* mesopontino)²⁰. As células REM *on* são constituídas pelos núcleos pré-coeruleus (glutaminérgico) e núcleo sublaterodorsal (glutaminérgico e gabaérgico), localizados no tegumento caudal da ponte. Já as células REM *off* são formadas pela parte ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal e pelo tegumento pontino ventrolateral (ambos gabaérgicos), localizados no tegumento rostral da ponte²¹.

Acredita-se que os dois núcleos de células REM *on* tenham diferentes funções. O núcleo pré-coeruleus provavelmente regula a atividade eletroencefalográfica, enquanto o núcleo sublaterodorsal é responsável pela atonia muscular e pela inibição das células REM *off*. Esses grupos celulares são intensamente modulados por neurônios colinérgicos (núcleo pedúnculo-pontino e núcleo tegumentar laterodorsal), os quais são ativados durante o sono REM, e por células monoaminérgicas (locus coeruleus e núcleo da rafe), que estão inibidas durante o sono REM (Figura 2)⁵⁸.

O controle motor durante o sono REM é mediado por dois sistemas diferentes. Um deles é responsável pelo drive locomotor, sendo formado por geradores de locomoção localizados no tronco encefálico. Este recebe influências do telencéfalo e do diencefalo. O outro sistema é responsável pela inibição do tônus

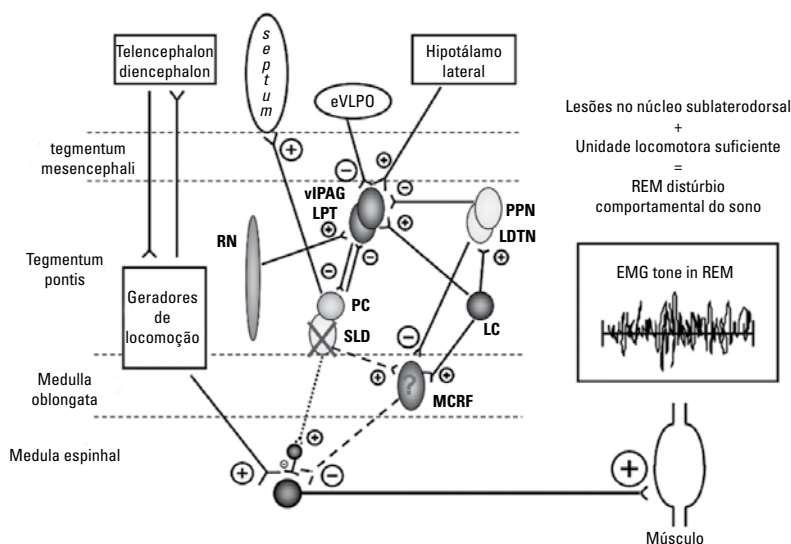


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico do Transtorno Comportamental do Sono REM²².

muscular no corno anterior da medula, é constituído pelas células REM *on*, descritas anteriormente, e principalmente pela formação reticular magnocelular, localizada no bulbo⁶⁰. O TCSREM parece advir da combinação do drive locomotor aumentado associado à lesão de núcleos responsáveis pela atonia no sono REM (formação reticular magnocelular e o núcleo sublateralodorsal). Ocorre, portanto, uma disfunção de neurotransmissores múltipla e complexa (Figura 2)⁶⁰.

ABORDAGEM DOS TRANSTORNOS DO SONO NOS PACIENTES COM DEMÊNCIA

Os sintomas relacionados ao sono mais comuns nos pacientes com quadros demenciais são as queixas de insônia, de sonolência excessiva diurna e movimentação ou vocalização anormal durante o sono^{4,8}. Desse modo, será abordado como realizar diagnóstico e tratamento dos pacientes com diferentes tipos de demência, com cada um desses sintomas.

INSÔNIA

Para a avaliação da queixa de insônia é necessária a realização de uma anamnese

cuidadosa com o paciente e o acompanhante/cuidador, quando não é possível uma abordagem adequada somente com o paciente.

Inicialmente pode-se caracterizar a insônia quanto ao horário de maior comprometimento do sono, como:

- Insônia inicial: quando a latência para início do sono é superior a 30 minutos.
- Insônia de manutenção: quando o tempo acordado depois do início do sono é superior a 30 minutos, por exemplo: o paciente teve quatro despertares de dez minutos, ou três despertares de 15 minutos.
- Insônia terminal: quando o paciente acorda ao menos uma hora antes do horário desejado.

A classificação da insônia nesses subtipos pode auxiliar o diagnóstico etiológico subjacente à insônia. Na insônia inicial, observam-se maus hábitos relacionados ao sono naqueles com elevado despertar somático e cortical. Na insônia de manutenção, observam-se frequentemente as doenças primárias do sono, como AOS e SPI/DWE. E, por último, a insônia terminal apresenta associação significativa com depressão.

Para o manejo adequado dos pacientes com insônia é necessário um conjunto de outras informações que, direta ou indiretamente, influenciam o sono, como:

- Rotina do sono: horário de deitar, latência para início do sono, número de despertares, motivos dos despertares, tempo para retorno para o sono depois do despertar, horário do último despertar, hora que se levanta da cama, presença de cochilos e horário e duração destes.
- Rotina geral: horário das refeições, das medicações e atividades complementares de saúde (fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia).
- Medicações: medicações com atividade no sistema nervoso central podem modular de maneira importante o ciclo de sono e vigília. Deve-se atentar a princípios ativos, doses e horários de administração. Há medicações que causam fragmentação do sono, como os betabloqueadores, inibidores da monoaminoxidase e inibidores seletivos de receptação de serotonina. Outras medicações podem causar sonolência, e, quando utilizadas durante o dia, podem fazer o paciente adormecer nesse período, comprometendo o sono noturno, como os benzodiazepínicos e neurolépticos.
- Condições clínicas: variadas doenças podem promover repercussões em sono/vigília. São doenças associadas à fragmentação do sono: doença do refluxo gastroesofágico, angina e asma. São doenças associadas ao aumento

da sonolência: hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica e epilepsia.

- Condições psiquiátricas: transtornos do humor, de ansiedade, presença de alucinações e sintomas psicóticos são relevantes e apresentam interface com sono.
- Doenças do sono: estas podem promover a redução da qualidade do sono. Nessa faixa etária, deve-se dar especial atenção a AOS, SPI/DWE e transtornos do ritmo circadiano.
- Ambiente de dormir: o quarto deve ser agradável, com condições adequadas de temperatura, luminosidade e som.
- Hábitos e condições de vida: o uso de cafeína, álcool e nicotina deve ser anotado e apresenta repercussões deletérias ao sono. A atividade física e a exposição à luz também devem ser observadas.

As informações obtidas podem ser organizadas de acordo com o modelo conceitual de insônia de Spielmann (modelo dos 3 “Ss”). Nessa abordagem devem-se identificar os fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores (3 “Ps”)²³. Os fatores predisponentes são aqueles que aumentam a suscetibilidade de o indivíduo desenvolver a doença, sendo já existentes antes do surgimento dos sintomas, como sexo feminino, idade, história prévia ou familiar de insônia ou presença de transtorno de humor e ansiedade²⁴. Os fatores precipitantes, por sua vez, são os responsáveis por desencadear os sintomas de insônia. Estes podem ser de natureza física, psíquica ou social, como morte, doenças, hospitalizações, violência, separação e problemas familiares. Já os fatores perpetuadores são as atitudes e os comportamentos inadequados em relação ao sono que o indivíduo adota com o intuito de compensar ou reduzir as repercussões da insônia. São exemplos de fatores perpetuadores: permanecer na cama sem sono, cochilos diurnos, uso de bebidas alcoólicas, cafeína ou medicações de modo inapropriado.

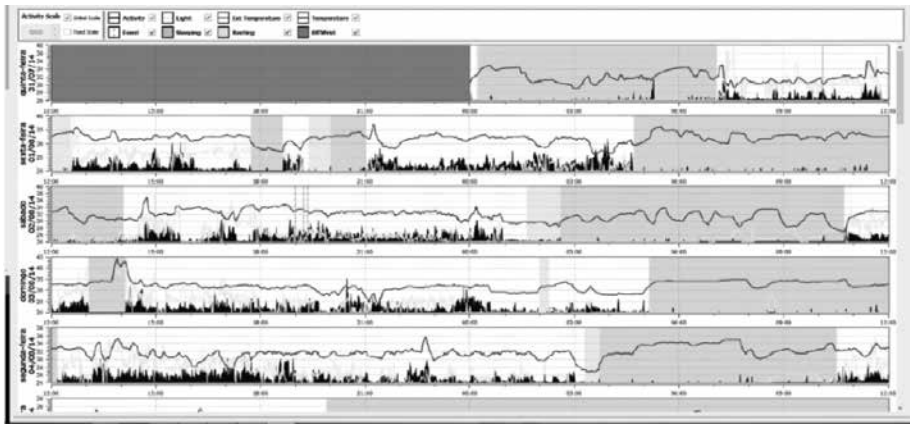
Os exames complementares são utilizados em condições específicas. O exame de polissonografia é utilizado na suspeita da AOS, movimentos periódicos dos membros (MPM) e TCSREM. O exame de actigrafia é utilizado na suspeita dos transtornos do ritmo circadiano (Figuras 3 e 4). Uma ferramenta de avaliação clínica que deve fazer parte do arsenal de avaliação é o diário do sono. Nesse formulário específico o cuidador anota a rotina relacionada ao sono do paciente (Figura 5).

Em relação aos tratamentos da insônia, eles podem ser divididos em não farmacológicos e farmacológicos. Os primeiros são indicados para todos pacientes, enquanto a intervenção medicamentosa é utilizada em casos específicos.



Fonte: www.condorinst.com.br/products/acttrust/

Figura 3. Actígrafo.



Fonte: www.condorinst.com.br/products/acttrust/

Figura 4. Exemplo de actígrama.

DIÁRIO DE SONO

Nome: _____ Data Início: _____

Instruções:

1. ↓ quando você se deitar na cama ↑ quando você se levantar da cama
2. Pintar os quadradinhos no horário em que estiver dormindo. Deixar os quadradinhos em branco quando acordado
3. Marque no horário em que ocorrer:
 - "C" quando tomar café, refrigerante ou chá
 - "A" quando você ingerir bebida alcoólica
 - "M" quando tomar algum medicamento
 - "E" quando fizer exercício físico
 - "X" quando acontecer algo que atrapalhe seu sono. Anote nas observações o que ocorreu
4. Nas observações, anote fatos importantes que possam ter ocorrido durante o dia.

Data	Tarde					Noite					Madrugada					Manhã					Observações			
	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h	24h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h		8h	9h	10h
Segunda																								
Terça																								
Quarta																								
Quinta																								
Sexta																								
Sábado																								
Domingo																								
Segunda																								
Terça																								
Quarta																								
Quinta																								
Sexta																								
Sábado																								
Domingo																								

Figura 5. Figura de diário de sono.

Dentre as medidas não farmacológicas, as recomendações sobre higiene do sono (Tabela 1) devem ser informadas a todos pacientes com insônia e seus cuidadores. Deve-se reforçar a importância de programar a rotina com as adequações individuais de cada paciente. Outra medida bastante eficiente é a terapia cognitivo-comportamental. Evidências recentes demonstraram a eficácia das intervenções dessas técnicas, assim como da exposição à luz nessa população²⁵.

Tabela 1. Medidas de higiene do sono recomendadas.

Adquirir certos hábitos pode melhorar as noites de sono. Criar uma rotina para que esses hábitos sejam realizados todos os dias é muito importante para ter melhor qualidade de sono.
▶ Não vá para a cama até estar com sono.
▶ Acorde todos os dias no mesmo horário, até mesmo nos fins de semana ou feriados.
▶ Evite realizar cochilos ao longo do dia (nem no sofá). Caso esteja habituado, tire um cochilo depois do almoço de curta duração (evite cochilos com duração superior a uma hora).
▶ Não consuma produtos com cafeína (coca-cola, chocolate, café, chá mate etc.) depois das 16h.
▶ Não consuma bebidas alcoólicas no período de duas horas antes de dormir.
▶ Não fume no período de seis horas antes de ir para cama.
▶ Computadores e outros instrumentos eletrônicos devem ser utilizados até as 20h no máximo. A luminosidade atrapalha o ciclo de sono e vigília.
▶ Faça exercícios regularmente, porém estes devem ser realizados pela manhã ou no fim da tarde, nunca à noite (caso os faça à noite, que seja exercícios mais leves e pelo menos quatro horas antes de dormir).
▶ Se você está acostumado, faça um lanche leve antes de dormir. Não coma chocolate ou alimentos com muito açúcar. Evite a ingestão de muito líquido próximo ao horário de dormir. Caso acorde no meio da noite, não faça lanche.
▶ O ambiente do local de dormir deve ser silencioso, escuro e com temperatura agradável.
▶ Estabeleça uma rotina a seguir sempre antes de dormir. Vestir o pijama, escovar os dentes, ajustar o despertador etc. Faça essas atividades na mesma hora todas as noites. Esse tipo de hábito “avisa” seu organismo que a hora de dormir está próxima.
▶ Não use sua cama ou o quarto para outras atividades que não estejam relacionadas a dormir ou ao sexo. Você não deve assistir à televisão, ler, dormir, comer, conversar, trabalhar, usar computador, se preocupar ou falar ao telefone enquanto estiver na cama.
▶ Quando você estiver na cama, apague as luzes com a intenção de adormecer logo. Se você não conseguir dormir em pouco tempo (no máximo 30 minutos), levante da cama e vá para outro cômodo. Faça alguma atividade tranquila até começar a sentir sono novamente e só então retorne ao quarto para dormir.
▶ Se você não adormecer rapidamente, repita a instrução anterior. Repita esse processo quantas vezes forem necessárias durante a noite.

O uso de medicamentos para insônia deve ser feito com cuidado uma vez que alguns, como os benzodiazepínicos, podem piorar o desempenho cognitivo, agravar sintomas de AOS e aumentar o risco de quedas¹. O uso de antipsicóticos deve ser feito por pacientes que apresentem sintomas psicóticos no período noturno, prejudicando o sono. Devem-se optar preferencialmente pelos antipsicóticos atípicos como quetiapina ou clozapina, já que alguns quadros demenciais são acompanhados por parkinsonismo. O uso da trazodona, um antidepressivo de ação sedativa, se mostrou eficaz em um ensaio clínico na dose de 50 mg em pacientes com doença de Alzheimer. A medicação promoveu o aumento do tempo total de sono, sem comprometer as funções cognitivas dos pacientes.

O reconhecimento e o tratamento de transtornos do sono que ocasionem insônia, por exemplo a SPI/DWE, não devem ser esquecidos. O diagnóstico dessa condição é feito, na grande maioria dos casos, com base exclusivamente na avaliação clínica, não havendo necessidade de exames complementares. A SPI/DWE é caracterizada pela necessidade de movimentar os membros inferiores associada à sensação de incômodo, que surge ou piora no período noturno, em situações de repouso e melhora com a movimentação (Tabela 2).

Em situações nas quais os pacientes não conseguem relatar os sintomas, como naqueles indivíduos com quadros demenciais avançados, o diagnóstico pode ser um desafio. Nestes, observa-se se há agitação noturna durante o repouso, interroga-se os familiares/cuidadores sobre a presença de história familiar positiva para SPI/DWE, avalia-se a presença de MPM (através do exame de polissonografia) e realiza-se um teste terapêutico com medicamentos apropriados.

Tabela 2. Critérios diagnósticos para síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom²⁶.

O indivíduo deve preencher os critérios de A a C, que são:

A. Necessidade imperiosa de movimentar as pernas, geralmente acompanhada por sensação desconfortável. Esses sintomas devem:

1. Iniciar ou piorar durante períodos de repouso ou redução da atividade, como sentar e deitar.
2. Apresentar melhora parcial ou total com a movimentação, como caminhar ou esticar as pernas.
3. Ocorrer exclusiva ou predominantemente durante o período noturno, mais do que durante o dia.

B. Os sintomas anteriores não devem estar associados a outra condição médica ou comportamental, como câimbras nas pernas, mialgia, estase venosa ou artralgia.

C. Os sintomas de SPI causam transtorno do sono, com prejuízo físico, mental, social, ocupacional, educacional, comportamental ou em outras áreas importantes do funcionamento.

SONOLÊNCIA EXCESSIVA

Para que se possa realizar uma avaliação adequada da sonolência excessiva apresentada pelo indivíduo com demência, devem-se obter informações com o paciente e o com o companheiro de quarto, além daquelas pessoas que atuam como cuidadores.

Pode-se inicialmente aplicar a escala de sonolência de Epworth (Tabela 3). Trata-se de instrumento autoaplicado, desenvolvido para avaliar o grau de sonolência em diferentes situações do dia a dia. É possível que alguns pacientes, com demência avançada ou baixo grau de escolaridade, não consigam preenchê-la. Nesses casos, pode-se ajudar ou solicitar ao acompanhante que auxilie nas informações. A obtenção de escore superior a 10 nesse instrumento indica sonolência excessiva, ao passo que escore superior a 16 indica sonolência excessiva acentuada.

Na abordagem de pacientes com queixa de sonolência excessiva é importante avaliar aspectos relacionados à quantidade e à qualidade do sono. É fundamental ressaltar que, nesses pacientes, a etiologia pode ser multifatorial (Figura 6), devendo ser investigados os seguintes pontos:

Tabela 3. Escala de sonolência de Epworth.

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?
Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder a cada questão:

0 = Nunca cochilaria.

2 = Probabilidade média de cochilar.

1 = Pequena probabilidade de cochilar.

3 = Grande probabilidade de cochilar.

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo à TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto depois do almoço sem bebida com álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3



Figura 6. Diferentes etiologias de sonolência excessiva em pacientes com demência.

- Rotina do sono: horário de deitar, latência para início do sono, número de despertares, motivos dos despertares, tempo para retorno para o sono depois do despertar, horário do último despertar, hora que se levanta da cama, presença de cochilos e horário e duração destes. A verificação do tempo total de sono médio realizado pelo paciente através da anamnese e diário de sono é de extrema importância, uma vez que alguns pacientes podem apresentar privação de sono.
- Ritmo circadiano: avaliar ao longo dos dias o período de sono do paciente, com atenção para alterações no ritmo circadiano, como o ciclo de sono e vigília irregular, no qual o paciente apresenta irregularidade em relação aos horários de início e fim do sono.
- Sintomas diversos que interferem no sono: os quadros demenciais podem apresentar diversas intercorrências clínicas como dificuldade de movimentação, presença de escaras, dor, noctúria e infecções, que podem fragmentar o sono desses indivíduos e causar sonolência.
- Doenças do sono: algumas doenças fragmentam o sono, como a AOS (Tabela 4) e MPM (Tabela 5), levando a um sono não reparador e a consequente sonolência, no dia seguinte. Desse modo, é importante atentar para sintomas como ronco, apneia, sensação de sufocamento durante o sono ou movimento de membros durante o sono.

- Medicamentos: alguns medicamentos utilizados para os pacientes com demência têm ação em sistema nervoso central podendo levar a sonolência, como: benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, antipsicóticos (como quetiapina e risperidona) ou antidepressivos (como mirtazapina e trazodona). Importante atentar para as doses e os horários utilizados por esses pacientes.

Tabela 4. Critérios diagnósticos para apneia obstrutiva do sono²⁶.

O indivíduo deve preencher os critérios de A e B ou C, que são:
A. Presença de um ou mais dos seguintes:
1. Queixa de sonolência, sono não restaurador, fadiga ou sintomas de insônia.
2. Acordar com interrupção da respiração ou sufocamento.
3. Relato do companheiro de quarto de ronco, interrupção de respiração ou ambos durante o sono do paciente.
4. Paciente foi diagnosticado com hipertensão arterial sistêmica, transtorno do humor, disfunção cognitiva, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes melito do tipo 2.
B. Polissonografia demonstra:
Cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias mistas e obstrutivas, hipopneias ou despertares relacionados a esforço respiratório) por hora de sono.
C. Polissonografia demonstra:
Quinze ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias mistas e obstrutivas, hipopneias ou despertares relacionados a esforço respiratório) por hora de sono.

Tabela 5. Critérios diagnósticos para transtorno dos movimentos periódicos dos membros²⁶.

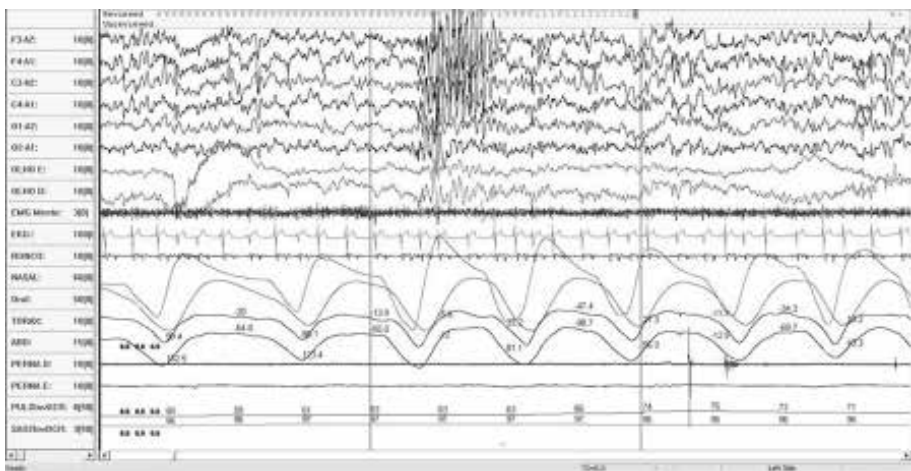
O indivíduo deve preencher os critérios de A a D, que são:
A. Polissonografia demonstra movimentação periódica de membros durante o sono (MPM), conforme definido na última versão do Manual da Academia Americana de Medicina do Sono para marcação do sono e eventos associados.
B. Frequência maior que 15 por hora em adultos.
C. Os MPM causam distúrbio do sono clinicamente significativo ou comprometimento em áreas do funcionamento social, mental, ocupacional, educacional, comportamental ou em outras áreas importantes do funcionamento.
D. Os MPM e seus sintomas não podem ser explicados por outra doença do sono, clínica, neurológica ou mental.

- Sonolência relacionada à demência: caso não existam fatores que tragam prejuízos ao sono, deve-se considerar a possibilidade de tratar-se de uma hipersonia de origem central relacionada ao quadro demencial subjacente.

A abordagem dessa queixa deve avaliar todos esses pontos, uma vez que eles podem ocorrer de modo isolado ou em conjunto, levando à sonolência excessiva. Para tal, pode-se resolver determinada condição e avaliar o quanto ela contribua para a sonolência daquele indivíduo.

A hipersonia resultante de desordem intrínseca do ciclo de sono e vigília pode ser relacionada a um tipo específico de demência, como a demência por corpos de Lewy. A flutuação no grau de sonolência é uma característica marcante dessa demência, levando a grandes flutuações na cognição e na atenção. Essa disfunção do despertar tem variáveis duração e frequência, que pode ser de horas a dias⁸, e faz parte das características clínicas essenciais para diagnóstico desse quadro demencial.

Em algumas condições específicas é necessária a solicitação do exame de polissonografia. Nesse exame são utilizados eletrodos de eletroencefalograma (seis canais), eletro-oculograma (dois canais), eletromiograma de mento e de membros inferiores (três canais), eletrocardiograma (um canal), sensores para monitorar o fluxo respiratório (cânula de pressão nasal e termistor oronasal), o esforço respiratório (através das cintas de esforço respiratório torácica e abdominal), oximetria, sensor de posição e monitorização de áudio e vídeo sincronizado². A Figura 7 representa um exemplo de registro polissonográfico.



EMG: eletromiograma; EKG: eletrocardiograma; ABD: cinta de esforço abdominal; SAO₂: saturação periférica de O₂.

Figura 7. Exemplo de registro polissonográfico.

A polissonografia é indicada quando existe a suspeita de AOS, em casos de insônia refratária ao tratamento, na presença de movimentação excessiva durante o sono e na suspeita da presença de MPM. Pode ainda ser utilizada para a detecção MPM inferiores.

Outro exame útil na investigação desses pacientes é o teste das latências múltiplas do sono. Nesse teste, avalia-se a latência média para início do sono, durante quatro ou cinco oportunidades para dormir. Além disso, verifica-se a existência de início de sono REM precoce. Esse método é útil na avaliação das hipersonias relacionadas ao quadro demencial.

O tratamento da sonolência deve sempre considerar o tratamento da causa relacionada, por exemplo, o uso de equipamentos de pressão positiva em pacientes com AOS, retirada de medicações que possam estar contribuindo com o grau de sonolência e correção de hábitos disfuncionais.

Assim como nos indivíduos com insônia, é importante dar recomendações sobre higiene do sono aos pacientes e a seus cuidadores, garantindo que os pacientes, com comprometimento do tempo total de sono, durmam por tempo suficiente e em ambiente adequado.

Naqueles pacientes com quadro de hipersonia relacionada ao quadro demencial podem-se usar promotores de vigília, como a modafinila na dose de 200 a 600 mg por dia⁸. É importante evitar o uso dessa medicação perto do período noturno. Estudo recente demonstrou que a armodafinila, medicamento não disponível no Brasil, mostrou melhora significativa da sonolência em indivíduos com demência por corpos de Lewy⁸.

MOVIMENTAÇÃO ANORMAL DURANTE O SONO

A queixa clínica de movimentação ou vocalização durante o sono dos pacientes com diferentes quadros demenciais é um relato relativamente comum, trazido em grande parte das vezes pelo companheiro de quarto. Em boa parte dos casos, o paciente não refere as queixas noturnas.

Para avaliação desses casos, é importante uma anamnese cuidadosa com a caracterização detalhada dos eventos, observando os seguintes aspectos: tipo de comportamento, horário em que os eventos ocorrem, frequência, consciência e lembrança dos eventos pelo paciente, presença de olhos abertos durante o evento, presença concomitante de sintomas de transtornos específicos do sono, como AOS e MPM, e lesão do paciente ou do acompanhante durante os movimentos.

Tabela 6. Critérios diagnósticos para transtorno comportamental do sono REM²⁶.

O indivíduo deve preencher os critérios de A a D, que são:
A. Episódios repetidos de vocalização ou movimentos motores complexos relacionados ao sono.
B. Comportamentos estes documentados por polissonografia durante o sono REM ou com base na história clínica de atuação durante o sono, ocorrem provavelmente em sono REM.
C. Polissonografia demonstra sono REM sem atonia.
D. O transtorno não pode ser explicado por outra doença do sono, transtorno mental, medicamento ou uso de substâncias.

Depois dessas informações devem-se inferir alguns diagnósticos possíveis, como:

- Parassonias de sono NREM: também chamadas de parassonias do despertar, são caracterizadas por eventos anormais que ocorrem durante o sono NREM, existindo três tipos: sonambulismo, terror noturno e despertar confusional.
- Parassonias de sono REM: a principal é o TCSREM (Tabela 6). Esse transtorno se caracteriza por comportamentos motores e vocalizações durante o sono REM, associados a sonhos e pesadelos. Os pacientes podem apresentar movimentos de empurrar, chutar, esmurrar, morder, gritar, xingar, além de outros menos frequentes, como enforçar. Comportamentos não violentos também podem ocorrer nesses pacientes, como falar, gritar, chorar, rir, cantar e sussurrar, comportamentos alimentares e sexuais^{27,28}.
- Outras doenças do sono: indivíduos portadores de AOS apresentam episódios de atuação que ocorrem durante ou após o evento respiratório (hipopneia ou apneia). Alguns eventos se assemelham clinicamente aos apresentados por pacientes com TCSREM, não permitindo a diferenciação por informações clínicas²⁹. Além disso, indivíduos com MPM podem apresentar movimentos em membros inferiores durante o sono.
- Transtornos psiquiátricos: frequentemente pacientes com demência apresentam, durante o período noturno, episódios de agitação psicomotora importante, algumas vezes acompanhados por alucinações. Observa-se com frequência piora desses sintomas no fim do dia ou início da noite, caracterizando o fenômeno de *sundowning*.
- Crises epiléticas noturnas: a coexistência de epilepsia com demência é relativamente frequente. Desse modo, os pacientes com demência podem apre-

sentar crises epiléticas durante o período noturno. A presença de movimentos estereotipados seguidos, em alguns eventos, por movimentos do tipo tônico-clônico generalizado, pode auxiliar o diagnóstico dessa condição.

Em 2014, foi descrita uma nova parassonia. Ela é caracterizada pela associação de fenômenos do sono (TCSREM, AOS, hipoventilação central, movimentos no sono NREM), alterações neurológicas (coreia, declínio cognitivo, sintomas bulbares) e alterações autoimunes (presença de anticorpo contra a proteína IgLON5 — uma proteína de superfície neuronal). Essa condição costuma atingir indivíduos após os 50 anos de vida e costuma apresentar um curso crônico. Com menor frequência, apresenta um curso subagudo com óbito próximo aos seis meses de evolução. Estudo anatomopatológico em dois pacientes demonstrou um acúmulo de proteína TAU fosforilada principalmente no hipotálamo e tronco cerebral desses pacientes. Até o momento nenhum tratamento se mostrou efetivo³⁰.

Para investigação da queixa clínica movimentação anormal durante o sono é importante a realização de polissonografia com montagem completa de eletroencefalograma, monitorização de membros inferiores e superiores com vídeo e áudio sincronizados. É fundamental a caracterização do tipo e do momento da ocorrência dos episódios de atuação. As parassonias de sono NREM se caracterizam por presença de episódios no início da noite, frequentemente no sono

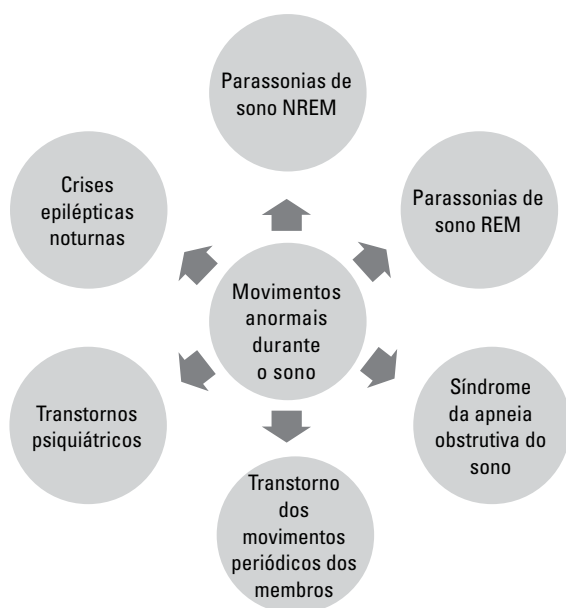


Figura 8. Diferentes etiologias de movimentação anormal noturna em pacientes com demência.

N3, ao passo que aquelas de sono REM apresentam-se mais frequentemente no final. Além disso, durante as parassonias de sono NREM, o indivíduo permanece com os olhos abertos, diferente do que ocorre com o TCSREM.

O exame de polissonografia pode ainda ajudar na diferenciação entre episódios de atuação relacionados à AOS, quando episódios de atuação ocorrem durante ou após o evento respiratório (hipopneia ou apneia). Alguns eventos se assemelham clinicamente ao TCSREM, não permitindo a diferenciação por informações clínicas²⁹. Ademais, é importante para avaliação de perda de atonia em sono REM e, quando o indivíduo apresenta o comportamento, a caracterização deste. A realização de EEG simultâneo permite a diferenciação com epilepsias com crises noturnas^{12,13}.

O tratamento deve ser dirigido à condição específica diagnosticada, porém todos os pacientes e acompanhantes devem receber instruções para proteção, sendo orientados a: evitar objetos pontiagudos próximos à cama; trancar portas e janelas; bloquear acesso a escadas; dormir sozinhos na cama; evitar objetos cortantes em cima da mesa lateral da cama; e colocar o colchão no chão ou a proteção lateral na cama, para aqueles que apresentam risco de queda.

O tratamento do TCSREM consiste na restrição do uso de substâncias que possam precipitar ou agravar os episódios de TCSREM (Tabela 7), em intervenções não medicamentosas e no tratamento medicamentoso. O tratamento não medicamentoso tem como objetivo a redução de riscos para o paciente e o companheiro. Consiste em discussão dos riscos de acidentes, retirada de objetos potencialmente perigosos do quarto, proteção de janelas, colocação de estofamento ao redor da cama ou colocar o colchão diretamente sobre o piso. Além disso, é prudente que o casal durma em camas separadas, ou mesmo em quartos separados, até o controle adequado dos sintomas.

O tratamento medicamentoso pode ser iniciado quando a frequência dos eventos é alta ou mesmo quando infrequente, o potencial de risco de ferimento é

Tabela 7. Medicações que podem precipitar ou piorar o transtorno comportamental do sono REM.

Fluoxetina	Inibidores da monoaminoxidase
Antidepressivos tricíclicos	Anticolinesterásicos
Paroxetina	Citalopram
Venlafaxina	Sertralina
Mirtazapina	Cafeína

grande. Habitualmente inicia-se com melatonina, na dose de 3 a 15 mg ao deitar. Seus eventos adversos são raros. Na falha, pode-se utilizar clonazepam, na dose de 0,5 a 2 mg ao deitar. Como eventos adversos há prejuízo cognitivo, aumento do risco de quedas e piora da AOS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Petit D, Montplaisir J, Boeve BF. "Alzheimer's disease and other dementias". In: Kryger MH, Roth T (Eds.). *Dement, Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier, 2012.
- Minhoto G, et al. "Insônia: do diagnóstico ao tratamento". In: Bacelar A, Pinto Jr. LR (Eds.). *III Consenso Brasileiro de Insônia*, A. São Paulo: Omnifarma, 2013.
- Pradella-Hallinan M, Moreira GA. Sono normal e distúrbios do sono na criança e adolescente. In: Tufik S (Ed.). *Medicina e Biologia do Sono*. Barueri: Manole, 2008.
- Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015;15:65-74.
- Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2015;19:29-38.
- Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Sleep Med Rev*. 2015;19:29-38.
- Bliwise DL, Mercurio ND, Avidan AY, Boeve BF, Greer SA, Kukull WA. Sleep disturbance in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a multicenter analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:239-46.
- Roth HL. Dementia and sleep. *Neurol Clin*. 2012;30:1213-48.
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342:373-7.
- Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:115-9.
- International Classification of Sleep Disorders. 3.ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2013.
- International Classification of Sleep Disorders. 2.ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*. 2009;13:385-401.
- Mark W, Mahowald CHS. "REM Sleep parasomnias". In: Meir R, Kryger H, William C, Dement T (Eds.). *Principles and Practice of Sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2005.
- Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2013;14:131-5.
- Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Uemura Y, Nakashima K. Utility of the REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) in Parkinson's disease patients. *Sleep Med*. 2011;12:711-3.
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77:1048-54.
- Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51:526-9.

19. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14:744-8.
20. Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol.* 2007;584:735-41.
21. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature.* 2006;441:589-94.
22. Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:15-54.
23. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99:431-9.
24. Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:666-75.
25. Alessi C, Vitiello MV. Insomnia (primary) in older people: non-drug treatments. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015. pii: 2302.
26. American International classification of sleep disorders. 3.ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
27. Oudiette D, De Cock VC, Lavault S, Leu S, Vidailhet M, Arnulf I. Nonviolent elaborate behaviors may also occur in REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2009;72:551-7.
28. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000;123: 331-9.
29. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28:203-6.
30. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol.* 2014;13:575-86.

