

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS DEMÊNCIAS

Aquiles Mamfrim e Sergio L. Schmidt

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento pode ser normal (senescência) ou marcado por condições que prejudicam o funcionamento do indivíduo nas suas atividades cotidianas (senilidade). A senescência é um envelhecimento considerado saudável, em que todas as funções cognitivas, pessoais e de relação estão preservadas. Nesse caso, o envelhecimento normal pode ser dividido em satisfatório (bem-sucedido) e usual (tem prejuízos, mas com capacidade de melhorar as perdas funcionais). A senilidade dá-se quando esses danos ou prejuízos acontecem em intensidade maior, com deficiências funcionais marcantes, podendo ocorrer alterações no sistema nervoso ocasionando déficit cognitivo.

Várias teorias tentam explicar os motivos pelos quais as células do nosso organismo envelhecem e perdem sua funcionalidade, prejudicando tecidos, órgãos, sistemas e o organismo como um todo. Atualmente diversas teorias têm sido propostas para explicar o envelhecimento, e algumas, infelizmente, ainda não apresentam base científica sólida. Há evidências de que o processo de envelhecimento seja, em sua essência, de natureza multifatorial, dependente da programação genética e das alterações que vão ocorrendo em níveis celular e molecular, que resultarão em diminuição da massa celular ativa, da capacidade funcional das áreas afetadas e, em menor grau, dos mecanismos de homeostasia. O fenômeno do envelhecimento celular é diferente nos diversos tipos de células e particularmente importante em neurônios, pelo fato de estes disporem de capacidade reparadora limitada e estarem, assim, sujeitos a perdas funcionais acentuadas. Os danos neuronais comprometem o funcionamento do sistema nervoso e, neste contexto, são descritas amplas alterações morfológicas e fisiológicas nos cérebros de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento.

As repercussões dessas modificações neuronais na esfera cognitiva podem influenciar diretamente nas atividades desempenhadas e determinar que tarefas até então de simples realização apresentem declínio ou comprometimento. Cognição é o termo empregado para descrever o funcionamento mental do indivíduo, incluindo a habilidade para perceber, lembrar, tomar decisões, planejar, seqüenciar e produzir respostas adequadas às solicitações e estímulos externos (Cabral et al., 2005).

O termo demência origina-se do latim *de* (privação) e *mens* (inteligência). No início do século XIX, esses quadros eram vistos como

sintomas que acometiam as funções de memória, compreensão e comparação. Posteriormente, as demências foram explicadas por duas correntes conceituais: a psicológica ou sindrômica, referente à perda intelectual, e a médica ou anatomoclínica, relativa à irreversibilidade produzida pelas lesões anatomopatológicas. Esse conceito amplo do termo se reduz quando, a partir da corrente psicológica, e não da anatomoclínica, Morel descreve a demência precoce. A introdução dos conceitos de estupor e confusão, descritos por Chasslin, determina a classificação das demências agudas e reversíveis. Até fins do século XIX, o desmembramento das demências “vesânicas”, alusivas às alterações intelectuais produzidas por psicoses como a esquizofrenia (as quais posteriormente perderiam a denominação de demência), acabou por depurar a primitiva classificação entre demências sindrômicas e médicas. De fato, a designação demência precoce tem sua origem em Kraepelin e foi inspirada pelo contraste entre uma condição de declínio mental que se iniciava na juventude (posteriormente denominada esquizofrenia por Bleuler) e a demência observada em idosos, cuja descrição anatomoclínica já estava sendo realizada por Alzheimer. Assim, no início do século XX, o termo “demência” se restringia àqueles quadros psicopatológicos que apresentavam uma deterioração intelectual crônica devido a lesões anatomopatológicas cerebrais. As definições atuais variam segundo a ênfase e a menção de diferentes manifestações, etiologias e repercussões no curso clínico da doença.

Entre os diagnósticos possíveis, pode-se concluir que uma pessoa apresentando sinais de deterioração mental esteja com alteração de memória devido à dificuldade de atenção ou ainda decorrente do uso de medicação (principalmente benzodiazepínicos, neurolépticos e antidepressivos). Outra possibilidade é haver alteração de afeto, em particular a depressão em suas diversas formas. A depressão, acarretando alterações cognitivas, vem recebendo diversas denominações, todas salientando as mudanças de humor e de afeto e suas relações com os distúrbios cognitivos, tais como pseudodemência, síndrome demencial da depressão e distúrbio cognitivo-afetivo.

### CARACTERÍSTICAS E DIAGNÓSTICO

As síndromes demenciais são caracterizadas pela presença de déficit progressivo na função cognitiva, com maior ênfase na perda de memória, e interferência nas atividades sociais e ocupacionais. Importante salientar que o diagnóstico da síndrome demen-

cial só pode ser feito quando o estado confusional ou *delirium* for afastado (Quadro 23.1). No estado confusional, o paciente não será capaz de se desempenhar adequadamente em testes de atenção e memória e poderá ser erroneamente diagnosticado como portador da síndrome demencial. Nos Estados Unidos, os critérios mais usados para diagnóstico de demências são os baseados nas definições contidas no *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke — AD and Related Disorders Association (NINCDS — ADRDA) Work Group* (McKhann et al., 1984) e no *Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition (DSM-IV)*.

Uma vez identificada a síndrome demencial, o diagnóstico diferencial deve, primeiramente, identificar os quadros potencialmente reversíveis, de etiologias diversas. Nas demências degenerativas primárias e nas formas seqüelares, o diagnóstico etiológico tem implicações terapêuticas e prognósticas. O diagnóstico definitivo da maioria das síndromes demenciais depende do exame neuropatológico. Uma avaliação clínica cuidadosa, incluindo anamnese detalhada, exames físico e neurológico, associada às determinações bioquímicas e de neuroimagem, pode possibilitar maior acurácia no diagnóstico diferencial. Métodos de neuroimagem estrutural e técnicas de biologia e genética molecular têm apresentado perspectivas para o diagnóstico precoce das demências, particularmente da doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer (DA), descrita há aproximadamente cem anos (Alzheimer, 1907), representa aproximadamente 60% de todas as demências (Cummings, 1992; Fratiglioni et al., 2000). Estudos epidemiológicos tanto na Europa Ocidental como nos Estados Unidos demonstram que a prevalência da DA aumenta com o aumento da idade. Na Europa, a prevalência entre pessoas com mais de 65 anos e menos de 69 anos é inferior a 1%, passando para 22,2% em idosos acima de 90 anos de idade (Lobo, 2000). A doença é caracterizada por perda progressiva das funções cognitivas após um período pré-clínico durante o qual pequenos déficits, especialmente na memória episódica, são observados por familiares próximos ou por cuidadores (Chen, 2001).

Entretanto, a queixa de dificuldade de memória é freqüente em pessoas idosas, o que não significa, necessariamente, perda objetiva da mesma. O número excessivo de falso-positivos tem sido reconhecido como um grave problema médico da atualidade. Em contraste, a demência passa despercebida em mais de 50% dos casos comprovados por autópsia, em parte porque sinais e sintomas precoces são atribuídos ao envelhecimento normal. De fato, mais de 4 milhões de pessoas estão afetados pela DA nos Estados

Unidos (Koppel, 2002). O diagnóstico diferencial inclui outras demências degenerativas (demência dos corpúsculos de Lewy, demência frontotemporal, etc.) e também condições reversíveis.

Embora haja controvérsias quanto às lesões patológicas responsáveis pela DA (Lee et al., 2005), há consenso de que ocorre uma diminuição dos neurônios colinérgicos centrais (Whitehouse et al., 1981). Tal suposição representa a base para o tratamento farmacológico da DA com o uso de inibidores da acetilcolinesterase. O mesmo tem sido proposto para a demência por corpúsculos de Lewy, mas não tem eficácia na demência frontotemporal (Simard et al., 2004). Esse fato reforça a importância do diagnóstico diferencial, uma vez estabelecida a presença da síndrome demencial.

Além dos dados citados, para diferenciação podemos citar a importância da história farmacológica e o estabelecimento da relação temporal com os sintomas. Cumpre ainda mencionar o exame físico geral e neurológico, exames laboratoriais, de neuroimagem, eletroencefalograma, avaliação neuropsicológica e exame do liquor quando necessário.

O uso de neuroimagem para o diagnóstico diferencial de lesões estruturais deve ser preconizado, uma vez que o estudo de Chui e Zhang (1997) mostra que 5% dos pacientes com demência apresentavam lesões estruturais neurológicas, a despeito de história e exame físico inocentes. A ressonância magnética cerebral com espectroscopia é um método de imagem especial por poder medir o sinal de diversos metabólitos cerebrais relacionados com as demências. O metabólito *N*-acetil-aspartato (NAA) costuma estar diminuído e o mioinositol (mI), aumentado. Os resultados das mensurações da colina (Cho), nos estudos, são conflitantes quanto à sua relação com DA. O NAA pode também estar diminuído em pacientes com demência vascular; contudo, os níveis de mI costumam estar normais (Kantarci et al., 2004). A SPECT cerebral mostrou sensibilidade baixa (43%) para o diagnóstico da doença de Alzheimer precoce, aumentando com a gravidade do quadro demencial, ao passo que a especificidade se acha em torno de 89% (Van Gool et al., 1995). Já a PET scan com fluorodesoxiglicose (FDG) mostra maior sensibilidade para o diagnóstico das demências (Reiman et al., 1998).

Os marcadores genéticos não podem ser considerados determinísticos no aconselhamento genético para pacientes com demências ou seus familiares, mesmo quando há suspeita de doença com transmissão genética. Por outro lado, tem havido avanços na identificação de marcadores genéticos para doença de Alzheimer ou outras demências, mesmo quando tal tipo de transmissão não é evidente.

O exame do liquor tem mostrado seu valor no sentido da identificação de marcadores relacionados com a neuropatologia da doença de Alzheimer. Valores reduzidos de proteína  $\beta$ -amilóide no líquido cefalorraquidiano (LCR) têm sido observados em pacientes com essa doença, comparados com controles normais (Andreasen

**Quadro 23.1** Características de *Delirium* e Demência

Características	<i>Delirium</i>	Demência
Início	Agudo	Insidioso
Duração	Dias a semanas	Crônica
Curso ao longo do dia	Flutuante	Normal
Desorientação	Muito intensa, precoce	Tardia
Atenção	Muito alterada	Pouco alterada
Alucinações	Freqüentes	Mais raras
Afeto	Temor, ansiedade, irritabilidade	Lábil
Psicomotricidade	Hiper ou hipoativo	Mais preservada
Adaptação ao déficit	Pobre	Relativamente boa

**Quadro 23.2** Freqüência dos Tipos de Demências por Faixas Etárias

Freqüência dos tipos de demência	- de 65 anos	+ de 65 anos
Doença de Alzheimer	34%	55%
Demência vascular	18%	20%
Demência frontotemporal	12%	—
Demência por corpúsculos de Lewy	7%	20%
Outros	29%	5%

et al., 1999). O nível da proteína Tau também está significativamente elevado em pacientes com DA, com sensibilidade de 86 a 95% e especificidade de 80 a 97% (Andreassen et al., 1999). A sensibilidade dessas dosagens pode ser aumentada, se procedidas em conjunto. A dosagem da proteína AD7-NPT possui especificidade de 87% e sensibilidade de 70% para diagnóstico precoce de probabilidade da DA. O imunoenensaio para detecção da proteína 14-3-3 mostrou sensibilidade de 96% e especificidade de 99% para o diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob (Hsich et al., 1996).

Como descrito anteriormente, queixas de memória são frequentes na população idosa. Como diferenciar queixas de memória ou de disfunção cognitiva com os estágios pré-clínicos de algumas síndromes demenciais degenerativas?

### TRANSTORNO COGNITIVO LEVE (TCL)

Várias classificações foram propostas e diversos termos utilizados para caracterizar idosos com queixas de memória que não preenchem os critérios para demência. Dentre esses termos, podemos citar o "transtorno cognitivo leve" (TCL). O transtorno é caracterizado por sintomas cognitivos, mas nenhum desses sintomas é de tal gravidade que possa conduzir ao diagnóstico, quer de demência quer de *delirium*. Os critérios sugeridos por Petersen et al. (2001) para o diagnóstico das alterações cognitivas leves são: 1. queixa de memória, preferivelmente confirmada por um informante; 2. déficit de memória indicado por testes (com desempenho de aproximadamente 1,5 desvio-padrão abaixo da média de controles normais da mesma idade); 3. funções cognitivas gerais normais; 4. atividades funcionais (socioocupacionais) intactas; e 5. ausência de demência. Diversos autores (Petersen et al., 2001; Busse et al., 2003) propuseram ainda três subclassificações: TCL — com comprometimento da memória; TCL — com comprometimento de múltiplos domínios; TCL — com comprometimento de um domínio cognitivo (linguagem, visuoespacial, funções executivas) sem comprometimento da memória.

\*Conforme será apresentado neste capítulo, diversos estudos mostram maior risco de desenvolvimento de demência entre os portadores de TCL (Sarazin et al., 2002). Esses estudos apresentam taxas de conversão anual que variam de 6 a 25%, estando a maioria em torno de 12 a 15%. De fato, até mesmo os estudos de prevalência de TCL na população geral têm refletido as dificuldades diagnósticas. Assim, torna-se relevante enfatizar a necessidade da padronização dos critérios diagnósticos do TCL. Dentre os vários instrumentos utilizados na rotina clínica podemos citar o MEEM (Mini-Exame do Estado Mental), Teste do Relógio, Subtestes da Escala de Wechsler; teste de aprendizagem áudio-verbal de Rey; "Stroop", Trail Making Test e fluência verbal. No Laboratório de Avaliação Neurocomportamental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LAN-UERJ), são rotineiramente utilizados exames computacionais de avaliação neuropsicológica. Esse laboratório tem se dedicado à pesquisa neuropsicológica evidenciada pelas publicações nos últimos 15 anos (p. ex.: Cabral et al., 2005; Schmidt et al., 2000 a,b,c). No laboratório, são utilizados instrumentos computadorizados desenvolvidos em nosso meio (Schmidt e Manhães, 2005 a,b), como também testes tradicionais e baterias neuropsicológicas traduzidas e normatizadas (Schmidt e Oliveira, 1999). Nesse contexto, apresentaremos uma revisão dos achados do grupo do Laboratório de Avaliação Neurocomportamental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LAN-UERJ) em colaboração com a Santa Casa de Vitória e o Programa de Pós-graduação em Neurologia da UFF, demonstrando a importância da avaliação neuropsicológica para o diagnóstico do TCL.

A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do TCL foram investigadas utilizando três instrumentos usados na clínica

neuropsiquiátrica. A amostra consistiu em 104 indivíduos com idade superior a 65 anos. O grupo, constituído de portadores de TCL (n = 49), e os controles (n = 55) foram submetidos ao Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e a testes computadorizados de memória e atenção (TCM e TCA) especialmente desenvolvidos para a população brasileira. Constatou-se que o MEEM e o TCM dependiam do nível educacional, corroborando dados já existentes na literatura especializada. Análises estatísticas mostraram que tanto o MEEM como o TCA apresentam limitações para diferenciar os portadores de TCL dos controles normais. Em contraste, o TCM apresentou sensibilidade e especificidade aceitáveis (>80%). Especificamente, a sensibilidade do TCM foi de 81,6%, a especificidade, de 81,8%, o valor preditivo positivo, de 65,6%, o valor preditivo negativo, de 91,2%, e a acurácia global, de 80%. Esses dados reforçam a importância do uso dos testes computadorizados para o diagnóstico do TCL.

Ainda no contexto dos estudos realizados em parceria entre a UERJ, a UFF e a Santa Casa de Vitória, os resultados das análises de Regressão Logística dos parâmetros idade, escolaridade, MEEM (pontuação total), TCA e TCM indicaram que os preditores do TCL são escolaridade e desempenho no TCM. Este último isoladamente é capaz de prever o TCL, não ocorrendo alteração significativa do coeficiente de regressão com a retirada da escolaridade da equação. A análise multivariada mostrou ainda que os melhores parâmetros para discriminar os grupos, a saber, o TCM e a escolaridade, apresentaram significâncias de 0,1% e 1%, respectivamente. Com a inclusão dos anos de escolaridade na equação, os valores preditivos positivos melhoraram, mas a probabilidade de falso-negativos não se modificou, o que conferiu capacidade de o TCM isoladamente ser capaz de separar portadores de TCL de controles normais. Entretanto, a escolaridade exerceu influência de magnitude suficiente para obscurecer o papel do MEEM no grupo estudado.

Grande parte da polêmica relacionada ao TCL está diretamente relacionada com o diagnóstico apropriado, que exige instrumentos neuropsicológicos objetivos. Estes devem apresentar propriedades psicométricas adequadas que levem em consideração as características socioculturais da população em estudo. Nesse sentido, destaca-se a avaliação neuropsicológica, que deve, objetivamente, a partir de resultados padronizados, permitir comparações entre os estudos. A introdução de testes computadorizados na prática neuropsicológica pode trazer inúmeras vantagens, tais como maior precisão na mensuração do tempo de resposta e da variabilidade temporal do examinando (da ordem de milissegundos), além de proporcionar correção automática do desempenho, reduzindo a possibilidade de erros por parte do examinador com relação a pontuação e escores (Schmidt et al., 2000; Schmidt et al., 2001). É importante enfatizar que a avaliação computadorizada é considerada um auxiliar no contexto imprescindível de uma boa avaliação neuropsicológica, que não necessita ser obrigatoriamente computadorizada. Nesse particular, SL Schmidt e EMA Caparelli-Daquer (2000 a,b) desenvolveram testes em papel e lápis (Teste das Linhas e Teste dos Círculos, aprovados para uso clínico pelo Conselho Federal de Psicologia) destinados à avaliação da percepção visual e da atenção. Tais testes em papel colorido (fundo amarelo e estímulos em magenta) apresentam normas extensas contendo percentual de erros, acertos e rendimento líquido, estratificados por escolaridade e idade. Esse material poderá desempenhar importante papel no diagnóstico de quadros pré-demenciais, pois deve envolver a ativação preferencial do hemisfério direito para a tarefa perceptiva (relações espaciais métricas). O inconveniente desses testes é a necessidade de integridade das vias motoras e visu-

Quadro 23.3 Causas de Demências

Tipo	Comum	Incomum	Rara
Vasculares	Doença difusa de pequenos vasos	– Angiopatia amilóide – Embolia múltipla	Vasculite cerebral
Degenerativas	Doença de Alzheimer	– Doença de Huntington – Doença de Wilson – Doença frontotemporal – Doença por corpúsculos de Lewy – Outras (deg. corticobasal)	
Neoplásicas	Implantes secundários	Tumor cerebral primário	Síndrome paraneoplásica (encefalite límbica)
Traumáticas	Hematoma subdural crônico	Pós-traumática	Síndrome <i>punch-drunk</i>
Hidrocefalia		Comunicante/não-comunicante, de pressão intermitente do adulto	
Tóxicas/nutricionais	Álcool	– Deficiência de tiamina (pelagra) – Deficiência de vit. B12	– Anóxia/intoxicação por monóxido de carbono – Intoxicação por metais pesados
Infeciosas		– Sífilis – HIV	Pós-encefálica
Doenças priônicas		Doença de Creutzfeldt-Jakob	– Kuru – Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Modificado de Davidson's Principles & Practice of Medicine; 18th Ed.; Haslett et al.; Ch14, p. 962.

ais, o que inviabilizaria o seu uso em pacientes com doença vascular ou com distúrbios de movimento. Considerando, entretanto, um paciente já portador de síndrome demencial, como fazer o diagnóstico diferencial entre as diversas etiologias responsáveis pela síndrome? O Quadro 23.3 descreve as diversas causas de demência. Como enfatizado neste capítulo, devemos, inicialmente, classificar as demências em reversíveis (implicando ação médica imediata) e irreversíveis ou progressivas (ação médica centrada em retardar a taxa de declínio cognitivo).

### DEMÊNCIAS REVERSÍVEIS

As demências reversíveis são importantes do ponto de vista diagnóstico, pois o tratamento adequado pode reverter o declínio cognitivo.

#### HIDROCEFALIA DE PRESSÃO INTERMITENTE DO ADULTO (HPIA)

A HPIA caracteriza-se pela tríade clássica: demência, ataxia e incontinência urinária. Pode ser idiopática ou secundária a condições que interfiram na produção ou absorção líquórica. A demência é de início insidioso, e é tipicamente precedida por distúrbio de marcha e incontinência urinária. O tratamento é feito por medicação que diminui a produção líquórica, como a acetazolamida e *shunts*.

#### DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

A demência é caracterizada por disfunção cognitiva global, lentificação mental, perda de memória e dificuldade de concentra-

ção. Não ocorrem déficits corticais focais. As manifestações psiquiátricas são exuberantes.

### Hipotireoidismo

A demência é caracterizada por lentificação mental, perda de memória e irritabilidade.

### Pelagra

Causada pela deficiência de ácido nicotínico (niacina), afeta os neurônios do córtex cerebral, gânglios da base, tronco cerebral, cerebelo e corno anterior da medula espinhal. Manifesta-se por diarreia, glossite, anemia e lesões cutâneas eritematosas. Pode produzir demência, psicose, estados confusionais, sinais cerebrais e extrapiramidais, polineuropatia e neuropatia óptica.

### Hematoma Subdural

Consequência traumática que, em sua forma crônica, pode levar a sintomas demenciais, revertendo gradualmente após tratamento cirúrgico.

### Demência por Traumatismo Craniano

Característica essencial da demência devido a traumatismo craniano é a presença de uma demência considerada uma consequência fisiopatológica direta de traumatismo craniano. O grau e o tipo de prejuízos cognitivos ou perturbações comportamentais dependem da localização e extensão da lesão cerebral. Uma

amnésia pós-traumática frequentemente está presente, bem como um comprometimento persistente da memória. Uma variedade de outros sintomas comportamentais pode estar presente, com ou sem déficits motores ou sensoriais. Esses sintomas incluem afasia, problemas de atenção, irritabilidade, ansiedade, depressão ou instabilidade afetiva, apatia, aumento da agressividade ou outras alterações da personalidade.

## DEMÊNCIAS DEGENERATIVAS

### Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) corresponde a cerca de 60% de todas as demências, sendo, portanto, sua principal causa (Cummings, 1992; Fratiglioni, 2000). A causa suspeitada até o momento diz respeito às mutações nos genes da presenilina (presenilina I e II) e no gene da proteína precursora do amilóide (APP — *amyloid precursor protein*) que afetam a proteína precursora do amilóide e seu metabolismo, corroborando assim a hipótese do depósito da substância amilóide para o surgimento da doença de Alzheimer. As pesquisas sugerem que o acúmulo de um peptídeo chamado beta-amilóide, por superprodução ou por incapacidade de degradação, levaria ao acúmulo de substância amilóide, causando as chamadas placas amilóides no tecido cerebral e a morte celular (Lee et al., 2005).

Possui início insidioso e deterioração progressiva. O prejuízo de memória é o evento clínico mais marcado. Nos estágios iniciais, podemos encontrar perda de memória episódica e dificuldades no aprendizado de novas informações, evoluindo gradualmente com prejuízos em outras funções cognitivas, tais como julgamento, cálculo, raciocínio abstrato e habilidades visuoespaciais. Nos estágios intermediários, pode ocorrer apraxia ou disfasia, apresentando-se como anomia ou dificuldades para escolher a palavra adequada para expressar uma idéia. Nos estágios mais avançados, encontram-se alterações do ciclo sono-vigília; alterações comportamentais, como irritabilidade, agressividade, delírios e alucinações; e ainda incapacidade de realizar cuidados pessoais.

O diagnóstico definitivo, atualmente, só pode ser feito por exame histopatológico do tecido cerebral; portanto, trabalha-se usualmente com diagnóstico de probabilidade. As alterações histopatológicas características são: placas senis que contêm a proteína  $\beta$ -amilóide, emaranhados neurofibrilares (proteína tau), degeneração granulovascular, perda neural, glicose astrocítica e angiopatia amilóide. Corpúsculos de Lewy ocasionalmente são vistos nos neurônios corticais (Lee et al., 2005). Não há marcadores específicos na investigação laboratorial. Entretanto, alguns achados podem dar suporte ao diagnóstico clínico. Os exames subsidiários convencionais na DA permitem não apenas a exclusão das causas reversíveis como também a detecção de parâmetros de neuroimagem compatíveis com os diferentes estágios clínicos da doença.

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA DEMÊNCIA DO TIPO ALZHEIMER

- A. Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):
- (1) comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas);
  - (2) uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:
    - (a) afasia (perturbação da linguagem);
    - (b) apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto);

- (c) agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto);
  - (d) perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização e seqüenciamento), abstração.
- B. O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo.
- C. Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 não se devem a nenhum dos seguintes fatores:
- (1) outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e cognição (p. ex., doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral);
  - (2) condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (p. ex., hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalemia, neurosífilis, infecção com HIV);
  - (3) condições induzidas por substâncias.
- D. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de um *delirium*.
- E. A perturbação não é mais bem explicada por um outro transtorno do eixo I (p. ex., transtorno depressivo maior, esquizofrenia).

### Demência por Corpúsculos de Lewy

A demência por corpúsculos de Lewy (DCL), ou doença difusa com corpúsculos de Lewy, é cada vez mais reconhecida como uma causa freqüente da demência no idoso (Cummings, 2004). Acomete cerca de 20% dos pacientes a partir dos 65 anos com síndrome demencial. O diagnóstico clínico é feito quando ocorrem: demência de pelo menos 6 meses de duração com declínio cognitivo flutuante, acompanhada por períodos de confusão; alucinações (especialmente visuais); quedas freqüentes; sinais extrapiramidais espontâneos, tais como rigidez e bradicinesia; e maior sensibilidade a antipsicóticos convencionais (p. ex.: haloperidol). A definição exclui casos em que o parkinsonismo precede a síndrome demencial em mais de 12 meses. Esse critério pretende excluir pacientes com doença de Parkinson que se tornaram demenciados (Cummings, 2004; Simard, 2004). Na DCL, as alucinações são relacionadas à atividade colinérgica neocortical. Assim, nesses pacientes, a melhora da atividade colinérgica é considerada o tratamento mais satisfatório. Os pacientes com esse tipo de demência podem apresentar uma resposta mais pronunciada a esses compostos, possivelmente relacionada ao déficit significativo na colina acetiltransferase (Simard, 2004). Os achados patológicos são os corpúsculos de Lewy, que são inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas hialinas, encontradas geralmente no córtex cerebral e no tronco encefálico, neocorticais e uma quantidade variável de eventos patológicos relacionados com DA, como placas senis e, em menor extensão, emaranhados neurofibrilares (Cummings, 2004).

### Atrofia de Múltiplos Sistemas

A presença de declínio cognitivo associado a parkinsonismo, ataxia e instabilidade autonômica com início gradual ao redor da quinta ou sexta década de vida deve levantar a suspeita de atrofia de múltiplos sistemas. Clinicamente, a atrofia de múltiplos sistemas tem apresentação de acordo com a área do sistema nervoso central afetada (Gallucci Neto et al., 2005). Apresenta-se de três formas clínicas, e a sobreposição entre elas é comum. A variante estriatonigral apresenta-se com início gradual de parkinsonismo,

hiper-reflexia, mioclonias, ataxia e insuficiência autonômica. A variante olivopontocerebelar apresenta-se com parkinsonismo leve, disartria, fala escondida e instabilidade autonômica. A variante Shy-Drager (Shy e Drager, 1960) é caracterizada por falência autonômica, com incontinência ou retenção urinária, síncope, impotência e, menos freqüentemente, incontinência fecal. Uma história associada de distúrbio do comportamento do sono REM pode, com freqüência, auxiliar o diagnóstico de atrofia de múltiplos sistemas (Gallucci Neto et al., 2005).

### Demência Vascular

As doenças cerebrovasculares podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de quadros demenciais. As demências vasculares (DV) constituem a segunda maior causa de demência. Tendem a apresentar um início um tanto mais precoce que a doença de Alzheimer, e, ao contrário da doença de Alzheimer, os homens são mais freqüentemente afetados que as mulheres. O início da demência vascular é tipicamente súbito, seguido por um curso flutuante e gradativo, caracterizado por rápidas alterações no funcionamento, ao invés de uma progressão lenta. O curso, entretanto, pode ser altamente variável, e um início insidioso com declínio gradual também é encontrado. Tais pacientes apresentam-se com síndrome demencial do tipo corticossubcortical, na qual os sintomas primários são de déficits nas funções executivas. A apresentação clínica da DV depende da causa e localização do infarto cerebral ou lesões focais múltiplas. Uma doença de grandes vasos leva comumente a múltiplos infartos corticais (síndrome demencial cortical multifocal), enquanto uma doença de pequenos vasos, geralmente resultado de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, causa isquemia da substância branca periventricular e infartos lacunares, levando a demência subcortical, com alterações frontais, disfunção executiva, comprometimento de memória, prejuízo da atenção, depressão, lentificação motora, sintomas parkinsonianos, distúrbios urinários e paralisia pseudobulbar (Gallucci Neto et al., 2005). Pacientes com DV mostraram taxas mais elevadas de depressão e comprometimento funcional, além de menor comprometimento cognitivo, quando comparados a pacientes com DA. Três elementos são fundamentais na caracterização de DV: síndrome demencial, doença cerebrovascular e relação temporal razoável entre ambas. Para o diagnóstico de demência vascular deve haver evidências, na anamnese e nos exames complementares, de imagem de doença cerebrovascular considerada relacionada com a demência. Os sinais neurológicos focais na demência vascular incluem resposta extensora plantar, paralisia pseudobulbar, anormalidades da marcha, exagero dos reflexos tendinosos profundos ou fraqueza de uma das extremidades. Os eventos mais freqüentemente encontrados em DV que em DA são os seguintes: deterioração em "degraus", curso flutuante, história prévia de HAS ou acidente vascular cerebral (AVC), além da presença de déficits neurológicos focais (Gallucci Neto et al., 2005). A tomografia computadorizada (TC) do crânio e a imagem por ressonância magnética (RM) geralmente evidenciam múltiplas lesões vasculares do córtex cerebral e estruturas subcorticais. Existem cada vez mais evidências de que a demência vascular pode coexistir com a doença de Alzheimer, levando a uma confusão diagnóstica. Nesse caso, as lesões vasculares contribuiriam para a gravidade da doença de Alzheimer (Grober, 2000; Benson, 1983). A diferenciação entre doença de Alzheimer e demência vascular costuma ser difícil, e muitos tipos de doença vascular do cérebro podem levar a um comprometimento da cognição suficiente para originar um quadro demencial. Essas doenças vasculares incluem: infartos grandes, infartos lacunares, infartos

fronteiriços (*water shed infarction*) e doença de pequeno vaso (doença de Binswanger). A ressonância magnética ampliou o conhecimento do padrão de lesões na demência vascular, proporcionando ainda indícios para a causa de base da demência vascular. Por exemplo, múltiplos infartos grandes sugerem embolia repetida, e, portanto, as investigações cardíacas devem ser direcionadas para a detecção de uma fonte de embolia. Os infartos lacunares sugerem hipertensão mal controlada, ao passo que alterações isquêmicas sugerem doença de pequeno vaso, que pode produzir um quadro clínico de declínio gradual semelhante ao da doença de Alzheimer. O padrão de déficits na demência vascular pode ser subcortical, cortical ou misto, dependendo das localizações das lesões.

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA DEMÊNCIA VASCULAR

- A. Desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por (1) quanto por (2):
- (1) comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou de recordar informações anteriormente aprendidas);
  - (2) uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:
    - (a) afasia (perturbação da linguagem);
    - (b) apraxia (capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de função motora intacta);
    - (c) agnosia (fracasso em reconhecer ou identificar objetos, apesar de função sensorial intacta);
    - (d) perturbação do funcionamento executivo (isto é, planejamento, organização, seqüenciamento, abstração).
- B. Os déficits cognitivos nos Critérios A1 e A2 causam, cada qual, um prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anterior de funcionamento.
- C. Sinais e sintomas neurológicos focais (p. ex., exagero dos reflexos tendinosos profundos, resposta extensora plantar, paralisia pseudobulbar, anormalidades da marcha, fraqueza em uma das extremidades) ou evidências laboratoriais indicativas de uma doença cerebrovascular (p. ex., múltiplos infartos envolvendo o córtex e a substância branca) considerados etiológicamente relacionados à perturbação.

### Demência Mista

É a doença caracterizada pela ocorrência simultânea de eventos característicos de DA e DV. De acordo com estudos patológicos, estima-se que mais de um terço dos pacientes com DA apresentem também lesões vasculares, e proporção similar de pacientes com DV exibam alterações patológicas características de DA (Silverman et al., 2001). A presença de lesões vasculares nos pacientes com DA pode estar subestimada e parece estar associada à deterioração clínica mais rápida (Benson, 1983). A apresentação mais comum de demência mista é a de um paciente com sintomas e características clínicas típicas de DA que sofre piora abrupta, acompanhada pela presença de sinais clínicos de AVC. Apesar do número de similaridades entre DA e DV, estas últimas têm relativamente desempenho superior em testes de memória e maior comprometimento da função frontal executiva (Gallucci Neto et al., 2005).

### Demência Frontotemporal

Arnold Pick, no final do século XIX, descreveu um caso clínico com deterioração mental progressiva caracterizado por afasia

grave e distúrbios comportamentais. A análise patológica, feita inicialmente por Alzheimer, revelou presença de degeneração espongiiforme especialmente no lobo temporal esquerdo. Embora o caso original descrito por Pick apresentasse atrofia acentuada no lobo temporal esquerdo, atualmente consideramos indicativos da doença de Pick os casos em que as alterações neuropatológicas mais marcantes estão localizadas no córtex frontal. Em geral as demências frontotemporais (DFT) são caracterizadas por alterações neuropsicológicas de funções tradicionalmente relacionadas aos córtex frontal e temporal, com preservação das funções mediadas pelas regiões posteriores do cérebro. Foram descritas várias patologias de base necessárias ao desenvolvimento desse tipo de demência, entre elas: doença de Pick; demência com histopatologia inespecífica; e demência frontotemporal com Parkinson associado a proteína tau anormal e mutação no cromossomo 17. O início da DFT predomina em pessoas mais jovens do que em outras demências, e a idade de início da demência dos pacientes com DFT é em média 10 anos mais cedo do que a idade de início da demência em geral. Além disso, apresenta um percentual mais elevado de incidência familiar: cerca de 20% dos casos mostram um padrão de herança autossômica dominante. Corresponde a 10-15% dos casos de demência degenerativa, ocorrendo principalmente após os 40 anos de idade, com igual incidência em homens e mulheres. A DFT também tem seu diagnóstico de certeza firmado por meio do exame histopatológico do tecido cerebral. Contudo, alguns critérios clínicos nos permitem diagnóstico diferencial entre DA e DFT: os déficits mais característicos da DA envolvem a memória episódica, refletindo o prejuízo funcional do lobo temporal médio. À medida que há progressão para outras regiões cerebrais, os sintomas passam a envolver outros déficits cognitivos, sociais e comportamentais. Já na DFT, entretanto, devido ao início seletivo nos lobos frontais e temporais anteriores, os pacientes, nos estágios iniciais da doença, mostram discreto comprometimento da memória episódica, mas exibem importantes alterações comportamentais (Albert, 2001; Chen, 2000; Grady, 1988; Lafleche, 1995). Tais alterações incluem mudanças precoces na conduta social, desinibição, rigidez, inflexibilidade, hiperoralidade, comportamento estereotipado e perseverante, exploração incontinida de objetos no ambiente, desatenção, impulsividade, falta de persistência e perda precoce da crítica. No quadro clínico da DFT podem prevalecer distúrbios de personalidade e comportamento, caso as lesões sejam frontais, ou, se forem temporais, prevalecem os distúrbios de linguagem com afasia progressiva e demência semântica (Neary, 1998). O diagnóstico por imagem pode exibir uma atrofia focal das áreas frontais e/ou temporais, que é freqüentemente assimétrica. Como enfatizado, o diagnóstico definitivo é histopatológico, envolvendo morte neuronal com alterações espongiiformes e gliose astrocítica. Em função da distribuição espacial das lesões no encefalo, teremos envolvimento predominante dos córtex temporal ou frontal ou ainda de estruturas subcorticais, acarretando lesões secundárias nas regiões corticais frontotemporais. Cumpre mencionar que, além das alterações histopatológicas associadas à presença ou ausência dos corpúsculos de Pick, podemos encontrar associação com a esclerose lateral amiotrófica (degeneração do neurônio motor).

### Demência Devido à Doença do HIV

A característica essencial da demência devido à doença do HIV é a presença de uma demência considerada uma consequência fisiopatológica direta da doença do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os achados neuropatológicos envolvem, com maior

freqüência, a destruição difusa e multifocal da substância branca e das estruturas subcorticais. O líquor pode evidenciar proteínas normais ou levemente elevadas e uma discreta linfocitose, podendo o HIV em geral ser isolado diretamente do líquor. A demência associada a uma infecção direta do sistema nervoso central pelo HIV se caracteriza tipicamente por esquecimento, lentificação, fraca concentração e dificuldades com a resolução de problemas. As manifestações comportamentais incluem, com maior freqüência, apatia e retraimento social, às vezes acompanhados por delírios ou alucinações. Tremor, comprometimento de movimentos repetitivos rápidos, desequilíbrio, ataxia, hipertonía, hiper-reflexia generalizada, sinais positivos de liberação frontal e prejuízo nos movimentos oculares de acompanhamento visual e sacadas podem estar presentes no exame físico. As crianças também podem desenvolver demência devido à doença do HIV, tipicamente manifestada por atraso do desenvolvimento, hipertonía, microcefalia e calcificação dos gânglios basais. A demência em associação com a infecção por HIV também pode resultar de tumores simultâneos no sistema nervoso central (linfoma primário do sistema nervoso central) e de infecções oportunistas (toxoplasmose, citomegalovírus, criptococose, tuberculose e sífilis).

### Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

A DCJ é uma doença causada por príons. É uma enfermidade infecciosa e fatal que atinge o sistema nervoso central e se caracteriza por demência rapidamente progressiva e envolvimento focal variável do córtex cerebral, gânglios da base, cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal. O agente infeccioso está presente no cérebro, medula espinhal, olhos, pulmões, linfonodos, rins, bado, fígado e líquido cefalorraquidiano, mas não em outros fluidos corporais. O diagnóstico pode ser feito pelo imunoensaio no LCR para detecção da proteína 14-3-3.

### Doença de Huntington (DH)

A DH é doença tipo hereditária degenerativa autossômica dominante, caracterizada por movimentos tipo coreiformes, sintomas psiquiátricos e demência. É causada pela expansão do trinucleotídeo CAG no gene que codifica a proteína huntingtina, localizado no cromossomo 4 (4p16.3). A demência surge após os sintomas coreicos e psiquiátricos. A memória é afetada em todos os aspectos, e o aparecimento de afasia, apraxia, agnosia e disfunção cognitiva global ocorre mais tardiamente (Gallucci Neto et al., 2005).

### Quadro 23.4 Diagnóstico Diferencial entre Depressão e Demência

Demência	Depressão
Instalação gradual	Instalação mais rápida
Humor variável	Humor deprimido
Sem idéias de desvalia e desesperança	Presença destas idéias
As dificuldades são minimizadas	As dificuldades são supervalorizadas
Engaja-se nas tarefas propostas na avaliação	Não se engaja nas tarefas propostas

## DEPRESSÃO MAIOR E DEMÊNCIA (anteriormente denominada pseudodemência)

Sabemos que a depressão maior tem alta prevalência na população idosa. Sabe-se ainda que pacientes deprimidos podem apresentar falhas cognitivas. Desta forma, têm sido descritas diferenças de desempenho de memória em pacientes idosos com depressão maior apenas e demência primária com ou sem depressão (Christensen et al., 1997; Cabral et al., 2005). Em particular, os estudos têm procurado enfatizar o poder diagnóstico da avaliação neuropsicológica para demência leve (várias etiologias, exceto depressão) e depressão maior sem demência. Os resultados mostram bom poder de discriminação de testes neuropsicológicos, com valores adequados de sensibilidade e especificidade. Em particular nos pacientes deprimidos não-tratados, a maioria dos estudos tem revelado que a magnitude do déficit é de aproximadamente metade (0,5) de um desvio-padrão em relação aos controles normais. Pacientes com DA apresentaram, em média, desempenho pior do que pacientes deprimidos, sendo a magnitude média de déficit de 1,5 desvio-padrão. Por fim, os estudos em pacientes avaliados comparativamente antes do tratamento com antidepressivos e no mínimo 6 meses após tratamento mostram melhora significativa no desempenho cognitivo entre portadores de depressão maior após o tratamento. Embora a demência associada à depressão possa ser encarada como reversível, optamos por destacar este item, dada a sua alta prevalência na população idosa (Quadro 23.4).

## DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA EM DEMÊNCIAS: Importância da Avaliação Neuropsicológica no Diagnóstico Diferencial

Como já visto, o déficit de memória está intimamente associado com o conceito de demência (Backman, 2001; Chen, 2001; Degenszajn, 2003; Grober, 2000). O nosso conhecimento atual sobre memória já está muito além da dicotomia clássica entre memória recente e memória de longo prazo, graças, pelo menos em parte, ao desenvolvimento da neuropsicologia. Atualmente, a memória não é mais concebida como um sistema unitário, mas sim como múltiplos sistemas independentes. Por memória implícita entende-se o efeito que experiências prévias podem exercer sobre o desempenho do indivíduo e que não requerem uma evocação consciente, como, por exemplo, o aprendizado de tarefas motoras. Em contraste, na memória explícita, os mecanismos de evocação dependem de uma reflexão consciente e desta forma podem ser exemplificados pelos registros autobiográficos. Assim, podemos encontrar pacientes com profunda amnésia anterógrada que ainda são capazes de manter a capacidade de apreender novas habilidades motoras. A realização de tais tarefas está relacionada à possibilidade de o indivíduo praticá-las ou treiná-las. Em indivíduos que apresentam comprometimento de estruturas neocorticais, como, por exemplo, na DA, a capacidade de aprendizado motor está preservada até as fases mais adiantadas da doença. Já nos indivíduos com comprometimento de estruturas subcorticais, nota-se prejuízo da capacidade de aprendizado motor.

As estruturas prosencefálicas basais constituem região envolvida nas síndromes amnésticas. Entre seus componentes destaca-se o núcleo basal de Meynert. São atribuídas funções importantes a essas estruturas, por dois motivos: (1) serem os principais produtores de acetilcolina no sistema nervoso central e (2) por suas conexões com o neocórtex. O papel relevante desempenhado por essa estrutura foi demonstrado por Whitehouse et al. (1981), que documentaram a perda de neurônios no núcleo basal de Meynert

em pacientes com a doença de Alzheimer. Desta forma, os distúrbios da memória nos pacientes com DA podem ser observados desde os estágios mais precoces da doença. A introdução do conceito de memória operacional (executivo central, alça fonológica e esboço visuoespacial) permitiu ampliar os déficits de memória na DA. O executivo central (córtex pré-frontal do dorso lateral) teria como uma de suas atribuições permitir o desempenho satisfatório em duas tarefas diferentes, simultaneamente. Baddeley (1991) comparou o desempenho de pacientes com DA nas fases leve e moderada com controles idosos saudáveis pareados por idade, mostrando o comprometimento nos pacientes com DA em lidar com mais de uma tarefa ao mesmo tempo. Atribuíram essa disfunção executiva a um distúrbio nos recursos de controle atencional, implicando, desta forma, o lobo frontal na DA. Esses achados, como será visto na próxima seção, corroboram a escolha de testar as funções atencionais básicas subjacentes aos fenômenos cognitivos complexos. Embora a maioria dos estudos em pacientes suspeitos de serem portadores de DA tenha enfatizado a memória, sabe-se que mudanças atencionais podem mediar a memória e mesmo preceder ou coincidir com o declínio da memória na DA (Cabral et al., 2005). Em particular a capacidade de focar a atenção visuoespacial, que permite a procura de objetos entre distratores em nosso campo visual, tem sido estudada em portadores do alelo E4 (Cabral et al., 2005). Esse envolvimento de mecanismos atencionais, particularmente atenção executiva, como descrito adiante, não costuma ser tão intenso nos pacientes com demências subcorticais.

As demências subcorticais são representadas por várias doenças nas quais as lesões ocorrem em estruturas subcorticais como os núcleos da base e o cerebelo. Quando há envolvimento do córtex cerebral, as lesões costumam estar presentes nas regiões pré-frontais e nas áreas pré-motoras. Os distúrbios cognitivos e comportamentais são frequentemente combinados a transtornos do movimento, tais como coreia, distonia ou tremor, não havendo plegia ou paresia (preservação do córtex motor primário). Como exemplos podemos citar: doença de Wilson, paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington e doença de Parkinson. As alterações cognitivas observadas nas demências subcorticais decorrem não apenas das lesões nos núcleos da base como também de suas conexões com o córtex pré-frontal dorsolateral. Desta forma, assemelham-se às "síndromes disexecutivas do lobo frontal". Estudos comparativos envolvendo pacientes com a doença de Huntington e com DA têm demonstrado que a diferença de desempenho entre os dois grupos reside no fato de os portadores de Huntington apresentarem pior desempenho em domínios neuropsicológicos, como iniciação e planejamento, enquanto os portadores de DA se saem pior nos testes de memória explícita (Paulsen et al., 1995).

A distinção entre demência cortical e subcortical tem sido muito criticada, mas consideramos o conhecimento das características clínicas e cognitivas como tendo relevância para a prática do médico geriatra. Ainda no que se refere à importância prática, destaca-se a distinção entre transtorno cognitivo leve e demência.

## NEUROPSICOLOGIA, GENÉTICA E NEUROIMAGEM NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PRECOCE

Os estudos de neuroimagem funcional também auxiliam no diagnóstico das alterações cognitivas. Na DA, observa-se tipicamente uma redução bilateral e, frequentemente, assimétrica do fluxo sanguíneo e metabolismo em regiões temporais ou temporoparietais (De Leon, 2001). Recentemente, Wolf et al. (2003) estuda-

ram o papel da neuroimagem no TCL, tendo identificado variações consideráveis nas características demográficas e clínicas. Entretanto, reduções significativas no hipocampo e córtex entorinal foram encontradas, mas suas medidas não podem ser consideradas individualmente como de valor preditivo. A SPECT evidenciou redução do fluxo sanguíneo e do metabolismo da glicose em áreas temporoparietais, hipocampo e giro posterior do cíngulo.

Sabemos que os circuitos atencionais dependem das regiões parietais posteriores, particularmente do hemisfério direito. Estudos recentes em portadores saudáveis do alelo E4 indicaram prejuízo atencional detectado apenas por testes computadorizados de atenção. Pesquisas realizadas pelo LAN-UERJ em colaboração com a Clínica Radiológica Dr. Luis Felipe Mattoso, envolvendo ressonância magnética nuclear funcional e desempenho no Teste Computadorizado de Atenção (TCA), indicaram ativação do córtex parietal posterior direito durante a realização do teste com pessoas normais. Considerando o hipometabolismo parietal nos portadores de TCL e DA, pode-se sugerir que o TCA poderia ser utilizado para, precocemente, identificar os indivíduos com alta probabilidade de conversão para DA. De fato, o TCA não depende do cuidador, da percepção do paciente e do médico, e, ao contrário dos outros testes, não sofre influência da escolaridade. O TCA, por ser independente da escolaridade e por avaliar módulos cognitivos dos quais nem o paciente nem o médico têm consciência objetiva, mas que ativam as mesmas regiões cerebrais precocemente afetadas pelo TCL e fase pré-clínica da DA, pode se tornar um instrumento de utilização objetiva para identificação do TCL (Cabral et al., 2005). Nesse sentido, a Dra. Patrícia L. Correa (médica do Hospital Pró-Cardíaco no Rio de Janeiro) desenvolve seu doutoramento na Uerj (orientador: Dr. Sergio L. Schmidt) atuando em colaboração com diversos colegas (entre eles o Dr. Aquiles Manfrim e o Dr. Cláudio T. Mesquita) na identificação dos padrões de ativação cerebral obtidos com o uso combinado do TCA e do FDG-PET em portadores de diversas síndromes demenciais e em pessoas com diagnóstico de TCL.

## BIBLIOGRAFIA

- Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, et al. Behavioural problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 99-105, 2003.
- Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:631-9.
- Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychi* 1907;64:146-8.
- Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol* 1999;56:673-680.
- Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity and stability of CFS-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999;53:1488-1494.
- Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable AD in general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993;43:515-519.
- Backman L, Small J, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001;124:96-102.
- Baddeley A, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer disease. *Brain* 1991;114:2521-42.
- Busse A, Bischoff J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med* 2003;33(6):1029-38.
- Cabral HWS, Morelato RL, Manhães A, Tostes G, Brandão A, Brandão L, Schmidt SL. Fronteiras em neuropsiquiatria: demência e neuropsiquiatria. *Arq Bras de Psiquiatria, Neurologia e Medicina Legal* 2005; 99:39-45.
- Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000;55:1847-53.
- Chen P, Ratcliff G, Belle SH, et al. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:853-8.
- Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3(6):631-51.
- Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurologist's practice parameters. *Neurology* 1997;49:925-935.
- Cummings JL. Dementia with Lewy bodies: molecular pathogenesis and implications for classification. *J Ger Psych Neurol* 2004;17:112-119.
- Cummings JL, Benson DF. *Dementia: a clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.
- Degenszajn J. Síndromes amnésticas em demências. In: (ed: Nitrini R, Caramelli P, Mansur L (eds.). *Neuropsicologia*. Edusp, São Paulo, SP, 2003.
- De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 98(19):10966-71.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S10-5.
- Gallucci Neto J, Garcia M, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clin* 2005;32:119-30.
- Grady CL, Haxby JB, Horwitz B, Sundaram M, Breg G, Schapiro M, et al. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988;10:576-96.
- Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-32.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. H MR spectroscopy in common dementias. *Neurology* 2004;63:1393-1398.
- Koppel R. Alzheimer's disease: the costs to US businesses in 2002. *Alzheimer's Association* 2002.
- Lafleche G, Albert M. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1995;9:313-20.
- Lee AC, Rahman S, Hodjes JR, et al. Associative and recognition memory for novel objects in dementia: implications for diagnosis. *Eur J Neurosci* 2003;18:1660-70.
- Lee H, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med* 2005;11:164-9.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S4-9.
- McKhann, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar regeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, et al. Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 1995;45:951-6.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12):1985-92.

- Reiman EM, Uecker A, Astelli RJ, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at generic risk of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44:288-291.
- Sarazin M, Dubois B. Mild cognitive impairment or pre-demential Alzheimer's disease? *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(10 Suppl):S30-4.
- Schmidt SL, Caparelli-Daquer EMA. Teste das Linhas. Rio de Janeiro: Editora Cognição, 2000 (aprovado para uso clínico pelo CFP).
- Schmidt SL, Caparelli-Daquer EMA. Teste dos Círculos. Rio de Janeiro: Editora Cognição, 2000 (aprovado para uso clínico pelo CFP).
- Schmidt SL, Manhães AC. Teste computadorizado da atenção visual (TCA Vis). Rio de Janeiro: Ed. NeuroCog, 2005a (aprovado para uso clínico pelo CFP).
- Schmidt SL, Manhães AC. Teste computadorizado da memória (TCM). Rio de Janeiro: Ed. NeuroCog, 2005b.
- Schmidt SL, Oliveira RM. Teste Comportamental de Memória de Rivermead. Rio de Janeiro: Editora Cognição, 1999.
- Schmidt SL, Oliveira RM, Krahe TE, Filgueiras CC. The effects of hand preference and gender on finger tapping performance asymmetry by the use of an infra-red light measurement device. *Neuropsychology* 2000;38(5):529-34.
- Schmidt SL, Oliveira RM, Rocha FR, Abreu-Villaça Y. Influences of handedness and gender on the grooved pegboard test. *Brain Cogn* 2000;44(3):445-54.
- Schmidt SL, Snyder TJ, Rouget AC, Gray E. Empirical analysis of the selective attention and associated behavior checklists of the aggregate neurobehavioral student health and educational review. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21(3):165-71.
- Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960;2:511-27.
- Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607.
- Silverman DHS, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;2120-7.
- Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2004;16:409-25.
- Van Gool WA, Walstra GJ, Teunisse S, et al. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of the routine single photon emission computed tomography. *J Neurol* 1995;242:401-405.
- Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-6.
- Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003;179:52-76.