



Prof. Dr. Vitor Tumas  
 Setor de Distúrbios do Movimento e Neurologia  
 Comportamental  
 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento  
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP  
 tumasv@fmrp.usp.br

---

---

---

---

---

---

---

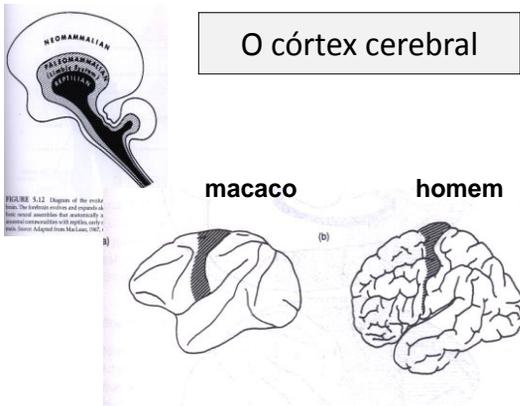
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

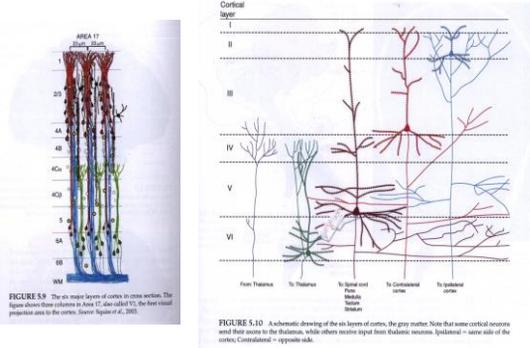
---

---

---

---

O córtex cerebral




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Avaliação neuropsicológica: memória

- Memória: vários tipos
  - TESTES: verbal, visual, declarativa, anterógrada

#### Teste de memória de figuras

Recordação imediata: 7  
 Recordação tardia: 7  
 Reconhecimento: 20/20

---

---

---

---

---

---

---

---

### Avaliação neuropsicológica: linguagem

#### NOMEAÇÃO

- Teste de nomeação de Boston




---

---

---

---

---

---

---

---

### Avaliação neuropsicológica: atenção

- Span de dígitos: OD(5), OI(4)

Item	Tentativa 1	Tentativa 2
1.	1-7	6-3
2.	5-8-2	6-9-4
3.	6-4-3-9	7-2-8-6
4.	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
5.	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
6.	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
7.	3-8-2-9-5-1-7-4	5-8-1-9-2-6-4-7
8.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

---

---

---

---

---

---

---

---

Avaliação neuropsicológica: função executiva

**FLUÊNCIA VERBAL**

- Dizer em 1 minuto o maior número de nomes de animais (semântica)
- Dizer em 1 minuto o maior número de palavras que começam com a letra F (léxica)

---

---

---

---

---

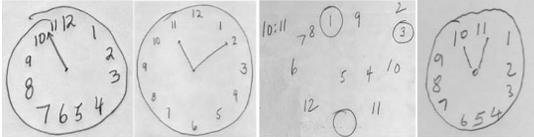
---

---

---

Avaliação neuropsicológica: função visoespacial

- **Teste do desenho do relógio**
  - Desenho espontâneo
  - Cópia




---

---

---

---

---

---

---

---

Avaliação neuropsicológica

- Escalas globais avaliam vários domínios cognitivos
  - Mini-exame do estado mental
  - Avaliação cognitiva de Addenbrooke
  - MoCA (*Montreal Cognitive Assesment*)
  - Escala de demência de Mattis

---

---

---

---

---

---

---

---



## Queixa cognitiva subjetiva

- **Queixa de deterioração na performance cognitiva sem alterações detectadas objetivamente na avaliação neuropsicológica**
- Risco para desenvolvimento de declínio cognitivo futuro (idosos)
  - 1,5-3 vezes maior risco para desenvolver demência
  - Maior prevalência de sinais de um processo neurodegenerativo em andamento
- **Síndrome cognitivo-motora de risco** : lentidão da marcha na presença de queixa cognitiva subjetiva em idosos sem qualquer tipo de demência ou incapacidade motora
  - Aumenta o risco para desenvolvimento de demência (especialmente para demência vascular?)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Queixa de memória!

- **Queixa muito comum**
- **Pode ser inespecífica:**  
pode significar outro problema cognitivo
- **Pode estar associada a:**
  - autocrítica excessiva, “envelhecimento normal”
  - depressão e ansiedade,
  - efeito de doença sistêmica ou medicação
  - Problemas do sono (apnéia)
- **Mais significativa se for uma queixa do sujeito e de alguém próximo**
- **Pode indicar uma doença degenerativa inicial**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Comprometimento cognitivo leve

- **Queixa cognitiva com alterações detectadas objetivamente em um teste neuropsicológico com preservação relativa das atividades da vida diária**
- **Subtipos:**
  - domínio único x múltiplos domínios
  - amnésico x não-amnésico
- **Prevalência do CCL:** em torno de 15% dos idosos
- **Taxa anual de 3% a 10% de conversão para demência.**
- **Fatores de risco:** maior comprometimento cognitivo, história familiar de demência, presença de marcadores de neurodegeneração, presença de fatores de risco vascular, reserva cognitiva

---

---

---

---

---

---

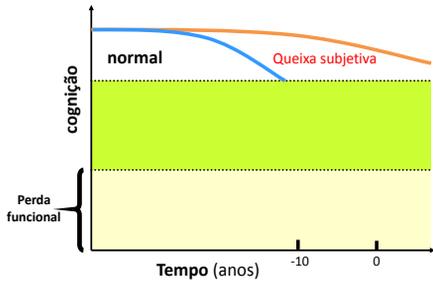
---

---

---

---

O contínuo das doenças neurodegenerativas (D Alzheimer)




---

---

---

---

---

---

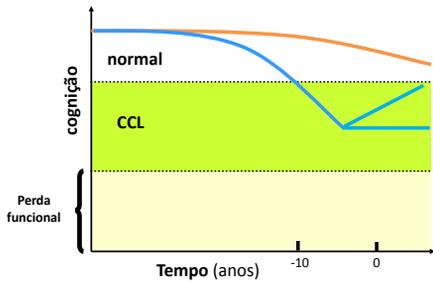
---

---

---

---

O contínuo das doenças neurodegenerativas (D Alzheimer)




---

---

---

---

---

---

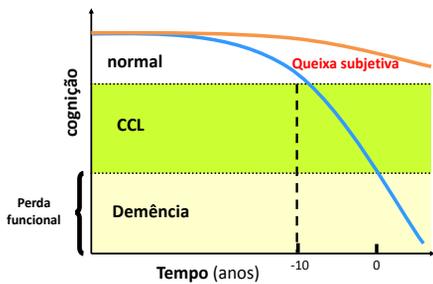
---

---

---

---

O contínuo das doenças neurodegenerativas (D Alzheimer)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Prevalência da demência

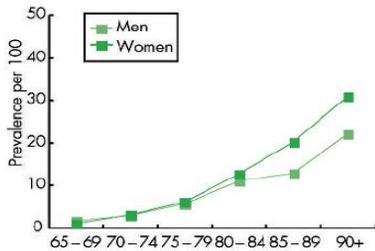


Figure 2 Pooled prevalence of dementia by sex. Based on Lobo *et al.*<sup>3</sup>

## Causas de demência em idades mais avançadas (>65 anos) "demência senil"

Table 2: Types of dementia seen in patients referred to dementia clinics in Canada

Type of dementia	% of patients
Alzheimer disease	47.2
Mixed Alzheimer disease	27.5
Mixed others	6.3
Vascular dementia	8.7
Frontotemporal dementia	5.4
Dementia associated with Parkinson disease or with Lewy bodies	2.5
Unclassifiable	1.8
Other	0.7

Source: Feldman *et al.*<sup>14</sup>

## Demência: outras etiologias

- **Doenças neurodegenerativas**
  - Demência fronto-temporal
  - Demência com corpos de Lewy
  - Demência na doença de Parkinson
  - Demência frontotemporal
- **Demência vascular**
- **Tumores**
  - Primários
  - Síndrome paraneoplásica
- **Infeções do SNC**
  - HIV, sífilis
- **Alcoolismo**
- **Metabólicas**
  - Hipotireoidismo, encefalopatia hepática
- **Depressão**
- **Intoxicação por medicamentos**
- **Traumatismo cranioencefálico**
- **Hidrocefalia de pressão normal**
- **Doença de Creutzfeldt-Jakob**

## Diagnóstico das demências

- História clínica detalhada
- Exame físico geral
- Exame neurológico geral
- Exame cognitivo
- Exames laboratoriais

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Diagnóstico das demências

- **Não há testes laboratoriais específicos, o diagnóstico da demência é clínico**
- **os exames laboratoriais são úteis para o diagnóstico diferencial e da etiologia**
- **Investigação laboratorial básica**
  - Hemograma
  - Dosagem de B12
  - TSH
  - Sorologia para sífilis
  - Sorologia para HIV
  - Outros
- **NEUROIMAGEM**
  - Tomografia computadorizada de crânio ou
  - Ressonância nuclear magnética de encéfalo

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Doença de Alzheimer

- **Fatores de risco:**
  - idade
  - síndrome de Down
  - história familiar de demência
  - trauma de crânio grave
  - fatores de risco vascular?????
- **Formas familiares (raras)**
  - **Gene da proteína precursora do amiloide (APP)** – cromossomo 21 (raro)
  - **Gene da pré-senilina 1 (PSEN1)** (mais comum)  
75% dos casos de DA de início precoce com história familiar autossômica dominante (Jansen et al 2003)
  - **Gene da pré-senilina 2 (PSEN2)** (muito raro)
- **Fatores genéticos de risco**
  - APOEε4, GSK3β, MAPT, CLU, PICALM, DYRK1A, TOMM40

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Patologia da doença de Alzheimer



atrofia predominante/  
temporal



---

---

---

---

---

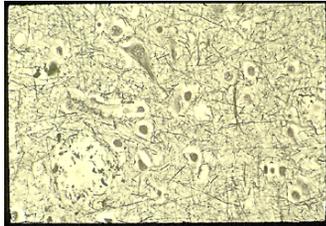
---

---

---

### Patologia da doença de Alzheimer

- **Placa amilóide**  
- extracelular, córtex de associação)
- **Aglomerados neurofibrilares**  
- intraneuronal  
- proteína Tau  
- hipocampo
- **Perda sináptica**



---

---

---

---

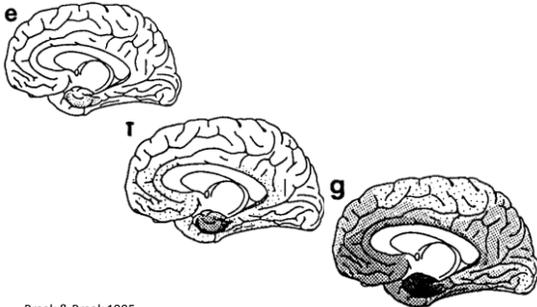
---

---

---

---

### Estágios da DA: padrão de acúmulo dos aglomerados neurofibrilares



Braak & Braak 1995

---

---

---

---

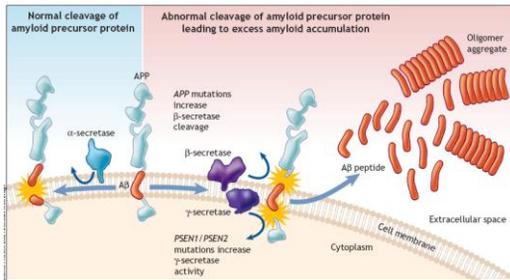
---

---

---

---

## A hipótese da cascata amilóide

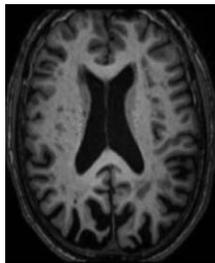


## Manifestações clínicas da DA

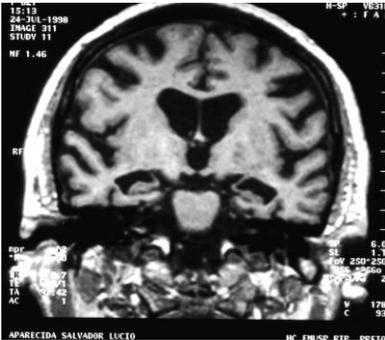
- **Quadro gradualmente progressivo**
- **Perda de memória:**
  - memória episódica anterógrada
  - visual associativa
- **Perda de concentração**
- **Dificuldades com problemas complexos**
- **Problemas de linguagem: nomeação, fluência**
- **Apraxia**
- **Apatia, ansiedade, depressão, delírios**
- **Agitação**

## Manifestações clínicas da DA

- **FORMAS ATÍPICAS:**
  - Variante comportamental
  - Atrofia cortical posterior
  - Afasia progressiva



**Marcadores da neurodegeneração:  
neuroimagem convencional**




---

---

---

---

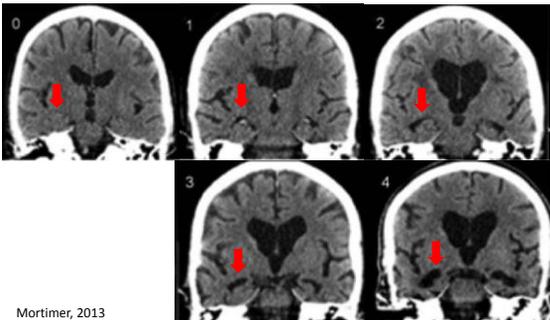
---

---

---

---

**Marcadores da neurodegeneração:  
neuroimagem convencional**



Mortimer, 2013

---

---

---

---

---

---

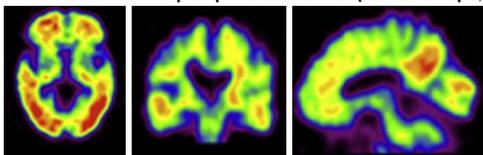
---

---

**Marcadores da neurodegeneração:  
marcadores líquidos e de neuroimagem**

DEMÊNCIA	DA PRODRÔMICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑300%: TAU-total</li> <li>• ↑200%: TAU-fosforilada</li> <li>• ↓50%: Aβ42</li> </ul> <p>S=80%, E=95%</p>	<p>S=95%, E=92%</p>

PET com marcadores para proteína amiloide (18F-florbetapir)




---

---

---

---

---

---

---

---

## Tratamento farmacológico da DA

- **COGNIÇÃO**
  - Inibidores da colinesterase (Rivastigmina, Donepezila, Galantamina):
    - Fases iniciais e intermediárias da doença, melhora cognitiva e funcional discreta
  - Memantina:
    - Fases intermediárias e avançada da doença, melhora funcional e nos sintomas neuropsiquiátricos
- **PROBLEMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS**
  - Antidepressivos, antipsicóticos

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tratamento não- farmacológico da DA

- **COGNIÇÃO**
  - reabilitação
- **PROBLEMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS**
  - Terapias comportamentais

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Perspectivas para o tratamento da DA

- Diagnóstico e tratamento precoce
- Inibidores da cascata amiloide
  - Imunoterapia
  - Bloqueadores da secretases
  - Bloqueadores da agregação da TAU
- Modificadores do metabolismo celular

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Transtorno cognitivo de origem vascular

- CCL ou demência
- **Segunda causa mais comum de demência**
- Comprometimento cognitivo e presença de doença cerebrovascular nos exames de imagem
- Presença de relação temporal entre um evento vascular (clínico) e a deterioração cognitiva
- Sem história de evolução progressiva do déficit cognitivo

---

---

---

---

---

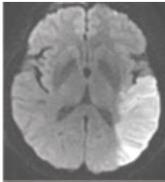
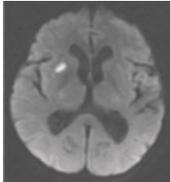
---

---

---

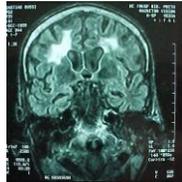
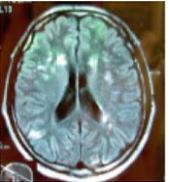
INFARTO ESTRATÉGICO

Lesão vascular extensa



Múltiplos infartos

Lesões extensas da s. branca



Mecanismos do Transtorno cognitivo de origem vascular

---

---

---

---

---

---

---

---

Transtorno cognitivo de origem vascular

- FATORES DE RISCO:
  - Hipertensão
  - Aterosclerose
  - Cardiopatia coronariana
  - Fibrilação atrial
  - Fumo
  - Diabetes
  - Hipercolesterolemia
  - homocisteinemia

---

---

---

---

---

---

---

---

### Demência fronto-temporal

- Grupo de doença neurodegenerativas que se manifestam inicialmente com sintomas associados aos lobos frontal e temporal
- Prevalência pouco conhecida: 3-9 casos/100.000hab
- Sintomas se iniciam entre 45-65 anos
- 30-50% dos casos com histórico familiar
- **Variante frontal:** alterações da personalidade e da conduta social (apatia x desinibição)
- **Variante temporal:** alterações da linguagem

---

---

---

---

---

---

---

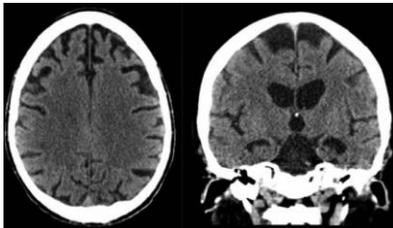
---

---

---

### Demência fronto-temporal

- Frequentemente apresentam outras alterações neurológicas: parkinsonismo, doença do neurônio motor




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Demência fronto-temporal

- Diagnóstico é clínico
- Vários casos são esporádicos
- Vários subtipos de origem genética definida:
  - microtubule-associated protein tau (MAPT),
  - TAR DNA-binding protein with molecular weight 43 kDa (TDP-43),
  - fused-in-sarcoma (FUS), etc
- TRATAMENTO SINTOMÁTICO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Transtorno cognitivo de origem vascular

- TRATAMENTO
  - Prevenção
  - Secundário:
    - Inibidores da colinesterase (donepezila, galantamina)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Demências reversíveis

- Depressão
- Hipotireoidismo
- Insuficiência hepática
- Hematoma subdural crônico
- Deficiência de vitamina B12
- Vasculite do SNC
- Encefalopatias auto-imunes
- etc

---

---

---

---

---

---

---

---

### Demências rapidamente progressivas

**Diagnóstico de demência em até 1 ano após o início dos sintomas**

- Demência com corpos de Lewy
- Doença de Alzheimer
- Encefalite viral
- Encefalite auto-imune
- Vasculite do SNC
- Sarcoidose
- Infecções do SNC
- Encefalopatia de Wernicke
- etc

**Doença de Creutzfeldt-Jakob**

- Doença priônica
- Forma esporádica mais comum
- Sintomas iniciais não inespecíficos
- Perda cognitiva, ataxia, mioclonias, sinais piramidais e extrapiramidais
- Evolui rapidamente para mutismo acinético

---

---

---

---

---

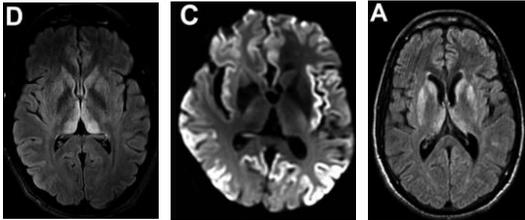
---

---

---

**Doença de Creutzfeldt–Jakob**

- **Diagnóstico:**
  - EEG: atividade periódica típica
  - LCR: proteína 14-3-3 elevada
  - RNM




---

---

---

---

---

---

---

---

**Demência com Corpos de Lewy (DCL)**

- 2ª doença degenerativa mais comum em causar demência
- Quadro clínico progressivo com perda cognitiva,
  - Flutuações cognitivas (variação atenção e alerta)
  - Alucinações visuais
  - Transtorno comportamental do sono REM
  - Parkinsonismo
  - Quedas e síncope, disautonomia, hipersonia, sensibilidades aos neurolépticos

---

---

---

---

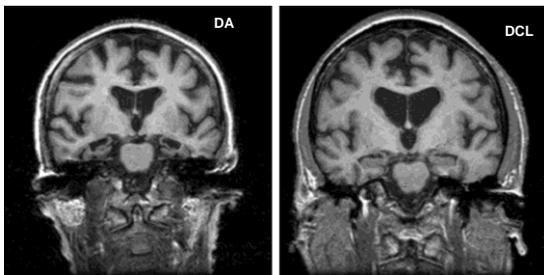
---

---

---

---

**RNM: lobo temporal medial na DCL**



**Sensibilidade: 38%, Especificidade: 100%** (Barber et al 1999) Taylor et al 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Demência com Corpos de Lewy (DCL)**

- TRATAMENTO
  - Inibidores da colinesterase (donepezila, rivastigmina)
  - Memantina
  - Antipsicóticos atípicos: clozapina, quetiapina
  - Antiparkinsonianos
  - Medicamentos para disautonomia

---

---

---

---

---

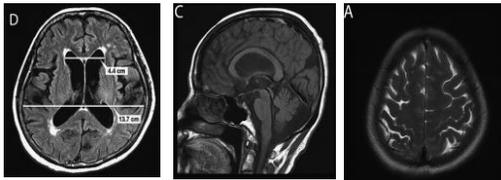
---

---

---

**Hidrocefalia de pressão normal (HPN)**

- Síndrome caracterizada por dilatação ventricular, alterações cognitivas (memória), alterações da marcha e alterações do controle urinário (urgência e incontinência)
- Diagnóstico




---

---

---

---

---

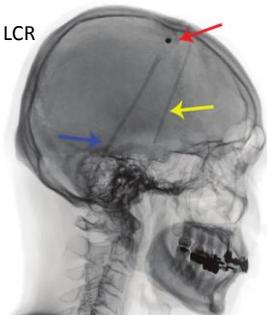
---

---

---

**Hidrocefalia de pressão normal (HPN)**

- TRATAMENTO
  - Teste de retirada do LCR
  - derivação




---

---

---

---

---

---

---

---

**Futuro, a prevenção e o tratamento precoce**

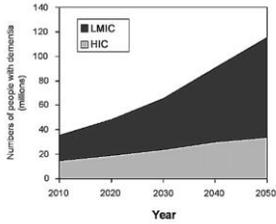


Fig. 2. The growth in numbers of people with dementia in high-income (HIC) and low- and middle-income countries (LMIC).



---

---

---

---

---

---

---

---