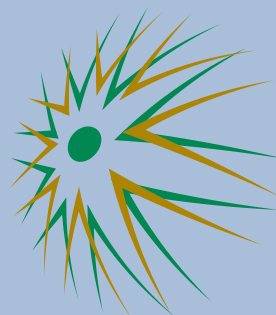


Dementia & Neuropsychologia

OFFICIAL JOURNAL OF THE COGNITIVE NEUROLOGY AND AGEING DEPARTMENT OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY AND OF THE BRAZILIAN ASSOCIATION OF GERIATRIC NEUROPSYCHIATRY

Volume 5, Suppl 1, June 2011



DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE
Neurologia Cognitiva
e Envelhecimento
ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

RECOMENDAÇÕES EM

ALZHEIMER

São Paulo, 6 e 7 de Maio de 2011

ORGANIZAÇÃO GERAL
Sonia M.D. Brucki
Rodrigo R. Schultz

REALIZAÇÃO



Com custo mais acessível, um maior número de pacientes com Alzheimer poderão continuar escrevendo a sua história.

EPÉZ
cloridrato de donepezila

Uma nova leitura na história do paciente com Alzheimer.

- ▶ Melhora do declínio clínico em 50% dos pacientes com DA.⁽¹⁾
- ▶ Menor taxa de descontinuação prematura por eventos adversos entre os IChE.^(2,3)
- ▶ Melhora a qualidade de vida do paciente e reduz a sobrecarga de seus cuidadores.⁽⁴⁾
- ▶ Menor custo do mercado⁽⁵⁾

- Produto de referência tem custo **400%** superior a Epéz.
- Similar tem custo **34%** superior a Epéz.
- Genéricos têm custo **220%** superior a Epéz.



Contraindicação: pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila. **Interação Medicamentosa:** fenitoína e carbamazepina. Epéz é um medicamento. Durante o seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

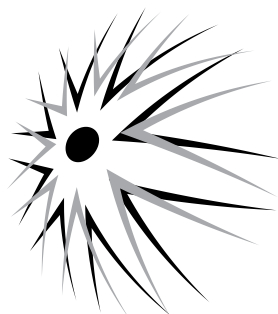
EPÉZ (cloridrato de donepezila). **Registro MS nº 1.0525.0040. USO ADULTO. Composição, forma farmacêutica e apresentações:** EPÉZ 5 mg: cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de donepezila; embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos. EPÉZ 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de cloridrato de donepezila; embalagens contendo 30 comprimidos revestidos. **Indicações:** Doença de Alzheimer de intensidade leve, moderadamente grave e grave. **Contraindicações:** em pacientes com hipersensibilidade à donepezila, a derivados de piperidina ou a qualquer componente da formulação. **Precauções e advertências:** pode exacerbar o relaxamento muscular durante anestesia. Pode causar bradicardia, podendo ser particularmente importante em pacientes com alteração do nó sinusal ou outras de condução cardíaca supraventricular. Pacientes com maior risco de desenvolver úlceras devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou oculto. Pode causar obstrução do fluxo vesical e convulsões generalizadas, embora a última situação pode ser também uma manifestação da Doença de Alzheimer. Deve-se ter cuidado em pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva. **Gravidez:** somente deve ser usado durante a gravidez se o benefício em potencial da medicação justificar o risco potencial para o feto. **Categoria de risco à gravidez:** C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Lactação:** não está indicado. **Pedialtria:** não há dados para documentar a sua segurança e a eficácia em crianças. **Dosagem:** as concentrações sanguíneas médias de donepezila são comparáveis àquelas observadas em jovens voluntários saudáveis. **Interações medicamentosas:** não há informações sobre o efeito da donepezila na depuração de drogas metabolizadas pela CYP3A4 (cisaprida e terfenadina) ou pela CYP2D6 (imipramina). O cetoconazol e a quinidina inibem o metabolismo da donepezila *in vitro*. Não se sabe se esses inibidores possuem um efeito clínico. A fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifamicina e o fenobarbital podem aumentar a taxa de eliminação da donepezila. O produto pode interagir com a atividade de medicamentos anticolinérgicos. Pode-se esperar um efeito sinérgico quando a donepezila for administrada concomitantemente com succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares semelhantes ou agonistas colinérgicos, tais como o betanecol. **Reações adversas:** as mais comuns que determinaram a interrupção do tratamento foram: náusea, diarreia e vômitos. Outras possíveis: cefaleia, dores generalizadas, fadiga, síncope, anorexia, equimose, perda de peso, artrite, câibras musculares, insônia, tontura, depressão, sonolência, sonhos anormais, micção frequente, dor no peito, dor de dente, hipertensão, vasodilatação, fibrilação atrial, fogachos, hipotensão, incontinência fecal, sangramento gastrointestinal, distensão abdominal, dor epigástrica, desidratação, delírios, tremor, irritabilidade, parestesia, agressividade, vertigem, ataxia, aumento de libido, choro anormal, nervosismo, ataxia, dispnéia, prurido, urticária, catarata, irritação ocular, visão turva, incontinência urinária, noctúria, agitação, colecistite, contusão, convulsões, alucinações, pancreatite e "rash". **Posologia: Adultos/dosagem:** o cloridrato de donepezila deve ser tomado por via oral, uma vez por dia. As doses clinicamente eficazes são 5 mg e 10 mg nos pacientes com doença leve a moderadamente grave. A dose de 10 mg é a dose clinicamente eficaz nos pacientes com doença grave. A dose inicial é de 5 mg e pode ser aumentada para 10 mg após 4 a 6 semanas. O dose diária máxima recomendada é de 10 mg. Doses maiores que 10 mg/dia ainda não foram estudadas em estudos clínicos de grande escala. Com a descontinuação do tratamento, observa-se diminuição gradativa dos efeitos benéficos do cloridrato de donepezila. Não há evidências de efeito rebote ou de abstinência após a descontinuação repentina da terapia. **Tratamento de Manutenção:** pode ser mantido enquanto houver benefício terapêutico para o paciente. **Comprometimento Renal e Hepático:** os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou renal podem seguir um esquema posológico semelhante porque a depuração do cloridrato de donepezila não é significativamente alterada por essas condições. **Crianças:** não existem estudos adequados e bem-controlados para documentar a segurança e a eficácia do cloridrato de donepezila em qualquer tipo de doença que ocorra em crianças. EPÉZ deve ser tomado à noite, antes de deitar. Poderá ser tomado com ou sem alimentos. A dose não deve ser duplicada caso o paciente esqueça uma dose. **(Jul 10). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA. AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) Rogers SL *et al.* "The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *The Donepezil Study Group, Dementia* 1996; 7(6): 293-303. 2) Bullock R *et al.* "Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period." *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1317-27. 3) Hansen RA *et al.* "Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." *Clin Interv Aging* 2008;3(2):211-25. 4) Wimo A *et al.* "Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time." *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8): 1221-5. 5) Revista ABCFARMA 238, junho de 2011.

SNC
torrent

torrent online
www.torrentonline.com.br

SAT www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent



DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE
**Neurologia Cognitiva
e Envelhecimento**
ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

RECOMENDAÇÕES EM
ALZHEIMER

São Paulo, 6 e 7 de Maio de 2011

ORGANIZAÇÃO GERAL
Sonia M.D. Brucki
Rodrigo R. Schultz

REALIZAÇÃO



Dementia & Neuropsychologia

OFFICIAL JOURNAL OF THE COGNITIVE NEUROLOGY AND AGEING DEPARTMENT OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY AND OF THE BRAZILIAN ASSOCIATION OF GERIATRIC NEUROPSYCHIATRY

Volume 5, Suppl 1, June 2011

Editor
Ricardo Nitrini

University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Associate Editors

Leticia Lessa Mansur
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Sonia Maria Dozzi Brucki
Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Advisory Editorial Board

André Palmieri
Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
Cássio Machado de Campos Bottino
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Claudia Sellitto Porto
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Jerson Laks
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
José Luiz Sá Cavalcanti
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Márcia Lorena Fagundes Chaves
Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Paulo Caramelli
Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci
Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Renato Anghinah
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Wilson Jacob Filho
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Editorial Board

Alexandre Castro-Caldas
Portuguese Catholic University, Lisbon, Portugal
Alfredo Ardila
Florida International University, Miami, USA
Andrew Lees
University College London, London, UK
Archibaldo Donoso
University of Chile, Santiago, Chile
Benito Pereira Damasceno
University of Campinas, Campinas, Brazil
Bruce L. Miller
University of California, San Francisco, USA
Cláudia da Costa Leite
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Dora Selma Fix Ventura
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Elias Engelhardt
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Facundo F. Manes
Institute of Neurology, Buenos Aires, Argentina
Francisco A. Carvalho do Vale
University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil
Helenice Charchat-Fichman
Estácio de Sá University, Rio de Janeiro, Brazil
Howard Chertkow
McGill University, Montreal, Quebec, Canada
Ivan Izquierdo
Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Jamary Oliveira Filho
Federal University of Bahia, Salvador, Brazil
João Carlos Barbosa Machado
Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
John R. Hodges
University of New South Wales, Sydney, Australia
John C. Morris
Washington University School of Medicine, Saint Louis, USA
Jorge Lorenzo
University of the Republic, Montevideo, Uruguay
Jorge Moll Neto
Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit, Rio de Janeiro, Brazil
Kenichi Meguro
Tohoku University, Sendai, Japan
Leila Maria Cardao Chimelli
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Leonardo Ferreira Caixeta
Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil
Maria Alice Mattos Pimenta Parente
Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
Maria Rita Passos Bueno
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Mayana Zatz
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Michael D. Geschwind
University of California, San Francisco, USA
M.-Marsel Mesulam
Northwestern University, Chicago, USA
Orestes Vicente Forlenza
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Orlando Francisco Amodeo Bueno
Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Patricio Fuentes
University of Chile, Santiago, Chile
Paulo R. de Brito Marques
State University of Pernambuco, Recife, Brazil
Ricardo F. Allegri
University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Ricardo de Oliveira Souza
Cognitive and Behavioral Neuroscience Unit, Rio de Janeiro, Brazil
Sandra Weintraub
Northwestern University, Chicago, USA
Sérgio Luis Blay
Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Sergio Teixeira Ferreira
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Tânia Marcourakis
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Tales A. Aversi-Ferreira
Federal University of Goiás, Catalão, Brazil
Thomas H. Bak
University of Edinburgh, Edinburgh, UK
Vilma Regina Martins
Ludwig Institute of Research, São Paulo, Brazil
Yves Joannette
University of Montreal, Quebec, Canada

Junior Editors

Andrea Camaz Deslandes
Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
Henrique Cerqueira Guimarães
Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Jerusa Smid
University of São Paulo, São Paulo, Brazil
Jesângeli Sousa Dias
Federal University of Bahia, Salvador, Brazil
Leonel Tadao Takada
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Marcio Luiz Figueredo Balthazar
University of Campinas, Campinas, Brazil
Moyses Chaves
Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento

Rua Itapeva, 378/93 – 01332-000 São Paulo SP – Brasil

Tel: 55 11 3288 8684 – Fax: 55 11 3288 9923

E-mail: demneuropsych@uol.com.br

Dementia & Neuropsychologia (ISSN1980-5764), the official scientific journal of the Cognitive Neurology and Ageing Department of the Brazilian Academy of Neurology and of the Brazilian Association of Geriatric Neuropsychiatry, is published by the “Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento”, a non-profit Brazilian association. Regularly published on March, June, September, and December since 2007.

Dementia & Neuropsychologia / Brazilian Academy of Neurology /
Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento. -- v. 5, Suppl. 1
(2011). -- São Paulo: Cognitive Neurology and Ageing Department
of the Brazilian Academy of Neurology and of the Brazilian Association
of Geriatric Neuropsychiatry, 2007-
v.: il.

Published in English, 4 times per year.
ISSN 1980-5764

1. Neurology 2. Neuropsychology 3. Neuropsychiatry 4. Periodic
publications I. Brazilian Academy of Neurology II. Brazilian Association
of Geriatric Neuropsychiatry III. Associação Neurologia Cognitiva e do
Comportamento

Indexed in: LILACS (Literature on the Health Sciences in Latin America and
the Caribbean), Scopus, PsycINFO (American Psychological Association).

Full texts available electronically at:

www.demneuropsych.com.br and www.abneuro.org

Copydesk

Área Visual Comunicação Gráfica Ltda

Fones: (11) 5573-7929 / 5575-8515

www.areavisual.com.br - E-mail: areavisual@areavisual.com.br

Manuscripts revised by

Andrew Clifford Davis,

English Language Consultant

Sumário

Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e demência vascular: aspectos gerais.....	1
Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer	5
<i>Norberto Anízio Ferreira Frota, Ricardo Nitrini, Benito Pereira Damasceno, Orestes Forlenza, Elza Dias-Tosta, Amauri B. da Silva, Emílio Herrera Junior, Regina Miksian Magaldi</i>	
Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: exames complementares	11
<i>Paulo Caramelli, Antonio Lúcio Teixeira, Carlos Alberto Buchpiguel, Hae Won Lee, José Antônio Livramento, Liana Lisboa Fernandez, Renato Anghinah</i>	
Doença de Alzheimer: avaliação cognitiva, comportamental e funcional	21
<i>Márcia L.F. Chaves, Cláudia C. Godinho, Cláudia S. Porto, Letícia Mansur, Maria Teresa Carthery-Goulart, Mônica S. Yassuda, Rogério Beato</i>	
Tratamento da doença de Alzheimer	34
<i>Francisco de Assis Carvalho do Vale, Ylmar Corrêa Neto, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, João Carlos Barbosa Machado, Delson José da Silva, Nasser Allam, Márcio Luiz Figueredo Balthazar</i>	
Demência vascular: critérios diagnósticos e exames complementares.....	49
<i>Eliasz Engelhardt, Carla Tocquer, Charles André, Denise Madeira Moreira, Ivan Hideyo Okamoto, José Luiz de Sá Cavalcanti</i>	
Tratamento da demência vascular.....	78
<i>Sonia Maria Dozzi Brucki, Ana Cláudia Ferraz, Gabriel R. de Freitas, Ayrton Roberto Massaro, Márcia Radanovic, Rodrigo Rizek Schultz</i>	
Diagnóstico diferencial entre demência e transtornos psiquiátricos: critérios diagnósticos e exames complementares	91
<i>Cássio M.C. Bottino, Analuiza Camozzato de Pádua, Jerusa Smid, Renata Areza-Fegyveres, Tânia Novaretti, Valeria S. Bahia</i>	

Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e demência vascular

Aspectos gerais

Introdução geral

Em 2005, foram publicadas as primeiras recomendações para o diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer, por iniciativa do DC-NCE da ABN. Desta iniciativa foram publicados dois artigos de recomendações em separado, a parte do diagnóstico e a parte do tratamento.

Nos últimos anos, vários critérios para pesquisa e para uso clínico têm sido publicados, para a Doença de Alzheimer. Tornou-se necessário que nós, médicos brasileiros, fizéssemos uma revisão do que já havia sido publicado, incorporando nossas próprias opiniões e diferenças quanto a nossa população. Além disso, o DC julgou necessário que critérios para o diagnóstico e tratamento da Demência Vascular era necessário, pela sua alta prevalência na nossa população. Portanto, incorporamos também esta pauta. Para tal, esta iniciativa partiu da Academia Brasileira de Neurologia, em parceria junto ao LaboratórioTorrent, que disponibilizou auxílio financeiro para que os membros da recomendação pudessem se deslocar até o local do encontro presencial, que se deu na cidade de São Paulo, nos dias 6 e 7 de maio de 2011.

Foram estabelecidos os temas principais, divididos em sete grupos de trabalho:

- Diagnóstico da Doença de Alzheimer - critérios.
- Exames Complementares para o diagnóstico da Doença de Alzheimer.
- Avaliação Cognitiva e Funcional da Doença de Alzheimer.
- Diagnóstico Diferencial entre demência e transtornos psiquiátricos.
- Tratamento da Doença de Alzheimer.
- Diagnóstico da Demência Vascular - critérios e investigação.
- Tratamento da Demência Vascular.

Objetivo

Estabelecer recomendações baseadas nas evidências disponíveis, classificando-as por níveis para que pudessem auxiliar no manejo dos pacientes com demência.

Participantes

Foram convidados neurologistas membros do DC-NCE, além de outros neurologistas membros titulares da ABN e membros de outras especialidades médicas e especialidades a fim (psiquiatria, geriatria, radiologia, genética, psicologia, fonoaudiologia).

Pesquisa bibliográfica e seleção dos artigos

Cada grupo ficou responsável pela seleção dos artigos de seu tema, pesquisando-se as bases de dados PubMed, Medline, *Cochrane Library*, LILACS e SCIELO. Foram incluídos os artigos representativos de cada assunto, sendo os mesmos classificados pelos níveis de evidência, foram incluídos também artigos de revisão sistemática e de meta-análise.

Os estudos foram categorizados em quatro classes e as evidências em quatro níveis, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008, sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

As palavras-chave foram escolhidas pelos grupos, individualizando a pesquisa de acordo com cada tema em particular. Os métodos utilizados em cada um estão explicitados em cada parte das recomendações.

Elaboração dos manuscritos

Cada grupo redigiu suas recomendações e as apresentou em plenária para discussão e votação por todos os membros. Após esta primeira anuência, os textos foram enviados para todos os grupos, para críticas e sugestões. Somente após este período, cada coordenador foi responsável pela redação final e envio do manuscrito.

Participantes

Amauri B. da Silva	UNINEURO, Recife (PE).
Ana Cláudia Ferraz	Serviço de Neurologia do Hospital Santa Marcelina (SP).
Analuiza Camozzato de Pádua	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS) (RS).
Antonio Lúcio Teixeira	Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG).
Ayrton Roberto Massaro	Instituto de Reabilitação Lucy Montoro (SP).
Benito Pereira Damasceno	Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas (SP).
Carla Tocquer	Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ).
Carlos Alberto Buchpiguel	Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP)
Cássio Machado C. Bottino	Programa Terceira Idade, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
Charles André	Faculdade de Medicina - UFRJ; SINAPSE Reabilitação e Neurofisiologia (RJ).
Cláudia C. Godinho	Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS).
Cláudia Sellitto Porto	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da USP (SP).
Delson José da Silva	Núcleo de Neurociências do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG); Instituto Integrado de Neurociências (IINEURO), Goiânia (GO).
Denise Madeira Moreira	Departamento de Radiologia Faculdade de Medicina - UFRJ; Setor de Radiologia - INDC - UFRJ (RJ).
Elias Engelhardt	Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - CDA/IPUB - UFRJ (RJ).
Elza Dias-Tosta	Presidente da Academia Brasileira de Neurologia, Hospital de Base do Distrito Federal (DF).
Emílio Herrera Junior	Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Catanduva (SP).
Francisco de Assis Carvalho do Vale	Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Medicina (DMed)(SP).
Gabriel R. de Freitas	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino; Universidade Federal Fluminense (RJ).
Hae Won Lee	Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital Sírio-Libanês (SP).
Ivan Hideyo Okamoto	Departamento de Neurologia e Neurocirurgia; Instituto da Memória - Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (SP).
Jerusa Smid	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
João Carlos Barbosa Machado	Aurus IEPE - Instituto de Ensino e Pesquisa do Envelhecimento de Belo Horizonte; Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Serviço de Medicina Geriátrica do Hospital Mater Dei (MG).
José Antonio Livramento	Laboratório de Investigação Médica (LIM) 15, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SP).
José Luiz de Sá Cavalcanti	Departamento de Neurologia - INDC - UFRJ; Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - UFRJ (RJ).
Letícia Lessa Mansur	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia da FMUSP; Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP (SP).
Liana Lisboa Fernandez	Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (RS).

Márcia Lorena Fagundes Chaves	Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS).
Márcia Radanovic	Laboratório de Neurociências - LIM27, Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
Márcio Luiz Figueredo Balthazar	Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Departamento de Neurologia (SP).
Maria Teresa Carthery-Goulart	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP; Centro de Matemática, Computação e Cognição, Universidade Federal do ABC (SP).
Mônica S. Yassuda	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP; Departamento de Gerontologia, Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP (EACH/USP Leste) (SP).
Nasser Allam	Universidade de Brasília (UnB), Laboratório de Neurociências e Comportamento, Brasília (DF).
Norberto Anízio Ferreira Frota	Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) (CE).
Orestes Forlenza	Laboratório de Neurociências - LIM27, Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
Paulo Caramelli	Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG).
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci	Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Setor de Neurologia do Comportamento - Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP).
Regina Miksian Magaldi	Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP (SP).
Renata Areza-Fegyveres	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
Renato Anghinah	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP (SP).
Ricardo Nitriti	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP (SP).
Rodrigo Rizek Schultz	Setor de Neurologia do Comportamento do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo, Núcleo de Envelhecimento Cerebral (NUDEC) - Instituto da Memória (UNIFESP) (SP).
Rogério Beato	Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFMG (MG).
Sonia Maria Dozzi Brucki	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP; Hospital Santa Marcelina (SP).
Tânia Novaretti	Faculdade de Filosofia e Ciências, Campus de Marília, da Universidade Estadual Paulista (UNESP) (SP).
Valéria Santoro Bahia	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (SP).
Ylmar Corrêa Neto	Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Departamento de Clínica Médica, Florianópolis (SC).

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários: <ol style="list-style-type: none"> Objetivos principais claramente definidos. Alocação oculta claramente definida. Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos. Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés. Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz). Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão. A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
Classe III.	Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
Classe IV.	Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

*Note que números 1 a 3 na Classe Ie são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

Tabela 2. Níveis de evidência.

- | | |
|-----------|--|
| A. | Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*. |
| B. | Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes)*. |
| C. | Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível C requer pelo menos um estudo Classe II, ou dois estudos Classe III consistentes)*. |
| U. | Dados insuficientes ou conflitantes: tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado. |

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer

Norberto Anízio Ferreira Frota¹, Ricardo Nitrini²,
Benito Pereira Damasceno³, Orestes Forlenza⁴, Elza Dias-Tosta⁵,
Amauri B. da Silva⁶, Emílio Herrera Junior⁷, Regina Miksian Magaldi⁸

Resumo – Este consenso realizado pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia tem como objetivo recomendar novos critérios para diagnóstico de demência e doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Foi realizada revisão das propostas de critérios clínicos e de pesquisa sugeridas por outras instituições e consensos internacionais. A nova proposta para o diagnóstico de demência exige o comprometimento funcional e cognitivo, atingindo este último pelo dois dos seguintes cinco domínios a seguir: memória, função executiva, linguagem, habilidade visual-espacial e alteração de personalidade. No diagnóstico de DA, dividiu-se a mesma em três fases: demência, comprometimento cognitivo leve e pré-clínica, sendo esta última somente para pesquisa clínica. No quadro de demência, foram aceitas outras formas de início que não a amnésica e incluída a necessidade de exame de neuroimagem. O diagnóstico do comprometimento cognitivo leve é clínico, podendo, em situações de pesquisas, serem utilizados marcadores biológicos buscando maior probabilidade de evolução para DA.

Palavras-chave: demência, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, diagnóstico, consenso, diretrizes, Brasil.

Introdução

Em 2005, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia¹ reuniu-se para elaborar as primeiras recomendações para o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Na ocasião, foi recomendado o critério do DSM IV² para o diagnóstico de demência e o do NINCDS-ADRDA³ para o diagnóstico da DA, por serem os mais usados e os que apresentavam maior sensibilidade e especificidade. Entretanto, nos últimos anos ocorreram importantes avanços no entendimento da DA, tais como a observação de diversos espectros clínicos além do amnésico e a maior capacidade de detectar *in vivo* os processos fisiopatológicos da doença, tornando necessária a revisão desses critérios.⁴

Estudos neuropatológicos tem verificado que alterações patológicas encontradas na DA podem estar presentes em indivíduos assintomáticos⁵ e o emprego de biomarcadores realizados nos últimos anos evidenciaram que o processo

fisiopatológico da DA pode ser identificado em indivíduos assintomáticos e em pacientes com demência instalada.^{4,6}

Os biomarcadores para a DA atualmente disponíveis possibilitam a detecção do peptídeo β -amiloide (β A-42) e da proteína tau, que apresentam correlação com a patologia da mesma.⁶ As alterações no peptídeo β A-42 seja esta a diminuição da sua concentração no líquido ou a identificação de depósitos desse peptídeo em tecidos cerebrais, através dos novos métodos de neuroimagem molecular pela tomografia por emissão de pósitrons (PET), embora possam ocorrer em outras doenças, são mais específicos e apresentam-se de forma mais precoce (até 10 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas) que elevações na proteína tau ou tau fosforilada. Essas alterações na proteína tau, assim como a atrofia hipocampal visualizada na ressonância magnética (RM) e o hipometabolismo de glicose pelo método do FDG-PET parecem ter relação com injúria/dano neuronal. Alterações nos marcadores de dano neuronal ocorrem poucos anos antes do início dos sinto-

¹Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza (Unifor). Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza CE, Brasil; ²Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; ³Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas SP, Brasil; ⁴Laboratório de Neurociências (LIM27), Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; ⁵Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília DF, Brasil; ⁶UNINEURO, Recife PE, Brasil; ⁷Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Catanduva, Catanduva SP, Brasil; ⁸Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, CEREDIC da FMUSP, São Paulo SP, Brasil.

mas clínicos.⁴ A ocorrência de alterações em marcadores amiloides e de dano neuronal tem boa correlação com a DA e aumenta a probabilidade de certeza diagnóstica, porém, seu uso de rotina ainda não é indicado pela falta de padronização entre laboratórios e de pontos de cortes bem definidos, além de difícil disponibilidade, devendo seu uso atual se restringir a situações de pesquisa.⁴

Nos critérios anteriores, a DA somente era diagnosticada quando havia demência enquanto na nova proposta a DA pode ser diagnosticada em três fases ou estágios: DA pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e demência, sendo que o diagnóstico da fase pré-clínica deve ser restrito à pesquisa.

Em 2007, Dubois et al. propuseram critérios para diagnóstico clínico DA com intuito de pesquisa, utilizando métodos complementares de diagnóstico: RM, PET ou biomarcadores líquidos (β A-42 e tau), na busca de maior especificidade e de diagnóstico mais precoce.⁷ Esses mesmos autores sugeriram nova definição da doença, não a restringindo apenas à fase de demência, mas procurando detectá-la em estágios pré-clínicos, baseando-se na presença de alterações nos exames de RM, PET e biomarcadores que poderiam sinalizar as alterações fisiopatológicas da DA em pacientes assintomáticos.⁸

O Grupo de Trabalho do *National Institute on Aging* (NIA) e *Alzheimer's Association* (AA), durante reuniões em 2009, elaborou novas recomendações para o diagnóstico clínico da DA, as quais foram apresentadas na *International Conference on Alzheimer's Disease* em 2010 e ficaram disponíveis para sugestões no verão daquele ano e depois foram revisadas e publicadas.^{4,9-11}

As recomendações para o diagnóstico da DA no Brasil, elaboradas pelos membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, expostas a seguir, baseiam-se nos avanços verificados nos últimos anos e descritos acima, mas comportam algumas modificações e adaptações que serão apresentadas ao longo do texto e ressaltadas nas conclusões.

Diagnóstico de demência

Os critérios para diagnóstico de demência do DSM-IV² exigem o comprometimento de memória, porém, diversas doenças que cursam com declínio cognitivo e perda funcional, tais como demência frontotemporal, demência vascular e demência com corpos de Lewy podem não apresentar comprometimento de memória em suas fases iniciais,^{12,13} daí a necessidade de revisão daqueles critérios a fim de poder incluir estas formas de demência.

Propostas de utilização de comprometimento em dois ou mais domínios cognitivos independente de memória já foram realizadas por outros autores.^{14,15} No encontro

do Grupo de Trabalho do NIA e AA foram propostos novos critérios para demência que, devido à não exigência de comprometimento de memória, possibilitam sua aplicação em outras etiologias e são os recomendados para a aplicação no Brasil pela Academia Brasileira de Neurologia.

I. CRITÉRIOS CLÍNICOS PRINCIPAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA (DE QUALQUER ETIOLOGIA)

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

- 1.1. Interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais;
- 1.2. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho;
- 1.3. Não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior;

2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante combinação de:

- 2.1. Anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história; e
- 2.2. Avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir diagnóstico confiável.

3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- 3.1. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;
- 3.2. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais;
- 3.3. Habilidades visuais-espaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora;
- 3.4. Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor;
- 3.5. Personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutua-

ções incharacterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

II. DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: CRITÉRIOS CLÍNICOS CENTRAIS

1. Demência da doença de Alzheimer provável (modificado de McKhann et al., 2011)

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

- 1.1. Início insidioso (meses ou anos).
- 1.2. História clara ou observação de piora cognitiva.
- 1.3. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
 - Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado).
 - Linguagem (lembranças de palavras).
 - Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultâneoagnosia, e alexia).
 - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).
- 1.4. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral.
- 1.5. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:
 - Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou
 - Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou
 - Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou
 - Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente, com agramatismo importante; ou
 - Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional).

A ocorrência do item a confirma a existência de um mecanismo degenerativo, apesar de não ser específico da DA.

2. Demência da doença de Alzheimer possível

O diagnóstico de demência da DA possível deve ser feito quando o paciente preenche os critérios diagnósticos clínicos para demência da DA, porém apresenta alguma das circunstâncias abaixo:

- 2.1. Curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo.
- 2.2. Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias conforme detalhado no item 4 dos critérios de demência da DA provável (doença cerebrovascular concomitante; características de demência com corpos de Lewy; outra doença neurológica ou uma co-morbidade não-neurológica ou uso de medicação as quais possam ter efeito substancial sobre a cognição).
- 2.3. Detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

3. Demência da doença de Alzheimer definida

Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA e exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA segundo os critérios do NIA e do *Reagan Institute Working Group*.¹⁶

III. DIAGNÓSTICO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) DEVIDO À DA (MODIFICADO DE ALBERT ET AL., 2011)

Existem dois conjuntos de critérios que podem ser utilizados para o diagnóstico de CCL devido à DA.

1. Critérios clínicos centrais: para uso na prática clínica, sem a necessidade de testes ou procedimentos altamente especializados.
2. Critérios de pesquisa clínica: que incorporam informações obtidas a partir do uso de biomarcadores e são destinados sobretudo para contextos de pesquisa, centros especializados e ensaios clínicos.

1. Critérios clínicos centrais

1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COGNITIVAS

- Queixa de alteração cognitiva relatada pelo paciente, informante próximo ou profissional.
- Evidência de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos tipicamente incluindo a memória, obtida através de avaliação que compreenda os seguintes domínios cognitivos: memória, função executiva, linguagem e habilidades visuais-espaciais; ou exame neuropsicológico
- Preservação da independência nas atividades funcionais. Pode haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais, tais como pagar contas, preparar uma refeição ou fazer compras. O paciente pode demorar mais, ser menos eficiente e cometer mais erros ao executar essas atividades. No entanto, ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência.
- Não preenche critérios para demência.

Ainda não existe um consenso sobre quais baterias de testes devem ser utilizadas para o diagnóstico de comprometimento cognitivo no CCL. Preferencialmente devem-se utilizar testes neuropsicológicos, por serem mais sensíveis. Não existe norma para valores de corte, sendo sugerido pontuações entre 1 e 1,5 desvio-padrão abaixo do esperado. Testes cognitivos de rastreio, como a capacidade de registrar e evocar um endereço, ou lembrar-se de objetos mostrados na consulta e depois escondidos podem ser usados na prática clínica, apesar de menor sensibilidade.⁹

1.2. ETIOLOGIA COMPATÍVEL COM DA

- Descartar outras doenças sistêmicas ou neurológicas que poderiam ser responsáveis pelo declínio cognitivo.
- Evidência de declínio longitudinal da cognição compatível com evolução natural da DA, quando possível.
- História consistente com DA familiar.

A exclusão de outras doenças neurológicas que possam levar a declínio cognitivo (traumatismo, vascular, medicações), deve ser realizada, assim como a pesquisa de sintomas parkinsonianos, fatores de riscos cardiovasculares importantes e alterações vasculares significativas em exames de neuroimagem, além de sinais proeminentes de degeneração lobar frontotemporal, conforme sugerido no diagnóstico de demência da DA provável.⁹

A presença de alterações genéticas autossômicas dominantes da DA em familiares do paciente torna ainda mais provável que seu CCL seja devido esta doença.

2. Critérios de pesquisa clínica para CCL devido à DA

Uma vez preenchidos os critérios clínicos de CCL devido à DA, as informações obtidas através de biomarcadores

podem conferir diferentes graus de probabilidade da etiologia de DA. Essa classificação de probabilidade necessita ser testada em estudos futuros antes de ser usada na prática clínica.⁹

• Alta probabilidade

- Biomarcadores de β A e de lesão/dano neuronal positivos.
- Probabilidade intermediária
- Apenas uma das modalidades é positiva e a outra não foi testada.

• Probabilidade baixa

- Biomarcadores de β A e de lesão/dano neuronal negativos.

• Dados inconclusivos

- Resultados incharacterísticos ou conflitantes (biomarcador de β A positivo e o de lesão/dano neuronal negativo ou vice-versa)

O grau de certeza de alta probabilidade também está relacionado à maior taxa e ao menor tempo de evolução para demência. Ausência de ambos os tipos de biomarcadores obriga o consideração de outra etiologia (que não DA) para o quadro de CCL.

IV. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER PRÉ-CLÍNICA PARA FINS DE PESQUISA CLÍNICA

Para fins de pesquisa clínica é possível propor o diagnóstico de DA antes do aparecimento dos sintomas clínicos com base nas informações obtidas através do uso de biomarcadores, conforme proposto por Sperling e colaboradores (2011). No entanto essa proposta ainda requer validação experimental por meio de estudos longitudinais.

• Estágio 1: Amiloidose cerebral assintomática.

- Elevada captação de marcador β A em PET.
- Redução de β A-42 no líquido.

• Estágio 2: Amiloidose + Neurodegeneração inicial.

- Marcadores de deposição β -amilóide positivos.
- Disfunção neuronal no FDG-PET/fMRI.
- Aumento de tau/fosfo-tau no líquido.
- Redução da espessura cortical/atrofia hipocampal por RM.

• Estágio 3: Positividade para amiloide + evidência de neurodegeneração + declínio cognitivo sutil (testes de alta demanda cognitiva).

- Preenchimento dos estágios 1 e 2.
- Evidência de alteração sutil do nível cognitivo prévio.
- Baixa performance em teste cognitivos mais complexos.
- Não preencher critérios para CCL

Revelação do diagnóstico

A questão da revelação do diagnóstico merece ser incluída entre as recomendações. Nas últimas décadas tem ocorrido uma mudança significativa sobre a revelação diagnóstica, passando-se de uma postura paternalista para uma

maior autonomia dos pacientes. Algumas instituições médicas orientam a revelação diagnóstica de quadros demenciais aos pacientes sempre que possível, porém é necessário levar em consideração fatores culturais, individuais e regionais.¹⁷

A porcentagem de familiares de pacientes com DA que desejariam que o diagnóstico fosse revelado ao paciente varia entre 17 a 76% dependendo do país do estudo.¹⁷ No Brasil, observou-se que 58% dos familiares de pacientes foram favoráveis à revelação diagnóstica¹⁸ e que está é realizada de rotina por 44,7% dos médicos.¹⁹ Familiares e médicos, a despeito de não revelarem o diagnóstico, gostariam que o mesmo lhes fosse revelado na maioria das vezes (90% e 76,8% respectivamente).^{18,19} Parentes com maior nível educacional¹⁸ e médicos com maior tempo formação¹⁹ parecem ser mais desfavoráveis à revelação.

O motivo principal relatado para a não revelação seria um impacto negativo da mesma. De qualquer forma ainda há muito para investigar sobre este assunto, pois o impacto da revelação não foi suficientemente estudado. Os conceitos dos pacientes, seus familiares e dos médicos sobre a melhor prática tendem a variar ao longo do tempo, mostrando talvez a necessidade de reavaliação periódica da conduta, em um processo dinâmico que deverá se modificar em razão do impacto de novos tratamentos. Individualizar a conduta parece ser a melhor estratégia no estágio atual dos conhecimentos.²⁰

Conclusões

Estas novas recomendações para o diagnóstico de DA representam um avanço em relação às de 2005. Em primeiro lugar, o que era designado como DA nos critérios de 2005 passou a ser denominada demência da DA, enquanto a designação geral admite a fase pré-clínica e o CCL devido à DA.

Para o diagnóstico de demência não existe mais a obrigatoriedade do comprometimento da memória que é exigido pelo DSM IV,² DSM-III-R²¹ e pelo CID-10²² e que eram recomendados em 2005. Esta modificação é muito importante, pois permite classificar casos de demência frontotemporal, demência vascular e outras formas que já eram incluídas sob a designação de demência, embora sem que fossem seguidas as recomendações e critérios.

Diferentemente dos critérios anteriores, o diagnóstico de demência ou de DA somente necessita de confirmação por meio de avaliação neuropsicológica quando a anamnese e a avaliação cognitiva realizada pelo médico forem insuficientes para o diagnóstico. A limitação da idade de início entre 40 e 90 anos também foi excluída dos critérios atuais.

A principal diferença entre as nossas recomendações e as propostas pelos NIA e AA para o diagnóstico de de-

mência da DA foi a inclusão nas nossas recomendações da necessidade de exame de imagem, tomografia de crânio ou preferencialmente ressonância magnética do crânio para excluir outras etiologias ou co-morbidades. De fato, achamos que esta necessidade está implícita nos critérios de exclusão adotados pelos critérios NIA e AA, os quais também seguimos.

A inclusão de biomarcadores, no diagnóstico, foi recomendada por enquanto somente em pesquisa clínica. Estes novos métodos são discutidos de modo detalhado na seção de exames complementares. Novos estudos precisam ser realizados para validar os critérios de CCL associado a biomarcadores, assim como os critérios da fase pré-sintomática da DA. Entretanto, podem ser utilizados como instrumentos opcionais, quando considerados apropriados pelo clínico.

Referências

1. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. 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;34:939-944.
4. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* In press.
5. Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1026-1036.
6. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2010;8:89.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
9. 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 and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
10. 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. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
 11. 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 Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
 12. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-418.
 13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.; Consortium on DLB. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
 14. Cummings JL, Benson DF. *Dementia: a clinical approach*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
 15. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
 16. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1095-1097.
 17. Raicher I, Caramelli P. Diagnostic disclosure in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2008;2:267-271.
 18. Shimizu MM, Raicher I, Takahashi DY, Caramelli P, Nitrini R. Disclosure of the diagnosis of Alzheimer's disease: caregivers' opinions in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:625-630.
 19. Raicher I, Shimizu MM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Alzheimer's disease diagnosis disclosure in Brazil: a survey of specialized physicians' current practice and attitudes. *Int Psychogeriatr* 2008;20:471-481.
 20. Raicher I, Shimizu MM, Caramelli P, Nitrini R. Demências - enfoque multidisciplinar: das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento. A revelação do diagnóstico de doença de Alzheimer. In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, et al. (eds). São Paulo: Editora Atheneu; no prelo.
 21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3th Ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1987.
 22. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization, 1993.

Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil

Exames complementares

*Paulo Caramelli¹, Antonio Lúcio Teixeira¹, Carlos Alberto Buchpiguel²,
Hae Won Lee³, José Antônio Livramento⁴, Liana Lisboa Fernandez⁵, Renato Anghinah⁶*

Resumo – Este artigo apresenta revisão das recomendações sobre os exames complementares empregados para o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer (DA) no Brasil, publicadas em 2005. Foram avaliados de modo sistemático consensos elaborados em outros países e artigos sobre o diagnóstico de DA no Brasil disponíveis no PUBMED ou LILACS. Os exames laboratoriais recomendados são hemograma completo, creatinina sérica, hormônio tireo-estimulante, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV. Exame de neuroimagem estrutural, tomografia computadorizada ou - preferencialmente - ressonância magnética, é indicado na investigação diagnóstica de síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias. Exames de neuroimagem funcional (SPECT e PET), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica e auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência. O exame do líquido cefalorraquidiano é preconizado em casos de demência de início pré-senil, com apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante e quando há suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central. O eletroencefalograma de rotina auxilia no diagnóstico diferencial de síndrome demencial com outras condições que interferem no funcionamento cognitivo. A genotipagem da apolipoproteína E ou de outros polimorfismos de susceptibilidade não é recomendada com finalidade diagnóstica ou para avaliação de risco de desenvolvimento da doença. Os biomarcadores relacionados às alterações moleculares da DA ainda são de uso quase exclusivo em protocolos de pesquisa, mas quando disponíveis podem contribuir para maior precisão diagnóstica da doença.

Palavras-chave: consenso, diretrizes, diagnóstico, exames complementares, doença de Alzheimer, Brasil.

Na última década assistimos a substancial avanço das pesquisas dirigidas ao diagnóstico da doença de Alzheimer (DA), particularmente aquelas voltadas para a detecção precoce. Os consensos e recomendações das sociedades de especialidades médicas que atuam na área geralmente são atualizados a intervalos variáveis, com o intuito de analisarem o impacto de novos métodos e instrumentos diagnósticos para eventual incorporação na prática clínica.

O objetivo do presente módulo é revisar e atualizar as recomendações a respeito dos exames complementares para o diagnóstico da DA no Brasil. As modalidades de exames foram agrupadas em seis categorias, sendo que a revisão e análise crítica da literatura científica e as propostas

iniciais de recomendação ficaram a cargo de cada um dos autores participantes deste módulo, todos com reconhecida qualificação na área específica de conhecimento. As recomendações foram em seguida amplamente debatidas pelos membros do grupo, chegando-se às recomendações finais, que posteriormente foram apresentadas, discutidas e votadas em reunião plenária com todos os demais colegas participantes.

Exames de sangue

Os exames laboratoriais de sangue têm sido tradicionalmente empregados no contexto da propedêutica da síndrome demencial para excluir possíveis causas secundárias.

¹Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brasil; ²Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ³Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Hospital Sírio-Libanês, São Paulo SP, Brasil; ⁴Laboratório de Investigação Médica (LIM) 15, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ⁵Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre RS, Brasil; ⁶Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil.

A Academia Norte-Americana de Neurologia (AAN) recomenda apenas a investigação de deficiência de vitamina B12 e de hipotireoidismo na propedêutica inicial de pacientes com suspeita clínica de demência.¹ Considerando as especificidades da população brasileira, as primeiras Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) para o diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) propuseram uma lista significativamente ampliada de exames para a avaliação de pacientes com síndrome demencial, incluindo hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV.² De maneira similar a esta, as recomendações da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS) publicadas em 2010 também sugerem uma lista mais estendida de exames, incluindo dosagem de ácido fólico.³

Nas duas últimas décadas, no entanto, o sangue (soro, plasma ou células circulantes) vem sendo considerado também potencial fonte de biomarcadores para o diagnóstico da DA.⁴ A facilidade da obtenção de sangue de pacientes, em comparação ao líquido cefalorraqueano (LCR), torna biomarcadores plasmáticos ou séricos particularmente interessantes para a prática clínica e para a pesquisa.

A maioria desses estudos concentrou-se na investigação de moléculas únicas ou uma pequena série de moléculas relacionadas aos processos fisiopatológicos da DA, como amiloidogênese, inflamação e estresse oxidativo.

Os níveis circulantes da proteína tau são extremamente baixos e, portanto, abaixo do nível de detecção de grande parte dos ensaios empregados. Estudos investigaram o potencial dos peptídeos β -amilóide 1-42 e β -amilóide 1-40 como biomarcadores da DA com resultados contraditórios, ora sendo capazes de discriminar DA de controles saudáveis, ora não.^{5,6} Há evidências de que ocorre queda progressiva dos níveis circulantes dos peptídeos β -amilóide com a progressão do declínio cognitivo no curso da DA, mas estudos confirmatórios são necessários.⁷ Assim, ao contrário da avaliação da proteína tau ou do peptídeo β -amilóide no LCR, a dosagem sérica ou plasmática dessas moléculas parece ter pouca utilidade clínica.

Em relação a moléculas relacionadas a processos inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6 ou IL-6, receptor solúvel de fator de necrose tumoral alfa ou TNF-alfa), estresse oxidativo (isoprostano), fatores neurotróficos (fator neurotrófico derivado do cérebro ou BDNF), entre outros, não é possível estabelecer com segurança o alcance das mesmas como biomarcadores na DA. Isso porque

os dados são contraditórios ou resultam de estudos com número limitado de pacientes. Além disso, ressalta-se que essas moléculas, não estando vinculadas exclusivamente à fisiopatologia da DA, podem estar alteradas em outras doenças, como, por exemplo, as moléculas inflamatórias na vigência de quadros infecciosos.

Mais recentemente, estratégias não-direcionadas a moléculas-alvo, como a análise simultânea de múltiplas moléculas e a análise proteômica, vêm sendo empregadas com perspectivas promissoras. Nesse contexto, destacam-se dois estudos. Ray et al.⁸ mostraram que a combinação de 18 proteínas plasmáticas, que incluía citocinas, quimiocinas e fatores tróficos, foi capaz de diferenciar DA de controles com acurácia próxima de 90%. O'Bryant et al.⁹ mostraram que a combinação de 23 proteínas séricas, grande parte envolvida com inflamação, mas não coincidente com o estudo de Ray et al.,⁸ apresentou sensibilidade de 91% e especificidade de 80% para o diagnóstico de DA.

Recomendações – (1) Exames laboratoriais de sangue (hemograma completo, concentrações séricas de creatinina, TSH, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV) devem ser empregados para a investigação de causas secundárias potenciais de síndrome demencial (Padrão). A critério clínico, outros exames laboratoriais podem ser solicitados. (2) No atual estágio do desenvolvimento da pesquisa, não há nenhum biomarcador plasmático ou sorológico para auxiliar no diagnóstico de DA ou acompanhar sua progressão (Norma). (3) Não está indicada a dosagem na circulação da proteína tau e do peptídeo β -amilóide (Norma).

Neuroimagem estrutural

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do encéfalo são utilizadas na avaliação inicial dos pacientes com demência. A TC pode ser utilizada para afastar causas secundárias e reversíveis de demência como hematomas subdurais, tumores ou hidrocefalia de pressão normal. Entretanto, a RM, por sua superior capacidade de detalhamento anatômico e de detecção de alterações, é o método de escolha, exceto quando houver contra-indicações para sua realização. Além disso, a RM tem papel diagnóstico central de algumas demências, como demência vascular¹⁰ e doença de Creutzfeldt-Jacob,^{11,12} além de contribuir para a identificação da degeneração lobar frontotemporal.¹³

A redução volumétrica do hipocampo, córtex entorinal e cíngulo posterior são sinais precoces da DA.¹⁴⁻¹⁹ Alguns estudos demonstram inclusive atrofia hipocampal

em fase de comprometimento cognitivo leve (CCL) e que a taxa de atrofia desta região pode identificar os pacientes com CCL que evoluíram para DA.^{17,20} Posteriormente, a redução volumétrica estende-se ao neocórtex frontal, parietal e temporal.^{21,22}

A maneira mais simples de avaliar a atrofia hipocampal é a inspeção visual dos hipocampus em imagens no plano coronal por examinador experiente,^{19,23} com sensibilidade e especificidade de 80 a 85% em diferenciar DA de indivíduos cognitivamente normais, e sensibilidade um pouco inferior para diagnosticar CCL.^{24,25} Também para avaliação da atrofia medial temporal, a RM mostra-se superior. No entanto, na indisponibilidade deste método ou quando há contra-indicação para sua realização, é aconselhável, quando possível, a utilização da orientação coronal (ou reconstrução coronal) no estudo da TC,²⁶ pois pode auxiliar na avaliação da atrofia medial temporal.

A avaliação volumétrica pode ser manual ou automatizada, com pequeno acréscimo na sensibilidade (90%) e especificidade (91%) na diferenciação de DA e CCL em comparação a controles²⁷ e a atrofia medial temporal é um marcador diagnóstico válido para o diagnóstico da DA em pesquisas (comparação de grupos). Deve-se ressaltar, porém, que há necessidade de normatização dos dados volumétricos para sua aplicação na prática clínica, principalmente para a avaliação individual de casos mais leves.²⁸ Entretanto, a avaliação longitudinal, realizada preferencialmente numa mesma instituição (devido à variabilidade de técnicas de aquisição, processamento e, quando realizada volumetria manual, ainda a variabilidade inter-examinadores), pode potencialmente ter valor como auxílio diagnóstico. As taxas de atrofia cerebral global e do hipocampo são marcadores sensíveis da progressão da neurodegeneração e estão cada vez mais sendo utilizadas em pesquisas clínicas com terapias potencialmente modificadoras da evolução da doença.²⁸

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma aplicação da RM que permite a avaliação dos metabólitos *in vivo*, de maneira não invasiva.^{29,30} É considerada um método de neuroimagem funcional, mas é discutida nesta seção juntamente com os demais parâmetros e dados obtidos por RM. Os achados mais constantes nos estudos de ERM na DA são a redução do N-acetil-aspartato (Naa) e de suas relações (Naa/creatina (Cr) e Naa/água) e o aumento de mioinositol (mI) e de suas relações (mI/Cr e mI/água), sendo o aumento de mI e de suas relações um achado mais precoce. A relação mI/Naa, que reúne as duas alterações metabólicas mais significativas na DA, é considerada importante na detecção da doença.³¹⁻³⁴

Entretanto, as alterações metabólicas acima citadas não são específicas.³⁵⁻³⁶ Desse modo, a correlação com os dados clínicos e a análise preferencial dos locais de acometimento

precoce ou típicos da doença podem aumentar a acurácia do método. O cíngulo posterior é uma destas regiões, bastante utilizado em diversos estudos e tecnicamente mais fácil de ser realizado e reproduzido do que o hipocampo.³⁷⁻³⁹

A ERM apresenta menor validação como marcador da DA do que a atrofia medial temporal, mesmo em pesquisas,²⁸ e embora os seus achados permitam distinguir grupos de paciente com DA e controles com boa acurácia, além de poder contribuir para o estadiamento da doença,⁴⁰ há necessidade de ampla normatização de valores normais para a aplicação individual na prática clínica. Entretanto, quando os seus achados característicos estão presentes em indivíduos com declínio cognitivo, podem corroborar o diagnóstico clínico.

Outras técnicas volumétricas de RM, difusão por RM (DWI), tractografia por RM (DTI), transferência de magnetização, perfusão por RM, “arterial spin labeling” (ASL) e RM funcional são marcadores com menor grau de validação nos protocolos de pesquisa e não têm papel estabelecido na prática clínica.^{41,42}

Recomendações – (1) Exame de neuroimagem estrutural, TC ou preferencialmente RM, é indicado na investigação diagnóstica de síndrome demencial, para exclusão de causas secundárias (Padrão). (2) A identificação de atrofia mesial temporal em exames de RM, por análise visual, volumetria manual ou automatizada, contribui para o diagnóstico da DA na prática clínica (Opção Prática), embora seu valor seja maior na comparação de grupos, em protocolos de pesquisa. (3) Espectroscopia por RM pode ser recomendada para protocolos de pesquisa.

Neuroimagem molecular e funcional

Marcadores

Atualmente o diagnóstico dos quadros neurodegenerativos pode ser fundamentado em duas classes principais de biomarcadores: (1) biomarcadores de “assinatura patológica” e (2) biomarcadores de degeneração neuronal e disfunção sináptica.

Os marcadores de assinatura patológica são representados por marcadores de depósitos de placas β -amiloide no tecido neuronal através da tomografia por emissão de pósitrons (PET). É reconhecido que a presença de depósitos de proteína β -amiloide precede em anos ou mesmo décadas o surgimento da DA clinicamente manifesta.⁴³ Estudos com pacientes com CCL e mesmo população com diagnóstico de DA, correlacionados com estudo de necrópsia, confirmam a elevada associação da presença *in vivo* deste biomarcador com a presença da doença clínica ou evolução/conversão para DA.^{44,45}

Os marcadores de degeneração neuronal progressiva são baseados essencialmente na determinação das disfunções sinápticas e desconexões funcionais através da determinação de déficits regionais de perfusão e metabolismo em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro cíngulo posterior/pré-cúneo avaliados, respectivamente, por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e PET. Estudos de correlação com necrópsia estão disponíveis, demonstrando acurácia diagnóstica elevada destes biomarcadores quando correlacionados com substratos anatomopatológicos característicos da DA.⁴⁶

Aplicações clínicas dos biomarcadores: limitações e indicações

BIOMARCADORES DE “ASSINATURA PATOLÓGICA”

Embora exista evidência de correlação entre a presença de depósitos de proteína β -amiloide *in vivo* com uso do PET e o diagnóstico de DA em fase demencial, de CCL ou mesmo em estados pré-clínicos,⁴⁷ ainda não existe uma clara visão de como esses biomarcadores poderão ser empregados como instrumentos de detecção precoce de doença na prática clínica.⁴⁸ Vários fatores podem ainda limitar o emprego rotineiro desses biomarcadores, entre os quais destacam-se:

- Disponibilidade e custo no país.
- Ausência de padronização dos critérios qualitativos e quantitativos para diferenciar precisamente os grupos de alta probabilidade, baixa probabilidade e probabilidade intermediária diagnóstica.
- Definição do seu valor como indicador prognóstico de conversão para demência no futuro. Adicionalmente, ainda não se sabe qual o intervalo de tempo que usualmente decorre entre a detecção e o desenvolvimento da demência.
- Muitos dos estudos utilizam análises de grupos emparelhados, em que a transposição para análises em caráter individual ainda não está bem estabelecida.
- Ausência de recursos terapêuticos comprovados que permitam reverter ou controlar evolução para o estágio demencial da DA, especialmente em fases pré-clínica ou de CCL.

BIOMARCADORES DE DEGENERAÇÃO NEURONAL

Existe atualmente grau de evidência incluindo estudos de correlação com necrópsia que demonstram elevada acurácia diagnóstica da DA através da determinação de déficits metabólicos e perfusionais em córtex de associação bilateral, incluindo cíngulo posterior e pré-cúneo.⁴⁹ Pacientes com CCL, que apresentam esses déficits funcionais em métodos de neuroimagem funcional como indicação indireta de degeneração neuronal e, principalmente, disfunção sináptica, irão ser categorizados como conversores em con-

traste com o grupo de pacientes que não demonstram déficit de fluxo sanguíneo regional pelo SPECT (rCBF) ou déficit de consumo regional de glicose pelo PET.⁵⁰ O declínio cognitivo progressivo que se observa na DA está fortemente associado com a presença de disfunção sináptica que, por sua vez, correlaciona-se diretamente com os achados do PET/SPECT.⁵¹ Contudo, estes achados não são absolutamente específicos e podem ser observados em associação com outras condições neurológicas (como doença de Parkinson e demência vascular). Portanto, sua indicação é sempre complementar ao diagnóstico clínico, que ainda é considerado o padrão de referência para o diagnóstico de DA.

Outro aspecto controverso é a escolha entre PET e SPECT, considerando que o primeiro apresenta acurácia superior em torno de 15 a 20%, mas com custo significativamente maior e disponibilidade ainda muito limitada em nosso país. Portanto, a indicação complementar ficaria condicionada ao julgamento clínico, considerando disponibilidade da técnica e o cenário sócio-econômico.

Recomendações – (1) Os biomarcadores de “assinatura patológica”, quando disponíveis, podem ser empregados em protocolos de investigação ou em ensaios clínicos terapêuticos. Na prática clínica, seu uso pode contribuir para maior precisão diagnóstica da DA tanto na fase demencial, quanto na fase de CCL (Norma). (2) Os biomarcadores de degeneração neuronal (SPECT e PET), quando disponíveis, aumentam a confiabilidade diagnóstica em casos com DA clinicamente definida, bem como auxiliam no diagnóstico diferencial de outras formas de demência (Norma).

Exame do líquido cefalorraqueano (LCR)

O exame do LCR integra a propedêutica complementar do diagnóstico de diversas causas de demência. É de grande utilidade para a identificação de quadros demenciais infecciosos do sistema nervoso central, como neurosífilis, neurocisticercose, neuro-Aids (complexo demência-Aids), meningoencefalite herpética, meningites crônicas, doença de Creutzfeldt-Jakob; em quadros demenciais de doenças neoplásicas, paraneoplásicas e linfoproliferativas; em quadros demenciais de doenças inflamatórias e auto-imunes; bem como em hidrocefalias, sobretudo a hidrocefalia de pressão normal, com a realização do “tap-test”.^{2,52-55}

Na DA existem biomarcadores no LCR que determinam uma “assinatura patológica” da afecção. Esta inclui duas alterações: (1) diminuição da proteína β -amiloide 1-42, principal componente das placas neuríticas; (2) aumento das proteínas tau e tau-fosforilada, devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares.^{48,56-58} A diminuição da β -amiloide

1-42 e o aumento da tau e tau-fosforilada, apresentam sensibilidade e especificidade ao redor de 85% a 90% para diagnóstico de DA.⁵⁶

Do ponto de vista temporal, nas fases pré-clínica e pré-demencial da DA já pode ser observada diminuição do teor da proteína β -amiloide 1-42 no LCR.⁵⁹ Em uma fase posterior, porém ainda sem manifestação clínica, os marcadores de degeneração neuronal, aumento da proteína tau e tau-fosforilada, também já podem ser demonstrados. Do mesmo modo, nos pacientes com CCL que evoluem para DA, estes marcadores já se encontram alterados.⁶⁰

A interpretação destes biomarcadores no LCR deve ser sempre criteriosa e confrontada com o quadro clínico. Isso porque, muitas vezes, não temos o perfil clássico com alterações de todos os biomarcadores no LCR. Futuros estudos multicêntricos ainda são necessários para a sua implementação na prática clínica diária.^{61,62}

Recomendações – (1) O exame do LCR é indicado na investigação de demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), em casos com apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central (Padrão). (2) A dosagem do peptídeo β -amiloide 1-42 e das proteínas tau e tau-fosforilada no LCR pode ser empregada em protocolos de pesquisa ou em ensaios clínicos terapêuticos. Na prática clínica, seu uso pode contribuir para maior precisão diagnóstica da DA, tanto na fase demencial quanto na fase de CCL (Norma).

Eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados

A análise visual do EEG de rotina é um método útil no auxílio diagnóstico diferencial das demências,^{63,64} incluindo a distinção entre síndrome demencial, queixas cognitivas e transtornos psiquiátricos. O EEG também pode auxiliar no diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob, sugerir a possibilidade de transtorno tóxico-metabólico ou de amnésia transitória por epilepsia.³ Na DA os achados mais comuns são o alentecimento da frequência de fundo com aumento das bandas delta e teta, e a diminuição ou abolição da banda de frequência alfa.⁶⁵ No entanto, estas alterações do EEG geralmente ocorrem em estágios moderados e avançados da DA. Há correlação inversa entre o grau de comprometimento cognitivo e a potência da atividade elétrica de frequências mais altas (alfa e beta) no EEG.⁶⁶ A redução da banda alfa e o aumento da teta e a frequência média menor são características eletroencefalográficas de pacientes com DA, no entanto, o EEG pode ser normal no início da doença em até 14% dos casos.⁶⁷ Em diferentes estudos, a precisão do diagnóstico eletroencefalográfico para pacientes com DA

em comparação a controles saudáveis com características demográficas similares varia amplamente.⁶⁷ O EEG apenas com anormalidades difusas associa-se mais frequentemente à DA, enquanto o EEG com alterações difusas e focais pode sugerir DA e/ou outras formas de demência.⁶⁸

Desde os primeiros estudos de EEG quantitativo,^{69,70} a análise espectral e análises estatísticas foram aplicadas ao método. A diminuição da atividade alfa e beta é observada em diversos estudos publicados nas últimas décadas.⁷¹⁻⁷³ Além disso, o ritmo alfa poderia ser um marcador diagnóstico,⁷³ pois há diminuição da frequência alfa para 6,0-8,0 Hz em pacientes com DA leve. Outro aspecto muito sensível no EEG é a análise espectral de base que associa-se com o diagnóstico clínico de DA. A sensibilidade da análise espectral varia de 71% a 81% em vários estudos^{72,74,75} e apresenta correlação significativa com testes neuropsicológicos.⁷⁵

Outra ferramenta do EEG é a análise da coerência (Coh) que avalia o nível de covariância entre as medidas espectrais obtidas por um par de eletrodos. Alta Coh tem sido considerada evidência de ligações estruturais e funcionais entre áreas corticais.⁷⁶

A Associação Médica Brasileira (AMB) e a Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC)⁷⁷ em suas diretrizes referem-se à análise visual do EEG como método estabelecido na avaliação das demências. Além disso, a análise de frequência é uma ferramenta útil para melhorar a detecção de ondas lentas. Pode mostrar na DA aumento de ondas teta e diminuição de ondas alfa e beta, quando comparados com indivíduos normais.⁷⁸ A análise de frequência também tem valor preditivo quanto ao desenvolvimento de comprometimento cognitivo, independentemente dos parâmetros clínicos.⁷⁹ Além disso, há forte correlação entre EEG e as funções cognitivas quantificadas por escalas específicas de avaliação.⁷⁹ É recomendado o uso combinado de tais parâmetros do EEG e instrumentos de avaliação cognitiva para melhorar a detecção de demência.

Com relação aos potenciais evocados, retardo na latência do P300 é considerado o melhor parâmetro para o diagnóstico eletrofisiológico de alterações cognitivas e demência. No entanto, a grande variação interindividual (cerca de 50 milissegundos) limita sua confiabilidade diagnóstica nas fases iniciais da DA, podendo ocorrer também em depressão, esquizofrenia e em outras demências.^{2,63}

Recomendações – (1) O EEG de rotina tem uso estabelecido como método auxiliar no diagnóstico diferencial de síndrome demencial em relação a outras condições que interferem no funcionamento cognitivo, como epilepsia, encefalopatias tóxico-metabólicas e infecciosas (Padrão). O EEG tem importante valor diagnóstico na doença de Creutzfeldt-Jakob (Padrão).

(2) O EEG não contribui para o diagnóstico precoce da DA (Padrão). (3) Potenciais evocados relacionados a eventos (exemplo, P300, N400) são recomendados apenas para pesquisa.

Estudo genético

Do ponto de vista genético, mutações autossômicas dominantes, raras, determinando início precoce da DA (antes dos 65 anos), com penetrância completa, já foram associadas a três genes: proteína precursora do amiloide (APP),⁸⁰ presenilina 1 (PSEN1),⁸¹ presenilina 2 (PSEN2).⁸² Mutações do gene da APP, localizado no cromossomo 21, encontram-se dentro ou próximas das áreas que codificam o peptídeo β -amiloide e são responsáveis por menos de 5% dos casos de DA familiar.⁸³ Mutações nos genes PSEN1 e PSEN2, localizados no cromossomo 14 e 1, respectivamente, codificam proteínas de membrana altamente conservadas, necessárias para atividade da enzima γ -secretase que cliva a proteína APP. Mutações na PSEN1 são responsáveis pela maior parte dos casos de DA familiar, enquanto as mutações na PSEN2 são as mais raras.^{83,84}

O alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE), uma variante de susceptibilidade, com penetrância incompleta e comum, aumenta significativamente o risco de desenvolver DA de início tardio (após 65 anos).⁸⁵⁻⁸⁷ O gene da APOE, localizado no cromossomo 19, tem três formas alélicas comuns: $\epsilon 2$ (ocorre em 8% da população branca), $\epsilon 4$ (em 15%) e $\epsilon 3$ (em 75%). A presença de um alelo $\epsilon 4$ triplica o risco de desenvolver a doença e indivíduos homocigotos para $\epsilon 4$ tem 12 vezes mais chance de desenvolver DA que indivíduos $\epsilon 3\epsilon 3$. A presença do alelo $\epsilon 2$ é protetor em relação à DA.⁸⁷ Distribuição alélica e genotípica semelhante, além de associação da presença do alelo $\epsilon 4$ com o diagnóstico da DA, também foram encontradas em estudos populacionais e caso-controle no Brasil.⁸⁸⁻⁹² A APOE está envolvida no transporte de colesterol e formação do β -amiloide por mecanismos desconhecidos.⁸⁷ Aproximadamente 42% das pessoas com DA não tem o alelo $\epsilon 4$ da APOE.⁹³

Inúmeros trabalhos compilados pela base de dados AlzGene foram publicados referindo associação entre DA e centenas de supostos alelos de risco em outros genes.⁹⁴ O gene do receptor relacionado com a sortilina (SORL1) tem sido associado à DA de início tardio em populações de etnia heterogênea nos Estados Unidos.^{95,96} Uma meta-análise recente demonstrou evidência de associação de polimorfismos genéticos de susceptibilidade localizados no cromossomo 1 (CR1), cromossomo 7 (PICALM) e 8 (CLU), porém sem o *odds ratio* de impacto da APOE.⁹⁷ Acredita-se que o colesterol possa modular processos centrais na patogênese da DA. A associação dos genes APOE, CH25H, CLU, LDLR, e SORL1 com DA pode ser

mediada por mecanismos relacionados com colesterol ou por efeitos diretos destas proteínas no metabolismo do β -amiloide.⁹⁸

Em geral, todas as pessoas com síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) desenvolvem marcadores neuropatológicos para DA após 40 anos e mais da metade destes indivíduos apresentam declínio cognitivo. Acredita-se que a razão disto seja a superexpressão do gene da APP no cromossomo 21 levando ao aumento da produção do peptídeo β -amiloide.⁹⁸

Indivíduos com CCL de início precoce e mutações nos genes APP, PSEN1 ou PSEN2, na sua maioria, desenvolvem DA, assim como aqueles com início tardio que apresentam um ou dois alelos $\epsilon 4$ da APOE.^{61,99}

Indicação de teste genético para a DA

Em geral o uso clínico do teste genético para APOE com propósitos preditivos em indivíduos assintomáticos não é recomendado porque a presença do alelo $\epsilon 4$ não é necessária nem suficiente para estabelecer o diagnóstico da DA.^{100,101} A história familiar pode, entretanto, ser um melhor preditor de risco de DA.¹⁰¹ Empiricamente considera-se que familiares de primeiro grau de um único indivíduo comprometido pela DA apresenta 20-25% de chance de desenvolver a doença durante sua vida, enquanto um indivíduo sem história familiar tem 10%.⁹³

Em relação ao diagnóstico de DA pré-clínica, o papel dos biomarcadores para detectar e rastrear este estágio da doença é de fundamental importância para o desenvolvimento de tratamentos efetivos. Neste caso, o acompanhamento de portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE sugere evidências de disfunção sináptica presente muito precoces (indivíduos jovens e de meia idade) em estudos de neuroimagem funcional. Deve-se salientar que recomendações para se diagnosticar DA pré-clínica são exclusivamente para propósitos de pesquisa, sem nenhuma implicação clínica neste momento.⁶²

A presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE não é suficientemente específica para ser considerada nos novos critérios para DA provável com alto índice de certeza.⁶² Séries clínico-patológicas em que a genotipagem da APOE foi estimada não dão suporte ao uso da testagem deste gene na prática clínica. A sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico isoladamente foram de 93% e 55%, respectivamente, enquanto a genotipagem da APOE isoladamente foi de 68% e 65%, respectivamente.¹⁰²

Apesar do alelo $\epsilon 4$ da APOE ser um importante fator preditivo de conversão de CCL em DA, seu uso na prática clínica não está consolidado.^{99,102} Por outro lado, em futuros estudos de biomarcadores pré-mórbidos potenciais para DA, a inclusão da genotipagem genética é indicada para aumentar a acurácia.¹⁰²

Testes para adultos assintomáticos com risco para DA de início precoce por mutações APP, PSEN1 e PSEN2 são disponíveis clinicamente. Há consenso geral que tais testes não devem ser realizados na infância.¹⁰¹ Também há consenso que a realização destes testes deve ser precedida de aconselhamento genético cuidadoso e extenso com avaliação dos aspectos favoráveis e desfavoráveis da revelação. A monitorização destes indivíduos que receberam informação genética deve ser implementada.^{3,87,103-105}

Recomendações – (1) A genotipagem da APOE não é recomendada para finalidade diagnóstica em pacientes com DA, nem como fator preditivo de desenvolvimento da doença em indivíduos assintomáticos ou com CCL na prática clínica (Padrão). O mesmo é válido para outros polimorfismos de susceptibilidade descritos até o momento (Padrão). (2) A investigação das mutações da APP, PSEN1 e PSEN 2, quando disponível, é recomendada em casos de DA com história familiar compatível com herança autossômica dominante (Padrão). (3) A investigação das mutações da APP, PSEN1 e PSEN 2, quando disponível, em indivíduo assintomático com familiar(es) com diagnóstico genético confirmado de DA só deve ser indicada após extenso aconselhamento genético e com o pleno consentimento do mesmo (Opção Prática).

Agradecimentos – Paulo Caramelli e Antonio Lucio Teixeira são bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq.

Referências

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al.; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1236-1248.
- Humpel C, Marksteiner J. Peripheral biomarkers in dementia and Alzheimer's disease. In: Ritsner MS (Ed). *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes. Volume III: metabolic and peripheral biomarkers.* Berlin: Springer; 2009.
- Schneider P, Hampel H, Buerger K. Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci Ther* 2009;15:358-374.
- Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009;61:69-80.
- Locascio JJ, Fukumoto H, Yap L, et al. Plasma amyloid beta-protein and C-reactive protein in relation to the rate of progression of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:776-785.
- Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-1362.
- O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, et al.; Texas Alzheimer's Research Consortium. A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010;67:1077-1081.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005;128:2026-2033.
- Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-739.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:131-138.
- Jack CR Jr., Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:786-794.
- Ball MJ, Fisman M, Hachinski V, et al. A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia. *Lancet* 1985;1:14-16.
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study. *Brain* 1996;119:2001-2007.
- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998;19:23-31.
- 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;55:967-972.
- Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in

- patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:491-497.
21. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:457-465.
 22. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52:1687-1689.
 23. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:94-100.
 24. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007;64: 108-115.
 25. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:1986-1992.
 26. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S71-S77.
 27. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:2048-2057.
 28. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77.
 29. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:1-15.
 30. Miller BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991;4:47-52.
 31. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
 32. Moats RA, Ernst T, Shonk TK, Ross BD. Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Reson Med* 1994;32:110-115.
 33. Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997;97:9-14.
 34. Rose SE, de Zubizaray GI, Wang D, et al. A 1H MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999;17:291-299.
 35. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:621-630.
 36. Wardlaw JM, Marshall I, Wild J, Dennis MS, Cannon J, Lewis SC. Studies of acute ischemic stroke with proton magnetic resonance spectroscopy: relation between time from onset, neurological deficit, metabolite abnormalities in the infarct, blood flow, and clinical outcome. *Stroke* 1998; 29:1618-1624.
 37. Lee HW. Evaluation of Alzheimer's disease using magnetic resonance spectroscopy: comparison between findings in the posterior cingulate and hippocampi [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
 38. Kantarci K, Knopman DS, Dickson DW, et al. Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of ante-mortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. *Radiology* 2008;248:210-220.
 39. Schott JM, Frost C, MacManus DG, Ibrahim F, Waldman AD, Fox NC. Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study. *Brain* 2010;133:3315-3322.
 40. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Cavalcanti JL. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:195-200.
 41. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol* 2009;21:39-49.
 42. Smith CD. Neuroimaging through the course of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:273-290.
 43. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59:512-519.
 44. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:1355-1365.
 45. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008;65:1509-1517.
 46. Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers Dement* 2006;2:36-42.
 47. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67:584-587.
 48. Hampel H, Frank R, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:560-574.
 49. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286:2120-2127.

50. Drzegza A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1104-1113.
51. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-580.
52. Herskovits AZ, Growdon JH. Sharpen that needle. *Arch Neurol* 2010;67:918-920.
53. Knopman DS. Tapping into the biology of Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:496-497.
54. Machado LR, Livramento JA, Spina-França A. Exame de líquido cefalorraquidiano. In: Mutarelli EG (Ed). *Manual de exames complementares em Neurologia*. São Paulo: Sarvier; 2006:241-262.
55. Marra C. CSF: techniques and complications. 55th Annual Meeting American Academy of Neurology. Syllabi on CD-ROM, 2003.
56. De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010;67:949-956.
57. Roe CM, Fagan AM, Williams MM, et al. Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:501-510.
58. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65:403-413.
59. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
60. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.
61. 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 and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011 (in press).
62. Sperling RA, Aisen PS, Beckett, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2011(in press).
63. Luccas FJC, Anghinah R, Braga NIO, et al. Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do eletrencefalograma e potenciais evocados. Parte II: correlações clínicas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:132-146.
64. Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittencourt PRM. Eletrencefalograma digital com mapeamento em demência de Alzheimer e doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54:50-56.
65. Lehmann D. Multichannel topography of human alpha EEG fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;31:439-449.
66. Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CT. Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann Neurol* 1979;5:309-321.
67. Jelic V, Kowalski J. Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:129-142.
68. Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, Scheltens P, Stam CJ. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:18-23.
69. Loeches MM, Gil P, Jimenez F, et al. Topographic maps of brain electrical activity in primary degenerative dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991;29:211-23.
70. Saletu B, Paulus E, Grunbergerer J. Correlation maps: on the relation of electroencephalographic slow wave activity to computerized tomography and psychopathometric measurements in dementia. In: Maurer K. *Imaging of brain in psychiatry and related fields*. Berlin: Springer-Verlag; 1993: 263-265.
71. Pucci E, Belardinelli N, Cacchiò G, Signorino M, Angeleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110:621-631.
72. Dierks T, Perisic I, Frölich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the qEEG in dementia of Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res* 1991;40:181-194.
73. Leuchter AF, Cook IA, Newton TE, et al. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87:385-393.
74. Anderer P, Saletu B, Klöppel B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:108-117.
75. Nielsen T, Montplaisir J, Lassonde M. Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol* 1993;33:173-176.
76. Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:993-998.

77. Fonseca LC. Demência: eletroencefalograma e eletroencefalograma quantitativo. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2008.
78. Miyauchi T, Hagimoto H, Ishii M, et al. Quantitative EEG in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neurol Scand* 1994;89:56-64.
79. Dierks T, Frolich L, Ihl R, Maurer K. Correlation between cognitive brain function and electrical brain activity in dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99:55-62.
80. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349: 704-706.
81. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-760.
82. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-977.
83. Wattamwar PR, Mathuranath PS. An overview of biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13(Suppl 2):S116-S123.
84. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-1457.
85. Saunders AM, Strittmatter WJ, Shemchek D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:1467-1472.
86. Strittmatter WJ, Saunders AM, Shemchek D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977-1981.
87. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548-556.
88. Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:529-537.
89. Schwanke CH, da Cruz IB, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of association between APOE polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:561-579.
90. Fernandez LL, Scheibe RM. Is MTHFR polymorphism a risk factor for Alzheimer disease like APOE? *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1-6.
91. Souza DR, de Godoy MR, Hotta J, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:919-923.
92. Bahia VS, Kok F, Marie SN, Shinjo SO, Caramelli P, Nitri R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:61-65.
93. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 2008;10:231-239.
94. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
95. Rogaeva E, Ming Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007;39:168-177.
96. Lee JH, Cheng R, Schupf N, et al. The association between genetic variants in SORL1 and Alzheimer disease in an urban multiethnic community-based cohort. *Arch Neurol* 2007;64:501-506.
97. Butler AW, Ng NY, Hamshere ML, et al. Meta-analysis of linkage studies for Alzheimer's disease—a web resource. *Neurobiol Aging* 2009;30:1037-1047.
98. Wollmer MA. Cholesterol-related genes in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:762-773.
99. Eschweiler GW, Leyhe T, Klöppel S, Hüll M. New developments in the diagnosis of dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:677-683.
100. Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, et al. Disclosing the disclosure: factors associated with communicating the results of genetic susceptibility testing for Alzheimer disease. *J Health Commun* 2009;14:768-784.
101. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetic of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:213-227.
102. Taner NE. Genetics of Alzheimer disease: a centennial review. *Neurol Clin* 2007;25:611-667.
103. Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, et al. The role of disease preceptors and results sharing in psychological adaptation after genetic susceptibility testing: the REVEAL Study. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1296-1301.
104. Williamson J, Goldman J, Marder KS. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist* 2009;15:80-86.
105. Chung WW, Chen CA, Cupples LA, et al. A new scale measuring psychological impact of genetic susceptibility testing for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:50-56.

Doença de Alzheimer

Avaliação cognitiva, comportamental e funcional

Márcia L.F. Chaves¹, Claudia C. Godinho¹, Claudia S. Porto², Leticia Mansur^{2,3},
Maria Teresa Carthery-Goulart^{2,4}, Mônica S. Yassuda^{2,5}, Rogério Beato⁶

Resumo – Este artigo apresenta revisão e ampliação das recomendações sobre os testes e baterias empregados no Brasil para o diagnóstico e avaliação cognitiva, funcional e comportamental da demência na doença de Alzheimer (DA). De modo sistemático foi revista a literatura disponível (nas bases MEDLINE, LILACS e SCIELO) e os artigos foram avaliados e classificados por níveis de evidência, para se estabelecerem as recomendações. Para a avaliação funcional a recomendação é o uso das escalas IQCODE, DAFS-R, DAD, ADL-Q e Bayer para avaliação das atividades instrumentais da vida diária e escala Katz para avaliação das atividades básicas. Para avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos foram recomendadas as escalas NPI e CAMDEX e a Cornell para depressão em demência. Como instrumento de rastreio deve-se utilizar o Mini-Exame do Estado Mental; quanto às baterias multifuncionais, pode-se aplicar CAMCOG-R, ADAS-COG, CERAD e MDRS, que avaliam brevemente várias funções cognitivas. Para avaliação clínica da demência e classificação de acordo com a gravidade é recomendada a escala CDR. São recomendados os testes por domínio cognitivo baseados nas evidências disponíveis para uso na nossa língua.

Palavras-chave: consenso, diretrizes, avaliação funcional, avaliação cognitiva, avaliação comportamental.

Introdução

Demência é um problema prevalente. Dependendo da forma como os casos são definidos, as estimativas de prevalência podem variar de 2,4 milhões a 4,5 milhões de indivíduos nos EUA.¹⁻³ Além disso, muitos adultos idosos percebem dificuldades de memória e outra função cognitiva. Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência contribuindo para 60% dos casos de comprometimento cognitivo progressivo no idoso.⁴ O rastreio da doença quando é clinicamente indetectável ou em seus estágios mais precoces torna-se racional quando intervenções podem prevenir ou retardar as consequências da doença. Por outro lado, o claro benefício de rastrear todos os idosos assintomáticos não foi demonstrado, nem foi descartada a possibilidade de algum benefício.⁵ No entanto, há necessidade de avaliar cuidadosamente aqueles que apresentam queixas cognitivas ou relacionadas a cognição. Médicos que atendem adultos encontrarão pacientes com queixas de memória, e devem, assim, ser capazes de avaliá-los para as causas de demência.

A avaliação neuropsicológica pode caracterizar alterações cognitivas, comportamentais e funcionais e pode auxiliar o médico no curso da avaliação diagnóstica, planejamento de reabilitação e manejo. Como outros testes, a avaliação neuropsicológica possui limitações por si mesma e deve ser interpretada em conjunto com outras informações clínicas, de imagem e laboratório. Avaliações neuropsicológicas tem a vantagem de ser objetivas, seguras, portáteis, e relevantes à integridade funcional cerebral. Os resultados da avaliação neuropsicológica devem ser considerados no contexto da idade, educação, status socioeconômico e base cultural do paciente, pois podem afetar o desempenho. Além disso, questões envolvidas na construção dos testes como confiabilidade, validade, e sensibilidade dos procedimentos de avaliação tem impacto nas conclusões que podem ser obtidas de uma avaliação neuropsicológica.⁶

A testagem neuropsicológica é exigida para o diagnóstico de doença de Alzheimer pela maioria dos critérios diagnósticos vigentes (NINCDS-ADRDA, DSM-IV, CID-10), e

¹Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil; ²Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo SP, Brasil; ³Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo SP, Brasil; ⁴Centro de Matemática, Computação e Cognição, Universidade Federal do ABC, Santo André SP, Brasil; ⁵Departamento de Gerontologia, Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP (EACH/USP Leste) São Paulo SP, Brasil; ⁶Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte MG, Brasil.

a avaliação neuropsicológica é no momento um dos principais meios de avaliação de eficácia das drogas desenvolvidas para tratamento da DA.

Os médicos devem realizar suas próprias avaliações do estado mental nos pacientes antes de encaminhar para uma avaliação neuropsicológica, que deve ser realizada por profissional capacitado, e muitos clínicos tem treinamento para a aplicação de questionários básicos.⁷⁻⁹ Os testes de rastreio, no entanto, apresentam taxas consideráveis de falsos-negativos, falhando em detectar mudanças cognitivas sutis, e não substitui a testagem neuropsicológica em muitos aspectos.¹⁰

Em 2005, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN publicou as recomendações para diagnóstico, tratamento, avaliação cognitiva e funcional.¹¹ Nesse momento as recomendações estão sendo revisadas empregando um corpo de especialistas brasileiros na área. O método de revisão das evidências foi através de buscas em bases de dados PUBMED, SCIELO

e LILACS de acordo com os descritores eleitos para cada módulo, de modo a obter dados sobre o cenário nacional e internacional. No entanto, para os instrumentos aqui avaliados, a existência de estudos de validação para a população brasileira foi considerado requisito essencial dada a influência dos aspectos culturais e demográficos sobre o desempenho em testes e escalas. Assim, apenas as publicações de dados brasileiros foram efetivamente selecionadas.

Sobre a seleção dos instrumentos

Foram selecionados nas bases de dados acima mencionadas os instrumentos utilizados nas avaliações cognitivas, comportamentais e funcionais que seguissem critérios alinhados com a natureza de estudos de validação de testes e escalas, uma vez que não apresentam o perfil de ensaio clínico. Assim sendo o grupo baseou-se na classificação proposta nas Tabelas 1 e 2.¹²

Foram considerados como critérios mínimos: estudos com normas de idade e escolaridade, aplicados em idosos

Tabela 1. Classificação da Evidência.¹²

Classe	Descrição
I	Evidência fornecida por um estudo prospectivo bem planejado, em amplo espectro de pessoas com a condição suspeita, que utilize um "padrão-ouro" para a definição de caso, no qual o teste tenha sido aplicado de modo cego, e que possibilite a avaliação dos testes apropriados de acurácia diagnóstica.
II	Evidência fornecida por um estudo prospectivo bem planejado, em espectro limitado de pessoas com a condição suspeita, ou por um estudo retrospectivo bem planejado, em amplo espectro de pessoas com a condição estabelecida (por meio de padrão-ouro), comparado com um espectro amplo de controles, nos quais os testes tenham sido aplicados em avaliação cega, e que possibilite a medida dos testes apropriados de acurácia diagnóstica.
III	Evidência fornecida por um estudo retrospectivo no qual tanto as pessoas com a condição estabelecida como os controles sejam de espectro limitado, nos quais os testes tenham sido aplicados de forma cega.
IV	Qualquer desenho metodológico no qual o teste não tenha sido aplicado de modo cego ou evidência fornecida pela opinião isolada de especialista ou em casuística descritiva (sem controles).

Tabela 2. Definições para recomendações práticas baseadas na classificação de evidência.¹²

Recomendação	Descrição
Padrão	Princípio para cuidado do paciente que reflete alto grau de certeza clínica (usualmente é requerida evidência de Classe I que se dirige diretamente à questão clínica, ou evidência inquestionável quando as circunstâncias impedem ensaios clínicos randomizados)
Norma	Recomendação para o cuidado do paciente que reflete moderada certeza clínica (usualmente requer evidência de Classe II ou um forte consenso sobre evidência de Classe III)
Opção prática	Estratégia para o cuidado do paciente de utilidade clínica incerta (inconclusiva ou evidências ou opiniões conflitantes)
Sugestão	Recomendação prática para tecnologias ou terapêuticas recém-aprovadas e emergentes e/ou baseadas em opcional evidência de pelo menos um estudo de Classe I. A evidência pode demonstrar somente um efeito estatístico modesto ou resposta clínica limitada (parcial), ou podem existir questões significativas sobre custo-benefício. Podem existir desacordos substanciais (ou potenciais) entre especialistas ou entre responsáveis pelo pagamento e especialistas.

e pacientes com demência. Ressalvas foram explicitadas, nos casos dos testes largamente utilizados que não preencheram os critérios aqui especificados.

Nas três modalidades de avaliação os seguintes aspectos foram considerados para a análise dos instrumentos:

- Tradução e adaptação.
- Consistência interna.
- Validade convergente e divergente.
- Estabilidade temporal.
- Validade diagnóstica (acurácia: sensibilidade, especificidade e outros parâmetros diagnósticos).
- Análise de influências sociodemográficas (idade, escolaridade, gênero).

Avaliação funcional

A perda progressiva da capacidade para realizar as atividades de vida diária (incapacidade funcional) é uma característica essencial para o diagnóstico de demência. As atividades de vida diária podem ser divididas em básicas (ABVD) e instrumentais (AIVD). As primeiras são importantes para o autocuidado e incluem a capacidade para realizar a higiene pessoal, o controle esfinteriano e a alimentação. As AIVD são mais complexas e incluem a capacidade de preparar uma refeição, realizar trabalhos domésticos, cuidados com finanças e correspondência, administração da própria medicação, entre outros.¹³ A avaliação funcional é útil não somente para o diagnóstico da demência da doença de Alzheimer, mas também para a adequada orientação do paciente e de seus cuidadores e para avaliar o efeito de intervenções farmacológicas e não-farmacológicas.

No estágio inicial da demência da doença de Alzheimer verifica-se declínio das AIVD e a avaliação funcional com propósito diagnóstico deve focalizar estes aspectos por meio de entrevista com o informante ou através de avaliação direta do paciente. A avaliação das ABVD é relevante em estágios mais avançados da doença.

Utilizando-se os descritores “atividades da vida diária” e “Brasil” foram encontrados 406 artigos na base de dados PUBMED, 72 na LILACS e três na SCIELO. Nas bases LILACS e SCIELO foram também utilizados os descritores “atividades de vida diária” e “doença de Alzheimer”, identificando-se respectivamente, 23 e três artigos. Excluímos os trabalhos que não foram realizados com idosos, os que avaliaram condições clínicas específicas (ex. pacientes cardíacos, doença pulmonar crônica, pacientes com lesões medulares), os que focalizaram aspectos de mobilidade física ou perfis de atividade física e os que utilizaram entrevistas semi-estruturadas em vez de escalas ou questionários padronizados. Restaram 43 artigos e nestes foram identificados os instrumentos utilizados para a avaliação das atividades de vida diária em idosos e em pacientes com

demência no Brasil. Nessa primeira análise identificamos que os instrumentos mais utilizados nesses estudos foram a escala Lawton-Brody¹⁴ para a avaliação das atividades instrumentais e a escala Katz¹⁵ para avaliação das atividades básicas de vida diária. Outros instrumentos empregados foram o índice Barthel,¹⁶ o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer et al.,¹⁷ a *Functional Independence Measure* (FIM),¹⁸ o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE),¹⁹ a *Disability Assessment for Dementia* (DAD),²⁰ a *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS),²¹ a *Bayer Activities of Daily Living Scale* (B-ADL),²² o *Activities of Daily Living Questionnaire* (ADL-Q)²³ e a *Direct Assessment of Functional Status-Revised* (DAFS-R).²⁴ Dentre esses instrumentos, identificamos os que passaram por processo de adaptação cultural e validação para uso no Brasil e, os que foram utilizados em estudos com pacientes com demência.

A escala Katz e o índice Barthel avaliam as ABVD. A escala Katz foi adaptada transculturalmente para uso com população brasileira²⁵ (Classe II) e foi mais frequentemente utilizada em estudos com pacientes com demência. O índice Barthel também tem estudo de validação para população brasileira²⁶ (Classe II) e mostrou-se correlacionado com déficit cognitivo avaliado pelo MEEM em população idosa,²⁷ mas não localizamos estudos que tenham avaliado sua aplicação em pacientes com DA. Entre os instrumentos que avaliam as AIVD o IQCODE, a escala Pfeffer e a escala Lawton-Brody foram bastante utilizados em estudos com pacientes com demência no Brasil,²⁸⁻³¹ no entanto, somente o IQCODE apresenta estudo de validação^{28,32} (Classe II). A escala Lawton apresenta estudo de confiabilidade em amostra de 16 idosos sem demência³³ (Classe IV). A escala Pfeffer apesar de ser amplamente utilizada, estar em um grande número de publicações, não tem estudo de validação.

Os demais instrumentos avaliam as ABVD e as AIVD. As escalas DAD^{20,34,35} (estudos de Classe III e II, respectivamente), Bayer^{22,36,37} (Classe II) e DAFS-R^{24,38} (Classe II) têm estudos de validação e índices de acurácia diagnóstica para DDA. A escala ADL-Q foi traduzida, adaptada e analisada quanto características psicométricas^{23,39} (Classe II), mas ainda não apresenta estudos no Brasil avaliando sua acurácia diagnóstica para DA. A MIF foi validada no Brasil para pacientes com lesão medular^{18,40} (Classe II) e foi utilizada em estudo de idosos.⁴¹ Entretanto, localizamos apenas um trabalho onde sua aplicação foi estudada em pacientes com DA.⁴² A BADLS foi utilizada em pesquisas com pacientes com demência^{43,44} mas não apresenta estudo de adaptação e validação para uso com população brasileira.

Recomendações – Para o diagnóstico da DA recomendamos a utilização das escalas IQCODE, DAFS-R,

DAD, ADL-Q e Bayer por avaliarem AIVD e por terem como base estudos de classe II ou III (norma). A escala Katz pode ser utilizada para avaliação das ABVD em pacientes com DA (norma).

Observação – Ainda é prática corrente em nosso meio a utilização de escalas sobre as quais não encontramos registros de validação nas bases de dados consultadas, como por exemplo a escala Pfeffer¹⁷ e a BADLS,²¹ indicando necessidade de estudos futuros.

Avaliação comportamental

Sintomas comportamentais e psicológicos da doença de Alzheimer são bastante comuns ao longo da evolução do quadro, sendo um dos principais motivos de institucionalização, uso de medicamentos, aumento dos custos nos cuidados com a doença e sobrecarga para família.

Alguns instrumentos foram desenvolvidos no sentido de sistematizar a avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos da DA, na maior parte deles os sintomas são avaliados conforme a informação dos familiares e/ou cuidadores.

Descritores empregados:

- Sintomas neuropsiquiátricos e demência ou DA.
- Sintomas comportamentais e demência ou DA.
- Neuropsicologia e demência ou DA.
- Problemas comportamentais e demência ou DA.
- Sintomas comportamentais e psicológicos (BPSD: *behavioral and psychological symptoms*) e demência ou DA.

De acordo com a revisão realizada a partir dos descritores acima, as escalas mais utilizadas no contexto internacional foram: Inventário Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory - NPI),⁴⁵ Escala de Avaliação de Comportamento do CERAD (*Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease: CERAD-BRSD*),⁴⁶ Escala de Patologia Comportamental na Doença de Alzheimer (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale: BEHAVE-AD*),⁴⁷ e a seção A da escala CAMDEX-R (*Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - Revised Version*).⁴⁸ A Escala Cornell para Depressão na Demência (*Cornell Scale for Depression in Dementia*)⁴⁹ e a Escala de Avaliação de Humor na Demência (*Dementia Mood Assessment Scale: DMAS*)⁵⁰ foram encontradas para avaliação de sintomas depressivos. O Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory: CMAI*)⁵¹ é muito utilizado para a avaliação do amplo espectro de sintomas de agitação.

No contexto brasileiro, dos 22 artigos encontrados com os mesmos descritores, apenas três artigos de adaptação e/ou validação de instrumentos. Dessa forma, encontramos estudos de adaptação e/ou validação para as escalas NPI,⁵² seção A da escala CAMDEX-R⁵³ (Classe II), e Cornell⁵⁴ (Classe III) preenchendo critérios mínimos de validação.

Recomendações – Para avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos de pacientes com DA pode-se utilizar as escalas NPI e CAMDEX (estudos Classe II ou III) (norma). A escala Cornell pode ser empregada na avaliação de sintomas depressivos (Classe IV) (opção prática).

Instrumentos breves de rastreio cognitivo

Para atendimento em serviços de atenção primária utilizam-se instrumentos que não requeiram treinamento extensivo, que possam ser aplicados por diversos profissionais de saúde e que sejam breves. Os descritores utilizados para a busca de evidência foram: estado mental e demência ou DA e Brasil, teste de rastreio e demência ou DA e Brasil.

Os descritores aplicados foram estado mental AND rastreio AND demência AND Brasil. Da totalidade de artigos nas bases de dados referidas com instrumentos breves (n=87) aplicados no Brasil, 29 envolviam etapas de adaptação e/ou validação de alguma natureza.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) tem sido o instrumento mais utilizado nesse contexto e apresenta dados normativos, confiabilidade teste-reteste, e acurácia diagnóstica abaixo apresentados.

O MEEM foi projetado para ser uma avaliação clínica prática de mudança do estado cognitivo em pacientes geriátricos.⁷ Examina orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) e evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem e visuoespaciais. Pode ser usado como teste de rastreio para perda cognitiva ou como avaliação cognitiva de beira de leito.

Outro teste bastante breve é o Instrumento de Rastreio de Habilidades Cognitivas-Forma Breve (*Cognitive Abilities Screening Instrument-Short Form: CASI-S*)⁶⁷ com um estudo de validação no Brasil.⁶⁸ Há baterias que aprofundam a avaliação cognitiva sem trazer grande incremento no tempo de avaliação, como a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo - BBRC e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisado (*Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised: ACE-R*)⁶⁹ que apresentam estudos de validação para a população brasileira.⁷⁰⁻⁷³

Recomendações – Para avaliação do estado mental/rastreio cognitivo na detecção de DA pode-se utilizar o Mini-Exame do Estado Mental (padrão). Outros instrumentos como o CASI-S, a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisado podem ser utilizados ampliando o escopo da avaliação cognitiva (norma).

Baterias multifuncionais

As baterias multifuncionais permitem uma avaliação mais detalhada, mas requerem mais tempo e cenário especializado para suas aplicações.

Tabela 3. Sensibilidade e especificidade do Mini Exame do Estado Mental para detectar demência.

Estudo	Amostra	Corte	Sensibilidade	Especificidade
Chaves e Izquierdo, 1992 ⁵⁵	31 pacientes com demência, 31 pacientes com depressão maior e 22 controles saudáveis	24	96%	68%
Bertolucci et al., 1994 ⁵⁶	94 pacientes com comprometimento cognitivo e 530 adultos controle	Analfabetos: 13 Escol <8 anos: 18 Escol ≥8 anos: 26	82,4% 75,6% 80%	97,5% 96,6% 95,6%
Almeida, 1998 ⁵⁷	211 indivíduos ≥60anos. Demência pelo CID-10	Analfabetos: 19 Escolarizados: 23	80% 84%	71% 60%
Caramelli et al., 1999 ⁵⁸	Amostra de base populacional, 1656 idosos >64 anos, 570 analfabetos, 118 com demência - definidos percentis 10, 25 e 50	Analfabetos: 15,18,20 Escolaridade: 1-3 anos: 21, 23, 25 4-7 anos: 22, 25, 26 >7 anos: 25, 26, 28	–	–
Bertolucci et al., 2001 ⁵⁹	85 idosos saudáveis e 43 pacientes com DA	26	97,6%	75,3%
Brucki et al., 2003 ⁶⁰	433 indivíduos normais	Analfabetos: 20 Por escolaridade 1-4 anos: 25 5-8 anos: 26,5 9-11: 28 >11: 29	–	–
Laks et al., 2003 ⁶¹	341 idosos	Idosos mais jovens: 19,9 Mais velhos: 16,9 Analfabetos: 17,1 Escolarizados: 22,3	–	–
Lourenço e Veras, 2006 ⁶²	303 idosos de ambulatório geral 78 com demência pelo DSM-IV	Analfabetos: 18/19 Instr escolar: 24/25	73,5% 75%	73,9% 69,7%
Laks et al., 2007 ⁶³	870 idosos da comunidade	Idosos mais jovens Analfabetos: 19,5 1-8 anos: 23,9 Idosos mais velhos Menor escol: 18,1 Maior escol: 23,8	–	–
Castro-Costa et al., 2008 ⁶⁴	1558 indivíduos (≥60 anos) da comunidade	Geral Percentil 5: 14 Percentil 95: 22 60-64 anos: Percentil 5: 17 Percentil 95: 24 ≥65 anos: Percentil 5: 13 Percentil 95: 16	–	–
Lourenço et al., 2008 ⁶⁵	306 indivíduos, ≥65 anos, ambulatoriais. 105 sub-amostra de re-teste 1 semana	PC: 23/24	–	–
Kochhann et al., 2010 ⁶⁶	162 pacientes com demência 806 idosos saudáveis	Analfabetos: 21 Escol baixa: 22 Média: 23 Alta: 24	93% 87% 86% 81%	82% 82% 87% 87%

Para avaliar a situação das baterias multifuncionais utilizou-se os descritores testes neuropsicológicos/bateria neuropsicológica AND demência AND validade/aplicabilidade/adaptação/sensibilidade AND Brasil. Da totalidade de artigos encontrados nas bases de dados (n=83) apenas 12 avaliavam aspectos de adaptação, confiabilidade ou acurácia de algumas baterias. As baterias Exame Cognitivo Cambridge-Revisada (Cambridge Cognitive Examination-Revised: CAMCOG-R),⁴⁸ Sub-escala Cognitiva da Escala de Avaliação de Doença de Alzheimer (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*: ADAS-COG),⁷⁴ o Consórcio para Estabelecer um Registro para doença de Alzheimer (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*: CERAD),⁹ e Escala de Avaliação da Demência Mattis (*Mattis Dementia Rating Scale*: MDRS)⁷⁵ possuem estudos de adaptação, confiabilidade ou validação no Brasil^{59,76,77} (Classe II e III).

Recomendações – Para a avaliação neuropsicológica multifuncional na doença de Alzheimer as escalas CAMCOG-R, ADAS-COG, CERAD e MDRS podem ser utilizadas (norma).

Áreas cognitivas específicas

A seleção da evidência foi realizada na base de dados PUBMED com os termos “memory”, “dementia”, “Brazil”, com os limites “Humans”, “English”, “Spanish”, “65+ years”, “80+ years” gerou 58 artigos, dos quais 15 tratavam de instrumentos cognitivos. Com os mesmos limites, nova busca foi realizada com as palavras “memory”, “elderly”, “Brazil”

gerando 131 artigos. Esta busca identificou alguns dos 15 artigos já localizados e sete novos artigos sobre instrumentos cognitivos. O mesmo procedimento foi repetido substituindo a palavra “memory” por “attention”, gerando 12 artigos, entretanto, nenhum deles era diferente dos demais ou relevante para a temática dos instrumentos cognitivos. O procedimento de busca foi repetido com as palavras “executive function” e posteriormente com “visuospatial”, gerando 12 e cinco artigos, respectivamente. Foram localizados três novos artigos sobre instrumentos - dois deles sobre funções executivas e um sobre funções visuoespaciais. No total, 25 artigos brasileiros foram identificados cuja temática era relevante para a avaliação dos instrumentos cognitivos usados junto à população idosa no Brasil.

No banco de dados LILACS, foram utilizadas as palavras “memória” e “demência”. Foram identificados 315 artigos, dentre os quais 10 não tinham sido localizados no PUBMED. A busca foi repetida com “teste atenção” e “demência” gerando 24 artigos e identificando quatro artigos novos relevantes.

Com as palavras “função executiva” e “demência” sete artigos foram identificados, entretanto, não eram relevantes para a temática ou já tinham sido localizados nas buscas anteriores.

Com “visuoespacial” e “demência”, dois artigos foram localizados, mas não eram relevantes ou já tinham sido localizados anteriormente. As buscas foram repetidas cruzando cada função cognitiva com a palavra “idoso”, entretanto, novos artigos não foram localizados.

Tabela 4. Resumo dos resultados da busca nas bases de dados.

Base	Termos usados	Nº de artigos	
		Localizados	Selecionados
PUBMED	Memory × Dementia × Brazil	58	15
	Memory × Elderly × Brazil	131	7
	Attention × Dementia × Brazil	12	0
	Executive function × Dementia × Brazil	12	2
	Visuospatial × Dementia × Brazil	5	1
LILACS	Memória × Demência	315	10
	Teste atenção × Demência	24	4
	Função executiva × Demência	8	0
	Visuoespacial × Demência	2	0
SCIELO	Memória × Demência	57	2
	Memória × Idoso	33	2
	Teste atenção × Demência (ou idoso)	0	0
	Função executiva × Demência (ou idoso)	0	0
	Visuoespacial × Demência (ou idoso)	0	0

As estratégias de busca usadas no LILACS foram repetidas na base de dados SCIELO. A busca com “memória” e “demência” gerou 57 artigos, e “memória” e “idosos” gerou 33 artigos, dentre estes quatro novos estudos foram identificados. As buscas com as palavras “teste atenção”, “função executiva”, “visuoespacial” cruzando com “demência” ou “idoso” não geraram artigos. A Tabela 4 resume o resultado das buscas realizadas nas bases de dados.

A análise dos artigos selecionados e a discussão entre os membros do painel geraram uma apreciação consensual sobre as evidências científicas que apóiam o uso dos instrumentos cognitivos já estudados no Brasil e as recomendações para utilização clínica a seguir apresentadas em cada área cognitiva específica.

Memória

A dificuldade de memória é o componente mais relevante na investigação cognitiva que deve fazer parte do diagnóstico da DA. É notório que esses indivíduos apresentam precocemente déficits na realização de novas aprendizagens e perda de informação no resgate tardio. Os testes recomendados para a avaliação da memória incluem evocação imediata e tardia de palavras ou figuras concretas ou abstratas, na modalidade verbal e visual.

Para a memória verbal, os testes *Rey Auditory Verbal Learning Test*⁷⁸⁻⁸³ (RAVLT) e a lista de palavras da bateria cognitiva do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD)^{59,84,85} preenchem os requisitos mínimos de validação com normatização e aplicação significativa em população brasileira.

Para a memória visual, o teste de 10 figuras da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC)^{71,86-90} e a evocação de figuras geométricas da bateria CERAD^{59,84,85} preenchem os requisitos mínimos de validação com normatização e aplicação significativa em população brasileira.

A Figura Complexa de Rey avalia tanto a visuo-construção quanto a memória não verbal. As bases da validação para população brasileira idosa foram recentemente construídas, ampliando o potencial de aplicações já iniciado em nosso meio.^{91,92}

O Teste Comportamental de Memória de Rivermead (RBMT),^{93,94} o *Short Cognitive Test* (SKT)^{95,96} e o subteste Memória Lógica da bateria *Wechsler Memory Scale - III* (WMS-III)^{55,97} foram preliminarmente validados para população brasileira com crescente número de aplicações no país.

Recomendações – Os testes RAVLT, dez figuras da BBRC e a lista de palavras e evocação de figuras da bateria CERAD devem ser utilizados na avaliação de memória no diagnóstico de DA - estudos de classe

II e III (norma). A Figura Complexa de Rey pode ser utilizada considerando as limitações do valor clínico (opção prática).

Observações – Embora com larga aplicação em população brasileira, o *Figure Object Memory Evaluation* (FOME),^{94,97} o *Selective Reminding Test* e o subteste Reprodução Visual da bateria WMS-III ainda carecem de estudos de validação no Brasil.

Atenção

A atenção pode estar comprometida desde as fases iniciais da DA. Os portadores têm déficits em todas as modalidades de atenção, com destaque para dificuldades na mudança do foco atencional.

Na modalidade auditiva, os testes recomendados incluem o subteste Dígitos em ordem direta (habilidades atencionais) e inversa (habilidades executivas e de controle atencional) da bateria Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III). A bateria WAIS-III encontra-se traduzida e adaptada para o Português, as normas para população brasileira já estão disponíveis, sendo atualmente largamente utilizada.^{98,99}

Na modalidade visual, o teste de Trilhas (*Trail Making Test*) inclui duas modalidades - na parte A recruta a atenção e a parte B atenção dividida. São numerosos os estudos brasileiros envolvendo o uso do teste de trilhas. Embora não tenha sido validado em nosso meio, alguns estudos apresentam comparações entre grupos clínicos e normas para grupos etários divididos em faixas de escolaridade.^{91,94,100,101}

Recomendações – Para a avaliação da atenção no diagnóstico de DA deve-se utilizar o subteste Dígitos na ordem direta e/ou inversa (norma).

Funções executivas

Déficits em funções executivas - eleição de objetivos, planejamento, sequência de respostas e monitoramento - compõem o conjunto de alterações na DA. O Teste do Desenho do Relógio (TDR) atende a avaliação de múltiplos domínios cognitivos, como a memória semântica, a visuo-construção e as funções executivas, visto que o bom desempenho requer planejamento e monitoramento das ações. Encontra-se validado para uso no Brasil e apresenta notas de corte para a DA para a nossa população.¹⁰²⁻¹⁰⁸

O Teste de Seleção de Cartas de Wisconsin é considerado um instrumento clássico para a avaliação das funções executivas, visto que examina a compreensão de regras para a combinação das cartas e a capacidade de trocar as regras ao longo da tarefa. O teste tem normas descritas para população idosa brasileira (manual de aplicação), porém estudos de validação não estão disponíveis nas bases de dados

consultadas. Foram localizados estudos que usaram o teste em população idosa brasileira^{91,109} e outro estudo que sugeriu que a forma de aplicação, computadorizada ou com cartas, não altera o resultado entre idosos brasileiros.¹¹⁰

Nos testes de fluência verbal, o aspecto executivo é proeminente. No Brasil, foram obtidos dados normativos para fluência fonêmica - faixa etária, idade e escolaridade^{111,112} e fluência semântica - faixas etárias e de escolaridade¹¹³⁻¹¹⁶ e aplicações destes instrumentos em estudos clínicos.

Ainda no domínio das funções executivas, para a avaliação do pensamento abstrato, o subteste Semelhanças da bateria WAIS-III encontra-se validado, com normas para a população idosa brasileiras. O Teste Stroop, apesar de muito utilizado em nosso meio,^{91,109} não foi validado para a população brasileira.

Recomendações – Para a avaliação de funções executivas na DA pode-se utilizar o TDR e o teste de fluência verbal (fonêmica e semântica) (norma). O subteste Semelhanças da bateria WAIS-III poderá ser utilizado para avaliação da capacidade de abstração (opção prática).
Observações – A Entrevista Executiva EXIT-25^{117,118} a Bateria de Avaliação Comportamental da Síndrome Disexecutiva (BADS)^{119,120} e a Bateria de Avaliação Frontal (FAB)¹²¹ encontram-se em estágio inicial de validação no Brasil.

Habilidades visuoperceptuais e construtivas

Essas habilidades estão comprometidas nas fases tardias da DA e não há testes plenamente validados no Brasil para avaliação desses aspectos cognitivos. Para avaliação de ha-

bilidades visuo-construtivas, dentro da bateria CERAD, o subteste de Cópia de Figuras, encontra-se preliminarmente validado.^{59,84,85} O TDR, citado acima, também cumpre a finalidade de avaliação da capacidade da visuo-construção.^{102-106,108} O subteste Cubos da bateria WAIS-III também poderia ser utilizado, visto que conta com validação para o Brasil.⁹⁷⁻⁹⁹ A Figura Complexa de Rey, que conta ainda com poucos estudos envolvendo a população idosa brasileira,^{91,92} poderia ser utilizada para avaliar a habilidade de planejamento durante a execução de tarefa visuo-construtiva.

Uma opção para a avaliação da capacidade de visuo-percepção seria o subteste Raciocínio Matricial da bateria WAIS-III, já validada no Brasil,⁹⁷⁻⁹⁹ que equivale ao teste Matrizes Coloridas de Raven. Esse último foi validado para crianças e pode ser utilizado na avaliação de idosos, entretanto, não foram localizados estudos sobre este instrumento nas bases de dados consultadas.

Recomendações – Para a avaliação de habilidades construtivas na DA deve-se utilizar a cópia de figuras do CERAD e o TDR (norma).

SUGESTÃO DE PROTOCOLO MÍNIMO

A Tabela 5 apresenta uma proposta de protocolo mínimo para avaliação de funções cognitivas específicas para o diagnóstico da demência da doença de Alzheimer.

Linguagem

Dificuldades de linguagem são constatadas entre as manifestações iniciais da DA, particularmente dificuldades de nomeação.

Tabela 5. Protocolo mínimo proposto pelo Consenso para avaliação de áreas cognitivas específicas para o diagnóstico de demência da doença de Alzheimer

Domínio cognitivo	Avaliação breve (30 minutos ou menos)	Avaliação expandida (cerca de 1 hora)
Memória	10 figuras da BBRC 10 palavras do CERAD	RAVLT Memória Lógica (WSM-III) Evocação de Figuras CERAD Figura Complexa de Rey
Atenção e Funções Executivas	Dígitos Diretos e Inversos Fluência Verbal Animais TDR	Semelhanças (WAIS-III) FAS Teste de Seleção de Cartas de Wisconsin Trilhas A e B
Linguagem	Nomeação de Boston	Bateria Boston Bateria Arizona
Visuo-percepção e visuo-construção	TDR	Raciocínio Matricial (WAIS-III) Cópia das Figuras do CERAD Figura Complexa de Rey

Em relação à linguagem a busca nas bases de dados partiram dos termos linguagem × doença de Alzheimer, que não localizou artigos publicados. Os termos mais próximos eram linguagem e cognição que identificou 3 (três) publicações nas quais não havia afinidade com a temática investigada. A busca por “*language × Alzheimer’s disease*” no LILACS não localizou nenhuma publicação. No LILACS os unitermos mais próximos ao tema de interesse foram linguagem e cognição. No PUBMED foram encontrados 92 artigos, sendo dois artigos brasileiros vinculados ao tema de interesse.

No PUBMED, identificamos publicações a respeito do *Boston Naming*.¹²² O *Boston Naming* é sem dúvida o teste mais utilizado para essa finalidade. No Brasil há um estudo de adaptação e normas para diferentes faixas etárias e escolaridades com grande amostra, com indicações de valores de desempenho esperado para faixas etárias, gênero e educação.¹²³ Os testes de fluência verbal também são utilizados com a finalidade de verificar comprometimentos lexicais presentes no início da DA. Estudos no português brasileiro buscaram determinar efeitos de idade, escolaridade e gênero na fluência verbal semântica.^{113,116}

A bateria Arizona é recomendada para avaliar a interface linguagem/memória na demência e apresenta estudos preliminares de validação e acurácia.¹²⁴ O protocolo completo da bateria Boston encontra-se na mesma situação.¹²⁵ Outras baterias abrangentes para avaliar linguagem foram aplicadas em amostras de indivíduos sadios, resultando daí notas de corte de desempenho. É o caso da Bateria Beta-MT.¹²⁶ Todos os estudos citados são nível de evidência Classe III.

Recomendações – A avaliação da linguagem para o diagnóstico de DA deve ser realizada com o *Boston Naming* ou o teste de fluência verbal semântica (norma). Os pacientes com prejuízo nas provas acima deveriam ser avaliados mais amplamente pelas baterias Arizona, Boston ou Beta MT (opção prática).

Escala de avaliação clínica da demência

A escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR)¹²⁷ apresenta estudos de validação no Brasil de classe I e II.¹²⁸⁻¹³⁰

Recomendações – Para avaliação da demência na doença de Alzheimer, bem como classificação dos pacientes em estágios da doença, pode-se utilizar a escala de avaliação clínica da demência (CDR) (padrão).

Comentários finais

Tendo em vista o perfil dos instrumentos utilizados nas avaliações cognitivas, funcionais e comportamentais e

a disponibilidade ainda relativa de estudos de validação que cubram a maioria das características psicométricas de muitos testes e escalas, é recomendável que estudos dessa natureza sejam estimulados em nosso país e desenvolvidos com suporte das agências fomentadoras de pesquisa.

Também é importante ressaltar que as análises e recomendações aqui realizadas focaram o diagnóstico de doença de Alzheimer. Comprometimento cognitivo leve (CCL) seja no conceito mais amplo, ou no mais específico da doença de Alzheimer (conforme diretrizes diagnósticas) merece uma revisão individual do valor de testes e escalas para avaliação cognitiva, funcional e comportamental. O desenvolvimento de um consenso para CCL é necessário.

Referências

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.
2. 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(11 Suppl 5):S4-S9.
3. Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology* 2000;55:198-204.
4. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:2335-2338.
5. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:927-937.
6. Levin HS. A guide to clinical neuropsychological testing. *Arch Neurol* 1994;51:854-859.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. The “Mini-Mental State”: a practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
8. Kiernan RJ, Mueller J, Langston JW, Van Dyke C. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med* 1987;107:481-485.
9. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
10. Nelson A, Fogel BS, Faust D. Bedside cognitive screening instruments: a critical assessment. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:73-83.
11. Nitri R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. [Diagnosis of Alzheimer’s disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Bra-

- zilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:720-727.
12. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
 13. Gauthier S, Gelinas I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:163-165.
 14. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
 15. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-919.
 16. Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index". *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.
 17. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
 18. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987;1:6-18.
 19. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19:1015-1022.
 20. Gauthier L, Gelinas I, Mcintyre M, Gauthier S, Laberge H, Dauphinee SW. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide; 1994.
 21. Bucks RS, Ashworth DL, Wilcock GK, Siegfried K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing* 1996;25:113-120.
 22. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9 Suppl 2:20-26.
 23. Johnson N, Barion A, Rademaker A, Rehkemper G, Weintraub S. The Activities of Daily Living Questionnaire: a validation study in patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:223-230.
 24. Loewenstein DA & Bates CB. The Direct Assessment of Functional Status-Revised (DAFS-R). Manual for administration and scoring. Neuropsychological Laboratories and the Wien Center for Alzheimer's Disease and Memory Disorders, Mount Sinai Medical Center; 2006.
 25. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Cad Saude Publica* 2008;24:103-112.
 26. Minozzo JSM, Amendola F, Alvarenga MRM, Oliveira MAC. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. *Acta Paul Enferm* 2010;23:218-223.
 27. Converso MER, Iartelli I. Caracterização e análise do estado mental e funcional de idosos institucionalizados em instituições públicas de longa permanência. *J Bras Psiquiatr* 2007;56:267-272.
 28. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, et al. Instrumentos combinados na avaliação de demência de idosos. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:601-606.
 29. Laks J, Batista EM, Guilherme ER, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:207-212.
 30. Marra TA, Pereira LSM, Faria CDCM, Pereira DS, Martins MAA, Tirado MGA. Avaliação das atividades de vida diária de idosos com diferentes níveis de demência. *Rev Bras Fisioter* 2007;11:267-273.
 31. Laks J, Baptista EMR, Contino ALB, de Paula EO, Engelhardt E. Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23:315-319.
 32. Sanchez MA, Lourenço RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): cross-cultural adaptation for use in Brazil. *Cad Saude Publica* 2009; 25:1455-1465.
 33. Santos RL, Virtuoso Jr JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *RBPS* 2008;21:290-296.
 34. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RS, et al. Adaptação transcultural da Escala de Avaliação de Incapacidade de Demência (Disability Assessment For Dementia - DAD). *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:916-919.
 35. Bahia VS, Carthery-Goulart MT, Novelli MM, et al. Functional disability in Alzheimer disease: a validation study of the Brazilian version of Disability Assessment for Dementia (DAD-Br). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:291-295.
 36. Mapi Research Institute. Cultural Adaptation of the Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL) into Brazilian Portuguese. Report. Lyon-France: Mapi Research Institute; 1999:1-19.
 37. Folquito JC, Bustamante SEZ, Barros SB, et al. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:350-353.
 38. Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Arch Clin Neuropsychol* 2010;25:335-343.
 39. Medeiros ME, Guerra RO. Tradução, adaptação cultural e análise das propriedades psicométricas do Activities of Daily Living Questionnaire (ADLQ) para avaliação funcional de pacientes com a doença de Alzheimer. *Rev Bras Fisioter* 2009;13:257-266.
 40. Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, Sakamoto H, Pinto PPN, Battistella LR. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiatr* 2004;11:72-76.
 41. Rosset I, Roriz-Cruz M, Santos JL, Haas VJ, Fabrício-Wehbe SC, Rodrigues RA. Socioeconomic and health differentials between two community-dwelling oldest-old groups. *Rev Saude Publica* 2011;45:391-400.

42. Talmelli LFS, Gratao ACM, Kusumota L, Rodrigues, RAP. Nível de independência funcional e déficit cognitivo em idosos com doença de Alzheimer. *Rev Esc Enferm* 2010;44:933-939.
43. Wajman JR, Bertolucci PHF. Comparison between neuropsychological evaluation instruments for severe dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:736-740.
44. Nazir E, Mushtaq M. A prospective study on the use of rivastigmine transdermal patch in Alzheimers dementia in a routine clinical setting. *Dement Neuropsychol* 2010;4:245-249.
45. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
46. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:1349-1357.
47. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48 Suppl:9-15.
48. Roth M, Huppert F, Mountjou CQ, Tym E. *CAMDEX-R: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
49. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
50. Sunderland T, Alterman IS, Yount D, et al. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:955-959.
51. Koss E, Weiner M, Ernesto C, et al. Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11 Suppl 2:S45-S50.
52. Camozzato A, Kochhann R, Simeoni C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-393.
53. Lima DA, Lourenço RA. [Cross-cultural adaptation of section A of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly-Revised Version (CAMDEX-R) for dementia diagnosis]. *Cad Saude Publica* 2010;26:1345-1354.
54. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, et al. [Brazilian version of the Cornell depression scale in dementia]. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:912-915.
55. Chaves ML, Izquierdo I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand* 1992;85:378-382.
56. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.
57. Almeida OP. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:605-612.
58. Caramelli P, Herrera E Jr, Nitrini R. O Mini-Exame do Estado Mental no diagnóstico de demência em idosos analfabetos. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57 Supl 1:S7
59. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Tonio-Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:532-536.
60. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Ivan H, Okamoto IH. Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
61. Laks J, Batista EM, Guilherme ER, et al. Mini-mental state examination in community-dwelling elderly: preliminary data from Santo Antonio de Padua, Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:782-785.
62. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica* 2006;40:712-719.
63. Laks J, Baptista EMR, Contino ALB, Paula EO, Engelhardt E. Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil / Normas do Mini-Exame do Estado Mental para uma amostra de idosos com baixa escolaridade residentes na comunidade no Brasil. *Cad Saude Publica* 2007;23:315-319.
64. Castro-Costa E, Fuzikawa C, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Norms for the Mini-Mental State Examination: Adjustment of the cut-off point in population-based studies (evidences from the Bambuí health aging study). *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:524-528.
65. Lourenço RA, Veras RP, Ribeiro PCC. Confiabilidade teste-reteste do Mini-Exame do Estado Mental em uma população idosa assistida em uma unidade ambulatorial de saúde. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2008;11:7-16.
66. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CS, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: eview of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol* 2010;4:35-41.
67. Teng EL, Hasegawa K, Homma A, et al. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 1994;6:45-58.
68. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DF, et al. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:416-421.
69. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078-1085.
70. 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;1:32-36.

71. Takada LT, Caramelli P, Fichman HC, et al. Comparison between two tests of delayed recall for the diagnosis of dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:35-40.
72. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol* 2007;1:212-216.
73. Carvalho VA, Barbosa MT, Caramelli P. Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2010;23:8-13.
74. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. ADAS-COG - A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-1364.
75. Vitaliano PP, Breen AR, Russo J, Albert M, Vitiello MV, Prinz PN. The clinical utility of the dementia rating scale for assessing Alzheimer patients. *J Chronic Dis* 1984;37:743-753.
76. Schultz RR, Siviero MO, Bertolucci PH. The cognitive subscale of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale" in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1295-1302.
77. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian Version of the Mattis Dementia Rating Scale. Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:339-345.
78. Malloy-Diniz LF, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol* 2000;36:79-83.
79. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:324-329.
80. Martins SP, Damasceno BP. Prospective and retrospective memory in mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:318-322.
81. Teruya LC, Ortiz KZ, Minett TS. Performance of normal adults on Rey Auditory Learning Test: a pilot study. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:224-228.
82. Magalhães, SS and Hamdan, AC. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol Neurosci* 2010;3:85-91 (Online).
83. Fichman HC, Dias LBT, Fernandes CS, Lourenço R, Caramelli P, Nitrini R. Normative data and construct validity of the Rey Auditory Verbal Learning Test in a Brazilian elderly population. *Psychol Neurosci* 2010;3:79-84.
84. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25:80-83.
85. Ribeiro PCC, Oliveira BHD, Cupertino APFB, Neri AL, Yassuda MS. Desempenho de idosos na bateria cognitiva CERAD: relações com variáveis sociodemográficas e saúde percebida. *Psicol Reflex Crit* 2010;23:102-109.
86. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-465.
87. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:634-638.
88. Vitiello APP, Ciríaco JGM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Avaliação cognitiva breve de pacientes atendidos em ambulatórios de neurologia geral. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:299-303.
89. 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;1:32-36.
90. Nitrini R, Brucki SMD, Smid J, et al. Influence of age, gender and educational level on performance in the Brief Cognitive Battery-Edu. *Dement Neuropsychol* 2008;2:114-118.
91. Foss MP, Formigheri P, Speciali JG. Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. *Dement Neuropsychol* 2009;3:344-351.
92. Foss MP, Bastos-Formigheri MS, Speciali JG. Figuras complexas de Rey para idosos. *Aval Psicol* 2010;9:53-61.
93. Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, et al. Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *Int Psychogeriatr* 2010;22:1003-1011.
94. Yassuda MS, Diniz BS, Flaks MK, et al. Neuropsychological profile of Brazilian older adults with heterogeneous educational backgrounds. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:71-79.
95. Flaks MK, Yassuda MS, Regina AC, et al. The Short Cognitive Performance Test (SKT): a preliminary study of its psychometric properties in Brazil. *Int Psychogeriatr* 2006;18:121-133.
96. Flaks MK, Forlenza OV, Pereira FS, Viola LF, Yassuda MS. Short cognitive performance test: diagnostic accuracy and education bias in older Brazilian adults. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:301-306.
97. Avila R, Moscoso MA, Ribeiz S, Arrais J, Jaluul O, Bottino CM. Influence of education and depressive symptoms on cognitive function in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2009;21:560-567.
98. Nascimento E (Tese 2000). Adaptação e validação do teste wais-III para um contexto brasileiro.
99. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol Reflex Crit* 2002;15:603-612.
100. Hamdan AC, Bueno OFA. Relações entre controle executivo e memória episódica verbal no comprometimento cognitivo leve e na demência tipo Alzheimer. *Estud Psicol (Natal)* 2005;10:63-71.
101. Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychol Neurosci. Online* 2009;2:199-203.
102. Okamoto IH (Tese 2001). Aspectos cognitivos da doença de Alzheimer no teste do relógio: avaliação de amostra da po-

- pulação brasileira/ Cognitive aspects of Alzheimer's disease in clock test: assessment in a Brazilian sample.
103. Fuzikawa C, Lima-Costa MF, Uchoa E, Barreto SM, Shulman K; Bambuí Health and Ageing Study. A population based study on the intra and inter-rater reliability of the clock drawing test in Brazil: the Bambuí Health and Ageing Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:450-456.
 104. Fuzikawa C, Lima-Costa MF, Uchôa E, Shulman K. Correlation and agreement between the Mini-mental State Examination and the Clock Drawing Test in older adults with low levels of schooling: the Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr* 2007;19:657-667.
 105. Atalaia-Silva KC, Lourenço RA. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. *Rev Saude Publica* 2008;42:930-937.
 106. Arahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer em idosos com baixa escolaridade: o teste do Desenho do Relógio pode ser útil no rastreio cognitivo? *Rev Soc Bras Clin Med* 2008;6:130-134.
 107. Lourenço RA, Ribeiro-Filho ST, Moreira Ide F, Paradela EM, Miranda AS. The Clock Drawing Test: performance among elderly with low educational level. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:309-315.
 108. Arahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. *Int Psychogeriatr* 2010;22:64-71.
 109. Figueirêdo do Vale PH, Spíndola L, Oliveira MO, Armentano CGC, Porto CS, Brucki SMD. Comparison of performance in neuropsychological tests in amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease patients. *Dement Neuropsychol* 2009;3:41-48.
 110. Wagner GP, Trentini CM. Assessing executive functions in older adults: a comparison between the manual and the computer-based versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *Psychol Neurosci* 2009;2:195-198.
 111. Steiner VAG, Mansur LL, Brucki SMD, Nitrini R. Phonemic verbal fluency and age: a preliminary study. *Dement Neuropsychol* 2008;2:328-332.
 112. Machado TM, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement Neuropsychol* 2009;3:55-60.
 113. Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1771-1777.
 114. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:65-67.
 115. Argimon IIL, Stein LM. Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: um estudo longitudinal. *Cad Saude Publica* 2005;21:64-72.
 116. Radanovic M, Diniz BS, Mirandez RM, et al. Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. *Int Psychogeriatr* 2009;21:1081-1087.
 117. Matioli MN, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:185-188.
 118. Pereira FS, Yassuda MS, Oliveira AM, Forlenza OV. Executive dysfunction correlates with impaired functional status in older adults with varying degrees of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1104-1115.
 119. Canali F, Brucki SM, Bueno OFA. Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS) in healthy elders and Alzheimer's disease patients: preliminary study. *Dement Neuropsychol* 2007;1:154-160.
 120. Armentano CGC, Porto CS, Brucki SMD, Nitrini R. Study on the performance of Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) in healthy individuals, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: preliminary study. *Dement Neuropsychol* 2009;3:101-107.
 121. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the frontal assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol* 2007;1:59-65.
 122. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.
 123. Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:279-282.
 124. Novaretti TMS, Freitas MIDA, Mansur LL, Nitrini R, Radanovic M. Comparison of language impairment in later-onset depression and Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2011;3:62-68.
 125. Radanovic M, Mansur LL, Scaff M. Normative data for the Brazilian population in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: influence of schooling. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1731-1738.
 126. Soares EC, Ortiz KZ. Influence of schooling on language abilities of adults without linguistic disorders. *Sao Paulo Med J* 2009;127:134-139.
 127. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
 128. Montañó MB, Ramos LR. Validity of the Portuguese version of Clinical Dementia Rating. *Rev Saude Publica* 2005;39:912-917.
 129. Maia AL, Godinho C, Ferreira ED, et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:485-489.
 130. 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;21:210-217.

Tratamento da doença de Alzheimer

Francisco de Assis Carvalho do Vale¹, Ylmar Corrêa Neto²,
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci³, João Carlos Barbosa Machado⁴,
Delson José da Silva⁵, Nasser Allam⁶, Márcio Luiz Figueredo Balthazar⁷

Resumo – Esse texto apresenta as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), por intermédio do seu Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE), para o tratamento da doença de Alzheimer no Brasil. Trata-se de uma revisão ampliada das recomendações publicadas em 2005. Os autores realizaram uma busca de artigos publicados a partir de 2005 nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Os estudos foram categorizados em quatro classes e as evidências em quatro níveis, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008. As recomendações terapêuticas referem-se à fase demencial da doença de Alzheimer. Apresentam-se recomendações para: farmacoterapia dos transtornos cognitivos, incluindo inibidores da acetilcolinesterase (IACHe), memantina e outros fármacos e substâncias; farmacoterapia dos sintomas comportamentais e psicológicos (SCPD), incluindo antipsicóticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, IACHe, memantina e outros fármacos e substâncias; e tratamento não farmacológico dos transtornos cognitivos e dos SCPD.

Palavras-chave: Alzheimer, tratamento, recomendações, demência.

Introdução

A Academia Brasileira de Neurologia, por intermédio do seu Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE-ABN), publicou em 2005 um conjunto de recomendações e sugestões para o tratamento da doença de Alzheimer (DA).¹ O presente texto trata-se de uma revisão dessas recomendações embasada na literatura recente, e é parte de um trabalho consensual envolvendo um grupo multidisciplinar de profissionais, novamente coordenado pelo DCNCE-ABN.

Os autores realizaram uma busca de artigos publicados a partir de 2005 nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Para a busca, o tema foi dividido em vários tópicos: inibidores da acetilcolinesterase (IACHe) e memantina para o tratamento dos transtornos cognitivos e dos sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD); outros fármacos para os transtornos cognitivos (extrato de *Ginkgo biloba*, selegilina, vitamina E, antiinflamatórios não esteroidais, estatinas, estrógenos, ômega 3, vitaminas B, ácido fólico); fármacos psicotrópicos para os

SCPD (antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes); tratamento não farmacológico para o comprometimento cognitivo e para os SCPD (reabilitação/reforço/treinamento cognitivo, programas psicoeducativos e treinamentos para os cuidadores, atividade física, outras estratégias de terapia ocupacional, musicoterapia, fisioterapia e fonoaudiologia).

Os estudos foram categorizados em quatro classes e as evidências em quatro níveis, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008, sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.^{2,3} O texto produzido com as recomendações foi então apresentado a uma plenária com profissionais de diversas áreas (Neurologia, Psiquiatria, Geriatria, Neuropsicologia, e Fonoaudiologia) para discussão e consenso.

Em abril deste ano de 2011, um grupo de trabalho do Instituto Nacional do Envelhecimento e da Associação de Alzheimer americanos publicou recomendações para o diagnóstico da demência da DA⁴ consistindo numa revisão dos critérios diagnósticos de DA publicados em 1984.⁵

¹Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Medicina (DMed), São Carlos SP, Brasil; ²Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Departamento de Clínica Médica, Florianópolis SC, Brasil; ³Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Setor de Neurologia do Comportamento - Escola Paulista de Medicina, São Paulo SP, Brasil; ⁴Aurus IEPE - Instituto de Ensino e Pesquisa do Envelhecimento de Belo Horizonte. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Serviço de Medicina Geriátrica do Hospital Mater Dei, Belo Horizonte BH, Brasil; ⁵Núcleo de Neurociências do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG). Instituto Integrado de Neurociências (IINEURO), Goiânia GO, Brasil; ⁶Universidade de Brasília (UnB), Laboratório de Neurociências e Comportamento, Brasília DF, Brasil; ⁷Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

Francisco A.C. Vale – Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) / Departamento de Medicina (DMed) - Rod. Washington Luís, Km 235 (SP-310) 13565-905 São Carlos SP - Brasil.

Aquele grupo publicou simultaneamente recomendações para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve devido a DA⁶ e recomendações para efeito de pesquisa de critérios relacionados à fase denominada “pré-clínica” da DA.⁷ As recomendações para o tratamento da DA ora apresentados pela ABN referem-se à fase demencial da doença, uma vez que os estudos considerados foram baseados na definição de DA provável dos critérios de 1984.

O texto apresenta-se dividido em (I) tratamento dos transtornos cognitivos e (II) tratamento dos SCPD, ambos incluindo farmacoterapia e terapias não farmacológicas. Quanto às recomendações relacionadas a farmacoterapia, deve-se atentar que são baseadas nos estudos científicos cabendo ao médico prescritor observar a aprovação do fármaco pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários: <ol style="list-style-type: none"> a. Objetivos principais claramente definidos. b. Alocação oculta claramente definida. c. Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos. d. Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés. e. Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz). 2. Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão. 3. A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
Classe III.	Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
Classe IV.	Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

*Note que números 1 a 3 na Classe Ie são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

Tabela 2. Níveis de evidência.

A.	Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*.
B.	Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes)*.
C.	Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível C requer pelo menos um estudo Classe II, ou dois estudos Classe III consistentes)*.
U.	Dados insuficientes ou conflitantes: tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado.

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

Tratamento dos transtornos cognitivos

Farmacoterapia

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (IACHE)

Na DA ocorrem alterações em diferentes pontos das vias colinérgicas. De um modo relativamente precoce há acometimento e perda neuronal no *nucleus basalis* de Meynert, o que leva perda de colina-acetil-transferase (ChAT) e conseqüente redução na capacidade de síntese da acetilcolina (ACh). Adicionalmente, e já nas fases iniciais da DA, ocorre perda de receptores nicotínicos.⁸ O resultado final é uma redução na atividade colinérgica. Considerando as evidências experimentais referidas acima, pode-se pensar na possibilidade de que parte dos sintomas da DA decorra deste déficit, e que, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica.

Um modo possível de tratar este déficit é inibir a degradação da ACh, de modo que a menor quantidade de neurotransmissor produzida seja utilizada de modo mais eficiente. Tentativas neste sentido datam de mais de três décadas,⁹ com o uso de fisostigmina. Foi observada melhora na memória, mas o uso crônico da droga tornou-se inviável por dois motivos: a meia vida curta implica em administração frequente e sua ação periférica leva a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e dor abdominal. Investigações posteriores mostraram que outro inibidor das colinesterases, a tetrahydroaminoacridina (tacrina), poderia trazer melhora a pacientes com DA.¹⁰ Aprovada pelas agências reguladoras, esta foi a primeira droga a ser usada em larga escala para o tratamento da DA, porém, apesar das vantagens sobre a fisostigmina, a tacrina requer quatro administrações diárias e pode levar a alteração das enzimas hepáticas em 30 a 40% dos pacientes. Esta é uma droga que caiu em desuso com o advento de novos IACHes. Além da tacrina, no Brasil estão aprovados para tratamento da DA leve a moderada a rivastigmina, donepezila e galantamina.

A rivastigmina é um carbamato que inibe de modo irreversível a AChE. Esta droga inibe também a butiril-colinesterase, porém a relevância clínica desta ação não está clara. Sua meia vida plasmática é curta, em torno de uma hora, mas a inibição da enzima persiste por em torno de 10 a 12 horas. Por sua meia vida curta a droga é administrada duas vezes ao dia, de manhã e à noite na formulação oral. Mais recentemente foi lançada uma formulação transdérmica de liberação lenta, que é administrada uma vez ao dia. A maior parte da droga é metabolizada pela própria AChE e excretada por via renal. Estudos duplo-cego, controlados com placebo em larga escala demonstraram a superioridade desta droga em comparação com placebo.¹¹

A donepezila é uma piperidina, basicamente metabolizada pelo fígado, com uma longa meia vida (em torno de 70 horas), que necessita uma única administração, à noite.

Estudos duplo-cego, controlados com placebo em larga escala mostraram a eficácia desta medicação em comparação com placebo.¹²

A galantamina é um fenantreno com meia vida plasmática de em torno de 7 horas, que é em parte metabolizada pelo fígado e em parte excretada diretamente pelos rins. Uma diferença da galantamina em comparação com outros IACHes é que esta droga tem ação moduladora sobre os receptores nicotínicos, porém sua relevância clínica não está clara. Estudos duplo-cego, controlados com placebo mostraram sua superioridade em comparação com placebo.¹³

Teoricamente a resposta esperada para um inibidor de AChE é uma melhora sintomática inicial, que será perdida com a progressão da DA, mas há evidência de que estas drogas podem estabilizar parcialmente esta progressão, de modo que a evolução será mais lenta. Os efeitos, em geral, são modestos mas significativos, e foram demonstrados para a cognição, comportamento e funcionalidade. Existem poucos estudos especificamente planejados para comparar os inibidores entre si, e os resultados são conflitantes ou não mostram diferença entre as três drogas.¹⁴ Do mesmo modo, não está clara a superioridade de um dos inibidores sobre os outros em relação a efeitos colaterais. Comparação de diferentes estudos, com todas as limitações que este método de análise apresenta, parece indicar uma tolerabilidade ligeiramente maior para a donepezila em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia).¹⁵ Não existem estudos comparativos incluindo a apresentação transdérmica da rivastigmina, a qual está associada a menos efeitos colaterais que a apresentação oral.¹⁶ Alguns princípios gerais devem ser lembrados em relação aos IACHes: sempre iniciar com dose mínima, aumentar as doses preferencialmente a intervalos de 4 semanas, esperar um período mínimo de 2 meses com dose estável para avaliar a possível resposta. As doses iniciais e de manutenção estão indicadas na tabela. A resposta, em geral é modesta e um significativo contingente de pacientes não apresenta resposta alguma. A resposta inicial pode ser perdida e, neste caso, é possível tentar outro IACHe, já que a perda de resposta a um não significa, necessariamente, que o mesmo aconteceu para os demais.

Recomendações – O uso de inibidores da colinesterase é eficaz para a doença de Alzheimer leve a moderada (nível de evidência A).

IACHe na DA grave – Os estudos que levaram à aprovação dos IACHes para a DA, tipicamente, incluíram pessoas com DA leve a moderada. Em princípio com a perda de neurônios colinérgicos a chance de resposta diminui, mas algum efeito não pode ser excluído. Um estudo controla-

Tabela 3. Posologia dos inibidores de colinesterase.

Fármaco	Via de administração	Dose diária inicial	Dose diária de manutenção	Doses por dia
Donepezila	Oral	5 mg	5-10 mg	uma
Galantamina	Oral	8 mg	16-24 mg	uma
Rivastigmina	Oral	3 mg	6-12 mg	duas
	Transdérmica*	4,6 mg	9,5 mg	uma

*Nível de evidência B.

do com galantamina em idosos institucionalizados com DA na fase grave (definida por MEEM entre 5 e 12) mostrou diferença a favor da droga para a avaliação cognitiva, mas não para atividades da vida diária.¹⁷ Uma análise retrospectiva do efeito da rivastigmina transdérmica ou em cápsulas, em um estudo controlado, mostrou que pessoas com DA grave (definida como MEEM com escore variando entre 7 e 12), apresentaram resultado significativamente melhor, em comparação com o placebo, para cognição, atividades da vida diária e impressão clínica global.¹⁸ Três estudos controlados com donepezila em DA grave mostraram resultado significativamente melhor para o grupo tratado, em comparação com placebo, para a cognição, atividades de vida diária e avaliação global.¹⁹ A donepezila está aprovada para a DA moderada a moderadamente grave. Para os outros dois IChE, a prescrição nesta fase, apesar das evidências dos ensaios clínicos, é fora de bula no nosso país pois ainda não houve aprovação pelas agências reguladoras.

Recomendações – O uso de inibidores da colinesterase é eficaz na DA grave (nível A).

MEMANTINA

A memantina é um antagonista não competitivo de moderada afinidade de receptores tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) do glutamato, e assim promove uma redução da excitotoxicidade neuronal patológica induzida por esse neurotransmissor e mediada pelo cálcio. É possível que também facilite a neurotransmissão e a neuroplasticidade. A absorção oral é completa e a meia-vida longa (60-80h). Tem uma ligação moderada a proteínas plasmáticas (45%). A metabolização é mínima no sistema CYP450 e a excreção é renal, (57-82% inalterada). A posologia recomendada é iniciar-se com 5 mg/dia, escalonando-se até 20 mg/dia (Tabela 4). Como a sua eliminação é renal e praticamente não utiliza o sistema do citocromo P450 hepático, há pouca interação com outros fármacos. Parece também não interferir com o metabolismo dos IChE. Apresenta boa tolerabilidade, os efeitos adversos mais frequentes sendo agitação, diarreia, insônia, desorientação, alucinações, tontura, cefaléia, cansaço, ansiedade, hipertonia e vômito.²⁰ Foi

Tabela 4. Posologia da memantina

Via de administração	Oral
Doses por dia	Duas (dose única diária nas primeiras duas semanas)
Dose inicial diária	5 mg
Escalonamento da dose	Cada 1-2 semanas
Dose máxima diária	20 mg
Administração com alimento	Não necessária

liberada para utilização em pessoas com doença de Alzheimer moderada a avançada no nosso país em 2004.

Memantina na DA moderada a grave – Dois ensaios clínicos aleatorizados controlados foram decisivos para a liberação de memantina pelos órgãos reguladores dos Estados Unidos, de alguns países da Europa e do nosso país. Esses estudos demonstraram eficácia clínica, ainda que leve, e tolerabilidade da memantina em pessoas com doença de Alzheimer moderada a grave, utilizada isoladamente²¹ ou associada a donepezila.²²

Uma meta-análise de seis ensaios clínicos concluiu que a memantina apresenta eficácia clínica em termos de cognição, comportamento e funcionalidade, e boa tolerabilidade em pessoas com DA moderada a grave.²³

Um coorte prospectivo demonstrou que a associação de IChE com memantina é mais eficaz em alentecer o declínio cognitivo e funcional de pessoas com DA moderada a grave que monoterapia com IChE ou nenhuma farmacoterapia.²⁴ Há uma base racional para a associação de memantina com IChE, uma vez que os mecanismos de ação são completamente diferentes e a memantina parece não interferir com o metabolismo dos IChE.^{20,25,26}

Um coorte prospectivo de seis anos demonstrou que a memantina isoladamente ou associada a um IChE apresenta eficácia quanto a funcionalidade mas não à cognição em pessoas com DA moderada a grave.²⁷ Uma revisão recente da concluiu que a memantina apresenta uma discreta eficácia em cognição e funcionalidade, e boa tolerabilidade, em pessoas com DA moderada a grave.²⁸

Recomendações – O uso de memantina, isoladamente ou associada a IChE, é eficaz em pessoas com DA moderada a grave (nível A).

Memantina na DA leve a moderada – Tem sido realizados diversos ensaios clínicos em pessoas com DA leve a moderada com memantina isoladamente ou associada a um IChE e os resultados são conflitantes.

Um ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em pessoas com DA leve a moderada demonstrou que o uso de memantina isoladamente resultou em desfechos significativamente melhores em medidas de cognição, estado global e comportamento.²⁹ Um outro ensaio clínico aleatorizado controlado com placebo em pessoas com DA leve a moderada utilizando um IChE (donepezila, galantamina ou rivastigmina) demonstrou que a memantina não foi superior ao placebo em medidas de cognição, comportamento e funcionalidade.³⁰

Uma meta-análise de seis ensaios clínicos concluiu que a memantina apresentou efeitos homogêneos e significativos sobre medidas de avaliação global e cognição,³¹ mas foram apontadas sérias falhas metodológicas, contestando seus resultados, e ressaltando que dois de seus autores eram funcionários do patrocinador do estudo.^{32,33}

Um estudo de coorte concluiu que a associação de memantina a IChE em pessoas com DA leve pode ser prejudicial para a cognição global.³⁴

Em conclusão: a memantina apresenta eficácia clínica, ainda que discreta, isoladamente ou associada a IChE, em pessoas com DA moderada a grave; os dados relativos à eficácia clínica da memantina, isoladamente ou associada a IChE, em pessoas com DA leve a moderada são muito conflitantes até o presente; a memantina apresenta boa tolerabilidade e segurança em qualquer fase da DA.

Recomendações – No presente, não há respaldo na literatura científica para o uso de memantina, isoladamente ou associada a IChE, nos estágios iniciais da DA (nível U).

OUTROS FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

Ginkgo biloba – O extrato EGb 761 de *Ginkgo biloba* contém princípios ativos que promovem o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de redução de radicais livres no tecido nervoso.³⁵ Em modelos laboratoriais sua ação foi associada com mecanismos patológicos da DA, tais como agregação e toxicidade amilóide, disfunção mitocondrial, resistência a insulina e lesão oxidativa.^{35,36} Os efeitos da EGb761 em idosos com cognição preservada foram de melhora objetiva na velocidade de processamento cogniti-

vo, além de impressão subjetiva de melhora da memória.³⁷ Apesar disso, de acordo com uma revisão recente de 36 ensaios clínicos aleatorizados dos quais nove com duração de pelo menos seis meses (2016 pacientes), os benefícios do EGb761 para o tratamento do comprometimento cognitivo e da demência da DA foram incertos e inconsistentes.³⁸ De acordo com resultados de alguns estudos multicêntricos, o EGb também não foi eficaz nas prevenções do declínio cognitivo e da demência da DA.³⁹⁻⁴¹

Vitamina E (alfa-tocoferol) – Considerando as evidências de que o estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese da demência da DA, a utilização de medidas antioxidantes parece ter um lugar no tratamento.⁴² Um extenso estudo de coorte prospectivo populacional mostrou redução do risco da demência da DA pela ingestão alimentar de vitamina E.⁴³ O benefício do tratamento com o uso de dose elevada (2000 UI/dia) de vitamina E foi inicialmente demonstrado,⁴⁴ mas não confirmado em estudo posterior realizado com indivíduos com comprometimento cognitivo leve - forma amnésica.⁴⁵ Uma revisão sistemática recente concluiu, no entanto, que os dados para sua utilização no tratamento do comprometimento cognitivo leve e da demência da DA são insuficientes.⁴⁶ Além disso, amplo estudo de meta-análise mostrou que grupos diversos (adultos, idosos, saudáveis, portadores de doenças diversas) sob tratamento com doses variadas de vitamina E, apresentaram riscos maiores de mortalidade decorrente de todas as causas, relacionados a doses mais elevadas em comparação a doses mais baixas dessa vitamina, tendo como referência grupos-controle. Concluiu-se que doses superiores a 400 UI/dia devem ser evitadas até que novas evidências de eficácia sejam documentadas, baseadas em ensaios clínicos adequadamente conduzidos.⁴⁷ Por consequência, notou-se uma redução significativa na prescrição médica de vitamina E para o tratamento da demência na DA.⁴⁸

Selegilina (L-deprenil) – Apenas um estudo com metodologia aceitável mostrou algum benefício,⁴⁴ embora com uma relação risco-benefício pouco favorável. Por outro lado, extensa revisão de meta-análise não evidenciou benefício apreciável.⁴⁹

Ômega 3 – Estudos epidemiológicos e laboratoriais sugerem um efeito protetor da dieta rica em peixes e ácidos graxos, como por exemplo, ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentenoico, para a demência da DA. Efeitos positivos sobre o peso e apetite foram demonstrados em um único estudo com pacientes com demência leve da DA.⁵⁰ Não há, entretanto, no presente evidências que suportem o uso de suplementação nutricional com ômega 3 para a prevenção de comprometimento cognitivo ou demência ou para a melhora dos sintomas neuropsiquiátricos associados com a demência.⁵¹⁻⁵³

Redutores de homocisteína – Níveis elevados de homocisteína no sangue podem ser encontrados na DA. A hiperhomocisteinemia pode contribuir com a fisiopatologia da doença por mecanismos vasculares e efeitos neurotóxicos diretos. Mesmo na ausência de deficiência vitamínica, é possível reduzir os níveis de homocisteína por meio da administração de suplementação de altas doses de ácido fólico e vitaminas B6 e B12. Estudos preliminares com altas doses de vitaminas, contudo, não reduziram o declínio cognitivo em indivíduos com demência leve a moderada da DA.^{54,55} Revisões sobre o uso de ácido fólico com ou sem vitamina B12 para idosos saudáveis ou com demência concluíram não haver, no presente, evidências consistentes para a indicação de ambas as suplementações. Novos estudos de longo prazo são aguardados.^{53,56}

Estrogênio – Os efeitos fisiológicos do estrogênio e dados epidemiológicos sugeriram seu uso como potencialmente favorável. Entretanto, não há evidências clínicas suficientes para que a terapia de reposição hormonal em qualquer idade possa ser considerada como fator protetor para a demência da DA. Além disso, considerando os efeitos adversos demonstrados, a sua prescrição específica para a demência da DA não se justifica no presente. Permanece por ser determinado se a idade na qual há exposição à terapia de reposição hormonal e a relação entre a idade da menopausa e o início do tratamento (hipótese de janela crítica) modificam o risco para a demência na DA.⁵⁷⁻⁶²

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) – Considerando a reação inflamatória em relação das placas amilóides, haveria um papel para os antiinflamatórios. Além disso, estudos epidemiológicos sugeriram que antiinflamatórios poderiam exercer neuroproteção na DA. Extenso estudo de coorte prospectivo populacional concluiu que o uso prolongado de AINE pode proteger contra a DA.⁶³ Apesar disso, ensaio clínico controlado mostrou que rofecoxib e naproxeno não retardam o declínio cognitivo em pacientes com demência da DA leve a moderada.⁶⁴ O mesmo ocorreu em relação ao ibuprofeno⁶⁵ e à indometacina.⁶⁶ Estudos clínicos aleatorizados também apresentaram resultados negativos com o uso de AINE para a prevenção da demência da DA, tais como com o uso de naproxeno e celecoxib.⁶⁷ O perfil de efeitos colaterais dos AINE, sobretudo hemorragia digestiva e riscos cardiovasculares associados ao uso, restringem sua prescrição.

Estatinas – Diversos estudos básicos mostram a influência dos níveis de colesterol na via metabólica do amiloide.^{68,69} Não foi demonstrado, entretanto, efeito benéfico com o uso de estatinas para a prevenção da demência na DA de acordo com uma meta-análise.⁷⁰ A terapia com atorvastatina 80 mg/dia para o tratamento da demência na DA leve a moderada por 72 semanas também não foi associada

a nenhum benefício clinicamente significativo.⁷¹ Sendo assim, revisão recente que incluiu três estudos aleatorizados com pelo menos seis meses de duração concluiu que há evidências insuficientes para recomendar o uso de estatinas para o tratamento da demência da DA.⁷²

Recomendações – As evidências são de ineficácia do tratamento da demência da DA com extrato EGb761 de *Ginkgo biloba*, vitamina E, selegilina, ômega 3, redutores de homocisteína, estrogênio, antiinflamatórios não esteroidais e estatinas. Sendo assim, o uso desses fármacos e substâncias com esse fim específico não é recomendado (nível A).

Tratamento não farmacológico

Os estudos científicos sobre tratamento não farmacológico em pacientes com DA comumente apresentam limitações metodológicas inerentes de dificuldades de formação de grupos controle adequados, comparação com placebo, além de não contarem, em sua maioria, com avaliadores cegos em relação à intervenção de interesse. Embora o número de ensaios sobre tratamento não farmacológico para o comprometimento cognitivo na DA venha aumentando significativamente, ainda há uma crescente necessidade de pesquisa nesta área que comprove a utilidade e uma boa relação custo-benefício dessa modalidade terapêutica.

O principal substrato teórico para a prática de reabilitação cognitiva é a capacidade que o cérebro humano tem de se reorganizar após lesão. Essa capacidade é mantida mesmo em doenças neurodegenerativas como a DA, onde podem ocorrer mecanismos de compensação cognitiva. Essa compensação ocorre através de ativação de áreas corticais íntegras que podem passar a desempenhar funções previamente relacionadas às regiões que sofreram neurodegeneração.⁷³

Diferentes abordagens tem sido experimentadas para reabilitação cognitiva (que inclui estimulação cognitiva, reabilitação de memória, orientação para realidade e reabilitação neuropsicológica), atividade física, musicoterapia, terapia ocupacional, entre outras técnicas. Pesquisas mostram que a estimulação cognitiva possivelmente seja útil na melhora da cognição quando combinada ao uso de anticolinesterásico.^{74,75} Em um estudo aleatorizado controlado, com seguimento de dois anos, o grupo que recebeu uma combinação de estimulação cognitiva e donepezila teve menor declínio e um escore de MEEM significativamente maior que o grupo controle durante o primeiro ano, porém todos os grupos apresentaram deterioração cognitiva durante o segundo ano.⁷⁵

Uma revisão sistemática mostrou que treino de habilidades cognitivas específicas em pequenos grupos também

possivelmente promova melhora cognitiva. Dois pequenos ensaios aleatórios e controlados mostraram melhora de aprendizado verbal e visual quando o ensino de estratégias de memória foram feitos diariamente ou duas vezes por semana.⁷⁶ Em relação a técnicas de reabilitação de memória como a orientação para realidade, uma meta-análise mostrou um possível efeito positivo sobre a cognição, quando realizadas atividades em classe.⁷⁷ Em um ensaio aleatorizado controlado, estudou-se a técnica de orientação para realidade em conjunto com o uso de donepezila. Houve um benefício de 2,9 pontos na subescala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-COG) em relação aos pacientes que usaram apenas a medicação.⁷⁸ Deve-se ressaltar que essas técnicas de reabilitação cognitiva devem ser realizadas considerando-se as características culturais e psicológicas do indivíduo. Alguns pacientes, ao tomarem ciência de seus déficits, tendem a ter sua autoestima reduzida, podendo apresentar sintomas depressivos.⁷⁹

Outras técnicas usadas no treinamento de memória incluem aprendizado explícito, aprendizado sem erro, aprendizado com erro, aprendizado implícito e auxílios mnemônicos externos. Ainda existem poucos estudos aleatorizados que comprovem a eficácia dessas técnicas em grandes amostras, porém há indícios de que possam ser benéficas para a cognição quando aplicadas em conjunto com uso de anticolinesterásicos.⁸⁰⁻⁸²

Da mesma forma, há uma carência de estudos aleatorizados controlados de técnicas como terapia ocupacional, musicoterapia e equoterapia para que suas aplicações sejam formalmente indicadas para tratamento cognitivo.

Uma meta-análise e duas revisões sistemáticas mostraram que programas individualizados de atividade física são possivelmente eficazes para a melhora da funcionalidade em pacientes com DA leve a moderado.⁸³⁻⁸⁵ Entretanto, em relação ao tratamento cognitivo, os resultados são mais modestos. Uma meta-análise não mostrou benefício cognitivo,⁸⁶ enquanto um estudo aleatorizado e controlado mostrou que um programa simples de atividade física (realizado por uma hora, duas vezes por semana) foi suficiente para alentecer o declínio cognitivo e funcional de pessoas com DA.⁸⁷

Recomendações – (1) As técnicas de estimulação cognitiva, de orientação para realidade e de treino de habilidades específicas são possivelmente eficazes no tratamento cognitivo de pacientes com DA leve a moderada quando associadas a anticolinesterásico (nível C); (2) Programas individualizados de atividade física são possivelmente benéficos para a funcionalidade de pessoas com DA leve a moderada (nível C), porém as evidências de eficácia em relação ao comprometimento

cognitivo são insuficientes (nível U). Embora existam indícios de que essas abordagens terapêuticas possam trazer benefícios para pacientes com DA, ainda não há evidências científicas suficientes que permitam conclusões definitivas.

Tratamento dos sintomas comportamentais e psicológicos (SCPD)

Farmacoterapia

ANTIPSICÓTICOS (NEUROLÉPTICOS)

O termo “sintomas comportamentais e psicológicos da demência” (SPCD) é usado para descrever um conjunto de sintomas não cognitivos que podem ocorrer nas síndromes demenciais (por exemplo, depressão, apatia, agitação, comportamento hiperativo, distúrbios do sono, ansiedade, delírios, alucinações). A identificação dos SPCD é relevante, uma vez que ocorrem na maioria das pessoas com demência durante o curso da doença causal (35-75% dos pacientes).⁸⁸

Pessoas com DA tem um maior número de comorbidades, em cerca de 60% tendo três ou mais, resultando no uso de múltiplos medicamentos.⁸⁹ Interações medicamentosas e polifarmácia podem desempenhar um papel importante na etiologia dos distúrbios comportamentais de alguns pacientes com demência.⁹⁰ Uma equipe multidisciplinar é importante na abordagem e fundamental para a gestão da polifarmácia e uso inadequado de medicamentos.^{91,92}

Um dos principais e maiores estudos da eficácia dos neurolépticos, o CATIE-AD, incluiu 421 pacientes com DA e psicose ou agitados/comportamento agressivo. Os pacientes foram designados aleatoriamente para tratamento com dose flexível com 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, a cognição, necessidade de cuidados e qualidade de vida foram medidos em intervalos regulares. Nessa análise descritiva dos resultados clínicos destes 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 paranóides. Habilidades funcionais, necessidade de cuidados, ou qualidade de vida não parecem melhorar com o tratamento com antipsicóticos.⁹³

É necessária uma avaliação minuciosa de problemas clínicos (ex., infecções, constipação, dor), psiquiátricos (ex., depressão, ansiedade), ambientais (ex., UTI) ou psicossociais (ex., abandono, agressão, mudança de ambiente) que podem estar relacionados ao transtorno. Se for possível tratar ou modificar a causa subjacente relacionada antes de

iniciar o tratamento medicamentoso, desde que não ofereça risco de segurança ao doente e aos cuidadores, antes de iniciar o tratamento com novas medicações, verificar se as condições clínicas atuais podem estar relacionadas com a alteração de comportamento como *delirium*, dor ou uma condição clínica aguda (por exemplo, infecção urinária, obstipação, pneumonia) devem ser descartadas como causa da alteração de comportamento.⁹⁴

Os neurolépticos podem ter algum valor no tratamento de manutenção dos sintomas neuropsiquiátricos mais graves, mas esse benefício deve ser pesado contra os efeitos colaterais. Os agentes antipsicóticos quando indicados, devem ser reavaliados e pesados os riscos e os benefícios, em uma avaliação contínua.⁹⁵ Deve-se tentar o uso de monoterapia e iniciar com doses baixas e aumentar gradualmente até um efeito terapêutico seja alcançado, o que pode requerer algumas semanas.⁹⁶ Periodicamente reduzir o antipsicótico depois que os sintomas comportamentais forem controlados para determinar se o tratamento ainda se faz necessário.^{97,98}

Quando o SPCD se resolve, o antipsicótico pode ser retirado, na maioria dos casos sem o seu reaparecimento.^{99,105,106} Os antipsicóticos podem ter efeitos colaterais graves como risco de AVC, aumento da mortalidade, parkinsonismo e disfunção cognitiva.¹⁰⁰⁻¹⁰² Recomendações anteriores da Academia Americana de Neurologia sugerem o uso de antipsicóticos só depois de uma ausência de resposta ao tratamento com medidas não farmacológicas e otimização com anticolinesterásicos e memantina.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Em suma, considerando as informações disponíveis atualmente, os antipsicóticos tem um lugar no tratamento dos SPCD mais graves associados à demência, como delírios e alucinações, agitação intensa e agressividade, embora eles não pareçam melhorar a funcionalidade, diminuir a necessidade de cuidados, ou melhorar a qualidade de vida. Após o fracasso do tratamento não farmacológico como uma aproximação inicial para resolver esses sintomas, e de inibidores seletivos da recaptação da serotonina, anti-convulsivantes, anticolinesterases e memantina, a falta de alternativas mais seguras reforça o uso de antipsicóticos para os sintomas neuropsiquiátricos na demência. Além disso, há provas suficientes que favoreçam o uso de agentes atípicos mais que os típicos, embora nenhum agente específico foi definido como a droga de escolha com base na literatura disponível. Há uma necessidade premente de novas opções terapêuticas. As medicações antipsicóticas estão relacionadas a eventos adversos graves, incluindo: aumento do risco de morte, acidentes vasculares cerebrais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, hiperlipidemia, aumento de peso, diabetes mellitus, sedação, parkinsonismo, e piora da cognição. Não há indicação em bula para o uso

de neurolépticos em pessoas com demência. Pacientes e familiares devem ser avisados sobre os benefícios e riscos potenciais dos agentes antipsicóticos, particularmente o risco de mortalidade.

Recomendações – (1) Existem evidências suficientes para recomendar os antipsicóticos para o tratamento de sintomas psicóticos na doença de Alzheimer moderada a grave (nível B) e para o tratamento da agitação e agressividade (nível A), quando nenhuma outra medida não farmacológica não responder e, descartado qualquer outro fator interveniente. Deve-se iniciar com doses baixas, somente após a avaliação do risco e benefício e de uma ampla discussão com o paciente (se as condições clínicas do mesmo permitirem) e com os familiares e cuidadores; (2) Neurolépticos atípicos devem ser preferidos porque tem menos efeitos colaterais e não conferem um maior risco de acidente vascular cerebral ou mortalidade do que os convencionais (nível B); (3) Existe pouca investigação sobre a sua utilização além de 12 semanas, mas a experiência clínica considerável apóia esta prática (nível U).

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos e similares podem ser usados para ansiedade, insônia, e em caso de agitação aguda com risco aumentado para quedas, confusão, piora memória, complicações respiratórias e em casos raros pode levar a desinibição paradoxal. Lorazepam e oxazepam, que não tem metabólitos ativos, são preferíveis aos agentes com uma meia-vida longa, tais como o diazepam ou clonazepam.^{96,106-108}

Recomendações – Os poucos estudos específicos nos SPCD e dados da literatura demonstram benefício modesto dos benzodiazepínicos, com uma série de efeitos adversos, mas que tem um 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 diagnóstico (nível de evidência C).

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (IACHE)

Uma meta-análise de estudos da eficácia dos inibidores da colinesterase no tratamento de SPCD na DA evidenciou efeito benéfico discreto.¹⁰⁹ Utilizando a pontuação total no Inventário Neuropsiquiátrico (INP), foram agrupados os resultados de seis estudos Classe I que avaliaram metrifonato (três ensaios com a droga atualmente indisponível), galantamina (dois ensaios) e donepezila (um ensaio), tota-

lizando 2927 pacientes. A diferença a favor dos inibidores da colinesterase foi de 1,72 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,87-2,57 pontos) dos 144 pontos possíveis no INP.

Uma revisão sistemática, utilizando a pontuação total do INP, identificou quatro estudos Classe I da galantamina no tratamento de SNPC na DA.¹¹⁰ Esse efeito benéfico foi observado em seis meses na dose de 16 mg/dia (diferença a favor da galantamina versus placebo de 2,4 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,32-3,84 pontos) nos casos observados e 2,1 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,16-4,04 pontos) nos casos *intention to treat* (ITT)). Na dose de 24 mg/dia, após 6 meses de tratamento, também foi observada diferença a favor da galantamina versus placebo de 2,09 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,34-3,84 pontos) nos casos observados. A diferença a favor da galantamina se deu principalmente pela piora da pontuação do grupo placebo no INP.¹¹¹ (Classe I).

Uma revisão sistemática identificou dois estudos Classe I comparando rivastigmina com placebo, também utilizando a pontuação total no INP, não observando diferença entre os grupos.¹¹²

Uma revisão sistemática identificou quatro estudos Classe I comparando donepezila com placebo, utilizando a pontuação total no INP, sendo observada diferença benéfica em três estudos (diferença a favor da donepezila 10 mg em 24 semanas versus placebo de 2,62 (intervalo de confiança de 95%, 0,43-4,88 pontos) e ausência da mesma em um.¹¹³ Avaliações estratificadas no INP identificaram melhora em domínios específicos: um estudo Classe I demonstrou diferença nos domínios depressão/disforia, ansiedade e apatia/indiferença^{114,115} e outro em todos os domínios, exceto elação/euforia¹¹⁶ (Classe I). Estudo Classe I avaliando especificamente uma população com DA com agitação não mostrou benefício, tanto no INP quanto no *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI).¹¹⁷

Recomendações – Os estudos são conflitantes quanto ao benefício dos inibidores da colinesterase no tratamento do SCPD da DA quando avaliadas através de medidas globais como a pontuação total no INP (nível U), embora em manifestações específicas como depressão/disforia, ansiedade e apatia/indiferença haja evidências de benefício (nível A). A boa prática clínica recomenda a maximização da estratégia colinérgica no manejo de SCPD na DA.

MEMANTINA

Dados agrupados em revisão sistemática de três estudos Classe I da eficácia da memantina no controle dos SCPD em pacientes com DA moderada a grave revelaram benefício a favor da droga de 2,76 pontos no INP (intervalo

de confiança de 95%, 0,88-4,63 pontos).²⁸ O benefício se deveu principalmente a piora da pontuação do grupo placebo.²² Avaliação estratificada do INP evidência benefício nos domínios agitação/agressão, irritabilidade/labilidade e comportamento noturno.¹¹⁸ As evidências indicam que estas manifestações ocorrem em menor frequência no grupo tratado, não que a memantina melhore quadros já instalados.²⁸ Em pacientes com DA leve a moderada este efeito não foi demonstrado.²⁸

Recomendações – O uso de memantina em pacientes com DA moderada a grave provavelmente reduz o aparecimento de alguns SCPD (nível B).

ANTICONVULSIVANTES

Estudo de revisão da literatura evidenciou sete estudos de alocação aleatória de anticonvulsivantes no tratamento de SCPD em dementes, dois com carbamazepina e cinco com ácido valpróico.¹¹⁹ Entre os estudos com ácido valpróico, nenhum mostrou benefício e um pequeno estudo de 14 pacientes mostrou piora no domínio de agitação/agressão do INP. Entre os estudos com carbamazepina, um não mostrou benefício e o outro mostrou melhora no *Brief Psychiatric Rating Scale*, todavia o grupo tratado apresentava doença mais avançada que o grupo placebo, com maior tempo de doença (4,0±5,1 versus 2,8±2,8 anos) e menor Mini-Exame do Estado Mental (3,9±6,2 versus 8,3±7,2 pontos), comprometendo a avaliação do resultado.¹²⁰

Recomendações – Os resultados dos estudos avaliados são controversos e insuficientes para indicar o uso de anticonvulsivantes no tratamento de SCPD na DA (nível U)

ANTIDEPRESSIVOS

Uma revisão sistemática identificou cinco estudos Classe I de inibidores da recaptura da serotonina no tratamento de agitação em dementes, cuja meta-análise revelou benefício na CMAI (diferença de 0,89 pontos com intervalo de confiança de 95% entre 0,57-1,22).¹²¹ Utilizando a pontuação total do INP, um estudo Classe I¹²² e dois estudos Classe II^{123,124} não evidenciaram benefício da sertralina, embora no estudo de Finkel e col. tenha sido observada melhora em um subgrupo da INP incluindo disforia, irritabilidade, ansiedade e agitação/agressividade em pacientes com DA moderada a avançada com SCPD (60% de melhora no grupo tratado versus 40% no grupo placebo, p=0,006). Estudo Classe II evidenciou benefício do citalopram no tratamento de irritabilidade e humor depressivo em pessoas com demência¹²⁵ e outro estudo Classe II evidenciou benefício do citalopram na melhora de agitação/agressão e labilidade

em dementes com SCPD através da *Neurobehavioral Rating Scale*.¹²⁶ Estudos sem grupo placebo, comparando trazodona com haloperidol através do CMAI¹²⁷ e escitalopram com risperidona através do INP¹²⁸ demonstraram resultados similares no alívio de SCPD.

O tratamento da depressão como co-morbidade na DA não foi avaliado neste estudo.

Recomendações – O uso de antidepressivos possivelmente é benéfico no tratamento de alguns SCPD na DA (nível C).

OUTROS FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS

Estudos Classe II de paracetamol, testosterona e melatonina não demonstraram benefício,¹²⁹⁻¹³¹ enquanto que um estudo Classe II de extrato EGb 761 de *Ginkgo biloba*¹³² e um de latrepirdina¹³³ evidenciaram diferença na pontuação total do INP em favor dos grupos tratados.

Recomendações – As evidências disponíveis não permitem a recomendação de paracetamol, testosterona, melatonina e extrato de *Ginkgo biloba* com a para o tratamento de SCPD na DA (nível U).

Tratamento não farmacológico

Atualmente, tem crescido o interesse dos pesquisadores por estudos que envolvam as várias formas de intervenções não farmacológicas, buscando, inclusive, alcançar maior nível de evidência através de estudos aleatorizados controlados, dentre outros. Todavia, muitos estudos são limitados em decorrência do número reduzido da amostra e da ausência de controle. Apresentam ainda, fragilidade metodológica por omitirem uma descrição detalhada acerca dos procedimentos adotados no estudo. Estes aspectos podem gerar dados inconsistentes que limitam a capacidade de estabelecer resultados confiáveis. Entretanto, não constituem óbice para a indicação destes tratamentos já que tem demonstrado, através de trabalhos confiáveis quanto ao nível de evidência, bons resultados tanto em nível de significância estatística como na prática clínica.

INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS

Estudos aleatorizados controlados tem demonstrado que tais programas melhoram os SCPD dos pacientes, o estresse dos cuidadores, retardam a institucionalização e muitas vezes podem evitar uso de medicamentos. Observou-se ainda significativa redução na forma de reagir dos cuidadores aos transtornos de comportamento e agressividade dos pacientes, assim como diminuição na frequência destes transtornos nos referidos pacientes. Houve melhora mantida da depressão e agitação, tanto nos pacientes quan-

to nos cuidadores com programas educacionais e estratégias comportamentais.^{134,135}

FISIOTERAPIA

Em ensaios aleatorizados controlados evidenciou-se que exercícios de reabilitação motora com atividade física e exercícios programáticos regulares e supervisionados podem reduzir os SCPD dos pacientes, inclusive com melhora cognitiva e do humor, mas futuros trabalhos são necessários para confirmar tais achados.^{136,137}

TERAPIA OCUPACIONAL (TO)

Estudo randomizado controlado evidencia que 10 sessões de TO, por cinco semanas proporcionou melhora funcional, clínica e comportamental de pessoas com demência, apresentando melhor qualidade de vida tanto para os pacientes como para o cuidador. Foram excluídos deste estudo pacientes com SCPD graves.¹³⁸ Outro estudo demonstrou melhora da apatia com TO usando atividade psicomotora combinada com música e arte.¹³⁹

MUSICOTERAPIA

Recentemente tem-se notado grande incremento de estudos aleatorizados controlados com musicoterapia, demonstrando eficácia nos SCPD com DA moderada a severa. Demonstrou-se ainda melhora da depressão e apatia, notadamente em pacientes com DA leve a moderada.^{140,141}

OUTROS

Terapia com luz, massagens, aromaterapia, arteterapia, dentre outras atividades, apesar de alguns estudos terem demonstrado alguma eficácia, não há estudos aleatorizados controlados de evidência que confirmem resultados significativos.

Recomendações – (1) Estratégias não farmacológicas podem ser utilizadas para o tratamento dos SCPD na DA. São recomendadas intervenções educacionais (nível B) e estratégias terapêuticas de Fisioterapia (nível C), Terapia Ocupacional (nível C) e Musicoterapia (nível C). (2) Ainda não há embasamento suficiente para a recomendação de terapia com luz, massagens, aromaterapia e arteterapia para esse fim específico (nível U).

Referências

1. Engelhardt E, Brucki SM, Cavalcanti JL, Forlenza OV, Laks J, Vale FA; Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. [Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neu-

- rology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1104-1112.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639-643.
 3. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008;71:1634-1638.
 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 and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
 5. 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;34:939-944.
 6. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011 Apr 20.
 7. 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;7:280-292.
 8. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 2001; 49:200-210.
 9. Peters BH, Levin HS. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1979;6:219-221.
 10. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315:1241-1245.
 11. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl-cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int. J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
 12. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Donepezil Study Group. Neurology* 1998;50:136-145.
 13. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261-2268.
 14. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3:211-225.
 15. Lockhart IA, Mitchell SA, Kelly S. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the "real-world" evidence. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:389-403.
 16. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al.; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70: 2024-2035.
 17. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the CERAD study): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
 18. Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Olin J, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 Dec 23. [Epub ahead of print]
 19. Winblad B, Black SE, Homma A, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2577-2587.
 20. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003;20(6): 465-76; discussion 477-8.
 21. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-1341.
 22. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
 23. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:20-27.
 24. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22: 209-221.
 25. Shua-Haim J, Smith J, Picard F, et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2008;28:361-374.
 26. Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q. Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol* 2006;46(7 Suppl 1): S17-S26.
 27. Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, et al. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010 Jul 9.
 28. McShane R, Areosa SA, N. M. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011:CD003154.
 29. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:704-715.

30. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:83-89.
31. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:7-17.
32. Schneider LS. Commentary on "Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease." Wuthering forest plots: distinguishing the forest from the plots. *Alzheimers Dement* 2007;3:18-20.
33. Knopman DS. Commentary on "Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease." Memantine has negligible benefits in mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007;3:21-22.
34. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011;68:58-66.
35. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12197-202.
36. Smith JV, Luo Y. Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by Ginkgo biloba extract EGb 761. *J Alzheimers Dis* 2003;5:287-300.
37. Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:267-277.
38. Birks J, Evans G. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1):CD003120.
39. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008;70:1809-1817.
40. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
41. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663-2670.
42. Berman K, Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs* 2004;18:807-825.
43. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59:1125-1132.
44. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alphetocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
45. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-2388.
46. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD002854.
47. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
48. Dysken MW, Kirk LN, Kuskowski M. Changes in vitamin E prescribing for Alzheimer patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:621-624.
49. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000442.
50. Irving GF, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation Effects on Weight and Appetite in Patients with Alzheimer's Disease: the omega-3 Alzheimer's Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:11-17.
51. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005379.
52. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:161-169.
53. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2010;22:205-224.
54. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al.; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1774-1783.
55. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010; 75:1540-1547.
56. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004514.
57. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
58. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's disease Cooperative Study. JAMA* 2000;283:1007-1015.
59. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women:

- the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
60. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
 61. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031-1039.
 62. Sano M, Jacobs D, Andrews H, et al. A multi-center, randomized, double blind placebo-controlled trial of estrogens to prevent Alzheimer's disease and loss of memory in women: design and baseline characteristics. *Clin Trials* 2008;5:523-533.
 63. Veld BA, Ruitenberga A, Hofman A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
 64. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-2826.
 65. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004031.
 66. De Jong D, Jansen R, Hoefnagels W, et al. No effect of one-year treatment with indomethacin on Alzheimer's disease progression: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008;3:e1475.
 67. ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008;65:896-905.
 68. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63:1624-1628.
 69. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
 70. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:194-201.
 71. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al.; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-964.
 72. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD007514.
 73. van Paasschen J, Clare L, Woods RT, Linden DE. Can we change brain functioning with cognition-focused interventions in Alzheimer's disease? The role of functional neuroimaging. *Restor Neurol Neurosci* 2009;27:473-491.
 74. Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J. Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *J Speech Lang Hear Res* 2004;47:1149-1163.
 75. Requena C, Maestú F, Campo P, Fernández A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:339-345.
 76. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-178.
 77. Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:141-143.
 78. Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:450-455.
 79. Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T. Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation. *Psychogeriatrics* 2010;10:206-213.
 80. Haslam C, Gilroy D, Black S, Beesley T. How successful is errorless learning in supporting memory for high and low-level knowledge in dementia? *Neuropsychol Rehabil* 2006;16:505-536.
 81. Rothi LJ, Fuller R, Leon SA, et al. Errorless practice as a possible adjuvant to donepezil in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:311-322.
 82. Yu F, Rose KM, Burgener SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *J Gerontol Nurs* 2009;35:23-29.
 83. Hogan DB, Bailey P, Black S, et al. Diagnosis and treatment of dementia: Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179:1019-1026.
 84. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1694-1704.
 85. Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF. Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:352-358.
 86. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006489.
 87. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-165.
 88. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25: 115-126.
 89. Fillit HM. The pharmacoeconomics of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2000;6(22 Suppl):S1139-S1144.

90. Buhr GT, White HK. Difficult behaviors in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7:180-192.
91. Department of Health and Human Services. Interpretive guidelines for long-term care facilities. State Operations Manual, Appendix PP - Guidance to Surveyors for Long Term Care Facilities. cms.hhs.gov/manuals/downloads/som107_pp_guidelines_ltc.pdf. Accessed August 21, 2007.
92. Shekelle P, Maglione M, Bagley S, et al. Comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics. Comparative Effectiveness Review No. 6. (Prepared by the Southern California/RAND Evidence-based Practice Center under Contract 290-02-003.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2007. effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Atypical_Antipsychotics_Final_Report.pdf.
93. 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;165:844-854.
94. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:354-361.
95. Tran-Johnson TK, Sack DA, Marcus RN, Auby P, McQuade RD, Oren DA. Efficacy and safety of intramuscular aripiprazole in patients with acute agitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:111-119.
96. Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:331-353.
97. Cummings JL, Benson D F. *Dementia: a clinical approach*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1992.
98. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al; Task Force of American Association for Geriatric Psychiatry. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:561-572.
99. Ballard CG, Thomas A, Fossey J, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004;65:114-119.
100. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:497-508.
101. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimers disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:475-484.
102. 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;294:1934-1943.
103. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
104. AGS Clinical Practice Committee. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's dementia guidelines for early detection, diagnosis and management of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:869-873.
105. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al.; Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
106. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
107. American Academy for Geriatric Psychiatry. (2005). AAGP Atypical Position Statement. Retrieved March 26, 2008, from http://www.aagponline.org/prof/antipsychstat_0705.asp.
108. Madhusoodanan S, Shah P, Brenner R, Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: what is the best approach? *CNS Drugs* 2007;21:101-115.
109. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-216.
110. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001747.
111. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregivers distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-538.
112. Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4):CD001191.
113. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001190.
114. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002;14:389-404.
115. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:559-569.
116. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of do-

- nepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214-219.
117. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, et al.; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-1392.
 118. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57-63.
 119. Konovalov S, Muralle S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr* 2008;20:293-308.
 120. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
 121. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD008191.
 122. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, et al.; DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:332-340.
 123. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737-746.
 124. Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:9-18.
 125. Nyth AL, Gerhard G. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicenter study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
 126. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-465.
 127. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1294-1300.
 128. Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr* 2011;1-5.
 129. Chibnall JT, Tait RC, Harman B, Luebbert RA. Effect of acetaminophen on behavior, well-being, and psychotropic medication use in nursing home residents with moderate-to-severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1921-1929.
 130. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, et al. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and health elderly men. *Arch Neurol* 2006;63:177-185.
 131. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, Shochat T, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Melatonin fails to improve sleep or agitation in a double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:166-169.
 132. Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O; GINDEM-NP Study Group. Effects of ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomized controlled trial. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:295-300.
 133. Doody RS, GavriloVA SI, Sano M, et al.; dimebon investigators. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-215.
 134. Beer CD, Horner B, Almeida OP, et al. Dementia in residential care: education intervention trial (DIRECT); protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2010;11:63.
 135. Perry M, Drašković I, Achterberg T, et al. Can an EASYcare based dementia training programme improve diagnostic assessment and management of dementia by general practitioners and primary care nurses? The design of a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2008;8:71.
 136. Cerga-Pashoja A, Lowery D, Bhattacharya R, et al. Evaluation of exercise on individuals with dementia and their carers: a randomized controlled trial. *Trials* 2010;11:53.
 137. Pitkala KH, Raivio MM, Laakkonen M, Tilvis RS, Kautiainen H, Strandberg TE. Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease - a randomized, controlled trial. Study protocol. *Trials* 2010;11:92.
 138. Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ Online First* bmj.com. 2006;1-6.
 139. Ferrero-Arias J, Goñi-Imízcoz M, González-Bernal J, Lara-Ortega F, da Silva-González A, Díez-Lopez M. The Efficacy of Nonpharmacological Treatment for Dementia-related Apathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011 [Epub ahead of print]
 140. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:158-162.
 141. Cooke M, Moyle W, Shum D, Harrison S, Murfield J. A randomized controlled trial exploring the effect of music on quality of life and depression in older people with dementia. *J Health Psychol* 2010;15:765-776.

Demência vascular

Critérios diagnósticos e exames complementares

*Elias Engelhardt¹, Carla Tocquer², Charles André³, Denise Madeira Moreira⁴,
Ivan Hideyo Okamoto⁵, José Luiz de Sá Cavalcanti⁶*

Resumo – A Demência Vascular (DV) é a forma de demência secundária mais prevalente e a segunda entre todas as demências. Sua causa direta é a doença cerebrovascular e é representada por um grupo heterogêneo de subtipos relacionando aspectos clínicos e de neuroimagem. O grupo de trabalho desse módulo visou propor diretrizes básicas fundamentadas em evidência para serem utilizadas por especialistas e não especialistas que assumem a responsabilidade de tratar pacientes com DV. As diretrizes visam estabelecer os princípios básicos para direcionar o atendimento ao paciente com suspeita de DV (e comprometimento cognitivo vascular - não demência) de modo sistematizado. O material para estabelecer essas diretrizes foi selecionado a partir de publicações obtidas através de busca em bases de dados (Medline, Scielo, Lilacs), compreendendo artigos científicos, revisões sistemáticas, metanálises, de preferência dos últimos 15 anos, ou anteriores quando pertinentes. Esta proposta abrange os principais aspectos diagnósticos relacionados a casos com suspeita ou presença de DV, que com frequência são encaminhados ao médico especialista. É precedida por breve relato sobre a evolução do conceito da DV, sua definição e descrição sumária dos principais subtipos clínico-radiológicos. Seguem-se as etapas diagnósticas que compreendem os critérios diagnósticos específicos, considerações sobre a anamnese, o exame clínico e neurológico, a avaliação neuropsicológica, para a qual foram selecionados os instrumentos preferencialmente adaptados para o nosso meio através de validação adequada, análise de técnicas de neuroimagem e de variados exames laboratoriais, e finalmente ponderações sobre a revelação do diagnóstico. Cada etapa é seguida por recomendações, classificadas de acordo a evidência para uma medida diagnóstica e níveis de recomendação baseados nestas. Os procedimentos de avaliação visando o diagnóstico da DV requerem a contribuição das variadas habilidades profissionais diferentes. Desse modo, o ideal é que a elaboração diagnóstica seja feita por equipe multidisciplinar. A presente proposta contribui para a definição dos padrões de diagnóstico da DV através de evidência comprovada em vários níveis. É ressaltado que, apenas cerca da metade da população dos pacientes com comprometimento cognitivo vascular apresenta quadro de demência, o que torna necessária, futuramente, uma proposta visando o estabelecimento de critérios e elaboração diagnóstica dessa condição.

Palavras-chave: recomendações, demência vascular, critérios, neuropsicologia, neuroimagem, revelação do diagnóstico, Brasil.

Introdução

O objetivo do grupo de trabalho do módulo “Demência Vascular: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Academia Brasileira de Neurologia” é o de propor diretrizes básicas fundamentadas em evidência para serem utilizadas por especialistas (neurologistas, psiquiatras, geriatras) e outros médicos que tomam a res-

ponsabilidade de atender e oferecer cuidados a pacientes com demência vascular (DV).

A evidência para essas diretrizes foram selecionadas a partir de publicações obtidas através de busca em bases de dados (Medline, Scielo, Lilacs), compreendendo artigos científicos, revisões sistemáticas, meta-análises, preferencialmente dos últimos 15 anos, ou anteriores quando pertinentes. Além disso, foram consultados Consensos sobre o tema

¹Departamento de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - CDA/ IPUB - UFRJ, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ²Neurologista. Mestre e Doutora em Neuropsicologia, Universidade Claude Bernard, França; ³UFRJ. SINAPSE Reabilitação e Neurofisiologia, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁴Departamento de Radiologia, UFRJ. Setor de Radiologia - INDC - UFRJ; Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁵Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo. Instituto da Memória, UNIFESP, São Paulo SP, Brasil; ⁶Professor Adjunto de Neurologia - INDC - UFRJ. Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - INDC - UFRJ. Rio de Janeiro RJ, Brasil.

Elias Engelhardt – Av. N.S. de Copacabana, 749/708 - 22050-002 Rio de Janeiro RJ - Brasil.

ou de assuntos correlatos, como os “Parâmetros de Prática - Diagnóstico de Demência” da Academia Americana de Neurologia [AAN] (EUA),¹ “Diretrizes da Federação Européia de Sociedades Neurológicas” [EFNS] (UE),² “Consórcio dos Centros Canadenses para Pesquisa Clínica Cognitiva” [C5R] e “Consórcio para Investigar Comprometimento Vascular da Cognição” [CIVIC] (CAN),^{3,4} “Diagnóstico da Doença de Alzheimer no Brasil” da ABN (BRA),^{5,6} “Padrões de Harmonização da Rede de Comprometimento Cognitivo Vascular” (EUA-CAN),⁷ “Proposta de Critérios para Comprometimento Cognitivo Vascular” (CHN).⁸

Esta proposta abrange os principais aspectos diagnósticos relacionados a casos com suspeita ou presença de DV (e comprometimento cognitivo - não demência causado por lesão vascular cerebral), frequentemente encaminhado ao médico especialista. As variadas recomendações e sugestões visam o diagnóstico clínico, abrangendo entrevistas e uma ampla gama de exames complementares, com o objetivo de direcionar o atendimento de modo sistematizado, culminando com a revelação do diagnóstico.

O grupo de trabalho do presente módulo acredita em uma atuação multidisciplinar que tem origem, frequentemente, a partir do médico de atendimento primário, como maneira mais eficaz de atender os pacientes com quadro demencial (e os com comprometimento não-demência) e de orientar os familiares e cuidadores.

Demência vascular (conceitos)

A “demência vascular” (DV) é um conceito de categoria diagnóstica que surgiu no final dos anos 80 para designar quadro demencial decorrente de doença cerebrovascular (DCV).⁹ Este conceito foi expandido com o constructo de “comprometimento cognitivo vascular” (CCV),¹⁰ um conceito dimensional que abrange as alterações cognitivas decorrentes de DCV e suas manifestações isquêmicas, um continuum que inclui todas as etapas, desde o comprometimento cognitivo vascular não-demência (VCCND)¹¹ ou comprometimento cognitivo leve vascular (CCLV)^{12,13} até a DV. Pode, portanto, ser visto como um espectro CCV/DV que engloba todas as formas de comprometimento cognitivo, desde a mais leve até a mais grave. Entretanto, o CCV pode ou não excluir um grupo de comprometimentos circunscritos “focais” de funções especializadas como da linguagem (afasia), movimentos intencionais (apraxia) ou reconhecimento categorial (agnosia), entre outros, que podem resultar de um ictus vascular. Assim, não há critério diagnóstico universalmente aceito para o CCV. Uma das maneiras de ver essa questão é o de uma definição restrita de CCV, excluindo os casos de comprometimentos isolados de funções cognitivas especializadas.¹⁴ Considerando que o CCV pode ocorrer de modo isolado ou em associação com

DA, foi proposto o conceito “transtorno cognitivo vascular” (TCV) para abranger as apresentações acima, assim como a DCV associada à doença de Alzheimer (DA+DCV) e a demência mista (DM). Também é um conceito de categoria.^{15,16} Alternativamente, foi considerado que o próprio CCV pode ser dividido em 3 subtipos clínicos⁴ - um subtipo que não atinge critérios de demência (comprometimento cognitivo vascular não-demência - VCCND), demência mista (DM=DA+DV) e DV, à semelhança do TCV. Estudos neuropatológicos indicam que até 34% de casos de demência mostram patologia vascular significativa. Parece haver uma forte interação entre as patologias da DCV e da DA, de modo que indivíduos que apresentam ambas mostram comprometimento cognitivo maior em comparação àqueles que tem uma delas de modo isolado.^{7,17}

Considerando a importância do assunto, deve-se lembrar que ictus vascular (acidente vascular cerebral, ataque cerebrovascular), substrato subjacente ao comprometimento cognitivo, e demência aumentam exponencialmente com o envelhecimento da população.^{18,19} São pouco conhecidas as interações pelas quais o ictus pode resultar em CCV e DV, assim como a lesão vascular pode piorar os efeitos cognitivos da patologia da DA.¹⁷ A demência pós-ictus ocorre até um 1/3 dos pacientes com ictus isquêmico eloquente em pessoas após os 65 anos de idade.²⁰ Além disso, infartos cerebrais silenciosos documentados por RM aumentam em mais que o dobro o risco de demência no idoso.²¹ Deve se salientar que nesse grupo etário o CCV não-demência também é comum.²² Considerando a longevidade crescente, os efeitos lesivos da DCV na cognição podem se tornar uma das principais causas de demência no idoso.²³

A DV é a mais prevalente entre as demências secundárias, ocupando o segundo lugar entre todos os quadros demenciais, depois da DA, sobretudo na faixa senil.^{18,24,25} A estimativa global é de 15-20%, sendo de 2% na população de 65-70 de idade e de 20-40% na de acima de 80 anos de idade. É mais comum em homens que em mulheres.^{18,26} A variação é ampla de acordo com as populações estudadas (UE: 11,1-53,1%; EUA: 9,0-45,9%; Ásia: 36,4-59,9%; Brasil: 9,3-24,9%).²⁷ A amplitude da variação deve-se provavelmente às características das populações e das amostras estudadas, aos critérios utilizados e às dificuldades para definir a DV, assim como a posição da DV no espectro “DV pura” - “DV+DA mista” - “DA pura”.^{28,29}

O conceito de CCV, relativamente novo, encontra-se em evolução, não havendo ainda estudos adequados sobre prevalência, certamente maior que a da DV, conforme a definição. Foi demonstrado, em um estudo em comunidade, que um 1/4 de indivíduos idosos vem a apresentar ictus vascular. Entre os sobreviventes que sofreram um ic-

tus 41% apresentaram comprometimento cognitivo e 21% desenvolveram quadro demencial, permanecendo normais em termos cognitivos 1/3 dos sobreviventes. A prevalência de ictus em pacientes com comprometimento cognitivo não-demência ou com demência foi semelhante (cerca de 25%), sendo 6 vezes maior que a prevalência de ictus em idosos normais em termos cognitivos (4%).³⁰ Além disso, estudos neuropatológicos indicam que até 1/3 de casos de demência mostra patologia vascular significativa, e os mesmos fatores de risco que tornam um indivíduo suscetível à DCV também o coloca em risco de apresentar comprometimento cognitivo.^{31,32}

O progresso da pesquisa no campo da CCV (no seu sentido amplo original)¹⁰ tem enfrentado obstáculos pela falta de critérios diagnósticos satisfatórios para esta condição. Além do fato de os critérios diagnósticos correntes para o comprometimento cognitivo associado à DCV focarem a forma mais grave da condição, a DV, estes critérios, no CCV (incluindo os casos não-demência), mostram uma sensibilidade mais baixa, embora uma especificidade equivalente, refletindo a exclusão de um contingente de pacientes que não apresentavam demência.⁴ Esse problema vem sendo enfrentado com propostas como o “CIVIC”,⁴ os “Padrões de Harmonização do CCV”⁷ e mais recentemente uma “Proposta de Critérios Diagnósticos para CCV”⁸

A importância das recomendações encontra-se na necessidade de diagnóstico mais preciso que poderá reverter em estratégias terapêuticas mais adequadas e de maior sucesso. O CCV (não-demência e demência) é passível de tratamento, podendo ser prevenido, adiado ou atenuado, no que diz respeito principalmente aos fatores de risco vascular. Pode haver também benefício em relação à DV instalada, por ser possível evitar a progressão desta de um estágio mais leve para outro mais grave. Adicionalmente, quanto a DA com DCV, é possível esperar menor exacerbação devida a causas vasculares.^{2,7,30,33,34}

Definição de demência vascular

A característica básica da DV, de acordo com os critérios diagnósticos (DSM-IV),³⁵ CID-10-CDP,³⁶ CADDTC,³⁷ NINDS-AIREN,³⁸ é o desenvolvimento de comprometimento cognitivo em múltiplos domínios, que inclui deficiência da memória (amnésia) e de um ou mais transtornos cognitivos, como afasia, apraxia, agnosia ou disfunção executiva, que devem causar dificuldade importante no trabalho ou em atividades habituais e representar um declínio significativo em relação a um nível prévio de funcionamento. A condição não deve ocorrer exclusivamente durante o curso de delirium ou de transtorno psiquiátrico maior. Considerando o diagnóstico de DV, é necessária a presença de sinais e sintomas neurológicos ou evidência laboratorial

ou neuroimagem indicativa de DCV (p.ex., infartos múltiplos atingindo o córtex e a substância branca subcortical), julgada como relacionada etologicamente ao transtorno.

É necessário lembrar que lesões cerebrais vasculares encontram-se relacionados à patologia, geralmente arterial, de vasos grandes e vasos pequenos. As lesões em territórios de vasos grandes compreendem infartos médios ou grandes, que podem ser únicos, corticais e/ou córtico-subcorticais ou múltiplas, ou estratégicas localizados em áreas críticas para cognição e/ou comportamento. Lesões decorrentes de vasos pequenos se expressam sob a forma de infartos pequenos ou lacunas múltiplas no tálamo, gânglios da base e na substância branca ou a comprometimento isquêmico de extensão variável da substância branca ou a associação de ambos os tipos de lesão. Pode haver lesão decorrente de doença de vasos grandes ou de vasos pequenos, ou de ambos associados. Lesões decorrentes de hemorragia cerebral também fazem parte dessas considerações.^{2,27} Portanto, a localização e a dimensão da(s) lesão(ões) são dois parâmetros relevantes na expressão da DV, podendo ser avaliadas por neuroimagem. A localização preferencialmente deve atingir áreas corticais e estruturas subcorticais associativas ou límbicas-paralímbicas, com expressão cognitiva e/ou comportamental (“áreas estratégicas”), incluindo os circuitos da memória (hipocampo-núcleo mamilar-tálamo e amígdalo-tálamo-frontal).³⁹ Quanto à dimensão, o volume médio dos infartos mostrou-se significativamente maior em casos com lesões vasculares apenas ($124 \pm 70 \text{ cm}^3$) em comparação a casos com DA em associação a lesões vasculares ($55 \pm 56 \text{ cm}^3$).³⁹ Anteriormente havia sido feita proposta de um volume de 100 cm^3 como o mínimo necessário para causar demência, independente da localização da lesão. Entretanto, diante de variabilidade encontrada, com a presença de lesões menores em casos de DV, levou-se à conclusão que o limiar dependia da localização das lesões, tendo sido proposto o conceito de “sítios estratégicos”.⁴⁰

Considerando que do ponto de vista anatômico e clínico a DV se apresenta de modo heterogêneo, diferente da maior parte das doenças neurodegenerativas que mostram uma progressão sequenciada de acordo com a doença subjacente, cabe uma breve descrição dos principais subtipos que constituem esse conglomerado que abrange a DV.

Subtipos de DV e aspectos clínicos

Os grandes subtipos de DV se classificam em pós-ictus (único, múltiplo, estratégico) e subcorticais (lacunares, hiperintensidades de extensão variável).⁴¹⁻⁴⁵

DV pós-ictus

DV PÓS-ICTUS ÚNICO

O ictus vascular ou acidente vascular cerebral (AVC)

ou ataque cerebrovascular (ACV) corresponde ao quadro melhor reconhecido. A oclusão de um vaso grande resulta em infarto córtico-subcortical de extensão variável, dependendo do tipo de artéria obstruída (tronco, ramo), preferencialmente em áreas associativas. Segundo convenção, a lesão deve ter cerca de 100 cm³ de volume. Pode originar não somente comprometimentos neurológicos focais, mas também transtornos cognitivos e de comportamento. Caracteriza-se por um início abrupto, e além de sintomas e sinais neurológicos, ocorre comprometimento cognitivo cortical (como afasia, apraxia, agnosia), podendo este surgir dentro do período de 3 meses após o ictus. O paciente pode permanecer estável por um determinado tempo ou evoluir com declínio cognitivo gradual, algumas vezes acompanhado por depressão ou outros transtornos psiquiátricos. A DV pós-ictus compreende principalmente casos com infartos territoriais ou de lesões decorrentes de ictus hemorrágico.^{26,46,47}

DV POR INFARTOS MÚLTIPLOS

A demência por infartos múltiplos (DIM) já foi o quadro mais utilizado como exemplo de DV, isto é, a necessidade de infartos múltiplos, corticais e/ou subcorticais, para caracterizar o quadro de demência, que se desenvolve devido aos infartos recorrentes.⁴⁸ Pode originar não somente comprometimentos neurológicos circunscritos e bem delineados, mas também transtornos cognitivos e de comportamento, na dependência das áreas atingidas.^{46,49,50}

DV POR INFARTOS EM TERRITÓRIOS LIMÍTROFOS

As artérias acometidas por aterosclerose e a presença de hipoperfusão podem causar lesões múltiplas, principalmente em territórios distais. As lesões isquêmicas podem ser encontradas no córtex cerebral entre os territórios de irrigação da artéria cerebral anterior - artéria cerebral média e artéria cerebral média - artéria cerebral posterior. Também podem ser encontrados em regiões subcorticais, no nível das estruturas da base entre a cabeça do núcleo caudado, o putâmen e a cápsula interna, assim como na substância branca.^{5,46,51}

DV POR INFARTO ESTRATÉGICO

É reconhecido que infartos pequenos porém, localizados estrategicamente em áreas corticais (p.ex., hipocampo, giro angular, córtex pré-frontal, entre outras) ou estruturas subcorticais (p.ex., prosencéfalo basal, tálamo [principalmente núcleos mediodorsal e anterior], caudado) podem causar DV de instalação abrupta. Os aspectos clínicos podem variar de acordo com a localização dessas lesões corticais ou subcorticais e/ou suas conexões (desconexões tálamo-corticais): (i) do núcleo mediodorsal com o giro do

cíngulo, córtex pré-frontal e orbitofrontal, (ii) do tálamo com o córtex orbitofrontal, insular e temporal, e com a amígdala). Podem ocorrer comprometimento da memória (de modalidades variadas) e disfunção executiva, além de transtornos de comportamento.^{39,46,53}

DV PÓS-ICTUS HEMORRÁGICO

O ictus hemorrágico pode se encontrar subjacente a quadros de DV, sendo muitas das considerações quanto às manifestações em relação às diversas possibilidades de localização, semelhantes às das formas isquêmicas. Encontram-se as hemorragias lobares e as subcorticais com extensão e gravidade variadas. Tais ictus correspondem a cerca de 20% do total dos ataques cerebrovasculares. A hemorragia subaracnóide, que ocorre no espaço subaracnóide, pode causar lesão isquêmica devido a vasoespasmo, além de poder levar a quadro de hidrocefalia, que apresenta possibilidade de abordagem neurocirúrgica.^{27,46,54-57}

DV por isquemia subcortical

A demência vascular isquêmica subcortical (DVIS) tem como causa principal a doença de vasos pequenos (microangiopatia, causada por envelhecimento, hipertensão arterial, diabetes mellitus, angiopatia amilóide cerebral [AAC], entre outras) em estruturas subcorticais, levando à formação de infartos lacunares e lesões isquêmicas da substância branca, de extensão variável. Compreende um espectro clínico-patológico, com duas entidades em seus extremos, o estado lacunar e a doença de Binswanger.⁴³

DV ISQUÊMICA SUBCORTICAL

A DV isquêmica subcortical (DVIS) é um subtipo frequente que resulta de doença dos vasos pequenos, causando lacunas (em número variável) e desmielinização microangiopática (leucoaraiose) (de extensão variável).²⁵ Pacientes com DVIS parece representar um subgrupo mais homogêneo e representativo de pacientes, com aspectos clínicos, evolução, desfechos e resposta terapêutica mais previsível em comparação aos outros subtipos da classificação.⁵⁸ As lesões subcorticais se relacionam com interrupção dos circuitos subcortical - pré-frontais.^{59,60} O início é geralmente lento e insidioso e as relações temporais entre as manifestações clínicas e as de neuroimagem não costumam ser nítidas. O principal domínio cognitivo que pode diferenciar pacientes com DVIS é a disfunção executiva, que interfere no desempenho das AVDs como resultado de formulação inadequada de objetivos, iniciação, planejamento e organização.^{61,62} O pensamento abstrato também é atingido, mas a deficiência de memória é menos acentuada em comparação à DA. O reconhecimento e o efeito de pistas permanecem relativamente intactos. Alterações

de humor com depressão, mudança de personalidade e labilidade emocional são comuns. Sinais motores focais, desordens da marcha, urgência urinária e lentificação psicomotora ocorrem com frequência.^{25,41,46,63-66} A proporção de DV atribuída a DVIS pode ser estimado em cerca da metade do total dos quadros demenciais vasculares, sendo o subtipo mais prevalente.^{67,68}

Infartos em territórios limítrofes subcorticais, assim como infartos estratégicos subcorticais, atingindo gânglios da base, tálamo ou substância branca (conexões), também podem ser considerados nesta categoria.⁴⁶

Demência mista: DA com DCV

Estudos neuropatológicos mostram que frequentemente ocorrem lesões da DA associadas com DCV, particularmente em pacientes mais idosos.^{69,70} Esta associação é geralmente denominada de “demência mista” (DM) e reúne manifestações clínicas geradas por ambas as condições.^{71,72} A DA e a DV compartilham fatores de risco, aspectos clínicos e mecanismos patogênicos.⁷³ A DCV parece ter um papel importante na expressão dos sintomas clínicos na DA. Assim, foi relatado que infartos lacunares aumentam em até 20 vezes o risco de demência clínica em pacientes com lesões de DA confirmados por patologia.¹⁷ Ao lesar os circuitos subcortico-pré-frontais a DCV pode participar na composição de sintomas com os decorrentes da lesão hipocampal da DA.⁷⁴ Recentemente foram divulgados novos critérios para diagnóstico de DA, inclusive da DA possível, com um tópico sobre “Apresentações etiológicamente mistas”, que reiteram o conceito de DM. Estas atendem aos critérios clínicos centrais para DA, incluindo considerações, entre outras, de evidência de (i) doença cerebrovascular concomitante, definida por uma história de ictus com relação temporal no início ou com agravamento do comprometimento cognitivo durante o curso do quadro, ou a presença de infartos múltiplos ou extensos ou carga grave de hiperintensidades da substância branca.⁷⁵

Etapas diagnósticas

As etapas diagnósticas são múltiplas e devem ser seguidas de modo sistematizado a fim de estabelecer o diagnóstico da DV da maneira mais precisa possível, sendo detalhadas no texto que se segue. Preliminarmente é apresentada a classificação da evidência e os níveis de recomendação, seguindo-se as sucessivas etapas visando estabelecer o diagnóstico.

Classificação de evidência e níveis de recomendação

A evidência científica para a avaliação diagnóstica foi considerada de acordo a níveis de certeza pré-especificados

(Classe I, II, III e IV) e as recomendações foram graduadas de acordo com a força da evidência (Nível A, B ou C), de acordo com as definições dadas pela orientação do EFNS e AAN. Questões clínicas importantes para as quais a evidência é questionável podem ser valorizados (Opção prática), ou quando ainda não há evidência disponível, o item de “Ponto de Boa Prática” pode ser recomendado baseado na experiência e no consenso do grupo tarefa (Tabela 1).^{1,76}

Essas diretrizes podem não ser apropriadas em todas as circunstâncias e as decisões para aplicar as recomendações devem ser feitas à luz da apresentação clínica do paciente individual e dos recursos disponíveis.⁷⁶

Crítérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos da DV compreendem os ‘oficiais’ (CID-10-CDP³⁶ e DSM-IV³⁵) e os especificamente elaborados para pesquisa (CADDTC,³⁷ NINDS-AIREN,³⁸ NINDS-AIREN modificado⁵⁸). Além disso, faz parte da rotina o uso de um escore isquêmico, sendo o escore isquêmico de Hachinski (EIH),⁷⁷ baseado inteiramente em dados clínicos, o mais aplicado. O EIH também é considerado critério diagnóstico.²⁷

Esses critérios diagnósticos enfrentam alguns problemas, um dos quais é de se originarem da inadequação do conceito vigente de demência, um paradigma baseado em amnésia e outros transtornos corticais característicos da DA. É importante considerar que o comprometimento de memória, com definição e extensão variáveis, seja requerido na definição de demência na maioria dos critérios. Diversos subtipos de DV (como o devido à isquemia da substância branca subcortical ou a ictus vasculares que possam causar desconexão e hipoatividade frontal e hipoperfusão cerebral mediada por diasquise) não tem início com alteração da memória de modo frequente ou esta não é marcante, em contraposição a outro (ou mais de um) domínio cognitivo comprometido que pode ser mais proeminente, como a disfunção executiva. Assim, uma definição nova baseada na disfunção executiva, pode ser proposta, com realização de avaliação formal da mesma, para aprimorar o diagnóstico da DV, nos seus diversos subtipos.^{58,62}

Apesar da semelhança, a definição de casos poderá variar de modo significativo na dependência do critério utilizado. Uma diferença marcante entre os critérios da CADDTC³⁷ e os critérios oficiais, e os NINDS-AIREN³⁸ diz respeito à natureza das lesões vasculares, já que as primeiras se referem apenas à DV causada por lesão isquêmica, enquanto a última reconhece que a DV pode resultar de lesão isquêmica, hemorrágica e outras lesões cerebrais vasculares ou circulatórias. Esses critérios também se diferenciam quanto à questão de neuroimagem. Os de pes-

Tabela 1. Classificação de evidência para uma medida diagnóstica e níveis de recomendação.^{1,76}

Classificação de evidência	
Classe I	Evidência fornecida por um estudo prospectivo em uma ampla variedade de indivíduos com a condição suspeita, utilizando um “padrão-ouro” para a definição de caso, no qual o teste tenha sido aplicado em avaliação de modo cego, permitindo a avaliação de testes apropriados de precisão diagnóstica.
Classe II	Evidência fornecida por um estudo prospectivo em uma variedade limitada de indivíduos com a condição suspeita, ou por um estudo retrospectivo bem planejado em uma ampla variedade de indivíduos com uma condição estabelecida (por “padrão-ouro”), comparado a uma variedade ampla de controles, nos quais os testes tenham sido aplicados em avaliação de modo cego, permitindo a avaliação de testes apropriados de precisão diagnóstica.
Classe III	Evidência fornecida por um estudo retrospectivo no qual indivíduos com a condição estabelecida ou os controles sejam de uma variedade limitada, e os testes tenham sido aplicados de modo cego.
Classe IV	Qualquer desenho metodológico no qual os testes não tenham sido aplicados de modo cego ou evidência fornecida somente por opinião especializada ou através de série descritiva de casos (sem controles).
Níveis de recomendação	
Nível A [Padrão]	Reflete alto grau de certeza clínica e requer pelo menos um estudo convincente de Classe I ou pelo menos dois estudos consistentes e convincentes de Classe II ou evidência inquestionável quando as circunstâncias impedem ensaios clínicos randomizados.
Nível B [Norma]	Reflete moderado grau de certeza clínica e requer pelo menos um estudo convincente de Classe II ou evidência marcante de Classe III.
Nível C	Reflete reduzida certeza clínica e requer pelo menos dois estudos convincentes de Classe III.
Opção Prática	Reflete questionável certeza clínica e requer evidência de Classe IV.
Ponto de Boa Prática	Considerando questões clínicas importantes para as quais não há evidência disponível pode-se recomendar este nível baseado na experiência e no consenso do grupo de trabalho.

quisa (CADDTC E NINDS-AIREN) requerem expressamente neuroimagem por TC ou RM para a confirmação de lesões cerebrovasculares. Já na DSM-IV essa questão aparece como opcional (“evidência de infarto cerebral”) e na CID-10-CDP há uma menção pouco clara (“evidência laboratorial de infarto cerebral”).²⁷

A classificação, segundo diversos autores e critérios apresentam variabilidade, podendo ter diferença de taxa de acordo com o critério utilizado, e os tipos de estudos analisados podendo a sensibilidade variar de 32,5 a 91,6%. Assim, os critérios correntes não são intercambiáveis, identificando possivelmente diferentes grupos de pacientes rotulados como DV.⁷⁸⁻⁸⁰ Apesar da variação da sensibilidade e da especificidade, todos os critérios possibilitam a identificação de pacientes com DV. É sabido que a especificidade usualmente é obtida às custas de uma diminuição da sensibilidade – (i) utilizando diagnóstico estrito para demência e (ii) incluindo exame de imagem com confirmação de patologia cerebrovascular.⁷⁸⁻⁸² Além disso, todos os critérios clínicos parecem distinguir, com relativo sucesso, a DA pura da DV (p.ex., a maioria de pacientes com DA pode

ser excluída de modo adequado com CADDTC [87%] e com NINDS-AIREN [91%]). Entretanto, são menos eficazes na detecção de DM. Os critérios do NINDS-AIREN e CADDTC são os mais sensíveis para o diagnóstico de DM em estudos clínico-patológicos. Considerando pesquisa ou ensaios clínicos controlados, nos quais casos falsos positivos devem ser excluídos (geralmente DA+DCV), apenas os critérios altamente específicos tendem a ser usados (como NINDS-AIREN e CADDTC).^{78,79,83}

Deve se acrescentar que o diagnóstico da DVIS, o mais prevalente subtipo de DV, pelos critérios do NINDS-AIREN, considerando os critérios cognitivos e o tipo de lesão cerebrovascular, apresenta falhas. Esses critérios requerem a presença de síndrome demencial com comprometimento da memória e a presença de pelo menos 25% de acometimento da substância branca como suficiente para causá-la. Embora essa proporção seja arbitrária está de acordo com os achados da maior parte dos estudos nos quais apenas doença grave da substância branca encontra-se associada com disfunção cognitiva.³⁸ Os critérios do NINDS-AIREN modificado para a identi-

ficação clínica de DV subcortical (DVIS)⁵⁸ vieram sanar essa questão. As principais modificações residem nos itens “síndrome cognitiva” e “evidência de doença cerebrovascular relevante”. Quanto à síndrome cognitiva é salientada a disfunção executiva (comprometimento da formulação de objetivos, iniciação, organização, sequenciamento, execução, mudança e manutenção de estratégias, abstração), sendo que o comprometimento da memória pode ser leve (predominando evocação espontânea comprometida, benefício com pistas, reconhecimento relativamente intacto) e presença de lesões isquêmicas subcorticais (leucoaraiose, lacunas). A presença de graus elevados de alteração da substância branca para o diagnóstico de DVIS parece prudente.⁸⁴ Essa questão foi corroborada mostrando que em um grupo de pacientes, apenas os com maior proporção de substância branca atingida apresentavam comprometimento cognitivo de disfunção frontal. Esse achado sugere que antes que alterações cognitivas possam ser observadas é necessário um “limiar” de extensão de substância branca afetada.⁸⁵

Estudos clínico-neuropatológicos esclarecem mais a questão de sensibilidade-especificidade na DV possível ou provável, através de dois estudos de Classe I. Um deles mostrou, em relação à DV provável de acordo com o NINDS-AIREN, baixa sensibilidade (43%), porém alta especificidade (95%).⁸⁶ O outro mostrou que a sensibilidade/especificidade foi de, respectivamente, 50%/84% pela DSM-IV e 20%/94% pela CID-10 para DV, 70%/78% pela CADDTC para DV possível e 25%/91% para DV provável, e 55%/84% pelo NINDS-AIREN para DV possível e 20%/93% para DV provável.⁸³ Considerando esses estudos, poderia se considerar que o NINDS-AIREN apresenta melhor perfil de sensibilidade/especificidade.

Consideração adicional deve ser feita em relação ao EIH. É um instrumento apenas clínico composto por 13 itens ponderados totalizando 18 pontos. Foi proposto inicialmente que escore ≤ 4 seria compatível com DA e ≥ 7 seria o escore para DV (tipo DIM), enquanto o escore 5-6 permitiria o diagnóstico de DM. A sua validade foi verificada através de estudo de metanálise reunindo 312 casos com correlação neuropatológica, que revelou sensibilidade/especificidade de 89,0%/ 89,3% na distinção entre DA e DV (DIM). Os achados sugerem que o EIH permitiria uma diferenciação adequada entre DA e DV (DIM), para o que foi originalmente proposto, mas que se mostrava pouco confiável para o diagnóstico clínico da DM. Foi verificado que um escore ≤ 4 classificava corretamente 75,9% de casos de DA diagnosticados patologicamente e que o escore ≥ 7 classificava 83,8% dos pacientes com DV (MID) de modo correto, enquanto o escore 5-6 permitiu classificar de modo acertado apenas 12,2% dos pacientes com DM. O estudo

refere casos mal classificados, porém em percentual baixo. A comparação do EIH com os paradigmas propostos para o diagnóstico de DV mostrou que o EIH encontrava-se aumentado de modo frequente entre pacientes que atendiam os critérios do NINDS-AIREN e do CADDTC.⁸⁷ Uma questão relevante é o fato de o EIH não ter critérios cognitivos nem de neuroimagem,⁸² sendo portanto necessário suplementar o escore com os instrumentos adequados.

Desse modo, o diagnóstico clínico da DV pode ser feito em termos probabilísticos, considerando a ausência de confirmação neuropatológica na prática clínica, utilizando os critérios acima analisados, para aumentar a confiabilidade e a precisão do diagnóstico. Entre os diversos critérios pode ser destacado o NINDS-AIREN,³⁸ um dos mais utilizados em pesquisa e ensaios clínicos. Conforme visto, dois estudos de Classe I mostraram o binômio sensibilidade-especificidade para DV provável com baixa sensibilidade (43%) e alta especificidade (95%)⁸⁶ e para DV possível e provável com baixa sensibilidade (55% e 20%) e alta especificidade (84% e 93%).⁸³ O EIH também pode ser utilizado, considerando estudo de Classe I que mostrou sensibilidade e especificidade equivalentes (89,0% e 89,3%),⁸⁷ apesar da falta de critérios cognitivos e de neuroimagem que deveriam ser suplementadas.

Os elementos-chave que emergem dos critérios diagnósticos acima discutidos constituem a tríade demencial da DV (TDDV), uma maneira sintética que poderia ser utilizada na elaboração diagnóstica.²⁷

SÍNDROME DEMENCIAL

- Com comprometimento da memória e/ou função executiva.

CAUSA VASCULAR

- Pós-ictus ou isquemia subcortical.

RELAÇÃO ADEQUADA

- Temporal [imediate, subaguda, insidiosa].
- Funcional [lesão de estruturas de integração cognitiva].

Recomendações – O diagnóstico da DV deve ser baseado em critérios específicos, sendo o NINDS-AIREN o mais utilizado em situação de pesquisa (*Nível A*). O EIH pode ser sugerido pela simplicidade e rapidez de aplicação, porém com falha devido à falta de elementos cognitivos e de neuroimagem (*Nível C*). A TDDV pode ser uma opção abreviada para o diagnóstico, na dificuldade em utilizar os critérios mais extensos (*Ponto de Boa Prática*).

Anamnese

A anamnese é fundamental. Deve-se perguntar sobre o modo de início e o padrão da progressão (insidioso, agudo,

subagudo, escalariforme). A história pregressa, comorbidades, história familiar e educacional são importantes. A história pregressa deve prover informação quanto a DCV (acidente vascular cerebral, transitório ou não), ou quanto a intervenção de revascularização. As comorbidades devem ser esclarecidas, como presença de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, transtornos do sono, anemia falciforme ou outra como depressão. Perguntas sobre uso de tabaco e de álcool, assim como dieta e estilo de vida devem ser formuladas. Finalmente, deve ser obtida uma lista completa de medicamentos utilizados, prescritos ou alternativos.^{7,27,88}

Devem ser incluídas perguntas sobre cognição, comportamento e atividades de vida diária, indagando sobre eventual comprometimento de (i) memória (perguntas ou conversas repetidas, esquecimento onde foram colocados objetos, de eventos ou compromissos); (ii) raciocínio, dificuldade ou incapacidade de planejar atividades complexas ou sequenciadas; dificuldade ou incapacidade de manejar finanças; (iii) gnosis e habilidades visuoespaciais e praxia (incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou encontrar objetos situados à vista, perder-se em trajetos familiares, dificuldade ou incapacidade de utilizar instrumentos simples [p.ex.: talheres], de se vestir de modo adequado); (iv) linguagem e cálculo (dificuldade de lembrar palavras comuns ao falar, erros de expressão oral, desordens de escrita e de fazer operações aritméticas, além de (v) mudanças de personalidade e comportamento (flutuações de humor, agitação, falta de motivação, perda de iniciativa, apatia, retraimento social, diminuição de interesse em atividades prévias, perda de empatia, comportamentos socialmente não aceitáveis). As informações devem ser obtidas do paciente e de um acompanhante informado, considerando o possível comprometimento cognitivo. Uma avaliação cognitiva objetiva, como exame do estado mental inicial de triagem seguido por uma avaliação neuropsicológica mais abrangente são essenciais (ver adiante).^{7,75}

Recomendações – A anamnese é fundamental e os dados devem ser suplementados por um acompanhante o mais informado possível (*Nível A*).

Exames físico e neurológico

O exame físico geral é importante e pode revelar comorbidades relacionadas ao quadro demencial. A frequente presença de manifestações neurológicas faz do exame neurológico um ponto importante da avaliação. Alterações neurológicas fazem parte dos critérios diagnósticos da DV⁸⁸⁻⁸⁹ (Classe II). A avaliação neurovascular clínica também faz parte de um exame detalhado de tais pacientes (ver também adiante em neuroimagem).

Recomendações – Todos os pacientes com suspeita ou apresentando demência devem ser submetidos a um exame físico geral e neurovascular (*Ponto de Boa Prática*), assim como ao exame neurológico (*Nível B*).

Avaliação de comorbidades

As comorbidades são frequentes, principalmente no paciente idoso (Classe IV) e podem agravar de modo rápido seu estado cognitivo e funcional. Há uma forte associação entre comorbidades clínicas e o estado cognitivo na DV (Classe IV), e o manejo adequado de doenças clínicas pode oferecer um potencial para melhorar a cognição. Depressão, doença cardiovascular, infecções, desidratação, efeitos colaterais de medicamentos, delirium, quedas, incontinência, anorexia, obesidade são comorbidades ou complicações observadas de modo frequente.⁹⁰

Recomendações – A avaliação das comorbidades é importante na avaliação de pacientes com demência e deve ser realizada não apenas por ocasião do diagnóstico, mas também durante o curso da doença, com particular atenção para episódios de piora súbita da cognição ou dos sintomas de comportamento (*Ponto de Boa Prática*).

Avaliação neuropsicológica

SELEÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS

A DV abrange um amplo leque de alterações cognitivas, em vista da variedade de lesões possíveis, quanto à localização e à extensão. O padrão das alterações cognitivas pode incluir todos os domínios cognitivos, mas há uma tendência de preponderar a disfunção executiva, como lentificação de processamento de informação, comprometimento da capacidade de alternar uma tarefa para outra (flexibilidade cognitiva) e dificuldade de manter e manipular informação (memória do trabalho). Assim, os protocolos neuropsicológicos devem ser sensíveis a uma ampla variedade de habilidades e especialmente no que diz respeito à avaliação da função executiva.⁹¹⁻⁹³

Considerando o uso diferenciado da avaliação neuropsicológica (prática clínica ou pesquisa clínica) é desejável a existência de protocolos diferenciados e de duração diferentes, podendo-se propor protocolos de extensão variada. O protocolo prolongado visa estudos mais detalhados, principalmente no âmbito da pesquisa clínica, com avaliação cognitiva, funcional e de sintomas de comportamento e psicológicos. Um protocolo mais breve tem por objetivo o uso na prática clínica. Um protocolo de triagem tem por objetivo ser utilizado no atendimento clínico primário, possível de ser aplicado no consultório ou na residência do paciente. É reconhecido que não existem testes perfeitos,

assim, os selecionados atendem a critérios de frequência e de validade.⁷

A avaliação neuropsicológica (cognitiva) é importante por diversas razões: (i) o diagnóstico de demência depende da evidência de comprometimento cognitivo (memória, funções instrumentais [linguagem, praxia, habilidades visuoespaciais e visuoespaciais] e executiva) (que constam expressamente nos critérios diagnósticos, p.ex., DSM-IV); (ii) os médicos especialistas vêem cada vez mais pacientes em fases iniciais da doença, sendo atualmente importante a possibilidade de identificar distúrbios específicos de modo mais precoce possível, preferencialmente antes dos sintomas alcançarem o limiar para demência. Desse modo, a avaliação neuropsicológica aplicada por um neuropsicólogo clínico é necessária para identificar pacientes com comprometimento cognitivo leve ou com demência leve e moderada, sendo menos essencial para pacientes com demência grave. Esse conhecimento é importante para o manejo do quadro clínico. Os exames a serem aplicados devem ser adequados para investigar a função cognitiva global, os domínios da memória, função executiva e funções instrumentais (compreendem linguagem [compreensão e expressão oral e gráfica], praxia (execução e habilidades visuoespaciais), gnosia (reconhecimento e habilidades visuoespaciais)).⁷

FUNÇÃO COGNITIVA GLOBAL

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁹⁴ é importante como instrumento de triagem e de avaliação cognitiva global, podendo ajudar na detecção de comprometimento cognitivo (Classe I). Sua sensibilidade aumenta quando é considerado um declínio do escore no decorrer do tempo.² O MEEM foi submetido a diversas validações no nosso meio, devendo ser aplicado considerando a escolaridade e a idade.⁹⁵ Instrumento mais amplo e detalhado que visa avaliação cognitiva global pode ser realizado com o CAMCOG, parte do CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly)⁹⁷ (testado em pacientes com DA, DV [DIM], deprimidos e normais) ou do CAMDEX-R,⁹⁷ que pode ser aplicado todo ou em parte (subitens), dependendo do protocolo. O CAMCOG permite avaliar 7 áreas das funções cognitivas: orientação, linguagem, memória, atenção, cálculo, praxia, pensamento abstrato e percepção, com o objetivo de detectar níveis de declínio cognitivo em idosos. O escore do instrumento varia de 0 a 107 pontos, sendo o ponto de corte do estudo original 79/80. Utilizando a entrevista semi-estruturada do CAMDEX é possível chegar ao diagnóstico de DA, DV (DIM) e depressão. A versão revista desse instrumento, que inclui o CAMCOG-R, conta ainda com o subteste de função executiva. Entretanto, um estudo realizado compa-

rando pacientes com DA, DV, depressão maior e controles normais mostrou que esses subtestes mostraram validade para distinguir entre participantes demenciados e não demenciados, porém, foram menos adequados ao considerar o diagnóstico específico.⁹⁸ O CAMCOG, aplicado em um estudo de população de pacientes predominantemente idosos com demência 3 a 9 meses pós-ictus (isquêmico ou hemorrágico [10%]) mostrou-se um instrumento de fácil utilização e preciso (área sob a curva ROC=0,95).⁹⁹ O CAMCOG mostrou-se adequado também para seguimento longitudinal, como observado em estudo de pacientes com vários tipos de demência (DA, DCL e DV), tendo sido observado declínio de 12-14 pontos em um ano.¹⁰⁰ Esse instrumento conta com tradução e validação no nosso meio e estudos normativos globais e dos subitens, considerando escores e pontos de corte diferenciados levando em conta idade e escolaridade¹⁰¹⁻¹⁰⁴ (Classe I).

A escala CDR (escala de Estadiamento Clínico da Demência) é um instrumento qualitativo de estadiamento, que também pode ser útil como uma avaliação global para demência¹⁰⁵ (ver adiante) (Classe IV).

MEMÓRIA

O comprometimento da memória é requerido, de alguma forma, em todos critérios diagnósticos. A memória episódica deve ser avaliada. A DA, p.ex., é um transtorno inicialmente amnésico (embora existam formas atípicas) e sua apresentação típica se caracteriza por comprometimento da memória episódica precoce e progressiva, seguida por outras manifestações de disfunção cognitiva, além de declínio funcional e transtornos neuropsiquiátricos. O comprometimento da memória episódica, nesses casos é um aspecto definidor da DA¹⁰⁶ (embora não de modo exclusivo). A memória semântica também deve ser verificada. A memória episódica, assim como a semântica, pode ser avaliada através de subitens de memória (CAMCOG). Adicionalmente, aprendizagem e memória (incluindo evocação espontânea e reconhecimento) podem ser avaliadas utilizando a lista de palavras (CERAD).¹⁰⁷ O CERAD foi traduzido e validado no nosso meio.^{108,109}

Há controvérsias quanto à memória episódica na DV. Considerando a evocação espontânea, os resultados são semelhantes aos da DA.¹¹⁰ Entretanto, a ajuda de pistas pode facilitar a evocação do material armazenado na DV. Foi também mostrado que o grupo com DV subcortical apresentou melhor desempenho na fase de reconhecimento em teste de memória em comparação a grupo com DA.¹¹¹ Os pacientes com DV mostraram desempenho claramente superior na aprendizagem verbal e memória em comparação à DA (61% dos estudos). A evocação de material verbal na DV também foi superior que na DA. Já em relação

à memória não verbal não foram encontradas diferenças importantes¹¹² (Classe III).

A memória semântica deve ser avaliada (fluência verbal semântica, denominar figuras, definição de palavras e figuras [CAMCOG]). O comprometimento da memória semântica se constitui em aspecto bem estabelecido na DA, havendo poucos estudos na DV e estes apresentaram controvérsias, com trabalhos mostrando comprometimento igual, maior ou menor.¹¹⁰

FUNÇÃO EXECUTIVA

Problemas dos critérios diagnósticos para DV se originam da inadequação do conceito de demência ainda em voga, um paradigma baseado em comprometimento amnésico e outros corticais típicos da DA. Entretanto, grande parte dos casos de DV decorre de lesões subcorticais ou de ictus vasculares que diminuem a função frontal de modo direto ou através de hipoperfusão mediada por diasquise ou por desconexão. A disfunção executiva pode ser um aspecto proeminente e essencial para o diagnóstico da DV, na qual é frequentemente encontrada, sendo proposto uma definição para demência baseada em disfunção executiva, com uma avaliação formal desse domínio.⁶² O comprometimento da função executiva resulta em uma diminuição da fluência verbal com redução da produção da fala, perseveração da configuração mental, deficiência de recuperação da informação, transtornos atencionais, pensamento concreto, e em alguns casos, desinibição, dificuldade de adaptação e comportamentos descontrolados. Esses distúrbios podem ser avaliados através de testes de atenção (p.ex., extensão de dígitos [WAIS-R ou WAIS-III]),¹¹³⁻¹¹⁵ pelos testes da fluência verbal (semântica e fonêmica), Teste das Trilhas (TMT),^{116,117} cuja sensibilidade decorre também por ser cronometrado e os testes do desenho do relógio (TDR).^{115,118}

A extensão de dígitos (do WAIS) é uma maneira simples de avaliar atenção. É constituída por uma ordem direta e uma ordem inversa. Solicita-se a repetição de uma sequência crescente de dígitos imediatamente após sua apresentação pelo examinador, inicialmente na ordem da apresentação (ordem direta) e, posteriormente, na ordem inversa. Esta última também pode ser utilizada como teste da memória de trabalho.¹¹⁹ Foi feita tradução e adaptação no nosso meio, que inclui valores normativos.^{119,120}

Comprometimento da fluência verbal encontra-se bem documentada em pacientes com DA e com DV.¹²² O teste da fluência verbal semântica (categoria animais) (FVS) é um dos mais utilizados e requer a geração de nomes de animais em 1 minuto. O teste depende de conhecimento lexical e memória semântica. Foi verificado que depende da interação de áreas frontais e temporais.¹²³ Foi validado no nosso meio levando em conta idade e escolaridade, com pontos de corte

diferenciados.¹²⁴ O teste de fluência verbal fonêmica (FVF) também é muito utilizado, sendo uma tarefa sensível para avaliar função frontal (especialmente área pré-frontal esquerda).¹¹⁵ Compreende enunciar o maior número possível de palavras em um minuto iniciadas por uma determinada letra, sendo geralmente utilizadas 3 letras diferentes (p.ex., F-A-S). Foi validado no nosso meio visando grupo etário idoso, com pontos de corte diferenciados pela escolaridade.¹²⁵

A FVS tem algum valor discriminativo na diferenciação do comprometimento cognitivo e demência do envelhecimento normal, assim como na DV e na DA.^{111,126} Estudo comparando FVS (categoria animais) e FVF (letra F) mostrou que pacientes com DA e CCL apresentaram escores piores em comparação aos com DV e VCCND. O teste de FVS foi superior na discriminação de todos os pacientes e comparação aos controles normais.¹²⁶ Outro estudo de pacientes com DV mostrou desempenho significativamente pior em comparação ao grupo com DA,¹²⁷ embora sejam referidas algumas controvérsias. Um estudo de FVF em pacientes com DV não mostrou diferença significativa aos com DA,¹²⁸ já em outros estudos o desempenho dessa tarefa se mostrou significativamente mais comprometida na DV em comparação à DA.^{111,127}

O Teste das Trilhas (TMT) compreende duas formas (A e B) e encontra-se relacionado a diversas funções (principalmente a forma B), requerendo, para seu desempenho, entre outras, varredura visual e sequenciamento visuomotor, atenção e memória de trabalho.¹²⁹ O desempenho depende de diversas estruturas anatômicas, entre as quais da parte medial do lobo temporal, sendo sua atrofia e a carga de lesão da substância branca importantes no tempo necessário para completar a tarefa.¹³⁰ Ao aplicar o teste, os erros são apontados e devem ser corrigidos pelo próprio examinando e o tempo do desempenho é anotado em segundos. Existem tabelas normativas considerando idade e escolaridade.¹³¹ Além disso, um escore >3 da relação B/A deve ser utilizado por ser essencial para sugerir a possibilidade de comprometimento da flexibilidade cognitiva, constituindo-se em um meio eficiente para avaliar função executiva^{130,132} (Classe II). Também, como consequência, a forma B pode ser interrompida quando essa razão for ultrapassada. Foi verificado que o TMT diferencia pacientes com doença de vasos pequenos de controles normais.¹³³ Vem sendo utilizado de modo frequente no nosso meio, havendo estudo que apresenta dados normativos e correlaciona idade e escolaridade ao desempenho. Essas duas variáveis foram as que mais interferiram nos escores do TMT. Entretanto, uma análise posterior, não evidenciou diferenças significativas entre indivíduos de meia-idade e idosos no desempenho do TMT-A ou entre os níveis médio e alto de instrução no desempenho do TMT-A ou TMT-B.¹³¹

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) é instrumento simples, de aplicação fácil e que permite avaliar diversas funções neuropsicológicas. Conta com numerosos trabalhos publicados e diversos sistemas de pontuação (variação entre 3 e 10 pontos). Além de instrumento de rastreio cognitivo para demência, é utilizado para avaliar função executiva e habilidade visuoespacial. Apresenta alta correlação com o MEEM e com o CAMCOG.¹³⁴ Estudo de revisão mostra que a média da sensibilidade e da especificidade encontra-se elevada (85% ambos). Existe evidência que sugere que o TDR em conjunto com o MEEM e relato de informante permite um avanço simples e significativo na detecção precoce de demência, assim como monitorar mudanças cognitivas.¹³⁵ Uma versão do TDR encontra-se no corpo do CAMCOG, com pontuação máxima de 3 pontos. Estudo conduzido com essa variante mostrou que pacientes com DV apresentavam desempenho pior e permitiu classificar corretamente 65,9% de uma amostra nos grupos DA e DV.¹³⁶ Entretanto, no nosso meio, o TDR mostrou-se influenciado pela idade e escolaridade, parecendo não ser adequado para triagem de demência em indivíduos idosos e com ≤ 4 anos de escolaridade.¹³⁷ Uma variante do TDR é a “Tarefa Executiva do Desenho do Relógio” (CLOX). É constituída por duas partes, o CLOX1 (desenho por instrução), que permite avaliar praxia construcional e função executiva, e o CLOX2 (desenho por cópia), que permite avaliar a praxia construcional (habilidade visuoespacial) (função cortical posterior). Há um padrão de pontuação (15 pontos) e a comparação do desempenho entre as duas formas permite analisar os componentes implicados (praxia construcional e função executiva). O desempenho melhor no CLOX2 sugere disfunção executiva. Os escores do CLOX se correlacionaram fortemente com comprometimento cognitivo (p.ex., MEEM). Foi validado pelos autores para pacientes com DA, permitindo o padrão dos escores CLOX1 vs CLOX2 classificar corretamente 91,9% dos pacientes com essa condição.¹¹⁸ O CLOX foi aplicado em amostra de uma população asiática composta por um grupo de pacientes com DA e um grupo vascular composto (GVC) (DA com DCV e DV) em comparação a um grupo controle normal. O estudo mostrou precisão diagnóstica global de 84% e 85% para CLOX1 e CLOX2, respectivamente e resultados diferenciados de acordo com a escolaridade. Os escores médios do CLOX1, mas não do CLOX2 para DA (8,1) e GVC (5,5) mostraram-se significativamente diferentes ($p=0,002$), após ajustar para idade, instrução e estágio da demência, fundamentando ser o instrumento válido, com propriedades psicométricas adequadas, podendo ser um adjunto na diferenciação de DA com demências com componente vascular (DA com DCV e DV).¹³⁸ A aplicação do instrumento no nosso meio em pacientes com formas leves de

DV subcortical e DA em comparação a controles normais mostrou CLOX1 vs CLOX2 diferenciada (CN=13,8 \pm 2,4 vs 14,7 \pm 1,3; DA=8,3 \pm 4,3 vs 12,5 \pm 3,7; DV=7,3 \pm 4,2 vs 10,3 \pm 4,5) que permitiu discriminar pacientes com DV dos com DA, explicado por disfunção executiva e habilidade visuoespacial mais comprometidos na DV¹²⁷ (Classe 2).

Em suma, a atenção mostrou resultados variados, porém predominou a ausência de diferença significativa na maior parte dos estudos entre DV e DA. Já diversos estudos sobre disfunção executiva mostraram desempenho mais comprometido na DV (e DM) em comparação à DA^{110,112,139} (Classe III).

FUNÇÕES INSTRUMENTAIS

Funções instrumentais, como linguagem oral (compreensão e expressão) e gráfica (leitura e escrita), cálculo, praxia (execução) e gnosia (reconhecimento) incluindo habilidades visuoespaciais e visuoespaciais também podem ser variavelmente atingidas na DV. Estes domínios cognitivos encontram-se particularmente comprometidos com lesão cortical (infartos) em subtipos da DV. Os testes de avaliação de afasia costumam ser muito extensos e demorados (p.ex., Avaliação de Afasia de Goodglass e Kaplan).¹⁴⁰ Podem ser utilizados, além dos subtipos de linguagem e funções relacionadas encontradas no CAMCOG, uma versão abreviada do Teste de Nomeação de Boston (CERAD)¹⁴¹ que foi traduzido e validado em nosso meio.¹⁰⁸ A FVS categoria animal serve como uma tarefa de recuperação lexical menos estruturada (além de ser teste de função executiva, como visto) e vem sendo usada há muito tempo, tendo algum valor para discriminar comprometimento cognitivo do envelhecimento normal da demência, como a DV da DA.^{111,126} As habilidades visuoespaciais e visuoespaciais mostraram, em parte dos estudos, desempenho pior na DV, enquanto em outra parte não mostrou diferença em comparação à DA. A avaliação de cálculo não mostrou diferença significativa entre DA e DV.^{110,112}

Recomendações – A avaliação neuropsicológica (cognitiva) é essencial na elaboração diagnóstica (e manejo) da DV (e etapas do CCV que a precedem) e deve ser realizada em todos os pacientes por profissional qualificado em neuropsicologia. Deve ser incluída uma medida cognitiva global, além de testes mais detalhados dos principais domínios cognitivos, incluindo memória, funções instrumentais e executivas (*Nível A*).

Avaliação dos sintomas de comportamento e psicológicos

O termo “Sintomas de Comportamento e Psicológicos da Demência” (SCPD) é utilizado para descrever uma va-

riedade de sintomas que são frequentes na demência e que contribuem de modo marcante ao sofrimento do paciente e sobrecarga do cuidador. Constituem-se no fator principal que leva à prescrição de psicotrópicos e à institucionalização¹⁴²⁻¹⁴³ (Classe III). O seu curso temporal é variável, podendo ocorrer em diversos momentos da evolução da doença. Os SCPD podem piorar ou serem causados devido a comorbidades somáticas. A sua identificação precisa é essencial para o diagnóstico e para o manejo dos pacientes.¹⁴⁴ A detecção precoce pode ser obtida por perguntas de rotina. Existem diversos instrumentos de avaliação, considerando a presença dos sintomas, assim como sua frequência, gravidade e impacto sobre o cuidador. Geralmente se baseiam no relato de um informante que mantém um contato regular com o paciente. Entre outras, uma escala adequada é o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI).¹⁴⁵ É um questionário de 12 itens que possibilita determinar a presença de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, sua frequência e intensidade. A pontuação é de 0 a 144 e quanto maior a pontuação, maior a intensidade e frequência dos mesmos. O uso sequenciado pode ser útil no monitoramento dos efeitos de intervenções terapêuticas.

O NPI encontra-se traduzido e validado no nosso meio.¹⁴⁶

Os transtornos neuropsiquiátricos foram analisados com o NPI em dois estudos relevantes. Um estudo mostrou que os sintomas mais frequentes na DV foram depressão (32,3%), agitação/agressão (32,3%) e apatia (22,6%), seguido por psicose (21%), irritabilidade (17,7%) e ansiedade (17,7%).¹⁴⁷ Outro estudo, comparando os achados na DV de pequenos vasos em comparação à de grandes vasos, mostrou que a apatia foi a mais prevalente (65%), seguida por depressão (45%), irritabilidade (42%) e agitação/agressão (40%). Os pacientes com DV de pequenos vasos mostraram mais apatia, comportamento motor aberrante e alucinações em comparação à DV de grandes vasos, enquanto os pacientes com DV de grandes vasos apresentaram gravidade maior de agitação/agressão e euforia¹⁴⁸ (Classe II).

A presença de depressão, como avaliado por instrumento específico, também é aconselhável, podendo ser sugerido a escala de Cornell (CDS)¹⁴⁹ constituído 19 itens distribuídos em 5 blocos, cada item avaliado em uma escala de 3 pontos. Um escore ≥ 8 sugere sintomatologia depressiva significativa. Foi traduzido e validado no nosso meio.¹⁵⁰

Recomendações – A avaliação dos SCPD é essencial para o diagnóstico e o manejo, devendo ser realizado em todos os pacientes (*Nível A*). Algum tipo de comorbidade deve sempre ser considerada como uma causa possível (*Nível C*). Os sintomas devem ser in-

quiridos de modo ativo do paciente e de um cuidador próximo, utilizando escala(s) adequada(s) (*Ponto de Boa Prática*).

Avaliação das atividades de vida diária

O declínio das habilidades funcionais do cotidiano é um componente importante da síndrome demencial e sua avaliação faz parte dos critérios diagnósticos. Tem grande influência na quantidade e qualidade dos cuidados e seu nível é muito importante para o cuidador. A avaliação das atividades de vida diária (AVDs) é parte do processo diagnóstico e permite os clínicos analisar a necessidade de cuidados pessoais ou institucionais. Diferentes escalas são utilizadas para medir de modo objetivo essas habilidades. Baseiam-se principalmente na entrevista com o paciente e o cuidador. As AVDs avaliadas são as básicas (como se alimentar, se vestir, etc.) e as instrumentais (como uso de aparelhos, fazer compras). Escala de uso frequente é o Questionário de Atividades Funcionais (FAQ) que permite avaliar a capacidade funcional por meio do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária e funções cognitivas sociais.¹⁵¹ Compreende 10 itens pontuados de 0 a 3, com total máximo de 30 pontos. Quanto maior o escore, maior a dependência do paciente, sendo que escore ≥ 6 reflete presença de perda funcional.¹⁵² O FAQ foi traduzido e aplicado em nosso meio por diversos grupos.¹⁵³

Recomendações – Comprometimento de atividades de vida diária devido a comprometimento cognitivo é uma parte essencial dos critérios de demência e devem ser verificados na avaliação diagnóstica (*Nível A*).

Estadiamento da demência

A escala CDR (escala de Estadiamento Clínico da Demência) é um instrumento qualitativo de estadiamento de demência, desenvolvido inicialmente para DA.^{107,154} Foi traduzido e validado no nosso meio, tendo sido aplicado em uma amostra de pacientes com DA e DV (proporção de aproximadamente 1:1). Mostrou sensibilidade de 86% e especificidade de 100%, considerando pacientes com demência e idosos saudáveis (Classe IV). Um aspecto importante a ser ressaltado foi não ter sido observado impacto relacionada à escolaridade dos pacientes classificados nas diferentes categorias da CDR, sugerindo menor impacto desse parâmetros sobre este instrumento.^{155,156}

Recomendações – O estadiamento clínico da demência deve ser avaliado sistematicamente e de modo seriado, para o conhecimento da gravidade atual e evolutiva (*Ponto de Boa Prática*).

Proposta de protocolos de avaliação clínica

São propostos dois protocolos - um para triagem (Tabela 2) e um para avaliação mais detalhada (Tabela 3). Visando maximizar a informação obtida foram selecionados testes convencionais de amplo uso, de preferência traduzidos e validados no nosso meio.

Neuroimagem

A neuroimagem atualmente tem um papel relevante no processo diagnóstico de pacientes com suspeita de demência ou que apresentam demência, provendo não apenas informação estrutural, como também funcional. As técnicas de imagem de crânio compreendem a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) estruturais, além das que provêm uma avaliação funcional do cérebro, incluindo seu metabolismo, como a espectroscopia de prótons por RM, perfusão por TC e RM, as técnicas isotópicas, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET). Atualmente, a maior parte dos serviços não dispõe equipamentos para estudos funcionais na prática diária. Por outro lado, os estudos estruturais com TC e RM tem um papel importante na avaliação de pacientes com demência.^{157,158}

Neuroimagem estrutural

A neuroimagem estrutural do cérebro, durante muito tempo, tem sido considerada importante apenas para “excluir” lesões intracerebrais como causa de demência (p.ex., tumores, hematomas, hidrocefalia, tratáveis cirurgicamente). Entretanto, mais recentemente, seu papel vem aumentando para também “incluir” diagnósticos (p.ex., doenças neurodegenerativas, doenças cerebrovasculares), onde se destacam aspectos considerados característicos de determinados tipos de demência (como atrofia hipocampal, como marcador precoce e sensível da DA, ou a presença de infartos corticais e subcorticais e de lesões da substância branca características da DV), embora não haja um critério definitivo para o diagnóstico.^{159,160} Deve-se ressaltar que apesar da presença de DCV na TC ou RM, esta não é diagnóstica de DV de modo seguro.¹⁶¹ Por outro lado, a ausência de lesões cerebrovasculares na TC ou RM oferece forte evidência contra uma etiologia vascular da demência.⁴⁸

Assim, a neuroimagem estrutural vem sendo realizada de modo rotineiro na avaliação das demências, e diversos consensos utilizados recomendam o uso de neuroimagem estrutural (TC ou RM) na elaboração diagnóstica de um quadro demencial, assim como para excluir causas tratáveis e reversíveis. Além disso, parte dos critérios diagnósticos para DV requer de modo expresso a neuroimagem como item fundamental. A TC de crânio é geralmente utilizada em situações agudas, e nas crônicas quando a RM não se

Tabela 2. Protocolo A. Proposta para triagem (as referências originais e as diversas traduções e validações podem ser encontradas no texto).

Testes	Autor original [tradução/validação]
MEEM	Folstein et al. [Brucki et al.]
Fluência verbal semântica (animais)	Lezak [Brucki et al.]
TDR (CAMCOG)	Roth et al. [Bottino et al.; Bueno; Moreira et al.]

encontra disponível ou contraindicada. Embora a TC seja ainda usada de modo frequente, a RM é correntemente o método de escolha na avaliação de demências, e especialmente no diagnóstico da DV.^{158,162}

Aspecto possível de ser avaliado com a neuroimagem é as questões da relevância das lesões, através dos parâmetros topografia e extensão, que se reporta à importância da localização e a dimensão da(s) lesão(ões), conforme considerações acima. O NINDS-AIREN³⁸ e as diretrizes operacionais para os seus aspectos radiológicos¹⁶³ são importantes para esse objetivo (ver adiante).

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC do crânio tem um uso limitado na pesquisa clínica por demonstrar apenas doença mais grave, os achados são de quantificação difícil e ocorre exposição significativa à radiação. Entretanto, ainda vem sendo bastante utilizada na prática clínica em diversos países e no nosso meio, fazendo parte de critérios diagnósticos da DV. É muito útil para excluir outras doenças potencialmente passíveis de tratamento (cirúrgico), como tumores, hematomas, hidrocefalia, sendo que o resultado positivo de tal procedimento parece ficar entre 1% e 10%.¹⁶⁴ Tem um lugar também em situações agudas (diagnóstico diferencial infarto vs hemorragia). Ainda deve ser utilizada em situações nas quais a RM não é possível, como no caso de pacientes com marca-passo cardíaco e por motivos psicológicos, ou quando não há equipamento de RM disponível. É aceito que a TC deva ser realizado na avaliação de pacientes com suspeita de DV, considerando as ponderações acima, na elaboração diagnóstica, pois possibilita visualizar infartos córtico-subcorticais (territórios de vasos grandes) e leucoaraiose (doença de vasos pequenos), sendo falho na demonstração de lesões menores. É difícil diferenciar na fase crônica hemorragias de infartos, por isso, o número, volume e localização de hipointensidades decorrentes devem ser descritos, em vez de infartos e hemorragias. Hemorragias agudas e subagudas são claramente diferentes de infartos e devem ser descritos de acordo.⁸⁰ As informações que podem ser obtidas de ima-

Tabela 3. Protocolo B (as referências originais e as das diversas traduções e validações podem ser encontradas no texto).

Testes	Autor original [tradução/validação]
Global	
MEEM	Folstein et al. [Brucki et al.]
CAMCOG (global)	Roth et al. [Bottino et al.; Bueno; Moreira et al.]
Orientação	
Orientação: tempo e espaço (MEEM)	–
Atenção	
Extensão de dígitos [od e oi*] (WAIS)	Wechsler [Nascimento]
AITB; Reitan [Hamdan e Hamdan]	
Teste das Trilhas (TMT) [formas A e B]	
Função executiva	
Fluência verbal semântica (animais)	Lezak [Brucki et al.]
Fluência verbal fonêmica (F-A-S)	Lezak [Machado et al.]
Abstração (CAMCOG)	–
Teste das Trilhas (TMT) [formas A e B]	–
CLOX (1 e 2)	Royall et al. [Matioli e Caramelli]
Memória	
Subitens de memória (CAMCOG)	–
Lista de palavras (CERAD)	Morris et al. [Bertolucci et al.]
Linguagem	
Subitens de linguagem (CAMCOG)	–
Nomeação (CERAD)	–
Sintomas de comportamento e psicológicos	
Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)	Cummings et al. [Camozzato et al.]
Escala de depressão (CESDS – escala de Cornell)	Alexopoulos et al. [Carthery-Goulart et al.]
Função (AVDs)	
Questionário Atividades Funcionais (FAQ)	Pfeffer et al. [Jacinto]
Estadiamento	
Estadiamento Clínico da Demência (CDR)	Hughes et al.; Morris [Maia et al.]

*od: ordem direta; oi: ordem inversa.

gens de TC, no diagnóstico da DV, compreendem atrofia hipocampal (ver adiante) e alteração da substância branca (hipodensidades) (leucoaraiose), que podem ser descritos usando escalas qualitativas.^{165,166}

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM é o instrumento de imagem ideal na elaboração diagnóstica da DV (e no CCV senso amplo) por ser a modalidade de maior sensibilidade e resolução espacial, e oferecer a maior quantidade de dados confiáveis. A intensidade do campo magnético preferencial é de 1,5T ou mais intenso,¹⁶⁷ podendo ser aceitável de 0,5T. As sequências básicas necessárias são: 3DT1, T2, T2FLAIR (“Fluid-Attenuated Inversion Recovery”) e GET2 (gradiente-eco). As

3 primeiras provem informação da anatomia e a presença de infartos, lacunas, hiperintensidades da substância branca (HSB) e outras patologias, enquanto a última detecta hemorragias.¹⁶⁸ As imagens em GET2 são sensíveis a micro-hemorragias, que aparecem como lesões hipointensas devido a inhomogeneidade no campo local causada pelo depósito de ferro no tecido cerebral, podendo ser visto em até 65% dos pacientes com diagnóstico de DV. Essa sequência permite visualizar micro-hemorragias assintomáticas, permitindo assim um diagnóstico presuntivo de AAC mais precoce. A AAC, diferente das lesões relacionadas com hipertensão, é geralmente associada a micro-hemorragias nas junções córtico-subcorticais. Até recentemente, as formas esporádicas de AAC passavam insuspeitadas antes da ocor-

rência de uma hemorragia lobar, condição clínica mais bem estudada associada à AAC.^{43,169-172} As sequências em T2 e FLAIR demonstram edema e gliose, sendo sensíveis à lesão isquêmica devida a doença de vasos pequenos e grandes. A doença de vasos pequenos causa infartos incompletos ou completos na substância branca ou nos núcleos subcorticais da substância cinzenta aparecendo nas imagens em FLAIR como hiperintensidades, enquanto os infartos completos se apresentam como lacunas (diâmetro de 2-15 mm) e aparecem hipointensas em relação ao tecido cerebral e isointensas em relação ao LCR.^{25,158} A visualização de lesões talâmicas é superior em T2 em comparação ao FLAIR (97% vs 55% de lesões detectadas), o mesmo ocorre em lacunas nos gânglios da base e regiões infratentoriais.^{173,174}

As informações que podem ser obtidas de imagens de RM, à semelhança da TC, também compreendem atrofia hipocampal (ver adiante) e alteração da substância branca (hiperintensidades) (leucoaraiose), que podem ser descritas usando escalas qualitativas.^{166,175-177}

As hiperintensidades da substância branca (periventriculares e profundas podem ser avaliadas e graduadas visualmente em imagens axiais em FLAIR com a escala de Fazekas modificada, com 3 níveis de gravidade (leve, moderada e acentuada).¹⁷⁷ A escala ARWMC (“Age-Related White Matter Changes”) permite avaliar visualmente o grau de alterações da substância branca em TC e em RM, com uma escala de 4 pontos aplicados a cortes axiais e pontuada em dois planos.¹⁶⁶

As técnicas baseadas em difusão também vem se mostrando importantes. A aquisição de imagens em difusão (DWI) é necessária na detecção de ictus vascular agudo. A aquisição com tensor de difusão (DTI) é uma técnica que permite avaliar melhor a integridade das fibras da substância branca, que pode não ser aparente com as imagens convencionais. A DTI avalia a difusão da água em cada uma das três direções principais permitindo a quantificação do grau de anisotropia e a direção local das fibras. A difusão da água é anisotrópica (dependente de direção) nas fibras da substância branca, pois os axônios e as bainhas de mielina atuam como barreiras. Como consequência, em axônios a difusão da água é significativamente maior ao longo do eixo dessas fibras, provendo assim uma medida do tensor.¹⁷⁸ As duas derivadas principais da DTI são a anisotropia fracionada (DTI-FA) e a tractografia (DTI-TR). A DTI-FA é uma medida do grau de anisotropia do processo de difusão e varia de 0 (zero), quando a difusão é isotrópica (irrestrita em todas as direções) a 1 (um), quando a difusão ocorre apenas ao longo de um eixo (e inteiramente restrita para as outras direções). Pode fornecer informação sobre a orientação das fibras, assim como verificar sua integridade das fibras através de quantificação

em comparação a controles ou territórios normais. Essa técnica é especialmente importante na DV, considerando a grande extensão da substância branca.¹⁷⁹⁻¹⁸³ A DTI-TR permite a visualização dos feixes de associação, comissurais e de projeção, que interconectam as variadas áreas corticais e as estruturas subcorticais, e sua interrupção gerando variadas síndromes de desconexão. Essas técnicas ajudam de modo importante a compreensão da fisiopatologia das manifestações decorrentes das lesões vasculares cerebrais, embora ainda não venham sendo utilizadas rotineiramente na prática clínica.^{178,184}

Adicionalmente, a RM (sequência em FLAIR) permite avaliar o grau de acometimento das vias colinérgicas. O sistema colinérgico central é constituído pelos núcleos colinérgicos (núcleo basal de Meynert [nbM] e o núcleo septal medial-núcleo da banda diagonal de Broca [nmS-nbDB]) e suas extensas projeções através dos hemisférios cerebrais.^{179,185} É importante na neuromodulação de funções cognitivas,¹⁸⁶ principalmente atenção, função executiva e memória. Sabe-se que na DA ocorre lesão primária do nbM e da nbDB, enquanto na DV, além de poder haver lesão vascular direta dos mesmos, ocorre, com maior frequência, lesão de fibras do sistema no seu trajeto pelo fórnix e na substância branca subcortical por HSB. Foi proposto um esquema de pontuação que permite mapear HSB estrategicamente localizadas no trajeto das vias colinérgicas e sugerir a intensidade de lesão sofrida, em face ao escore desse esquema (CHIPS [“Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale”]).¹⁸⁷

A RM como visto, faz parte de diversos critérios diagnósticos da DV, e no mais frequentemente utilizado NINDS-AIREN, sendo considerada essencial para estabelecer o diagnóstico de DV provável, e sem a qual o diagnóstico alcança a categoria de “possível” apenas.³⁸ Além disso, os critérios especificam quais territórios vasculares são “relevantes” para DV. Utilizando as diretrizes operacionais de como classificar os aspectos radiológicos dentro dos critérios do NINDS-AIREN, a confiabilidade diagnóstica entre profissionais que avaliaram imagens aumentou significativamente de 40% para 60%¹⁶³ (Classe II).

ATROFIA HIPOCAMPAL

A atrofia hipocampal é um marcador precoce da DA,¹⁶⁵ porém não específico.¹⁸⁸ Foi também descrita em pacientes com diagnóstico clínico de DV (e outras condições), embora de modo menos frequente. Sua presença em casos que não apresentam lesão vascular direta da região ou em áreas relacionados por conexões não tem ainda uma explicação adequada. Poderia ser atribuída à (i) DA associada, (ii) degeneração secundária (desaferentação), (iii) isquemia subclínica ou (iv) esclerose hipocampal (pouco frequente).^{67,173,189}

O grau de atrofia pode ser estimada com TC. Porém a avaliação com RM é mais confiável. A avaliação do grau da atrofia pode ser feita utilizando diversas técnicas, como a avaliação visual e as medidas volumétricas (manuais ou automatizadas), supostamente de maior precisão e confiabilidade. Estudos comparativos mostraram boa correlação entre essas técnicas.¹⁹⁰ A comparação do volume hipocampal avaliado por técnica automatizada e por meio visual de pacientes com comprometimento cognitivo, com DA e controles normais, mostrou resultados similares.¹⁹¹ Desse modo, a avaliação visual pode ser facilmente empregada na prática clínica, assim como na pesquisa clínica, principalmente em estudos transversais. O grau de atrofia hipocampal pode ser avaliado pela RM através de duas escalas visuais. A escala de 0-3 pontos considera os espaços liquóricos subaracnóides peri-hipocampais (largura dos sulcos coróide e hipocampal) e ponto de corte de ≥ 2 foi considerada evidência de atrofia hipocampal qualitativa na DA.^{192,193} replicado pelo mesmo grupo, com exemplos dos diversos graus de atrofia nos planos axial e coronal.¹⁹⁴ A escala de 0-4 pontos considera os espaços liquóricos peri-hipocampais (largura do sulco coróide, largura do corno temporal) e altura da formação hipocampal, com os escores 0-1 obtido por controles e 2-4 para pacientes com DA.¹⁷⁶

Estudo com RM mostrou a presença de atrofia hipocampal na DV (subtipo DVIS), sendo porém de menor magnitude em relação à DA e de maior em relação a controles normais (DV: $4,184 \pm 926$, DA: $3,722 \pm 857$, CN: $5,739 \pm 831$ cm³), considerando casos com nível de gravidade de demência comparável.⁶⁷ Entretanto, um estudo clínico-radiológico mostrou ainda que na DV (DVIS) leve não foi observada atrofia hipocampal.¹⁹⁵

Os estudos com pacientes com DV (tipo DVIS), contam com poucos casos com verificação neuropatológica. Alguns mostraram a presença de lesões degenerativas (estágios III-IV de Braak e Braak), representando, portanto, quadro de DM. A patogênese da atrofia hipocampal na DVIS parece variável, podendo refletir a associação de patologias isquêmica e neurodegenerativa.^{67,173,189,196} Outro estudo neuropatológico na DVIS, DA e controles normais mostrou perda de neurônios piramidais na região CA1 do hipocampo nos grupos DA e DVIS, com atrofia hipocampal de padrão similar e perda neuronal semelhante nos dois grupos patológicos. A causa da perda neuronal na DA está relacionada a depósito de proteínas anormais enquanto a causa na DVIS, na ausência de outras patologias, poderia ser atribuída à lesão por patologia microvascular.¹⁹⁷ Finalmente, a comparação do número de neurônios em estudo neuropatológico quantitativo mostrou que na DA o número de neurônios foi significativamente menor em comparação a DVIS. Independente da causa, o número de

neurônios na região CA1 correlacionou-se com o volume hipocampal derivado da imagem de RM e escores de memória. O estudo permitiu concluir que a perda neuronal mostrou-se maior na DA em comparação a DVIS e que a gravidade da perda mostra a correlação com estrutura e função entre os subtipos causais.¹⁹⁸

Além disso, a sequência de RM ponderada em T2 ou FLAIR pode ser utilizada para distinguir a natureza da atrofia hipocampal. O sinal elevado, embora possa ser observado na DA, não é característico dessa condição, sendo encontrado com maior frequência na esclerose hipocampal. Por outro lado, as alterações isquêmicas dessa região podem ser melhor distinguidas na sequência em FLAIR.¹⁹⁹

Assim, diversos estudos, clínico-radiológicos e neuropatológicos, mostraram que pode haver atrofia dos hipocampos em casos com DV em comparação a controles normais, porém de magnitude menor se comparada à atrofia encontrada na DA.⁷¹

A constatação da presença de possível papel de atrofia hipocampal na DV é de interesse por numerosas razões que seguem. A DV em indivíduos mais idosos encontra-se frequentemente associada a patologia de DA, com a DV pura sendo considerada incomum por alguns autores. Portanto, é importante determinar se a dimensão hipocampal pode ajudar a atribuir o comprometimento cognitivo de um paciente a uma ou outra patologia. Considerando que o hipocampo seja afetado diretamente por processo isquêmico poderia contribuir à semelhança de uma apresentação clínica de demência decorrente de quer doença neurodegenerativa, quer vascular isquêmica. Finalmente, desde que fatores vasculares conhecidamente promovem patologia de DA, o hipocampo pode estar duplamente atingido pelas alterações vascular e degenerativa.¹⁹⁵ Portanto, o exame das dimensões do hipocampo assume grande importância em pacientes com comprometimento cognitivo presumivelmente devido a fatores vasculares.^{67,189,197,200}

A sensibilidade e a especificidade globais para a detecção de DA leve a moderada vs controles foram 85% e 88% em um estudo de metanálise e a precisão da atrofia hipocampal na DA leve variou de 67% a 100% em uma revisão sistemática.^{162,201} Entretanto, não foram encontrados estudos semelhantes relacionados à DV.

Neuroimagem vascular

A avaliação neurovascular, compreende, além do exame clínico, numerosos exames complementares, como a ultrassonografia (USG) das artérias carótidas e vertebrais cervicais e a angiografia por TC ou RM das artérias carótidas e vertebrais extracranianas (desde sua origem) e as intracranianas, visando detectar patologia vascular (placas ateromatosas, estenoses) que possa estar relacionada com

desordens de fluxo e de perfusão com potencial de causar lesão cerebral.²⁰²

A USG costuma ser o primeiro exame a ser utilizado, embora permita apenas visualizar as artérias carótidas cervicais em parte do seu trajeto e as artérias vertebrais de modo limitado. Entretanto, oferece a visualização não invasiva da parede vascular, com detecção de placas ateromatosas e estenoses. Pode-se, também, medir a espessura médio-intimal das carótidas, marcador precoce de patologia da parede e que se constitui em fator de risco vascular. As características do fluxo sanguíneo também podem ser verificadas, constituindo-se em um aspecto funcional.²⁰³ A angio-RM e a angio-TC, por sua vez, oferecem a possibilidade de visualizar toda a árvore arterial cervical e intracraniana (e o sistema venoso quando necessário), com resolução elevada. A angio-TC apresenta diversas vantagens, sobretudo com o advento de equipamentos com detectores múltiplos, com possibilidade de refinado processo de pós-processamento dos dados.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Recomendações – A neuroimagem estrutural deve ser usada na avaliação de todos os pacientes com suspeita de demência. A RM deve ser utilizada, de preferência, por permitir maior resolução espacial e visualização mais detalhada pela diversidade das sequências de aquisição (*Nível A*). A TC pode ser usada para identificar lesões vasculares variadas, na impossibilidade de utilizar a RM (*Nível B*). A atrofia hipocampal deve ser avaliada em todos os pacientes, visando estabelecer um diagnóstico de DV pura ou associada à DA (*Nível B*). A avaliação neurovascular pode ser útil no esclarecimento clínico e para determinadas intervenções terapêuticas (*Ponto de Boa Prática*).

Neuroimagem funcional

Os aspectos funcionais da neuroimagem, muitas vezes acrescentam informações úteis para o diagnóstico, como espectroscopia de prótons por RM (¹HMRS), perfusão por TC e RM, as técnicas isotópicas, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET).

ESPECTROSCOPIA DE PRÓTON

A RM do crânio permite obter de modo não invasivo informação bioquímica através da ¹HMRS, na mesma ocasião das aquisições estruturais. É gerado um gráfico espectral de metabólitos (N-acetilaspártato [Naa], Cr [creatina], Co [colina], mI [mio-inositol]). O Naa é um marcador específico dos neurônios, mostrando-se reduzido (razão Naa/Cr) em casos de disfunção ou perda neuronal em uma determinada região. Estudo foi realizado considerando a

área posterior do cíngulo (CP) (giro posterior do cíngulo e pré-cuneo inferior, bilateralmente) de modo isolado, demonstrando alteração de mI/Cr na DA.²⁰⁷ Diversos estudos foram realizados em relação aos hipocampos (HC), onde o processo neurodegenerativo da DA se inicia, comparando controles normais e pacientes com DA. Os resultados indicaram diminuição do Naa/Cr nos hipocampos na DA, com declínio progressivo de acordo com o estágio da doença.²⁰⁸ Foi também feito estudo comparando as alterações dos hipocampos com as do CP, em pacientes com DA em comparação a controles normais. Mostrou, à semelhança do anterior, redução progressiva do Naa/Cr de acordo com o agravamento da DA (CDR1 e CDR 2) e que esta redução se mostrava no CP apenas no estágio mais grave (CDR3), permitindo um estadiamento por espectroscopia.²⁰⁹

Os estudos dessas estruturas na DV (HC, CP) são escassos. Foram realizados principalmente em relação ao CP, comparando com os achados em diversos tipos de demências (DA, DLFT, DCL e DV subcortical), e na DV apenas no estágio leve e com número muito reduzido de pacientes. Foi encontrada redução muito leve do Naa/Cr, porém dentro de um desvio-padrão em relação ao grupo normal. Os autores atribuem os achados à degeneração retrógrada ou disfunção neuronal no CP decorrente de doença vascular localizada em outra região cerebral.²¹⁰ Já em outro estudo, não foi encontrada diferença significativa da razão Naa/Cr no CP entre DA e DV.²¹¹ Estudo mais extenso foi realizado com pacientes com DA e DV subcortical em comparação a controles normais com medidas da distribuição dos metabólitos nos lobos frontal e parietal e os hipocampos. Os casos de DA e de DV mostraram perfis metabólicos diferentes, permitindo melhora do diagnóstico diferencial entre os dois tipos de demência altamente prevalentes.²¹²

Desse modo, a ¹HMRS na DV, assim como na DA, pode ser útil como recurso diagnóstico, sobretudo do subtipo subcortical, assim como no diagnóstico diferencial com a DA em casos suspeitos de associação DA com DCV (DM).

NEUROIMAGEM ISOTÓPICA

O SPECT e o PET são utilizados com frequência como parte da elaboração diagnóstica em clínicas de demência e como complemento de imagem estrutural em casos de diagnóstico diferencial difícil. O mais utilizado é o estudo da perfusão cerebral com SPECT (99mTc-HMPAO), sendo o estudo com PET (¹⁸F-FDG), para medida do metabolismo da glicose, menos disponível e menos utilizado no nosso meio.^{157,159,213}

Embora tenham sido mais amplamente utilizados na DA, alguns estudos com SPECT foram desenhados para comparar esta com outras demências. Mostraram sensibilidade e especificidade para DA vs DV de 71% e 75%,

respectivamente.²¹⁴ Outros estudos mostraram resultados variados, parecendo ter utilidade para distinguir DA da DV, podendo ser sugerido sua utilização seletiva ou como complemento da avaliação clínica da neuroimagem estrutural por TC.²¹⁵ A avaliação de DVIS (tipo Binswanger) com SPECT (e TC) mostra comprometimento frontal precoce nos casos leves, e nos casos graves, hipoperfusão difusa.²¹⁶

Foi possível diferenciar a DA da DV por PET. Este mostrou um padrão parietotemporal de hipometabolismo na DA, enquanto o lobo frontal foi o predominantemente atingido na DV.²¹⁷

Padrões regionais distintos de hipoperfusão como visto pelo SPECT, ou hipometabolismo, visto com PET, podem ajudar na diferenciação dos diversos tipos neurodegenerativos e a DV. As imagens com SPECT e PET, na DV mostram padrões diversos de acordo com o subtipo de DV – como o padrão multifocal, visto na demência por infartos múltiplos, ou com padrão mais difuso associado a lesão extensa da substância branca e lacunas.¹⁵⁹

A neuroimagem isotópica de neurotransmissores pode ter interesse em alguns tipos de demência, como na DA, DCL e DV, nas quais o sistema colinérgico encontra-se atingido. Foram desenvolvidos radiotraçadores que permitem visualizar receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos cerebrais.²¹⁸

Recomendações – O uso de ¹HMRs pode ser útil em determinados casos de DV e na diferenciação com DM (*Opção prática*). O SPECT e PET podem ser utilizados em casos onde permanece incerteza diagnóstica após a elaboração clínica e imagem estrutural, e não devem ser usadas como a única avaliação de imagem (*Ponto de Boa Prática*).

Exame de sangue

O exame de sangue é reconhecido como parte importante de uma avaliação geral de um paciente que se apresenta com transtornos cognitivos, com objetivos que compreendem (i) identificar comorbidades e/ou complicações; (ii) revelar fatores de risco em potencial; (iii) explorar causas de estados confusionais frequentemente associados, e (iv) mais raramente, identificar a causa primária da demência.

Transtornos cognitivos podem estar associados a um amplo leque de condições metabólicas, infecciosas e tóxicas, que devem ser identificadas e tratadas. A maior parte dessas condições não conta com evidência específica, a partir de ensaios randomizados e controlados demonstrando que o tratamento irá reverter os sintomas cognitivos. Entretanto, o médico especialista frequentemente lida com pacientes que apresentam estados confusionais, progressão

rápida do quadro ou apresentação atípica, nos quais o exame de sangue pode ter valor diagnóstico.²

Os fatores de risco vascular merecem consideração à parte na DV. Esta, assim como o espectro do CCV, encontra-se ligada de modo indissociável à DCV (e a ictus vascular), e as doenças vasculares encontram-se sujeitas a variados fatores de risco. Estes são numerosos, compreendendo metabólicos, tóxicos, genéticos, cardiovasculares, demográficos. Dividem-se ainda em modificáveis (a maior parte) e não modificáveis, sendo portanto suscetíveis a medidas preventivas.^{27,88} Extenso estudo caso-controle multicêntrico recente mostrou que entre os numerosos fatores de risco para ictus vascular cerebral, apenas 10 encontram-se associados a 90% dos riscos para ictus. Este estudo contou com 3.000 casos (com ictus isquêmico: n=2337 [78%]; com ictus hemorrágico intracerebral: n=663 [22%]) e 3.000 controles. Fatores de risco para todos os ictus foram: história de hipertensão arterial, tabagismo corrente, razão cintura-quadril, escore de dieta de risco, atividade física moderada, diabetes mellitus, ingestão excessiva de álcool, estresse psicossocial e depressão, causas cardíacas e razão da apolipoproteína B para A1. Coletivamente, esses fatores de risco responderam por 90,3% de todos os ictus. Esses fatores de risco foram todos significativos para ictus isquêmico, enquanto hipertensão arterial, tabagismo, razão cintura-quadril, dieta e ingestão de álcool mostraram-se fatores de risco significativos para ictus hemorrágico intracerebral. Esses achados sugerem que 10 fatores de risco estão associados a 90% do risco para ictus (Classe I).⁵⁴ Os resultados de estudo de 10 anos em relação a fatores de risco mostraram algumas questões importantes quanto ao rebaixamento cognitivo se encontrar associado a fatores de risco de ictus, na ausência de ictus clínico e de demência. É proposto, com frequência, que doença vascular subclínica provê uma ligação importante entre os principais fatores de risco para ictus e função cognitiva.²¹⁹ Mesmo idosos em bom estado de saúde apresentam alterações cerebrais isquêmicas antes de desenvolver DCV diagnosticada clinicamente.²²⁰ Tais aspectos permitem uma hipótese que lesões cerebrais relacionadas a DCV, atrofia cerebral mais rápida, anormalidades da substância branca cerebral e infartos cerebrais clinicamente assintomáticos se constituem em possíveis mecanismos vinculando riscos vasculares com riscos de futuros ictus vasculares e funcionamento cognitivo.²²¹ Os fatores de risco genéticos são considerados à parte (ver adiante).

Recomendações – Os seguintes itens do exame de sangue são geralmente propostos como mandatórios para todos os pacientes na primeira avaliação, como potencial causa de comprometimento cognitivo ou como comor-

bilidade (hemograma, VHS, eletrólitos, glicose, testes de função renal e hepática, e TSH) (*Nível A*). Os exames que representam fatores de risco vascular também devem ser solicitados de rotina (*Nível A*). Testes mais detalhados podem frequentemente ser necessários, como dosagem de vitamina B12 e testes sorológicos para sífilis, HIV, entre outros, em casos selecionados (*Ponto de Boa Prática*).

Outros exames

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) é mandatório na suspeita de doença inflamatória, vasculites ou desmielinização, assim como em casos de demências rapidamente progressivas. Adquiriu posição importante no diagnóstico das demências neurodegenerativas (DA, DFT, DCL, DCJ) com o estudo de marcadores baseados no beta-amilóide e na proteína tau. A DA vs outras demências mostrou uma diminuição do A β 42 na DV em comparação a controles (DA vs DV: especificidade 71% (Classe II)).²²² A análise ROC mostrou que A β 42 poderia discriminar DA da DV. Resultados semelhantes foram obtidos quando A β 42 foi empregado para distinguir DA com HSB da DV. A A β 42 mostrou-se um recurso importante para discriminar DA vs DV e possivelmente melhorar a precisão diagnóstica dos casos classificados de DM com base na presença de lesões vasculares na neuroimagem.²²³ A proteína tau no LCR mostrou alta sensibilidade para o diagnóstico de DA e de DA+DCV, entretanto, a especificidade apresentou-se baixa, já que a maior parte de pacientes com DV tinham concentração elevada da tau no LCR (86%). A proteína tau na DV mostra resultados conflitantes - a especificidade variou entre 14% e 83% (Classes II-III) em comparação à DA.^{224,225} A avaliação líquórica da proteína tau e da A β 42 se constitui em importante marcador diagnóstico da DA (com aumento significativo da tau e redução da A β 42 na DA leve). Já na DV, a avaliação da associação da tau total e do A β 42 mostrou níveis mais reduzidos de tau e mais elevados de A β 42 em comparação à DA, com especificidade de não-DA de 48% devido principalmente a níveis elevados de tau e um valor preditivo negativo elevado.²²⁴ Este estudo foi confirmado comparando pacientes com DA, DV e DA com DCV²²³ e pela comparação da DA leve com DV, que mostraram diferença clara entre esta e outras condições avaliadas (DA grave, CCL, DCL e DFT).²²⁷

Recomendações – O exame do LCR é recomendado em determinadas situações (doenças inflamatórias, vasculites, demências rapidamente progressivas) (*Ponto de Boa Prática*). Os marcadores baseados na proteína tau e no A β 42 podem ser usados como complemento em casos de dúvida diagnóstica (*Nível B*).

ELETROENCEFALOGRAFIA

A eletroencefalografia (EEG) é um exame amplamente disponível, não invasivo e adequado para registros repetidos. Aspectos normais ou diversos tipos de alterações foram encontrados nas demências neurodegenerativas. Poucos estudos exploraram o diagnóstico diferencial com confirmação patológica. Uma série de casos foi relatada, com confirmação neuropatológica, de DA, DA com DCV e controles, com avaliação EEGráfica de modo cego, que mostrou anormalidades na maior parte dos pacientes de ambos os grupos patológicos. Um EEG normal apresentava um valor preditivo negativo de 0,825 quanto ao diagnóstico de DA nessa amostra (Classe II).²²⁸ O EEG visual e o EEG quantitativo (qEEG) podem ser utilizados no diagnóstico diferencial entre DA e DVIS, porém apenas parâmetros seletivos do qEEG quantitativo puderam ser úteis na diferenciação das duas condições com o mesmo nível de gravidade.²²⁹

Amnésia transitória epiléptica devido a crise focal temporal pode ser confundente e o EEG pode ter valor diagnóstico nessa situação.²³⁰

O EEG pode ser necessário em certas situações, diante de dúvida diagnóstica,²³¹ porém não se constitui em um exame de rotina na demência.²³²

Recomendações – O EEG pode ser um complemento útil na elaboração diagnóstica (*Opção prática*). Pode ser útil no diagnóstico diferencial de amnésia transitória epiléptica vs ataque isquêmico transitório (*Nível B*).

EXAME GENÉTICO

Diversas demências neurodegenerativas se apresentam de modo hereditário tendo sido identificados os diversos genes subjacentes (DA, DFT, DH). A DV, que decorre de DCV, e as doenças vasculares encontram-se relacionadas a algumas formas genéticas. As desordens monogênicas associadas à DV compreendem defeitos genéticos conhecidos, como na CADASIL (“Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctions and Leukoencephalopathy”) (*NOTCH 3*), variantes hereditárias de AAC (*APP, CISTATINA C, TRANSTHYRETIN, GELSOLIN, ABrit, ADan*), doença falciforme (*HBB* e outros genes da hemoglobina), doença de Fabry (*GLA*), homocistinúria (*CBS* e outros genes). Além disso, são encontradas angiopatias raras, como CARASIL (“Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy”), vasculopatia cérebro-retiniana e HERNs (“Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke”).^{7,169,233}

Causas genéticas únicas de ictus vascular, substrato da DV, são consideradas relativamente raras. Mais frequentemente, associam-se influências genéticas múltiplas sobre os próprios fatores de risco vascular, influenciando sua pato-

gênese e gravidade.²³⁴ Além disso, parece haver atualmente concordância que uma história familiar positiva constitui fator de risco para ictus vascular e a influência genética pode variar de acordo com os subtipos de ictus, na verdade uma doença que representa um efeito final relativamente homogêneo de mecanismos etiopatogênicos extremamente variáveis.^{235,236} Existe uma relação extensa de condições familiares associadas a ictus isquêmico e hemorrágico, compreendendo as relacionadas a doenças do tecido conjuntivo, doenças hematológicas, entre outras.^{234,237,238} Qualquer causa genética que possa estar relacionada a ictus vascular, em teoria, pode levar ao surgimento de um quadro demencial pelo acúmulo progressivo de lesões de localização e extensão variável ou pelo surgimento de lesões em locais específicos (estratégicos) de alta relevância cognitiva.

Entre as condições que podem causar DV, encontram-se duas relevantes em nosso meio - a anemia falciforme e o CADASIL.

A anemia falciforme é uma condição frequente e que pode levar a comprometimento cognitivo progressivo, na infância, adolescência, assim como no adulto. A hemoglobina S é o substrato do quadro, podendo se apresentar em forma heterozigota (HbSA) e homozigota (HbSS), ocorrendo em negros e afrodescendentes.²³⁹ A forma homozigota é a mais comumente associada a lesão vascular cerebral, sendo que 11% desenvolve infartos cerebrais até os 20 anos e pelo menos 25% sofre infartos até os 45 anos (10% entre os heterozigotos). As principais manifestações neurológicas são ictus vasculares (silenciosos, transitórios, infartos, hemorragias) cerebrais, levando a comprometimento cognitivo.^{240,241}

O CADASIL é doença hereditária de transmissão autossômica dominante e alta penetrância, constituindo, possivelmente também em nosso meio, a causa genética mais comum de infartos cerebrais em adultos. Resulta de mutações do gene *NOTCH 3*, localizado no cromossomo 19, com prevalência aproximada 4/100.000 habitantes, que codifica o receptor transmembrana Notch 3. As manifestações e a evolução de CADASIL variam em diferentes famílias e entre pessoas da mesma família.²⁴² As manifestações principais são enxaqueca com aura, ataques isquêmicos transitórios, isquemia da substância branca subcortical e infartos lacunares. A neuroimagem mostra alterações características, que aumentam com passar do tempo. Comprometimento cognitivo e demência costumam surgir tardiamente em pacientes com manifestações claras da doença. Indivíduos jovens e assintomáticos, por alguns anos, podem ter desempenho normal em testes cognitivos. A demência, do subtipo subcortical, se desenvolve em pelo menos 1/3 dos pacientes, com incidência crescente com a idade, chegando, p.ex., a 60% em indivíduos com 60 anos ou mais

com manifestações clínicas.²⁴³ Os critérios diagnósticos do NINDS-AIREN modificado para DVIS mostraram melhor sensibilidade (90%) para o CADASIL.²⁴⁴

Recomendações – O exame genético de mutações patogênicas conhecidas pode ser realizado, quando disponível, principalmente com objetivo de aconselhamento genético e pesquisa clínica. Deve ser feito em centro especializado, com aconselhamento apropriado do paciente e familiares e com consentimento (*Ponto de Boa Prática*).

BIÓPSIA

Investigações adicionais podem oferecer informação importante no diagnóstico diferencial da demência (como dosagens de enzimas, aminoácidos, anticorpos, entre outros). A biópsia de determinados tecidos pode ser importante, como a de pele na CADASIL e cerebral nas vasculites primárias. A biópsia de pele na CADASIL apresenta especificidade elevada (quase 100%), porém sensibilidade baixa (inferior a 50%). Uma técnica de marcação imunológica usando anticorpos monoclonais para pesquisa dos fragmentos anormais de receptor acumulados na pele biopsiada demonstrou alta sensibilidade (96%) e especificidade (100%) para o diagnóstico em casos suspeitos.^{245,246}

Recomendações – A biópsia pode oferecer um diagnóstico específico em algumas condições menos frequentes. Deve ser realizada em centros especializados em casos cuidadosamente selecionados (*Ponto de Boa Prática*).

Revelação do diagnóstico

A revelação diagnóstica na demência conta com conhecimentos ainda limitados quanto à atitude dos médicos e a reação dos pacientes e familiares. Os estudos sobre a questão focam o problema principalmente em torno da DA e a maior parte desses estudos foram realizados na UE, GRB e EUA, faltando ainda nos países em desenvolvimento. As diretrizes quanto a esta questão tendem a ser variadas, diferindo muitas vezes entre os níveis dos médicos envolvidos (generalistas, especialistas) e deveriam levar em conta sua complexidade clínica e os aspectos ligados a diversidade cultural.²⁴⁷⁻²⁵⁰ Extensa revisão da literatura sobre a evidência existente quanto à revelação diagnóstica na demência mostrou-se inconsistente e limitada, sendo as perspectivas das pessoas demenciadas em grande parte negligenciadas. Tal estado de conhecimento parece divergir entre as diversas propostas de diretrizes correntes a respeito da revelação (Classe II).²⁵¹ A informação diagnóstica adequada pode ser considerada uma intervenção básica no cuidado da demência e deveria ser realizada sem causar estresse para o pa-

ciente ou cuidador e facilitar a orientação. Desse modo a prática deveria incluir um planejamento e um desempenho cuidadoso na revelação diagnóstica.²⁵²

Estudos específicos sobre a revelação diagnóstica em relação à DV (e ao CCV que a precede) não foram encontrados. Considerando a DV em estágio leve (e principalmente no caso do CCV não-demência [CCLV ou VCCND]), a revelação pode ser importante para encorajar a adesão ao tratamento no sentido de prevenir ou de atenuar a progressão para estágios mais graves. Entretanto, essa revelação deve ser feita de maneira cautelosa, principalmente em pacientes mais idosos, considerando a possibilidade da existência de processo neurodegenerativo associado. Cumpre lembrar que tais associações, lesões vasculares e neurodegenerativas, tendem a ter manifestação clínica mais expressiva¹⁷ e que o controle dos fatores passíveis de tratamento preventivo em relação ao aspecto vascular favorece ambas as condições e reverte em benefício para o paciente.

Recomendações – A revelação do diagnóstico, quando feita, deve ser de modo cuidadoso, levando em consideração características psicológicas e culturais do paciente, e ser acompanhada por informação sobre as eventuais consequências no que diz respeito à possível progressão da doença. Considerando a DV (e principalmente o CCV não-demência), o esclarecimento que medidas preventivas possam eventualmente reverter em uma prognóstico mais favorável pode levar à melhor adesão dos pacientes às mesmas, inclusive se considerada eventual associação com processo neurodegenerativo (*Ponto de Boa Prática*).

Conclusão

Os procedimentos de avaliação visando o diagnóstico da DV requer a contribuição de muitas habilidades profissionais diferentes. Desse modo, o ideal é que a elaboração diagnóstica seja feita por equipe multidisciplinar. Neurologistas devem estar envolvidos com psiquiatras e geriatras no desenvolvimento e liderança de equipes multidisciplinares responsáveis pela prática clínica e a pesquisa. A presente proposta contribui para a definição dos padrões de diagnóstico, através de evidência comprovada em vários níveis, da DV. Adicionalmente, deve ser considerado que apenas cerca da metade da população dos pacientes com CCV apresenta quadro de demência, o que torna necessário, futuramente, produzir um trabalho visando o estabelecimento de critérios e elaboração diagnóstica dessa condição.

Agradecimento – A bibliotecária Luzinete Alvarenga pela organização das referências.

Referências

1. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
2. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-26.
3. Rockwood K, Parhad I, Hachinski V, et al. Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centres for Clinical Cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci* 1994;21:358-364.
4. Rockwood K, Davis H, MacKnight C, et al. The Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition: methods and first findings. *Can J Neurol Sci* 2003;30:237-243.
5. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
6. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:720-727.
7. 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;37:2220-2241.
8. Zhao Q, Zhou Y, Wang Y, Dong K, Wang Y. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chinese Med Journal* 2010;123:311-319.
9. Loeb C. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Eur Neurol* 1988;28:87-92.
10. Hachinski V. Vascular dementia: A radical redefinition. *Dementia* 1994;5:130-132.
11. Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke* 2002;33:1999-2002.
12. Gauthier S, Rockwood K. Does Vascular MCI Progress at a different rate than does amnesic MCI? *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1:257-259.
13. Meyer JS, Xu G, Thornby J, Chowdhury MH, Quach M. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002;33:1981-1985.

14. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-255.
15. Román GC, Sachdev P, Royall, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:81-87.
16. Sachdev P. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:402-403.
17. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
18. 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; 2000:55-61.
19. Launer LJ, Hofman A. Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:S1-S3.
20. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997;28:729-735.
21. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Kloudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
22. Rockwood K, Howard K, MacKnight C, Darvesh S. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 1999;18:248-254.
23. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004;35:1010-1017.
24. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al.; for the World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:812-826.
25. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1:426-436.
26. Tatemichi TK, Desmond DW. Epidemiology of vascular dementia. In: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (Eds). *Vascular dementia: current concepts*. Chichester: Wiley; 1996:41-71.
27. Engelhardt E, Laks J, Cavalcanti JLS, Moreira DM, Madalen C. Demência vascular. *Rev Bras Neurol* 2004;40:5-25.
28. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 2002;109:813-836.
29. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:29-34.
30. Jin Y-P, Di Legge S, Ostbye T, Feightner JW, Hachinski V. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimers Dement* 2006;2:171-178.
31. Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004;226:13-17.
32. 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;47:564-569.
33. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006;82:101-105.
34. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.; on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
35. American Psychiatric Association Committee on nomenclature and statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC; 1994.
36. Organização Mundial de Saúde (OMS) (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Critérios Diagnósticos para Pesquisa) (CID-10-CDP). 10^a edição. 1993.
37. 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;42:473-480.
38. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology* 1993;43:250-260.
39. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiology of Aging* 2003;24:213-219.
40. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205-242.
41. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin* 2007;25:717-742.
42. Engelhardt E. Demência vascular. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL (Eds). *Demência e transtornos cognitivos no idoso*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:177-195.
43. Chui HC. Vascular cognitive impairment: Today and tomorrow. *Alzheimers Dement* 2006;2:185-194.
44. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci* 2010;299:139-149.
45. Rockwood K, Bowler J, Erkinjuntti T, Hachinski V, Wallin A. Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:S59-S65.

46. Engelhardt E, Moreira DM, Alves G, et al. Demência vascular: os grandes subtipos clínico-patológicos isquêmicos. *Rev Bras Neurol* 2006;42:5-15.
47. O'Brien J, Reisberg B, Erkinjuntti T. Vascular burden of the brain. *Int Psychogeriatr* 2003;15:7-10.
48. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1037-1044.
49. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-210.
50. Hulette C, Nochlin D, McKeel D, et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology* 1997;48:668-672.
51. Bogousslavsky J, Regli F. Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery. *Neurology* 1992;42:1992-1998.
52. Erkinjuntti T, Benavente O, Eliasziw M, et al. Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriolosclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Arch Neurol* 1996;53:325-332.
53. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I. Strategic infarcts in vascular dementia: a clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung* 1995;45:371-385.
54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.; on behalf of the INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
55. Robinson H. Hydrocephalus after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:479-480.
56. Sessa M. Intracerebral hemorrhage and hypertension. *Neurol Sci* 2008;29:S258-S259.
57. Soffer D. Cerebral amyloid angiopathy: a disease or age-related condition. *IMAJ* 2006;8:803-806.
58. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
59. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
60. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002;53:647-654.
61. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, et al. PhD Clinical Features of MRI-Defined Subcortical Vascular Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2003;17:236-242.
62. Román GC, Royall DR. Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13:S69-S80.
63. Alves GS, Alves CEO, Lanna ME, Moreira DM, Engelhardt E, Laks J. Subcortical ischemic vascular disease and cognition. A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2008;2:82-90.
64. Alves GS, Alves CEO, Lanna MEO, et al. Clinical characteristics in subcortical ischemic white matter disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:173-178.
65. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
66. Sudo FK, Alves GS, Alves CE, et al. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68:179-184.
67. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000;55:1626-1635.
68. Pratt RD. Patient populations in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;203-204:57-65.
69. Jellinger KA, Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *J Neurol Sci* 2010;299:150-154.
70. Korczyn AD. Mixed dementia: the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:129-134.
71. Engelhardt E. Demência mista: do conceito ao tratamento. *Rev Bras Neurol* 2004;40:33-54.
72. Zekry D, Haw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002;50: 1431-1438.
73. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Haw JJ. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly: agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249: 1529-1534.
74. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:377-405.
75. 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 the Alzheimer's Association workgroup. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011 [Epub ahead of print].
76. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
77. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
78. Chui HC, Mack W, Jackson JE, et al. Clinical criteria for

- the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57:191-196.
79. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000;31:2952-2957.
 80. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis K-J. Comparison of Different Diagnostic Criteria for Vascular Dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996;27:30-36.
 81. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:150-161.
 82. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:162-177.
 83. Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002;159:82-87.
 84. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:58-60.
 85. Boone KB, Miller BL, Lesser JM, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: a threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-554.
 86. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.
 87. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096-105.
 88. Smid J, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. Caracterização clínica da demência vascular: avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:390-393.
 89. 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;39:317-322.
 90. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:32-38.
 91. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci* 2004;226:3-7.
 92. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment—no dementia: Comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:745-757.
 93. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment-no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004;18:41-49.
 94. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
 95. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
 96. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
 97. Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E. CAMDEX-R: the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly - revised. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
 98. Heinik J, Solomesh I. Validity of the Cambridge Cognitive Examination-Revised new executive function scores in the diagnosis of dementia: some early findings. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:22-28.
 99. de Koning I, van Kooten F, Dippel DWJ, et al. The CAMCOG: A useful screening instrument for dementia in stroke patients. *Stroke* 1998;29:2080-2086.
 100. Ballard C, O'Brien J, Morris CM, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:499-503.
 101. Bottino CMC, Stoppe Jr A, Scalco AZ, Ferreira RCR, Hottotian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:20.
 102. Bueno DRS. Perfil de idosos com demência e depressão: status cognitivo medido pelo CAMCOG, escolaridade e histórico de habilidades sócio-cognitivas. Tese de Mestrado, UNICAMP; 2009.
 103. Moreira IFH, Lourenço RA, Soares C, Engelhardt E, Laks J. Cambridge Cognitive Examination: performance of healthy elderly Brazilians with low education levels. *Cad Saúde Pública* 2009;25:1774-1780.
 104. Paradela EMP. Adaptação transcultural para o português do Teste Cognitivo Cambridge Revisado e desempenho do teste em idosos ambulatoriais. Tese de Doutorado. UERJ; 2007.
 105. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995;7:17-24.

106. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-1127.
107. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
108. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Tonio-Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:532-536.
109. Ribeiro PCC, Oliveira BHD, Cupertino APBC, Neri AL, Yassuda MS. Desempenho de idosos na bateria cognitiva CERAD: relações com variáveis sociodemográficas e saúde percebida. *Psicol Reflex Crit* 2010;23:102-109.
110. Graham N, Emery T, Hodges J. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:61-71.
111. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable: Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1654-1659.
112. Looi JCL, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-678.
113. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIR). San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.
114. Wechsler D. WAIS-III: Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
115. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press; 1995:544-550.
116. AITB. Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
117. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage: perceptual and motor skills 1958; 8:271-276.
118. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:588-594.
119. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico das demências. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-465.
120. Nascimento E. Adaptação e validação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro. Tese de Doutorado, Universidade de Brasília. Brasília; 2000.
121. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol Reflex Crit* 2002;15:603-612.
122. Bentham PW, Jones S, Hodges JR. A comparison of semantic memory in vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:575-580.
123. Ardila A, Ostrosky-Sols F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: the example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *Int J Psychology* 2006;41:324-332.
124. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
125. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement Neuropsychol* 2009;3:55-60.
126. Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004;62:556-562.
127. Matioli MNPS, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:185-188.
128. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's dementia, vascular dementia, frontotemporal dementia, and major depressive disorder. *Int J Neurosci* 2006;116:1271-1293.
129. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1998;54:585-591.
130. Oosterman JM, Vogels RLC, van Harten B, et al. Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the trail making test in elderly people. *Clin Neuropsychol* 2010;24:2:203-219.
131. Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychol Neurosci* 2009;2:199-203.
132. Arbuthnott K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:518-528.
133. O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1140-1145.
134. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: a review of its accuracy in screening for dementia. *Dement Neuropsychol* 2009;3:74-80.
135. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-561.
136. Heinik J, Solomesh I, Raikher B, Lin R. Can clock drawing test help to differentiate between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia? A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:699-703.
137. Lourenço RA, Ribeiro-Filho ST, Moreira IFH, Paradelo EMP, Miranda AS. The Clock Drawing Test: performance among elderly with low educational level. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:309-315.
138. Yap PL-K, Ng T-P, Niti M, Yeo D, Henderson L. Diagnostic Performance of Clock Drawing Test by CLOX in an

- Asian Chinese Population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:193-200.
139. Moorhouse P, Song X, Rockwood K, et al. Executive dysfunction in vascular cognitive impairment in the consortium to investigate vascular impairment of cognition study. *J Neurol Sci* 2010;288:142-146.
 140. Goodglass H, Kaplan E. Assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972.
 141. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-1165.
 142. Finkel SI. Behavioral and psychologic symptoms of dementia. *Clin Geriatr Med* 2003;19:799-824.
 143. McKeith IG, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005;4:735-742.
 144. Finkel SI. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a current focus for clinicians, researchers, and caregivers. *J Clin Psychiatry* 2001;62:3-6.
 145. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
 146. Camozzato A, Kochhann R, Simeoni C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-393.
 147. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the cache study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-714.
 148. Staekenborg SS, Su T, van Straaten ECW, et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small - and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:547-551.
 149. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
 150. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, et al. Versão Brasileira da escala Cornell de depressão em demência (Cornell depression scale in dementia). *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:912-915.
 151. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
 152. Laks L, Coutinho ESF, Junger W, et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: inferences from a Brazilian community sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32:223-230.
 153. Jacinto AF. Alterações cognitivas em pacientes idosos atendidos em ambulatório geral de clínica médica. Tese de Doutorado. FMUSP; 2009.
 154. Hughes C, Berg L, Danziger W, Coben L, Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
 155. Maia ALG, Codinho AL, Ferreira ED, et al. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:485-489.
 156. 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;21:210-217.
 157. Jagust WJ. Neuroimaging In Dementia. *Neurol Clin* 2000; 18:885-901.
 158. Tartaglia MC, Rosen H, Miller L. Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics* 2011;8:82-92.
 159. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S71-S77.
 160. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
 161. Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology* 2004;63:983-988.
 162. Keyserling H, Mukundan Jr S. The role of conventional MR and CT in the work-up of dementia patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:789-802.
 163. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003;34:1907-1912.
 164. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Int Med* 2003;163:2219-2229.
 165. de Leon MJ, George AE, Stylopoulos LA, Smith G, Miller D. In vivo studies of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *J Neural Transmiss (P-D Sect)* 1989;1:34.
 166. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for ge-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-1322.
 167. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, et al. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: Data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997;202:33-39.
 168. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;33:2376-2382.
 169. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 2011;7:1-9.
 170. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Ba-

- rkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006;66:1356-1360.
171. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007;258:111-114.
 172. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005;58:459-462.
 173. Bastos-Leite AJ, Scheltens P, Barkhof F. Pathological aging of the brain: an overview. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:369-389.
 174. Gouw AA, van der Flier WM, et al.; on behalf of the LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period. The leukoaraiosis and disability study. *Stroke* 2008;39:1414-1420.
 175. de Leon MJ, Convit A, George AE, et al. In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1996;777:1-13.
 176. 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;55:967-972
 177. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al.; LADIS Study Group. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009;339:b2477.
 178. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiol* 2004;25:356-369.
 179. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. The brain subcortical white matter and aging. A quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2007;3:228-233.
 180. Engelhardt E, Moreira DM. A substância branca cerebral: localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. *Rev Bras Neurol* 2008a;44:19-34.
 181. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. The corpus callosum in Binswanger's disease: a quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2008;2:278-283.
 182. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:179-184.
 183. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. The brain subcortical white matter and aging: a quantitative fractional anisotropy analysis. *Dement Neuropsychol* 2009;3:228-233.
 184. Engelhardt E, Moreira DM, Alves GS, Engelhardt E, Moreira DM. A substância branca cerebral: dissecação virtual dos principais feixes: tratografia. *Rev Bras Neurol* 2008;44:19-34.
 185. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TD, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998;121:2249-2257.
 186. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Ann Rev Psychol* 1997;48:649-684.
 187. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 2005;36:2126-2131.
 188. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD. MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2005;10:160-184.
 189. Du AT, Schuff N, Laakso MP, et al. Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology* 2002;58:1635-1641.
 190. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:630-635.
 191. Hsu Y-Y, Schuff N, Du A-T, et al. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magnet Res Imag* 2002;16:305-310.
 192. de Leon MJ, Golomb J, George AE, et al. The radiologic prediction of Alzheimer disease: the atrophic hippocampal formation. *AJNR* 1993;14:897-906.
 193. de Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:1-11.
 194. Li Y, Li J, Segal S, et al. Hippocampal cerebrospinal fluid spaces on MR imaging: relationship to aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:912-918.
 195. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wena W, Altendorf A, Brodaty H. Hippocampal size and dementia in stroke patients: The Sydney stroke study. *J Neurol Sci* 2007;260:71-77.
 196. Farias ST, Jagust WJ. Neuroimaging in non-Alzheimer dementias. *Clin Neurosci Res* 2004;3:383-395.
 197. Kril JJ, Patel S, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:747-751.
 198. Zarow C, Vinters HV, Ellis WG, et al. Correlates of hippocampal neuron number in Alzheimer's disease and ischemic vascular dementia. *Ann Neurol* 2005;57:896-903.
 199. Jack Jr CR, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58:750-757.
 200. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory deficits in elderly stroke patients. *Eur J Neurology* 2004;11:825-832.
 201. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease:

- contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18:525-541.
202. Enterline DS, Kapoor G. A practical approach to CT angiography of the neck and brain. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9:192-204.
 203. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-185.
 204. Gauvrit J, Trystram D, Oppenheim C, Leclerc X. Nouvelles techniques en imagerie vasculaire cervico-encéphalique et médullaire. *J Radiol* 2007;88:472-482.
 205. van Laar PJ, van der Grond J, Mali WP, Hendrikse J. Magnetic resonance evaluation of the cerebral circulation in obstructive arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:297-306.
 206. Vicenzini E, Ricciardi MC, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Extracranial and intracranial sonographic findings in vertebral artery diseases. *J Ultrasound Med* 2010;29:1811-1823.
 207. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, a ¹H MRS study. *Neurology* 2000;55:210-217.
 208. Engelhardt E, Moreira DM, Laks L, Marinho VM, Rozenthal M, Oliveira Jr AC. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:865-870.
 209. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Cavalcanti JL. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:195-200.
 210. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. Spectroscopy in common dementias. *Neurology* 2004;63:1393-1398.
 211. Martínez-Bisba MC, Arana E, Martí-Bonmatí L, Mollá E, Celda B. Cognitive impairment: classification by ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2004;11:187-193.
 212. Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:621-630.
 213. Taber KH, Black KL, Hurley RA. Blood flow imaging of the brain: 50 years experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:441-446.
 214. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:554-570.
 215. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:306-313.
 216. Shyu W-C, Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:306-313.
 217. Nagata K, Maruya H, Yuya H, et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann NY Acad Sci* 2000;903:252-261.
 218. Pimlott SL, Ebmeier KP. SPECT imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S153-S159.
 219. Desmond DW, Thomas K, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol* 1993;50: 162-166.
 220. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, et al. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic imaging. *Neuropsychology* 1998;12:95-114.
 221. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004;35:404-409.
 222. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J. Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2002;14:183-190.
 223. Stefani A, Bernardini S, Panella M, et al. AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 2005;237:83-88.
 224. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001;58:373-379.
 225. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and b-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal aging and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol* 2003;10:119-128.
 226. Parnetti L, Lanari A, Saggese E, Spaccatini C, Gallai V. Cerebrospinal fluid biochemical markers in early detection and in differential diagnosis of dementia disorders in routine clinical practice. *Neurol Sci* 2003;24:199-200.
 227. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electro-encephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994;51:280-284.
 228. Gawel M, Zalewska E, Szmidski-Salkowska E, Kowalski J. The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 2009;283:127-133.
 229. Bilo L, Meo R, Ruosi P, de Leva ME, Striano S. Transient epileptic amnesia: an emerging late-onset epileptic syndrome. *Epilepsia* 2009;50:58-61.
 230. Smith SJM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:ii8-ii12.
 231. Fairbairn A, Gould N, Kendall T, et al. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care (NICE Guideline 42). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, and Social Care Institute for Excellence; 2006 (amended 2011). (acessado em abril de 2011).
 232. Ballabio E, Bersano A, Bresolin N, Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 2007;27:1649-1662.

233. Razvi SSM, Boné I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J Neurol* 2006; 253:685-700.
234. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003;34:1364-1369.
235. Polychronopoulos P, Gioldasis G, Ellul J, et al. Family history of stroke in stroke types and subtypes. *J Neurol Sci* 2002; 195:117-122.
236. Meschia JF, Brott TG, Brown Jr RD. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc* 2005;80:122-132.
237. Warlow C, van Gijn J, Dennis M, et al. *Stroke: Practical Management*. (3rd ed). Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
238. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sick cell hemoglobin (Hb S) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:839-845.
239. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sick cell and the brain: hematology. *Am Soc Hem Educ Program* 2001;1:31-46.
240. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. Sick cell disease: the neurological complications. *Ann Neurol* 2002; 51:543-552.
241. Joutel A, Monet M, Domenga V, Riant F, Tournier-Lasserre E. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect Jagged1 binding and Notch3 activity via the RBP/JK signaling Pathway. *Am J Hum Genet* 2004;74:338-347.
242. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998;44:731-739.
243. Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke* 2008;39: 838-844.
244. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-2051.
245. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct Pathol* 1999;23:241-247.
246. Raicher I, Caramelli P. Diagnostic disclosure in Alzheimer's disease A review. *Dement Neuropsychol* 2008;2:267-271.
247. Iliffe S, Robinson L, Brayne C, et al.; and the DeNDRoN Primary Care Clinical Studies Group. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:895-901.
248. Koch T, Iliffe S for the EVIDEM-ED project. Rapid appraisal of barriers to the diagnosis and management of patients with dementia in primary care: a systematic review. *BMC Family Practice* 2010;11.
249. Lecouturier J, Bamford C, Hughes JC, et al. Appropriate disclosure of a diagnosis of dementia: identifying the key behaviours of 'best practice'. *BMC Health Services Research* 2008;8:95.
250. Bamford C, Lamont S, Exxles M, Robinson L, May C, Bonf J. Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:151-169.
251. Derksen E, Vernooij-Dassen M, Gillissen F, Olde Rikkert M, Scheltens P. Impact of diagnostic disclosure in dementia on patients and carers: qualitative case series analysis. *Aging Ment Health* 2006;10:525-531.

Tratamento da demência vascular

Sonia Maria Dozzi Brucki^{1,2}, Ana Cláudia Ferraz², Gabriel R de Freitas³,
Ayrton Roberto Massaro⁴, Márcia Radanovic⁵, Rodrigo Rizek Schultz⁶

Resumo – O DC de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN reuniu-se para escrever recomendações para o tratamento da demência vascular, uma vez que não havia nenhuma recomendação neste sentido. Esta doença tem inúmeras particularidades e pode ser considerada uma das demências que pode ser prevenida. O tratamento para sua prevenção é o de cuidados primários para os fatores de risco vasculares, ou a prevenção secundária dos fatores que levam a recorrência de alterações isquêmicas ou hemorrágicas cerebrais. Nestas recomendações sugerimos apenas o tratamento sintomático, medicamentoso ou não. Baseamo-nos nas evidências disponíveis, através da revisão das publicações nas bases MEDLINE (PubMed), LILACS e Cochrane Library. Foram analisados artigos relacionados exclusivamente à demência vascular. As recomendações dizem respeito aos seguintes fatores e suas evidências na prevenção, associação ou tratamento da demência vascular: atividade física, álcool, tabagismo, dieta e suplementos, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, estatinas, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, antiagregantes, apneia do sono, revascularização carotídea e tratamento farmacológico sintomático. **Palavras-chave:** demência vascular, tratamento farmacológico, prevenção, inibidores das colinesterases, memantina, diretrizes, consenso, Brasil.

O diagnóstico de comprometimento cognitivo vascular (CCV) e demência vascular (DV) ainda permanece controverso. Como vários critérios existem na literatura, a sua discussão para o nosso país é de suma importância para melhor conhecimento, diagnóstico e compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento do declínio cognitivo de causa vascular na nossa população.

Assim, o CCV tem sido mais recentemente proposto como um termo que inclui DV e todas as demais formas de comprometimento cognitivo de intensidade leve a grave devido a doença cerebrovascular. O termo engloba três condições: CCV sem demência, demência vascular, e DA com componente vascular. O CCV sem demência constitui o mais prevalente subgrupo de CCV abaixo dos 85 anos. A DV engloba demência resultante de todos os tipos de patologia vascular. A classificação atual de DV inclui demência vascular cortical, DV subcortical isquêmica, demência por infarto estratégico, demência por hipoperfusão e demência por lesões hemorrágicas.

Desta forma, este assunto foi extensamente abordado e encontra-se disponível um consenso do grupo numa outra publicação sobre seus critérios diagnósticos.

Pelos vários critérios utilizados, muitas vezes imprecisos

de CCV e DV entre os estudos de tratamento de fatores de risco vasculares, a tarefa de estabelecer recomendações para o tratamento destas afecções, principalmente na prevenção de declínio cognitivo, não traz fortes níveis de evidência.

A heterogeneidade na fisiopatologia, localização e tamanho de lesões, critérios diagnósticos e avaliação cognitiva variam entre os estudos sobre cognição, não permitindo em sua maioria uma generalização dos resultados apresentados para todos os tipos de comprometimento.

Métodos

Nós conduzimos uma pesquisa eletrônica da literatura através das bases de dados do PubMed e Scielo até maio de 2011. Foram incluídos estudos com resumo disponível, que avaliavam a associação entre prevenção de CCV e DV; tratamento sintomático dos fatores de risco para doenças vasculares e cognição; e tratamento sintomático específico para cognição em pacientes com CCV e DV. Foram incluídos também artigos de revisão e meta-análise sobre os temas.

Os temas escolhidos foram delimitados pelos membros do consenso em: atividade física, dieta e suplementação alimentar, álcool, obesidade, tabagismo, tratamento da hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, insuficiência

¹Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; ²Serviço de Neurologia, Hospital Santa Marcelina, São Paulo SP, Brasil; ³Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino; Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro RJ, Brasil; ⁴Instituto de Reabilitação Lucy Montoro, São Paulo SP, Brasil; ⁵Laboratório de Investigação Médica 27 (LIM-27), Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; ⁶Setor de Neurologia do Comportamento do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Núcleo de Envelhecimento Cerebral (NUDEC) - Instituto da Memória (UNIFESP), São Paulo SP, Brasil.

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças. Os seguintes requisitos também são necessários: <ol style="list-style-type: none"> Objetivos principais claramente definidos. Alocação oculta claramente definida. Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos. Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés. Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes:* <ol style="list-style-type: none"> O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz). Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão. A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b-e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.
Classe III.	Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.
Classe IV.	Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III incluindo a opinião de consenso ou especialistas.

*Note que números 1 a 3 na Classe Ie são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

Tabela 2. Níveis de evidência.

- | | |
|-----------|--|
| A. | Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*. |
| B. | Provavelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes)*. |
| C. | Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível C requer pelo menos um estudo Classe II, ou dois estudos Classe III consistentes)*. |
| U. | Dados insuficientes ou conflitantes: tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado. |

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

cardíaca, fibrilação atrial, apnéia do sono e antiagregantes. No tratamento sintomático específico foram avaliados os estudos com: inibidores das colinesterases e antagonista do glutamato, citicolina, bloqueadores de canal de cálcio, cerebrolisina e pentoxifilina.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram classificados em classes I, II e III; sendo utilizados para as recomen-

dações os níveis de evidência em A, B, C e U. Os critérios empregados estão citados nas tabelas 1 e 2, com base nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008, sumarizadas nas Tabelas 1 e 2.

Atividade física

Em estudos animais a atividade física estimula a angio-

gênese, sinaptogênese e neurogênese. Ratos que andavam em esteira tinham mais astrócitos e neuroblastos com habilidade proliferativa na zona subgranular do giro dentado do hipocampo, assim como um número maior de neurônios no estágio transitório do que os ratos controles.¹

O exercício físico também reduz fatores de risco para doenças vasculares e pode liberar fatores hormonais que realçam a função neuronal, reforçando a base teórica para possíveis benefícios. Fato que tem sido observado em estudos clínicos.

Recentemente foi publicado um estudo de seguimento por oito anos, de 3075 idosos que apresentavam idade entre 70 e 79 anos em 1997. Destes, 30% não apresentavam declínio cognitivo após o seguimento. Na análise multivariada das variáveis iniciais, foram associadas à boa evolução: idade mais baixa, raça branca, maior nível educacional e de alfabetismo, prática de exercício moderado a vigoroso e não ser fumante.²

Há evidências de que a atividade física tenha papel na prevenção de demência e conversão de comprometimento cognitivo leve (CCL) para demência, tanto doença de Alzheimer (DA) quanto DV.³⁻⁶ Na meta-análise recente que avaliou estudos prospectivos, somando 33816 indivíduos não demenciados no início do acompanhamento, que variou de um a 12 anos de seguimento, observou-se que níveis altos de atividade física estavam associados a uma redução de 38% no risco de declínio cognitivo; enquanto que atividade física de leve a moderada intensidade também se associou a redução de 35% no risco de declínio.⁷

No ensaio clínico randomizado de Lautenschlager et al. a atividade física foi associada ao menor risco de desenvolvimento de CCL e demência entre adultos com queixas subjetivas de memória.³ Os voluntários tinham idade igual ou superior a 50 anos e foram randomicamente alocados para um programa educacional ou para um programa de atividade física em casa, durante um período de 24 semanas. Houve uma diferença significativa, embora modesta, no desempenho cognitivo entre aqueles que fizeram atividade física, persistindo após um período de 18 meses.³

Os estudos disponíveis mostram significância estatística para a atividade física. Porém, os efeitos preventivos parecem ser mais fracos para a DV do que para DA.⁸ Os estudos que avaliam desempenho cognitivo e atividade física apresentavam números reduzidos de pacientes com DV, embora todos verifiquem uma redução no risco da demência.^{9,10}

Em pacientes após AVC existe um aumento do risco para diminuição de atividade física, principalmente, entre aqueles com comprometimento cognitivo e, em particular, déficits de função executiva.¹¹

Em estudo de meta-análise foi demonstrada redução

de DV em pacientes que realizaram atividade física (razão de chance 0,62-IC: 0,42-0,92).¹² No estudo observacional de idosos em comunidade, a atividade física foi preventiva para o desenvolvimento de CCV em mulheres.¹³ Em estudo italiano prospectivo para avaliar a eficácia da atividade física sobre o risco de desenvolvimento de DA e DV em indivíduos idosos, a atividade física foi associada a uma redução do risco de DV, porém, não de DA.¹⁴ Em um estudo prospectivo, que acompanhou 401 indivíduos vivendo em comunidade, por até 21 anos, observou-se que a participação em atividades cognitivas, mas não em atividades físicas, foi associada a um menor risco de CCV sem ou com demência.¹⁵

Existem estudos controlados em andamento para avaliação da atividade física em CCV e DA.^{16,17}

Recomendações – Deve-se incentivar atividade física regular para pessoas saudáveis, pacientes com doença cerebrovascular e pacientes com declínio cognitivo (nível de evidência B).

Dieta e suplementos

Dieta equilibrada, e especificamente a dieta mediterrânea representada por alto consumo de frutas, vegetais, legumes, cereais e ácidos graxos insaturados (azeite de oliva); baixa ingestão de produtos lácteos, carne e ácidos graxos saturados; e moderado consumo de álcool tem se associado a um menor risco de demência, bem como redução na conversão de CCL para DA.¹⁸⁻²⁰ Os fatores vasculares podem estar ligados a dieta mediterrânea, porém, outros mecanismos biológicos não vasculares (oxidativos e inflamatórios) podem ser responsáveis para explicar a associação epidemiológica complexa entre dieta mediterrânea e declínio cognitivo.²¹

Num estudo de coorte populacional a alta aderência à dieta mediterrânea foi associada, durante o acompanhamento, de menor declínio nos escores do Mini-Exame do Estado Mental, porém, não reduziu o risco de demência. Diferenças podem ocorrer dependendo do local do estudo e da dieta prévia, pois este último estudo foi realizado na França, enquanto que os demais em amostras americanas.²²

Ensaio randomizados não mostraram efeito de suplementação com diversas substâncias na prevenção de declínio cognitivo: ômega 3;^{23,24} vitamina C, E e beta caroteno,²⁵ vitamina B12, ácido fólico, vitamina B6.²⁶

Recomendações – É importante a adaptação da dieta e modificação dos hábitos alimentares, incentivando-se o consumo de alimentos com predomínio de vegetais, ácidos graxos insaturados, grãos e peixes (nível de evidência B).

Álcool

A maioria dos estudos com álcool e cognição demonstra que o consumo leve de bebidas alcoólicas teve efeito preventivo no desenvolvimento de DV, DA e demência de outros tipos.²⁷

Há evidências suficientes apontando que o consumo moderado de álcool esteja associado à redução de risco de doença coronariana, acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e demência. Os mecanismos protetores envolvidos incluem diminuição do LDL e aumento do HDL; redução da resistência à insulina; diminuição da pressão arterial; redução na agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogênio e redução da homocisteína sérica e dos marcadores inflamatórios. Além disso, parece haver uma atividade anti-amiloidogênica pelo resveratrol (presente no vinho tinto, em especial).²⁸⁻³⁵

Apesar dos estudos mostrarem correlação positiva entre o consumo de álcool e prevenção de demência, com algum benefício associado ao consumo de vinho, existe o efeito deletério do álcool em doses mais elevadas. O consumo de um a dois drinques (<30 g/d) está associado com diminuição dos riscos, porém, o consumo de três ou mais drinques está associado ao aumento de risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico.³⁶

Recomendações – O consumo de doses elevadas de álcool deve ser evitado (nível de evidência C).

Obesidade

O risco de demência é aumentado entre indivíduos com sobrepeso e obesidade.²⁻³⁷ Existe associação positiva entre índice de massa corpórea na idade adulta e aparecimento de DA e DV durante o envelhecimento; com aumento em cinco vezes o risco de DV em obesos e em duas vezes entre os indivíduos com sobrepeso, independentemente de fatores vasculares.³⁸

Recomendações – Deve-se incentivar a manutenção de peso adequado (nível de evidência C).

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) aumenta o risco de comprometimento cognitivo e demência, incluindo a vascular.³⁹ Há hipótese de um efeito específico de classe dos antihipertensivos na redução do comprometimento cognitivo. O desfecho cognitivo nestes estudos não foi considerado como desfecho primário, observou-se uma heterogeneidade da população avaliada e não houve uma uniformização dos testes e critérios diagnósticos para definição de declínio cognitivo e demência, inclusive dos seus subtipos. Além disso, estas avaliações não foram adaptadas

para populações com disparidades socioeconômicas e culturais e não foram métodos complementares, como os de imagem para colaborar na avaliação dos desfechos.

O estudo HYVET (*Hypertension in the very elderly Trial*) foi um estudo duplo cego controlado com indapamida e perindopril em idosos com idade superior a 80 anos e foi interrompido precocemente devido ao benefício do uso de antihipertensivos na diminuição da mortalidade e AVC. O subestudo HYVET-COG demonstrou uma redução não significativa de demência no subgrupo tratado.⁴⁰

Recomendações – O uso de antihipertensivos pode reduzir o risco de declínio cognitivo e demência, incluindo a DV. Não há evidências para recomendações do uso de uma classe específica de antihipertensivos (nível de evidência B).

Estatinas

Indivíduos dislipidêmicos tem risco aumentado para o desenvolvimento de demência. Além disso, estudos observacionais demonstraram que indivíduos tratados com estatinas apresentavam risco diminuído para demência. O efeito preventivo das estatinas nas demências baseia-se no efeito hipolipêmico destas substâncias. Além disso, apresentam efeitos antiplaquetários, antitrombóticos, anti-inflamatórios e tem efeito na formação da proteína beta amiloide, favorecendo a via não amiloidogênica pela alfa secretase.

Dois ensaios randomizados (HPS2002 e PROSPER2002) incluíram 26340 pacientes acima de 70 anos, após um seguimento de 5 e 3,2 anos, respectivamente, não demonstraram um efeito na incidência de demência e declínio cognitivo. O estudo HPS com sinvastatina e o PROSPER com pravastatina demonstraram redução significativa dos níveis de LDL.⁴¹

O estudo LEADe foi um estudo multicêntrico duplo cego randomizado, que incluiu 640 pacientes com DA leve a moderada, recebendo atorvastatina 80 mg/dia ou placebo por 72 semanas; não houve benefício no grupo tratado em relação ao placebo na cognição medida pelo ADAS-Cog ou função global pelo ADCS-CGIC. Não há estudos avaliando o papel das estatinas no tratamento da DV.⁴²

Recomendações – O uso de estatinas em indivíduos idosos, em sujeitos com fatores de risco vasculares, não é recomendado com objetivo exclusivo de prevenção ou tratamento das demências (nível de evidência B).

Diabetes

Estudos recentes tem demonstrado que o diabetes é fator de risco para o aparecimento de DA e DV, além do

aumento de risco para doenças vasculares, a resistência à insulina tem efeitos diretos neuronais, através de efeitos da toxicidade pela glicose (estresse oxidativo), anormalidades na homeostase da insulina cerebral (metabolismo amilóide) e anormalidades microvasculares.

A ocorrência de hipoglicemia grave em pacientes com DM tipo 2 pode ser associado a um aumento do risco de demência, este risco aumenta com o número de episódios hiperglicêmicos.⁴³

O estudo ACCORD-MIND foi desenhado para avaliar se o controle intenso da glicemia (alvo de hemoglobina glicada abaixo de 6%) é superior aos níveis convencionais (7 a 7,9%) para prevenção de declínio cognitivo.⁴⁴ Entretanto, o estudo ACCORD demonstrou que o controle intenso da glicemia aumentou a mortalidade, não sendo recomendada para pacientes diabéticos de alto risco.⁴⁵

Estudos com PPAR-gama (pioglitazona e rosiglitazona), independente da presença de DM ou intolerância à glicose, demonstraram efeitos positivos sobre a cognição na DA, porém, devido à causas cardíacas o estudo com rosiglitazona foi interrompido pelo aumento na mortalidade do grupo tratado.

Recomendações – Não se recomenda o controle intenso da glicemia (Hb glicada < 6%) para a prevenção exclusiva de declínio cognitivo em pacientes diabéticos (nível de evidência B).

Insuficiência cardíaca

Os pacientes com baixo débito cardíaco apresentam resultados insatisfatórios na avaliação neuropsicológica, principalmente, funções executivas. No estudo de Framingham, o débito cardíaco foi associado ao volume encefálico, sendo que uma redução da função cardíaca foi relacionada a uma aceleração do envelhecimento cerebral, independente dos fatores de risco vascular.⁴⁶ Desta forma, se a redução do fluxo sanguíneo sistêmico alterar diretamente o fluxo sanguíneo cerebral, conseqüentemente, a redução do débito cardíaco reduzirá o fluxo sanguíneo cerebral e contribuirá para o comprometimento encefálico.^{47,48}

O número pequeno de estudos sugere que os inibidores da ECA podem ter um efeito benéfico na perfusão cerebral. Em dois destes estudos, pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (classe funcional NYHA III e IV) foram tratados com captopril^{49,50} com melhora do fluxo sanguíneo cerebral.

O uso de inibidores da ECA foi associada a melhora cognitiva, independente dos níveis de pressão arteriais basais.⁵¹ Há um estudo em andamento para avaliar o impacto do uso de antihipertensivos sobre a cognição e vasoreatividade cerebral.⁵²

Recomendações – O tratamento das co-morbidades potencialmente reversíveis associadas a insuficiência cardíaca em paciente idosos (anemia, HAS, anormalidades de eletrólitos, hiperglicemia, hipoalbuminemia) pode reduzir o declínio cognitivo nestes pacientes (nível de evidência C). O uso de inibidores da ECA pode ser recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca independente do tratamento dos níveis pressóricos (nível de evidência C).

Fibrilação atrial

É um fator de risco consistente para desenvolvimento de demência em pacientes com eventos cerebrovasculares, porém, a associação é incerta em uma população mais abrangente de pacientes com FA.⁵³ Pacientes idosos com declínio cognitivo apresentavam menor tempo na faixa terapêutica.⁵⁴

Recomendações – Pacientes em FA e declínio cognitivo devem receber atenção especial para garantir a manutenção da anticoagulação adequada (nível de evidência C).

Apnéia do sono

Estudos relacionam apnéia do sono ao declínio cognitivo de forma em idosos sem demência, afetando de forma leve e em casos mais graves de apnéia. O tratamento deste distúrbio tem valor limitado sobre a cognição, necessitando melhor exploração.

Os distúrbios de sono e sonolência excessiva diurna são fatores de risco para DV.⁵⁵ O tratamento da apnéia do sono em pacientes DA mostrou-se eficaz em melhorar alguns aspectos da cognição e a qualidade do sono em estudos randomizados.⁵⁶

Recomendações – A apnéia do sono deve ser pesquisada e tratada em pacientes com demência, podendo trazer algum benefício cognitivo (nível de evidência C).

Tabagismo

Os tabagistas tem maior risco de desenvolvimento de demência em geral e DA e DV em particular. Esta observação tem se repetido nos vários estudos observacionais.^{57,58} No estudo de Rusanen et al. durante um seguimento de 5367 indivíduos por 23 anos; fumantes de mais de dois maços ao dia comparados a não fumantes tiveram risco elevado para demência (HR, 2.14; 95% CI, 1.65-2.78), DA (HR, 2.57; 95% CI, 1.63-4.03), e DV (HR, 2.72; 95% CI, 1.20-6.18).⁵⁹

Os mecanismos envolvidos são aumento do estresse oxidativo, da resposta inflamatória, aumento no número de placas amilóides e aterosclerose. Não há estudos controlados avaliando o impacto da cessação do tabagismo na cognição em fase posterior da vida. Estudos são necessários

para a determinação do período a partir do qual a cessação poderia ter o risco diminuído.³⁶

Recomendações – A cessação de tabagismo deve ser recomendada em qualquer época da vida (nível de evidência C).

Antiagregantes

Em pacientes com DA o ácido acetilsalicílico aumentou o risco de hemorragias e não teve benefício sobre a cognição, contudo, devem receber a aspirina por motivos vasculares.^{60,61}

Na prevenção das demências (DA e DV) existem indícios epidemiológicos de que o uso de antiinflamatórios não hormonais e o ácido acetilsalicílico, diminua o risco do desenvolvimento de demência.^{62,63}

Em um ensaio randomizado com uso de aspirina e placebo durante cinco anos, em indivíduos com idade maior de 50 anos não houve diferença significativa na cognição.⁶⁴ No estudo PROFESS que avaliou ácido acetilsalicílico e dipiridamol versus clopidogrel e telmisartana não demonstrou diferença entre os dois antiagregantes sobre a cognição avaliada pelo Mini-Exame do Estado Mental.⁶⁵

Recomendações – Não é recomendado o uso de antiagregantes para prevenção primária de declínio cognitivo e demência (nível de evidência B). Em pacientes com DA não é indicada a administração de ácido acetilsalicílico como tratamento da demência, exceto quando indicado por motivos cardiovasculares (nível de evidência B).

Revascularização carotídea

A revascularização carotídea em pacientes com estenose carotídea sintomática comprovadamente reduz o risco de recorrência de AVC, sendo considerada uma medida eficaz de prevenção secundária em pacientes com doença oclusiva de grande vaso. Porém, o efeito da revascularização carotídea no desempenho cognitiva é controverso.

Algumas dezenas de estudos avaliaram a função cognitiva após a revascularização carotídea, seja por método cirúrgico, a endarterectomia de carótida (CEA: Carotid Endarterectomy) ou endovascular usando *stent* (CAS: Carotid Artery Stenting). Estes estudos reportaram resultados bastante conflitantes. Muitos estudos mostraram que não houve diferença na cognição após o procedimento, enquanto alguns mostraram melhora, e outros encontraram piora.⁶⁶⁻⁷⁰ As razões prováveis da disparidade nos resultados incluem diferenças metodológicas e nas variáveis associadas aos pacientes. Entre as diferenças metodológicas podemos citar: tipos de testes utilizados, momento da realização

do teste, presença ou não de grupo controle. Entre as variáveis relacionadas aos pacientes estão a idade e a frequência de comorbidades (diabetes, AVC prévio).

A maioria dos estudos incluiu um número pequeno de pacientes. Além disso, nenhum estudo estimou *a priori* o poder do estudo. Estas limitações podem ter ocasionado resultados com baixo poder de detectar diferenças nos desfechos avaliados.

Apenas metade dos estudos que avaliaram o desempenho cognitivo pré e pós revascularização carotídea eram controlados. Nos estudos com grupo controle, o perfil do grupo controle não foi uniforme, incluindo indivíduos saudáveis, cirurgia vascular periférica, cirurgia ortopédica, laminectomia, pós angiografia, entre outras condições.

Todas as limitações abordadas acima exigem que os resultados destes estudos sejam interpretados com muita cautela. Embora revisões prévias, que incluíram estudos publicados até o ano 2000, tenham sugerido melhora nos desfechos cognitivos após a CEA,^{70,71} uma recente revisão sistemática de estudos com CEA e CAS, todos publicados após 1990, mostrou que nenhum dos dois procedimentos afeta a cognição,⁷²

Esta última revisão incluiu 32 estudos, e analisou os resultados de testes relacionados à avaliação de três domínios cognitivos: memória, função executiva e linguagem. Porém, não avaliou os desfechos avaliação global e escores de demência. Devido à heterogeneidade dos métodos utilizados nos diferentes estudos, os dados desta revisão não puderam ser combinados de forma a permitir uma metanálise. De acordo com os resultados desta revisão, a revascularização carotídea não tem efeito no desempenho cognitivo em pacientes que não sofreram AVC após o procedimento.⁷²

Três estudos compararam o desempenho cognitivo em pacientes tratados com CEA versus Angioplastia/CAS, em subestudos de dois grandes ensaios clínicos (CAVATAS e SPACE). Nenhum destes estudos encontrou diferença na cognição entre os dois grupos, de CEA versus Angioplastia/CAS.^{73,74}

A seguir, apresentaremos separadamente os dados referentes aos dois procedimentos atualmente indicados para a revascularização carotídea, a saber: CEA e CAS.

COGNIÇÃO APÓS ENDARTERECTOMIA DE CARÓTIDA: CEA (CAROTID ENDARTERECTOMY)

Os estudos que compararam o desempenho cognitivo antes e após a CEA mostraram resultados conflitantes. Enquanto a maioria não encontrou diferença entre as avaliações pré e pós-procedimento, outros mostraram piora, e alguns encontraram melhora. Além disso, não houve consistência de resultados nos diferentes testes.⁷²

A avaliação cognitiva após a CEA foi muito precoce, o que pode ter subestimado potenciais diferenças. Alguns

estudos sugeriram que o efeito potencial do tratamento na cognição tende a ser mais evidente em avaliações mais tardias. Apenas um estudo teve mais de 1 ano de seguimento. Este estudo mostrou piora cognitiva em 3 anos, indicada por piora no mini exame do estado mental e piora de habilidade motora.⁶⁶

COGNIÇÃO APÓS STENT DE CARÓTIDA: CAS (CAROTID ARTERY STENTING)

Estudos que avaliaram o desempenho neuropsicológico pré e pós CAS também relataram resultados conflitantes. Em metade dos estudos observou-se melhora da memória verbal. Não houve diferença no domínio linguagem, que, aliás, é o domínio mais difícil de ser investigado nestes pacientes. Um potencial efeito da lateralidade foi sugerido em alguns estudos.^{66,69}

A grande maioria dos os estudos teve um tempo muito curto de seguimento. Não há dados sobre o desempenho cognitivo após 6 meses da realização do CAS.

O uso de dispositivo de proteção contra embolia parece oferecer benefício em relação à cognição. Estudos com CAS sem dispositivo de proteção (estudos mais antigos) não encontraram mudanças no desempenho cognitivo pré e pós- procedimento. Porém, os estudos recentes, que utilizaram o dispositivo de proteção contra embolia com maior frequência, mostraram melhora cognitiva.^{68,75}

Foi observada maior frequência de microembolismo em pacientes tratados com CAS do que com CEA. Porém, não houve correlação entre microembolismo (detectado por doppler transcraniano) e pior desfecho cognitivo.⁶⁷

Recomendações – A revascularização carotídea, através de CEA ou CAS, em pacientes com estenose carotídea sintomática não afeta o desempenho cognitivo. A revascularização carotídea não deve ser recomendada com objetivo de preservar ou melhorar a função cognitiva (nível C).

Tratamento farmacológico sintomático

Estas medidas listadas abaixo são exclusivas para DV, sendo que o tratamento para DA está publicado em outro artigo desta revista. Atualmente não há evidências de Classe I para a indicação do tratamento sintomático específico para DV. A redução de acetilcolina e colina acetiltransferase ocorre neste tipo de demência, principalmente em lesões profundas, comprometendo as vias colinérgicas. Ensaios clínicos utilizando fármacos com mecanismos diversos de ação, como efeito vasodilatador, redutores de radicais livres, promotores de aumento do metabolismo cerebral (através do incremento da extração de glicose e oxigênio), com propriedades hemorreológicas, embora embasados em

pressupostos teóricos justificáveis tendo-se em vista o mecanismo fisiopatológico subjacente à DV, falharam em demonstrar eficácia na prática clínica. Potenciais efeitos benéficos podem ser atribuídos aos inibidores das colinesterases.

Não foram comprovados benefícios consistentes no tratamento da DV em estudos randomizados que incluíram as seguintes medicações:

GINKGO BILOBA

Todos os estudos com esta medicação englobam demência de diversas etiologias; não há estudos enfocando particularmente a DV. Nos estudos em que existe um subgrupo com DV, os critérios utilizados para seu diagnóstico são heterogêneos e os resultados inconsistentes.⁷⁶

NICERGOLINA

Não existem estudos com a utilização desta medicação que enfoquem especificamente a DV. Nos estudos em que esta forma de demência aparece como um subgrupo, os critérios para seu diagnóstico são mal-definidos. Todos os estudos elegíveis para a realização da revisão Cochrane consultada para este tópico são antigos, tendo sido publicados até 1999. Os resultados são inconclusivos.⁷⁷

VINPOCETINA

Os poucos estudos com metodologia adequada utilizando esta medicação são antigos (publicados até 1991) e incluem várias formas de demência, com critérios diagnósticos heterogêneos. Não há evidências que justifiquem o uso clínico desta medicação na DV.⁷⁸

MESILATO DE CODERGOCRINA (HYDERGINE) E OUTROS MESILATOS ERGOLÓIDES

Existem apenas dois ensaios clínicos metodologicamente adequados com o uso de codergocrina em DV. Os resultados são inconclusivos pela impossibilidade de comparação dos desfechos obtidos em cada estudo, e pelo pequeno número de pacientes avaliados.⁷⁹

PIRACETAM

Não existem ensaios clínicos desenhados especificamente para DV, e os critérios diagnósticos para as diversas formas de demência nos estudos avaliados são muito heterogêneos. Conclui-se, com os dados disponíveis até agora, que a medicação não deve ser usada para tratamento da DV.⁸⁰

Recomendações – As medicações acima não devem ser utilizadas no tratamento da DV (nível de evidência B).

PENTOXIFILINA

É um agente derivado da xantina, que melhora o fluxo

sanguíneo, por aumentar a deformabilidade dos eritrócitos, através da inibição da fosfodiesterase. Uma revisão sistemática publicada em 2003 evidenciou apenas quatro ensaios clínicos metodologicamente elegíveis para avaliação com o uso da pentoxifilina na DV. A conclusão dos autores é de que embora exista potencial para o desenvolvimento de novos estudos (em dois estudos houve melhor desempenho em alguns domínios da avaliação cognitiva no grupo que recebeu a medicação), a qualidade dos ensaios publicados até o momento não sustenta seu uso clínico.⁸¹

Recomendações – A pentoxifilina não é recomendada para o tratamento de DV (nível de evidência U).

CITICOLINA

É uma medicação cujo mecanismo de ação é incerto, porém, sugere que exista uma ação reparadora através da ressíntese de fosfolípidos após a lesão e pode atuar no déficit colinérgico.

Uma meta-análise do grupo Cochrane, englobando sete artigos, mostrou algum efeito na memória, comportamento e impressão clínica global. Entretanto, os estudos são heterogêneos na dose (que variou de 100 a 1000 mg/dia), na forma de administração, nos critérios de inclusão dos sujeitos e nas medidas de desfecho. Os dados publicados até o momento sugerem a necessidade de estudos randomizados com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento.⁸²

Recomendações – No momento, não há dados suficientes que permitam a recomendação da citicolina na prevenção ou tratamento de pacientes com DV (nível C).

CEREBROLISINA

É um composto peptidérgico com atividade neurotrófica, com via de administração endovenosa. Até o momento foram publicados três ensaios clínicos duplo-cegos randomizados com o uso da cerebrolisina. No estudo com maior número de participantes (242 indivíduos),⁸³ demonstrou-se diferença significativa em relação ao placebo em medidas cognitivas (ADAS-Cog e de impressão clínica (CIBIC+) (Classe II). Estudos com maior número de participantes ainda são necessários para confirmação destas observações.

Recomendações – A cerebrolisina não é recomendada para o tratamento de DV (nível de evidência C).

Inibidores das colinesterases e antagonistas de receptores glutamatérgicos

Em estudo de meta-análise em que foram avaliados

inibidores das colinesterases e memantina, observaram-se efeitos positivos no ADAS-Cog para todas as medicações, variando de decréscimos de 1,10 para rivastigmina até -2,17 para donepezil. Apenas o donepezil teve influência na medida de avaliação clínica global. Nenhuma delas produziu efeitos comportamentais ou funcionais, com exceção de donepezil na dose de 10 mg/d. Os benefícios sobre a cognição são pequenos e de significado clínico incerto.⁸⁴ Estudos são necessários e a sua acurácia dependerá dos mecanismos etiológicos implicados no CCV e a separação entre os seus subtipos.

DONEPEZIL

Mostrou-se ser bem tolerado, além de poder melhorar sintomas cognitivos e habilidades funcionais em pacientes com CCV. Há necessidade de novos e maiores estudos avaliando a sua segurança e eficácia em promover o retardo do declínio cognitivo.⁸⁵⁻⁸⁹

RIVASTIGMINA

A rivastigmina apresenta uma particular atividade em regiões cerebrais associadas com disfunção executiva e redução da atenção. Desta forma, há bases teóricas para acreditar que a rivastigmina possa ser benéfica no tratamento do CCV, mas não há ensaios clínicos disponíveis duplo-cego e placebo controlados.⁹⁰⁻⁹⁴

GALANTAMINA

Em relação a esta medicação, podemos afirmar que há limitada eficácia de seu uso na demência secundária à lesão vascular. Na demência mista (lesões vasculares e DA) existem evidências de algum benefício sobre a cognição.⁹⁵⁻¹⁰⁰

Recomendações – Os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias na DV. Avaliações de subtipos de DV são necessárias e o uso deve ser particularizado (nível de evidência B). O benefício parece ser mais evidente nos pacientes com DV do tipo subcortical, segundo a opinião dos especialistas neste consenso (nível de evidência C).

MEMANTINA

A memantina é um antagonista de receptores glutamatérgicos (NMDA), que atuaria como neuroprotetor na demência, através da prevenção da atividade neurotóxica do glutamato. A revisão Cochrane sobre o uso desta medicação em demência apresenta apenas dois ensaios clínicos englobando pacientes exclusivamente com DV, e três estudos que incluíram pacientes com DA e DV.¹⁰¹ Embora os resultados dos ensaios em pacientes com DV tenham demonstrado melhora leve nos escores do ADAS-Cog, isto

não se refletiu em melhor desempenho cognitivo observável do ponto de vista clínico. Mobius et al. sugerem que a memantina possa ser mais eficaz em pacientes com DV do tipo subcortical, o que explicaria a pouca repercussão clínica observável em estudos que incluem as várias formas de DV.¹⁰¹ Esta hipótese ainda não foi comprovada por estudos específicos com grupos bem definidos de DV subcortical.

Recomendações – Os dados são insuficientes para justificar o uso destas substâncias na DV, avaliações de subtipos de DV são necessárias e o seu uso deve ser particularizado (nível de evidência B). O benefício parece ser mais evidente nos pacientes com DV do tipo subcortical, segundo a opinião dos especialistas do consenso (nível de evidência C).

Bloqueadores de canais de cálcio

Dois medicações desta classe foram testadas para DV, a nimodipina e a nicardipina.

Em meta-análise de 10 estudos que avaliaram a eficácia da nimodipina em ensaios clínicos duplo-cegos randomizados de curta duração (12 semanas), houve melhora clínica global dos pacientes que usaram a medicação. Em um estudo randomizado, duplo cego, placebo-controlado, Pantoni et al. afirmaram que pacientes com DV subcortical, usando nimodipina por 12 meses, tiveram piora menos acentuada no MEEM e GDS do que o grupo que usou placebo.¹⁰³ Efeito benéfico persistente do uso da nimodipina através de estudos de longo prazo (acima de 12 semanas) ainda não foi satisfatoriamente demonstrado, o que torna fraca a sustentação de seu uso rotineiro na prática clínica.¹⁰⁴

Existem dois estudos com o uso de nicardipina em DV, ambos com limitações metodológicas que não permitem validação dos resultados. No estudo conduzido pelo *Spanish Group of Nicardipine Study in Vascular Dementia*, foram observados resultados favoráveis apenas em mulheres, e em pacientes que usavam concomitantemente anti-agregantes plaquetários (Classe II).¹⁰⁵ O estudo de Gonzalez-Gonzalez e Lorano, englobando mais de 5000 pacientes, demonstrou melhora após seis meses do uso de nicardipina apenas entre uma parcela dos pacientes que apresentavam quadro mais grave ao início do estudo (Classe III).¹⁰⁶

Recomendações – Nimodipina e nicardipina não são recomendadas para o tratamento de DV (nível de evidência C)

Referências

1. Uda M, Ishido M, Kami K, Musuhara M. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* 2006;1104:64-72.

2. Yaffe K, Fiocco AJ, Vittinghoff E, et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults. The Health ABC Study. *Neurology* 2009;72:2029-2035.
3. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer's disease. A randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-1037.
4. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004;292:1454-1461.
5. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
6. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: The INVADE study. *Arch Intern Med* 2010;170:186-193.
7. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107-117.
8. Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alz Dementia* 2007;3:S38-S44.
9. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
10. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004;292:1447-1453.
11. Pahlman U, Savborg M, Tarkowski E. Cognitive dysfunction and physical activity after stroke: The Gothenburg Cognitive Stroke Study in the Elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; epub ahead of print.
12. Aarsland D, Sardahee FS, Anderssen S, Ballard C, the Alzheimer's Society Systematic Review Group. *Aging Ment Health* 2011;14:386-395.
13. Middleton L, Kirkland S, Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci* 2008;269:80-84.
14. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70:1786-1794.
15. Verghese J, Wang C, Katz MJ, Sanders A, Lipton RB. Leisure activities and risk of vascular cognitive impairment in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22:110-118.
16. Liu-Ambrose T, Eng JJ, Boyd LA, et al. Promotion of the mind through exercise (PROMoTE): a proof of concept randomized controlled trial of aerobic exercise training in older adults with vascular cognitive impairment. *BMC Neurology* 2010;10:14.
17. Cyarto EV, Cox KL, Almeida OP, et al. The fitness for the ageing brain study II (FABS II): protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of physical

- activity on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Trials* 2010;11:120.
18. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63:739-747.
 19. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:922-927.
 20. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2009;66:216-225.
 21. Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis* 2010;22:715-740.
 22. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;302:638-648.
 23. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430-438.
 24. Cole GM, Frautschy. DHA may prevent age-related dementia. *J Nutrition* 2010;140:869-874.
 25. Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Vitamin E, Vitamin C, Beta Carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: the women antioxidant and cardiovascular study. *Circulation* 2009;119:2772-2780.
 26. Kang JH, Cook N, Manson J et al. A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1602-1610.
 27. Anstey KJ, Holly MA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatr* 2009;17:542-555.
 28. Ruitenberg A, van Sweiten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet* 2002;359:281-286.
 29. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003;289:1405-1413.
 30. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:228-238.
 31. Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, et al. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:206-219.
 32. Mehlig K, Skoog I, Guo X, et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Göteborg. *Am J Epidemiol* 2008;167:684-691.
 33. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J Biol Chem* 2005;280:37377-37382.
 34. Vingtdoux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience* 2008;9(Suppl 2):S6.
 35. Brucki SMD. Does prevention for Alzheimer's disease exist? *Dement Neuropsychol* 2009;3:209-213.
 36. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatr Rev* 2009;5:73-92.
 37. Sturman MT, Mendes de Leon CF, Bienias JL, et al. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology* 2008;70:360-367.
 38. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry Jr CP, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:103-109.
 39. Sharp SI, Aarsland D, Day S et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatr* 2011;26:661-669.
 40. Peters R, Beckett N, Forette F ET AL. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-689.
 41. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD003160.
 42. McGuinness B, OHare J, Craig D, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD007514.
 43. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572.
 44. Williamson JD, Miller ME, Bryan RN, et al. The action to control cardiovascular risk in diabetes memory in diabetes study (ACCORD-MIND): rationale, design, and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:S112-S122.
 45. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
 46. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac Index is associated with brain aging. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122:690-697.
 47. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, Diniz RV, Malheiros SM. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology* 2006;66:124-126.
 48. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in

- older adults with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1044-1048.
49. Paulson OB, Jarden JO, Godtfredsen J, Vorstrup S. Cerebral blood flow in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am J Med* 1984;76:91-95.
 50. Rajagopalan B, Raine AEG, Cooper R, Ledingham JGG. Changes in cerebral blood flow in patients with severe congestive cardiac failure before and after captopril treatment. *Am J Med* 1984;76:86-90.
 51. Zuccala G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:226-233.
 52. Hajjar I, Hart M, Milberg W, Novak V, Lipsitz L. The rationale and design of the antihypertensives and vascular, endothelial, and cognitive function (AVEC) trial in elderly hypertensives with early cognitive impairment: role of the rennin angiotensin system inhibition. *BMC* 2009;9:48.
 53. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;76:914-922.
 54. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:277.
 55. Elwood PC, Bayer AJ, Fish M, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *J Epidemiol Community Health* 2010; epub ahead of print.
 56. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:2076-2081.
 57. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166: 367-378.
 58. Ferri CP, West R, Moriyama TS, et al. Tobacco use and dementia: evidence from 1066 dementia population-based surveys in Latin America, China and India. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; doi: 10.1002/gps.2661, Epub ahead of print.
 59. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011; 171:333-339.
 60. AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
 61. Thoonsen H, Richard E, Bentham P, et al. Aspirin in Alzheimer's disease. Increased risks of intracerebral hemorrhage: cause for concern? *Stroke* 2010;41:2690
 62. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008;70:17-24.
 63. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, Ferrucci L, Metter EJ, Zonderman AB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:38-43.
 64. Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1198.
 65. Diener H-C, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-884.
 66. Bo M, Massaia M, Speme S, et al. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:932-936.
 67. Crawley F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 2000;31:1329-1334.
 68. Grunwald IQ, Supprian T, Politi M, et al. Cognitive changes after carotid artery stenting. *Neuroradiology* 2006;48: 319-323.
 69. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, et al. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high-grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003;213:19-24.
 70. Lunn S, Crawley F, Harrison MJG, Brown MM, Newman SP. Impact of carotid endarterectomy upon cognitive functioning. a systematic review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:74-81.
 71. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *Eur Neurol* 2001;46:63-69.
 72. Rango P, Caso V, Didier L, et al. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke* 2008;39:3116-3127.
 73. Sivaguru A, Gaines PA, Beard J, Venables GS. Neuropsychological outcome after carotid angioplasty: a randomized control trial (Abstract). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 262.
 74. Witt K, Borsch K, Daniels C, et al. Neuropsychological consequences of endarterectomy and endovascular angioplasty with stent placement for treatment of symptomatic carotid stenosis. A prospective randomized study. *J Neurol* 2007, 254:1524-1532.
 75. Xu G, Liu X, Meyer JS, Yin Q, Zhang R. Cognitive performance after carotid angioplasty and stenting with brain protection devices. *Neurol Res* 2007;29:251-255.
 76. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impair-

- ment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub4.
77. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159.pub4.
 78. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003119. DOI: 10.1002/14651858.CD003119.pub4.
 79. Schneider L, Olin JT, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000359. DOI: 10.1002/14651858.CD000359.pub4.
 80. Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD001011. DOI: 10.1002/14651858.CD001011.pub4.
 81. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alz Dis Ass Disord* 2003;17:46-54.
 82. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000269. DOI: 10.1002/14651858.CD000269.pub4.
 83. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI; on behalf of the Cerebrolysin Investigators. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010 doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012.
 84. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-792.
 85. Black S, Roman G, Geldmacher D, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia positive results of a 24-week multicenter international randomized placebo controlled trial. *Stroke* 2003;43:2323-2332.
 86. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:513-522.
 87. Salloway SP, Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil is well tolerated in patients with vascular dementia: a comparison of tolerability in vascular dementia patients and Alzheimer's disease patients. *Eur J Neurol* 2002;9:165-224.
 88. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD. Donepezil in vascular dementia a randomized placebo controlled study. *Neurology* 2003;61:479-486.
 89. Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, Li YS, Quach M. Donepezil treatment of vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:482-486.
 90. Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer's disease. *International J Clin Pract* 2003;57:756-760.
 91. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000;7:159-169.
 92. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow up. *Eur J Neurol* 2001;8:361-362.
 93. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002;15:141-146.
 94. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: A randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzh Dis Other Dementias* 18:265-272.
 95. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dem Geriatr Cogn Dis* 2004;17:29-34.
 96. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-1290.
 97. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Therap* 2003;25:1765-1782.
 98. Kertesz A. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosc Rep* 2002;2:503-504.
 99. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol* 2003;10:633-640.
 100. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS drugs* 2003;17:905-914.
 101. McShane R, Areosa AS, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. In:

- The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub1.
102. Möbius HJ. Memantine: update on the current evidence. *Int J Geriatr Psychiatr* 2003;18:S47–S54.
103. Pantoni L, del Ser T, Sogliani AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia. A randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36:619-624.
104. Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.pub4.
105. Spanish Group of Nicardipine Study in Vascular Dementia. An experimental, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to investigate the effect of nicardipine on cognitive function in patients with vascular dementia. *Rev Neurol* 1999;15:835-845.
106. Gonzalez-Gonzalez JA, Lozano RA. Study of the tolerability and effectiveness of nicardipine retard in cognitive deterioration of vascular origin. *Rev Neurol* 2000;30:719-728.

Diagnóstico diferencial entre demência e transtornos psiquiátricos

Critérios diagnósticos e exames complementares

Cássio M.C. Bottino¹, Analuiza Camozzato de Pádua², Jerusa Smid³,
Renata Areza-Fegyveres⁴, Tânia Novaretti⁵, Valeria S. Bahia⁶

Resumo – Em 2005, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN publicou as Recomendações para o Diagnóstico da Doença de Alzheimer. Essas recomendações foram revisadas através de buscas em bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, buscando evidências nacionais e internacionais sobre esses temas. Este artigo de revisão tem como objetivos: (1) apresentar as evidências encontradas em bases de dados brasileiras (LILACS, SCIELO) e internacionais (MEDLINE), até maio de 2011, sobre o diagnóstico diferencial desses transtornos psiquiátricos com demência, tendo como foco especial a demência de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV), incluindo os exames complementares que podem auxiliar neste processo diagnóstico; e (2) propor recomendações que podem ser úteis a clínicos e pesquisadores envolvidos com o diagnóstico de pacientes com demência. O diagnóstico diferencial entre demência e outros transtornos neuropsiquiátricos deve sempre incluir a avaliação de depressão, *delirium*, e o uso de substâncias psicoativas, tais como benzodiazepínicos, antiepiléticos e o padrão de consumo de bebidas alcoólicas. Os critérios diagnósticos atuais para demência exigem a exclusão de outros transtornos neuropsiquiátricos maiores, porém não estão disponíveis exames complementares que possam, com segurança, auxiliar de maneira definitiva nesse diagnóstico diferencial. A avaliação clínica cuidadosa e a utilização de instrumentos de rastreio já validados no Brasil podem melhorar a efetividade do clínico e do pesquisador no diagnóstico diferencial de demência e outros transtornos psiquiátricos. **Palavras-chave:** demência, doença de Alzheimer, depressão, álcool, substâncias psicoativas, diretrizes, consenso, Brasil.

Introdução

Em 2005, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN publicou as recomendações para o diagnóstico da doença de Alzheimer.¹ A partir de um consenso de especialistas brasileiros em demência, essas recomendações foram revisadas. O método de revisão das evidências foi através de buscas em bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS de acordo com os descritores apresentados a seguir, buscando evidências nacionais e internacionais sobre esses temas.

Segundo os critérios diagnósticos para demência (DSM-IV², CID-10³), outros transtornos psiquiátricos devem ser excluídos como a principal causa de perda cog-

nitiva e funcional, antes que o diagnóstico sindrômico de demência seja estabelecido, o que se aplica também para o diagnóstico etiológico de demência de Alzheimer e demência vascular. Entre os principais diagnósticos diferenciais temos: depressão, *delirium*, e o uso de substâncias psicoativas, incluindo o uso de bebidas alcoólicas.

Este artigo de revisão tem como objetivos: (1) apresentar as evidências encontradas em bases de dados brasileiras (LILACS, SCIELO) e internacionais (MEDLINE), até maio de 2011, sobre o diagnóstico diferencial desses transtornos psiquiátricos com demência, tendo como foco especial a demência de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV), incluindo os exames complementares que podem auxiliar

¹Programa Terceira Idade, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo SP, Brasil; ²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS), Porto Alegre RS, Brasil; ³Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo SP, Brasil; ⁴Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo SP, Brasil; ⁵Faculdade de Filosofia e Ciências, Campus de Marília, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Marília SP, Brasil; ⁶Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo SP, Brasil.

neste processo diagnóstico; e (2) propor recomendações que podem ser úteis a clínicos e pesquisadores envolvidos com o diagnóstico de pacientes com demência.

Depressão

Depressão é um dos principais diagnósticos diferenciais de demência. Porém, devemos lembrar que depressão e demência podem ser doenças concomitantes, e que depressão, antecedendo um quadro demencial, pode constituir um fator de risco ou pródromo de demência.⁴

Para o diagnóstico diferencial entre depressão e demência, a anamnese e a avaliação do estado psíquico são fundamentais. A história de episódios depressivos e tratamentos prévios, a presença de comorbidades médicas e psiquiátricas, o uso de medicamentos e substâncias que podem causar sintomas depressivos, e as características psicopatológicas do paciente no momento da avaliação fornecem, na grande maioria dos casos, elementos essenciais para o raciocínio diagnóstico. O relato adicional de um familiar sobre o histórico de doenças prévias e sobre as características e evolução do quadro mental atual são, também, importantes para o rastreamento de depressão nos pacientes com déficit cognitivo,^{5,6} e para o diagnóstico diferencial de demência e depressão. Na Tabela 1 apre-

sentamos algumas características clínicas, extraídas de uma revisão da literatura,⁷ que podem ajudar clínicos e pesquisadores em seu raciocínio diagnóstico para diferenciar DA de depressão.

Em relação ao diagnóstico diferencial da demência vascular e da depressão, devemos lembrar a sobreposição que existe entre essas duas condições, especialmente se considerarmos a chamada “depressão vascular”.⁷ Essas duas condições frequentemente co-existem e compartilham muitos aspectos, começando pelas alterações cerebrais cerebrovasculares.^{6,7} A apresentação clínica, também, mostra muitas semelhanças, com um amplo espectro de alterações cognitivas e funcionais, que podem ocorrer na depressão vascular e são centrais no quadro de demência, como a disfunção executiva, o déficit de atenção, e o alentecimento do processamento da informação. Outra característica importante é a presença de apatia, ao invés de tristeza, que é mais comum na depressão vascular e é, também, um dos mais frequentes sintomas neuropsiquiátricos nas demências. A ausência de crítica dos pacientes traz uma dificuldade adicional para o diagnóstico diferencial da depressão e da demência vascular. O quadro clínico da depressão vascular, como citado anteriormente, pode ter semelhança com uma síndrome do lobo frontal, que resultaria de uma ruptura de

Tabela 1. Diagnóstico diferencial entre demência de Alzheimer e depressão.

Características	Episódio depressivo maior (EDM)	Demência de Alzheimer (DA)
Diagnóstico	Com frequência preenche critérios para EDM	Sintomas habitualmente menos intensos do que no EDM
Idade de início	Acima ou abaixo dos 60 anos de idade	Incomum antes dos 60 anos de idade
Início	Tipicamente agudo	Insidioso
Curso	Flutuações, frequentemente com humor congruente	Progressivo
Queixas de memória	Usualmente presentes	Variáveis
Humor	Depressivo	Depressivo ou eutímico
Ciclo sono-vigília	Frequentemente alterado	Variável
Afasia/apraxia/agnosia	Incomum	Manifestam-se com a progressão da doença
Memória	<ul style="list-style-type: none"> Desempenho melhor do que a auto-avaliação Desempenho melhora com pistas para evocação Intrusão de informação previamente aprendida atípica 	<ul style="list-style-type: none"> Desempenho pior do que a auto-avaliação Desempenho não melhora com pistas Intrusão de informação previamente aprendida ao tentar evocar novo material
Disfunção executiva	Típica	Variável, ocorre mais tarde
Velocidade de processamento	Alentecida	Normal
Esforço	Diminui com a demanda cognitiva, comprometimento desproporcional em tarefas que demandam maior esforço, respostas “não sei”	Usualmente normal

Quadro 1. Critérios diagnósticos para depressão vascular.

Presença de duas características cardinais:

- Evidência de fator de risco ou doença vascular.
- Início da depressão depois dos 65 anos de idade ou mudança no curso da depressão depois da doença vascular em pessoas com início precoce de depressão.

Presença de alguma característica secundária:

- Comprometimento cognitivo, lentificação psicomotora, ideação depressiva pobre, pouco insight, ausência de história familiar de doença do humor, incapacidade.

tratos estriato-palido-talamo-corticais, causada por lesões cerebrovasculares nessas regiões cerebrais.⁶⁻⁸

Segundo os autores que propuseram o conceito de depressão vascular, os pacientes evoluem apresentando: maior cronicidade dos sintomas (taxas de remissão=28 a 44%), menor resposta ao tratamento (taxas de resposta de 35 a 72%), maior recorrência dos sintomas, maior incapacidade funcional, maior gravidade dos sintomas, pior prognóstico, e maior risco de desenvolver demência.^{8,9}

Entretanto, muitas questões permanecem controversas, tais como: depressão vascular é um subtipo de depressão maior? Existem sintomas específicos? Os critérios clínicos propostos são capazes de diferenciar depressão vascular de depressão não vascular? Apesar de muito interessantes, uma investigação abrangente sobre as controvérsias citadas acima foge do escopo da presente revisão, que objetiva fornecer ao clínico e pesquisador evidências consistentes, que possam gerar normas e recomendações objetivas para o diagnóstico diferencial de demência e depressão.

A primeira opção para avaliar os portadores de depressão recai sobre os instrumentos de rastreio, por sua praticidade, e rapidez de aplicação. O rastreio de depressão pode ser realizado com a “Escala de Depressão Geriátrica” (GDS, EDG),^{10,11} ou a “Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale” (CES-D).^{12,13} Algumas outras escalas podem ser utilizadas para quantificar os sintomas depressivos, como a Escala de Depressão de Hamilton,^{14,15} o Inventário de Depressão de Beck,^{16,17} a “Montgomery-Asberg Depression Scale”,^{14,15} e a Escala Cornell de Depressão em Demência.^{18,19} Um sintoma clinicamente relevante na população idosa com demência e/ou depressão, como apatia, pode ser avaliado através de outros instrumentos, como o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI),^{20,21} e a Escala de Avaliação de Apatia.^{22,23}

Nas bases de dados Pubmed e Lilacs, utilizando os unitermos “GDS”, “Brazil”, “elderly”, “EDG”, “Escala de Depressão Geriátrica” foram encontrados 5 trabalhos. Utilizando os unitermos “CES-D Scale”, “Brazil” e “elderly”, foram encontrados 4 estudos. Utilizando os unitermos “Cornell Scale for Depression in Dementia” e “Brazil” foram encon-

trados seis estudos. Com os unitermos “Neuropsychiatric Inventory”, NPI e “Brazil” foram encontrados 7 estudos. Utilizando os unitermos “Apathy Scale” e “Brazil” foram encontrados 3 estudos, sendo que o artigo sobre a versão em português da Escala de Avaliação de Apatia, foi encontrada no periódico *Dementia & Neuropsychologia*. Na busca de trabalhos de depressão em idosos brasileiros, não foram encontrados estudos de validação para idosos, das escalas “Montgomery-Asberg Depression Rating Scale”, Escala de Depressão de Hamilton, e Inventário de Depressão de Beck.

Almeida & Almeida¹¹ avaliaram 64 idosos com diagnóstico de Depressão Maior, de acordo com CID-10 e DSM-IV. Foram avaliadas as versões com 15, 10, 4 e 1 item da GDS. Os autores concluíram que com a GDS-15, utilizando as notas de corte 4/5 ou 6/7, foram obtidas sensibilidade de 92,7% e 80,5%, e especificidade de 65,2% e 78,3%, para o diagnóstico de Depressão Maior, respectivamente (Classe de Evidência II).

Em 2005, Paradelo et al.²⁴ avaliaram 302 idosos atendidos ambulatorialmente, utilizando a GDS-15. Nesta amostra, 5,3% dos pacientes apresentaram depressão e 11,6% distímia, de acordo com o DSM-IV. Com o ponto de corte 5/6, foi obtida sensibilidade de 81,1% e especificidade de 71,1% (Classe de Evidência II).

A escala CES-D foi aplicada a 903 idosos residentes em Juiz de Fora, entre 2002 e 2003.¹³ Os resultados foram comparados com a versão brasileira da CES-D, aplicada a uma sub-amostra com 446 idosos. A escala apresentou consistência interna ($\alpha=0,86$), sensibilidade (74,6%), e especificidade (73,6%), satisfatórias para um ponto de corte >11. Entretanto, nesse estudo, a CES-D apresentou uma frequência relativamente elevada de falsos positivos, comparada a GDS (33,8% vs. 15%) (Classe de Evidência II).

Em 2007, Carthery-Goulart et al.¹⁹ avaliaram 29 pacientes com DA provável, leve a moderada, segundo os critérios da NINCDS-ADRDA, utilizando a versão brasileira da Escala Cornell de Depressão em Demência (CSDD). Essa escala foi criada especificamente para avaliar sintomas depressivos em pacientes com demência, utilizando informações do

avaliador e de um familiar ou cuidador. A versão brasileira da CSDD mostrou-se de fácil aplicação, e boa confiabilidade intra-examinador ($Kappa=0,77$; $p<0,001$) e entre examinadores ($kappa=0,76$ e $p<0,001$) (Classe de Evidência IV).

Além dos instrumentos de rastreio ou para quantificar sintomas depressivos, como os citados acima, existem entrevistas que possibilitam fazer o diagnóstico de depressão, que obviamente não substituem o médico adequadamente treinado, mas podem ser úteis em ambientes de pesquisa, ou eventualmente em casos de dúvida diagnóstica. As maiores limitações desses instrumentos, para diagnosticar demência e/ou depressão, são o tempo necessário para sua aplicação, o que dificulta seu uso sistemático na prática clínica, e a ausência de uma avaliação cognitiva mais abrangente.

A entrevista estruturada "Structured Clinical Interview for DSM" (SCID) permite fazer diagnóstico dos transtornos mentais, com módulos específicos para cada grupo de doenças, como os transtornos do humor, utilizando os critérios do DSM-IV. Existe uma versão brasileira do SCID, publicada em 1996.²⁵ Apesar de não termos encontrado uma validação específica para idosos ou para o diagnóstico de pacientes com demência, essa escala tem sido usada para avaliar idosos com depressão em protocolos de pesquisa.²⁶ A entrevista "Mini International Neuropsychiatric Interview" (MINI) é outro instrumento diagnóstico estruturado, relativamente curto (15 a 30 minutos), que é utilizado para identificar transtornos psiquiátricos segundo critérios do DSM-IV e CID-10.²⁷ A MINI já foi utilizada em diversos estudos epidemiológicos, em psicofarmacologia clínica, foi traduzida,²⁸ validada para o português, e aplicada por residentes em um programa de medicina de família.²⁹

Outra opção de entrevista estruturada que foi criada especificamente para diagnosticar demência em idosos é a Entrevista Estruturada para o Diagnóstico de Transtorno Mental em Idosos (CAMDEX),³⁰ que contém diversas seções para avaliar o paciente, o familiar, além de um teste cognitivo (CAMCOG), constituído por uma bateria neuropsicológica breve. Essa entrevista, que possibilita o diagnóstico de transtornos mentais, como demência e depressão, segundo os critérios da CID-10 e do DSM-IV, foi traduzida e adaptada para o português e vem sendo utilizada em vários centros de pesquisa brasileiros.³¹ Em 104 sujeitos (88% com mais de 50 anos de idade) com queixa de déficit cognitivo,³² observou-se que a versão brasileira do CAMDEX foi eficaz para discriminar pacientes com demência de pacientes com depressão (Classe de Evidência IV).

Além dos instrumentos diagnósticos e para rastreio, a avaliação neuropsicológica pode ser útil na diferenciação entre demência e depressão, embora não exista um padrão neuropsicológico totalmente distinto entre estas condições. Os estudos nesta área demonstram que alguns domínios

cognitivos são mais comumente afetados na depressão do que na demência, mas estes resultados derivam de comparações de tendências centrais nas amostras estudadas, não tendo sido encontrados trabalhos indicando um perfil psicométrico consistente, que possa ser recomendado para auxiliar no diagnóstico diferencial. Alterações de atenção, de funções executivas e alentejamento do processamento de informação são as alterações cognitivas que têm sido descritas com maior frequência nos estudos em pacientes com depressão, especialmente aqueles com depressão de início tardio - após os 60 ou 65 anos de idade (Classe de evidência IV).³³⁻³⁶

Não existem evidências para recomendar a realização de exames de neuroimagem estrutural e funcional para auxiliar no diagnóstico diferencial entre demência e depressão (Classe de Evidência IV).³⁷⁻³⁹

Recomendações – As versões da GDS com 15 itens podem ser consideradas para o rastreio de depressão em idosos no Brasil (Nível de Evidência B). A escala CES-D pode ser considerada outra opção de rastreio (Nível de Evidência C). Para quantificar os sintomas depressivos nos pacientes com demência pode ser usada a escala Cornell (Nível de Evidência U). Para o diagnóstico diferencial entre demência e depressão, a entrevista CAMDEX pode ser utilizada (Nível de Evidência U). O uso de testes neuropsicológicos pode auxiliar na diferenciação clínica entre demência e depressão (Nível de Evidência U). Os estudos existentes até o momento sugerem que os exames de neuroimagem não são recomendados (Nível de Evidência U).

Delirium

Delirium, ou quadro confusional agudo, é uma situação clínica frequente em pacientes acima de 65 anos, que está associada a aumento de mortalidade e morbidade.^{40,41} O *delirium* é habitualmente caracterizado por início agudo (horas a dias) de alteração da consciência e declínio cognitivo e atencional, com caráter flutuante, e alterações perceptivas (ilusões, alucinações), desencadeadas por doença cerebral ou sistêmica. Existem duas formas de delirium - hipoativo e hiperativo. O delírio hipoativo é mais frequente em idosos, e essa forma é frequentemente subdiagnosticada.⁴⁰

Algumas escalas têm sido propostas para auxiliar no diagnóstico dos quadros de *delirium*, principalmente para auxiliar no rastreio dessa condição em pacientes hospitalizados. As principais escalas utilizadas são: *Confusion Assessment Method* (CAM), *Delirium Rating Scale*, *Memorial Delirium Assessment Scale* e *NEECHAM Confusion Scale*.⁴² No entanto, o "Confusion Assessment Method" (CAM) é a única escala validada em nosso meio.⁴³

Em 2001, Fabri et al.⁴³ aplicaram a CAM em 100 idosos atendidos em serviço de emergência, para a avaliação objetiva de *delirium*, diagnosticados segundo o DSM-IV. A sensibilidade foi de 94,1%, a especificidade de 96,3%, e a confiabilidade (kappa) entre avaliadores (em sub-amostra de 24 pacientes) foi de 0,70 (Classe de evidência II).

Recomendações – A CAM pode ser recomendada para auxiliar no diagnóstico de *delirium* em pacientes brasileiros idosos (Nível de Evidência C).

Outros transtornos mentais possivelmente associados com demência

Uso de benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, e abuso/dependência de álcool, devem ser investigadas na avaliação de pacientes com demência.⁴⁴

Revisões e metanálises têm indicado que o uso crônico de benzodiazepínicos pode levar à perda cognitiva, que se mantém até meses após a interrupção deste uso (Classe de evidência II).^{45,46}

Os indivíduos idosos são mais susceptíveis aos efeitos das medicações anti-epilépticas devido a fatores farmacocinéticos. Entre essas medicações, a que mais provoca disfunções cognitivas e comportamentais é o topiramato.^{47,48} Loring et al.⁴⁹ demonstraram, em um estudo duplo cego, placebo controlado com 188 indivíduos, com média de idade entre 40 e 47 anos, cognitivamente normais, piora da função cognitiva dose-relacionada ao uso do topiramato (Classe de Evidência II).

Na literatura científica brasileira, há dois relatos de casos que mostram o surgimento de sintomas neuropsiquiátricos desencadeados pelo uso de topiramato.^{50,51} Não há estudos bem estruturados, tanto brasileiros como internacionais, sobre efeitos cognitivos do uso de topiramato em indivíduos idosos.

A ingestão crônica de álcool em grande quantidade produz efeito citotóxico induzido pelo glutamato, levando à lesão neuronal permanente o que predispõe a transtornos neuropsiquiátricos, incluindo a demência. Além disso, os alcoolistas crônicos frequentemente apresentam carências nutricionais que induzem à mesma consequência.⁵²

A seguir, apresentamos as doenças associadas a prejuízo cognitivo induzido pelo uso crônico de álcool:

Demência relacionada ao álcool

Declínio cognitivo progressivo pode se desenvolver em alcoolistas crônicos decorrentes da dependência do álcool, independente de carências nutricionais. O efeito tóxico do etanol atinge predominantemente o córtex de associação frontal superior, hipotálamo e cerebelo; além disso, há al-

terações estruturais da mielina que podem ser reversíveis após o início da abstinência.⁵³

Os critérios diagnósticos para a demência relacionada ao álcool incluem, segundo Oslin et al.:⁵⁴

- Diagnóstico de demência realizado ao menos 60 dias após a última exposição ao álcool;
- Mínimo de 35 doses padrão para homens e 28 para mulheres, por semana, por mais de 5 anos e;
- Abuso significativo do etanol dentro de 3 anos após o início do declínio cognitivo.

Síndrome de Wernicke Korsakoff

A mais frequente deficiência nutricional decorrente do uso crônico de álcool é a deficiência de vitamina B1 (tiamina), que pode induzir à Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

A síndrome de Wernicke se caracteriza pelos seguintes sintomas (associados ou isolados): confusão mental; anormalidade na movimentação ocular extrínseca e ataxia da marcha. Se não tratada, o paciente pode evoluir para óbito ou para a Síndrome de Korsakoff.⁵⁵

A síndrome de Korsakoff caracteriza-se clinicamente por déficit da memória episódica com a presença característica de confabulações, acometimento variável da memória semântica, nistagmo e marcha atáxica.^{55,56}

Os achados em neuroimagem estrutural incluem atrofia cortical de predomínio frontal e redução de volume dos tálamos e corpos mamilares.⁵⁷

Além da conhecida etiologia por alcoolismo, a síndrome de Korsakoff também pode ocorrer em pacientes com vômitos persistentes, gastroplastia, puerpério, infecção, intoxicação ou outras doenças crônicas. Fatores de risco genéticos, associados à deficiência de tiamina têm sido investigados.⁵⁸

Doença de Marchiafava-Bignami

A doença de Marchiafava-Bignami é rara e geralmente diagnosticada em alcoolistas. Sua manifestação pode ser aguda, subaguda ou crônica. A sintomatologia compreende demência, hipertonia muscular, crises epiléticas e disfagia, podendo o paciente evoluir com frequência para estado comatoso. A doença tem alta letalidade.

Os exames de neuroimagem evidenciam uma proeminente atrofia do corpo caloso, com presença variável de necrose e formações císticas.⁵⁹

Bello & Schultz⁶⁰ avaliaram a prevalência de casos de demência reversível, entre elas a demência relacionada ao álcool, entre os casos atendidos em ambulatório especializado. Dos 340 pacientes atendidos, entre os anos de 1999 e 2009, 19,17% apresentavam demência potencialmente reversível e, dentre estes, 3% apresentavam demência relacionada ao uso de álcool. Em estudo de base populacional, avaliando a

prevalência e as causas de demência em idosos, residentes na cidade de São Paulo, entre os 107 pacientes com diagnóstico de demência, foi encontrada uma prevalência de 4,7% de demência relacionada ao uso do álcool.⁶¹ Em outra análise desse mesmo estudo populacional, Hirata et al.⁶² encontraram prevalência de 9,1% de idosos com problemas associados ao uso de álcool, utilizando a escala de rastreio CAGE.⁶³ Esses idosos apresentavam maior comprometimento cognitivo e funcional, indicando um risco aumentado de receber o diagnóstico de demência.⁶² Em outro estudo de base populacional, feito em Ribeirão Preto, Lopes et al.⁶⁴ encontraram associação semelhante entre o uso abusivo de álcool e o comprometimento cognitivo e funcional, sugerindo, por outro lado, um possível efeito protetor do uso moderado de álcool. A associação de demência com uso crônico e abusivo de álcool tem sido constantemente relatada em estudos epidemiológicos (Classe de Evidência II), assim como existem dados sugerindo um possível efeito protetor do consumo moderado de álcool.⁶⁵ Esses resultados mostram a importância de se fazer o rastreio sistemático do consumo de bebidas alcoólicas dos pacientes com suspeita de demência.

Não encontramos um estudo de validação da CAGE para o Brasil, mas essa escala tem sido utilizada como instrumento de rastreio de problemas relacionados ao álcool em populações de idosos.^{62,64} Outros instrumentos de rastreio de problemas relacionados ao álcool podem ser utilizados como a escala Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT),⁶⁶ que já foi traduzida e validada para uso no Brasil,⁶⁷ e recentemente utilizada em uma população de homens idosos.⁶⁸ Outra opção de escala de rastreio é o “Michigan Alcoholism Screening Test” (MAST)⁶⁹ que foi validado para ser usado em populações idosas⁷⁰ e também em população de homens idosos brasileiros.⁷¹

Portanto, no rastreio de problemas associados ao uso do álcool podem ser utilizadas as escalas CAGE, AUDIT e MAST (Classe de Evidência II), que foram validadas e/ou estudadas em amostras de populações idosas representativas no Brasil.

Recomendações – O uso crônico de benzodiazepínicos (Nível de Evidência B) e de drogas anti-epilépticas (Nível de Evidência U), especialmente o topiramato, deve ser investigado em idosos com comprometimento cognitivo. O uso abusivo e a dependência de álcool podem causar demência, e as escalas CAGE, AUDIT e MAST podem ser usadas para o rastreio de problemas relacionados ao álcool em idosos (Nível de Evidência B).

Conclusões

O diagnóstico diferencial entre demência e outros transtornos neuropsiquiátricos deve sempre incluir a

avaliação de depressão, *delirium*, e o uso de substâncias psicoativas, tais como benzodiazepínicos, antiepilépticos e o padrão de consumo de bebidas alcoólicas. Os critérios diagnósticos atuais para demência exigem a exclusão de outros transtornos neuropsiquiátricos maiores, porém não estão disponíveis exames complementares que possam, com segurança, auxiliar de maneira definitiva nesse diagnóstico diferencial. A avaliação clínica cuidadosa e a utilização de instrumentos de rastreio já validados no Brasil podem melhorar a efetividade do clínico e do pesquisador no diagnóstico diferencial de demência e outros transtornos psiquiátricos.

Referências

1. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-719.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1994.
3. World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
4. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-538.
5. Kawas CH. Clinical practice: early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1056-1063.
6. Steffens DC, Otey E, Alexopoulos GS, Butters MA, et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:130-138.
7. Potter GG, Steffens DC. Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist* 2007;13:105-117.
8. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-922.
9. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005;365:1961-1970.
10. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
11. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:858-865.

12. Weissman MM, Sholomskas D, Pottenger M, Prusoff BA, Locke BZ. Assessing depressive symptoms in five psychiatric populations: a validation study. *Am J Epidemiol* 1977; 106:203-214.
13. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino AP. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saude Publica* 2007;41:598-605.
14. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150: 797-800.
15. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de Depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D)/ Hamilton and Montgomery & Asberg depression rating scales. *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25:262-272.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
17. Gorestein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25:245-250.
18. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
19. Carthery-Goulart MT, Areza-Fegyveres R, Schultz RR, et al. Brazilian version of the Cornell depression scale in dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:912-915.
20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
21. Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-393.
22. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res* 1991; 38:143-162.
23. Guimarães HC, Fialho PPA, Carvalho VA, Santos EL, Caramelli P. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement Neuropsychol* 2009;3:321-326.
24. Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Rev Saude Publica* 2005;39:918-923.
25. Tavares M. Entrevista Clínico-Estruturada para o DSM IV - Transtorno do Eixo I, Edição de Pesquisa, SCID-I/P. Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, DF; 1996.
26. Diniz BS, Teixeira AL, Talib LL, Mendonça VA, Gattaz WF, Forlenza OV. Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression. *J Psychiatr Res* 2010;44:917-920.
27. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-1. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33.
28. Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora LI, Lépine JP, et al. Mini International Neuropsychiatric Interview. Brazilian Version 5.0.0 DSM-IV; 2002. www.medical-outcomes.com.
29. de Azevedo Marques JM, Zuardi AW. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:303-310.
30. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX: a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
31. Bottino CMC, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IAM. Entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos - CAMDEX - The Cambridge examination for mental disorders of the elderly. Brazilian version (translated and adapted on behalf of the editors, Cambridge University Press); 1999.
32. Bottino CMC, Zucollo P, Moreno MDPQ, et al. Assessment of memory complainers in São Paulo, Brazil: three-year results of a memory clinic. *Dement Neuropsychol* 2008; 2:52-56.
33. Feil D, Razani J, Boone K, Lesser I. Apathy and cognitive performance in older adults with depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:479-485.
34. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:587-595.
35. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:78-101.
36. Thomas AJ, O'Brien JT. Depression and cognition in older adults. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:8-13.
37. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007;80 Spec No 2:S71-7.
38. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 2009;117:1-17.
39. McKinnon MC, Yücel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:41-54.
40. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157-1165.
41. Lima DP, Ochiai ME, Lima AB, Curiati JA, Farfel JM, Fi-

- lho WJ. Delirium in hospitalized elderly patients and post-discharge mortality. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:251-255.
42. Adamis D, Sharma N, Whelan PJ, Macdonald AJ. Delirium scales: a review of current evidence. *Aging Ment Health* 2010;14:543-555.
 43. Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:175-179.
 44. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. APA: Washington, DC; 1997:8-10.
 45. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37-48.
 46. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:437-454.
 47. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003;54:171-178.
 48. Park SPP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99-106.
 49. Loring DW, Williamson DJ, Meador KJ, Wiegand F, Hulihan J. Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study. *Neurology* 2011;76:131-137.
 50. Stella F, Caetano D, Cendes F, Gurreiro CAM. Acute psychotic disorders induced by topiramate: report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:285-287.
 51. Dias BCS, Capitaniao LV, Ferreira BCG, Senna RC, Silva WO, Albuquerque M. Efeitos adversos psiquiátricos desencadeados por topiramato: relato de dois casos. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13:79-82.
 52. Brust JCM. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection. A review. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:1540-1557.
 53. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009;44:136-140.
 54. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:203-212.
 55. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff Syndrome: Clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol* 2009;44:148-154.
 56. Maciel C, Kerr-Correa F. Psychiatry complications of alcoholism: alcohol withdrawal syndrome and other psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26 Suppl 1:S47-S50.
 57. Colchester A, Kingsley D, Lasserson D, et al. Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia: 1. Methods and comparative findings across diagnostic groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:13-22.
 58. Guerrini I, Thomson AD, Gurling HM. Molecular genetics of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol* 2009;44:166-70.
 59. Kohler CG, Ances BM, Coleman AR, Ragland JD, Lazarev M, Gur RC. Marchiafava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:67-76.
 60. Bello, VME, Schultz RR. Prevalence of treatable and reversible dementias. A study in a dementia outpatient clinic. *Dement Neuropsychol* 2011;5:44-47.
 61. Bottino CM, Azevedo D Jr, Tatsch M, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:291-299.
 62. Hirata ES, Nakano EY, Junior JA, Litvoc J, Bottino CM. Prevalence and correlates of alcoholism in community-dwelling elderly living in São Paulo, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1045-1053.
 63. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905-1957.
 64. Lopes MA, Furtado EF, Ferrioli E, Litvoc J, Bottino CM. Prevalence of alcohol-related problems in an elderly population and their association with cognitive impairment and dementia. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:726-733.
 65. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. Dementia associated with alcohol and other drug use. *Int Psychogeriatr* 2005;17 Suppl 1:S109-S127.
 66. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol* 1995;56:423-432.
 67. Lima CT, Freire AC, Silva AP, Teixeira RM, Farrell M, Prince M. Concurrent and construct validity of the audit in an urban brazilian sample. *Alcohol Alcohol* 2005;40:584-589.
 68. Oliveira JB, Santos JL, Kerr-Corrêa F, Simão MO, Lima MC. Alcohol screening instruments in elderly male: a population-based survey in metropolitan São Paulo, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:1-6
 69. Selzer ML. Michigan Alcoholism Screening Test (MAST): preliminary report. *Univ Mich Med Cent J* 1968;34:143-145.
 70. Willenbring ML, Christensen KJ, Spring WD Jr, Rasmussen R. Alcoholism screening in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:864-869.
 71. Hirata ES, Almeida OP, Funari RR, Klein EL. Validity of the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) for the detection of alcohol-related problems among male geriatric outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:30-34.

Torval CR

valproato de sódio
ácido valpróico

ASSOCIAÇÃO EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA



Menor índice de efeitos colaterais relacionados com a concentração plasmática.⁽¹⁾

Combinação estável de valproato de sódio e ácido valpróico de custo acessível.⁽²⁾

Maior facilidade posológica, podendo ser utilizado em dose única diária.⁽³⁾

Apresentações:

Caixas com 30 comprimidos de liberação prolongada de 300 e 500 mg.



SNC
torrent

torrentonline
www.torrentonline.com.br

SAT
www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent

Contraindicação: Pacientes com doença hepática grave. **Interação medicamentosa:** Amitriptilina.

Torval CR é um medicamento. Durante o seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

TORVAL CR (valproato de sódio/ácido valpróico). Registro MS nº: 1.0525.0018. **USO ADULTO. Composição, Formas Farmacêuticas e Apresentações:** cada comprimido contém: 300 mg ou 500 mg Embalagens contendo 30 comprimidos de liberação controlada. **Indicações:** tratamento de epilepsia parcial ou generalizada, particularmente com os seguintes tipos de crises: ausência complexa (ou atípica), mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, mistas, assim como epilepsia parcial: crises simples ou complexas, secundárias generalizadas, síndromes específicas (S. West, S. Lennox-Gastaut). **Contraindicações:** não deve ser administrado a pacientes com doença hepática significativa ou com hipersensibilidade conhecida a esta droga. **Gravidez e Lactação:** não deve ser tomado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. **Precauções e Advertências:** uma vez que este medicamento pode produzir depressão do SNC, especialmente quando combinado com outras substâncias que apresentam o mesmo efeito, os pacientes não devem ocupar-se de tarefas de risco, como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, até que se tenha certeza de que estes pacientes não ficam sonolentos com o seu uso. **Pacientes idosos:** para o tratamento de casos de epilepsia parcial ou generalizada, deve-se tomar cuidado no tratamento de idosos. **Interações Medicamentosas:** tem interação medicamentosa com: as medicações que afetam o nível de expressão das enzimas hepáticas, álcool, amitriptilina, ácido acetilsalicílico, carbamazepina, clorpromazina, clonazepam, clozapina, diazepam, etossuximida, felbamato, haloperidol, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, lorazepam, mefloquina, primidona, rifampicina, tolbutamida, imipramina e antidepressivos correlacionados, varfarina e zidovudina. É necessário consultar o texto integral da bula para as devidas informações e orientações com cada uma destas drogas. **Reações Adversas:** como o valproato é frequentemente administrado com outras medicações, não é possível estabelecer se os efeitos adversos são associados ao mesmo ou à combinação de medicações. Exemplos de reações adversas: astenia, febre, mal-estar, calafrios, edema, náuseas, vômito, dor gástrica, hipotensão postural, hipertensão, palpitações, epistaxe, rinite, ataxia, diplopia, cefaléia, vertigem, confusão, queda passageira de cabelos, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, pequenas elevações de TGO e TGP, trombocitopenia, falta de coordenação nos braços e pernas. **Posologia:** a dose inicial recomendada é de 10 a 15 mg/kg/dia, podendo ser aumentada em intervalos semanais de 5 a 10 mg/kg/dia, até que se obtenha o controle das convulsões ou até onde os efeitos colaterais permitam. A dose máxima recomendada é de 60 mg/kg/dia. Pode ser utilizado em dose única diária. O comprimido não deve ser dividido ou mastigado. (Fev 09). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA. PRODUTO DE CONTROLE ESPECIAL C1. *AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO*.**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V: Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6):710-6. 2) Revista ABCFARMA nº 235, março de 2011. 3) Bula do Produto.









ESPRAN

oxalato de escitalopram



O mais seletivo dos ISRS,⁽¹⁾ acessível para mais pacientes⁽²⁾

-  **Custo-efetivo** em comparação aos ISRS convencionais.⁽³⁾
-  **Efetivo** na redução dos sintomas da depressão e ansiedade, na prevenção de recorrências e na melhora dos índices de remissão.⁽³⁾
-  O tratamento continuado **diminui** significativamente a taxa de recaída da depressão.⁽⁴⁾
-  As doses de 10-20 mg/dia são seguras e bem toleradas no tratamento de curto e longo prazo.⁽⁵⁾
-  Escitalopram (20 mg/dia) foi superior à duloxetina (60 mg/dia) após a 1ª semana de tratamento em pacientes com depressão maior.⁽⁶⁾
-  Melhor relação custo-benefício: apresentação com **30 comprimidos**.



O escitalopram com custo acessível⁽²⁾

ESPRAN (oxalato de escitalopram). **USO ADULTO**. nº 1.0525.0044. **Forma farmacéutica, Composição e Apresentações:** comprimidos revestidos e sulcados contendo 10 mg de escitalopram. Embalagens com 10 ou 30 comprimidos. **Indicações:** tratamento da Depressão e evitar sua recorrência; tratamento dos seguintes transtornos: Transtorno do pânico, com ou sem agorafobia; Transtorno da ansiedade generalizada (TAG); Transtorno de ansiedade social (fobia social) e Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). **Contra-indicações:** não deve ser utilizado por pacientes que possuam alergia a qualquer um dos componentes deste medicamento. Não é recomendado o uso concomitante de inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) e pimozida a **em crianças**. **Gravidez: Categoria de risco à gravidez: C** - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Foram observados efeitos embriofetotóxicos em estudos em animais, entretanto não foi observado um aumento na incidência de malformações. Caso seja utilizado no último trimestre da gestação, o recém-nascido poderá sofrer de distúrbios neurológicos e comportamentais. Caso seja utilizado durante a gravidez, a interrupção deverá ser gradual. **ESPRAN** somente deve ser utilizado durante a gestação se os benefícios de seu uso forem maiores que os riscos. **Lactação:** como o escitalopram é excretado no leite materno, mulheres que estejam amamentando não devem fazer uso deste medicamento. Se o quadro clínico materno for muito grave e o tratamento for necessário, o recém-nascido deverá fazer uso de leite industrializado em substituição ao materno. **Precauções e advertências:** a utilização de ISRS e IRSN tem sido relacionada ao desenvolvimento de acatisia e ansiedade paradoxal (que pode aparecer em pacientes com Transtorno do pânico); em caso de ocorrência de convulsões, o tratamento deverá ser descontinuado. Nos casos de epilepsia controlada, deve-se efetuar monitoramento. O uso de ISRSs deve ser descontinuado caso ocorra um aumento da frequência de convulsões. O controle da glicemia poderá ser afetado pelo uso de ISRSs; pode haver surgimento de mania/hipomania e de hiponatremia; cautela em pacientes com tendências suicidas e nos submetidos a eletroconvulsoterapia; alertar pacientes quanto ao uso de bebidas alcoólicas e dirigir ou operar máquinas que exijam alerta. **Interações medicamentosas:** não utilizar junto com IMAOs, com outras drogas de ação serotoninérgica, com lítio, triptolano, ervas de São João e drogas que alteram a função plaquetária. Drogas que podem afetar a farmacocinética do escitalopram: omeprazol, cimetidina, fluovetina, fluovetina, fluovetina, lencoprazol, ticlopidina. Drogas cuja farmacocinética pode ser alterada pelo escitalopram: antiarrítmicos, neuroleptícos, despropamina, metoprolol. **Reações adversas:** são mais frequentes na 1ª e 2ª semanas de tratamento, diminuindo de intensidade durante o mesmo. Mais frequentes: náuseas, sinusite, diminuição do apetite, insônia, sonolência, tonturas, bocejos, diarreia, constipação intestinal, sudorese, distúrbios sexuais, cansaço, febre, alteração do paladar. **Posologia e Modo de Usar.** A administração de **ESPRAN** deve ser realizada por via oral, uma única vez ao dia, sem mastigar o comprimido, podendo ser realizada com ou sem alimentos, utilizando água e em qualquer horário do dia, preferencialmente todos os dias no mesmo horário. Dependendo da dose, o comprimido pode ser partido ao meio. **Depressão:** a dose geralmente utilizada é de 10 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a dose de 5 mg/dia, aumentando para 10 mg/dia após alguns dias. A dose máxima recomendada é de 20 mg/dia. **Transtorno do pânico, com ou sem agorafobia:** na 1ª semana utilizar 5 mg/dia (para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer em alguns casos), aumentando a seguir para 10 mg/dia. A dose máxima é de 20 mg/dia. **Transtorno de ansiedade generalizada (TAG):** a dose inicial geralmente utilizada é de 10 mg/dia, podendo chegar a até, no máximo, 20 mg/dia após, no mínimo, 1 semana de tratamento. **Transtorno de ansiedade social (fobia social):** a dose normal é de 10 mg/dia, podendo variar de 5 mg/dia até, no máximo, 20 mg/dia, dependendo da resposta do paciente. **Transtorno obsessivo compulsivo (TOC):** a dose normal é de 10 mg/dia, podendo ser aumentada para até, no máximo, 20 mg/dia. **Pacientes idosos (> 65 anos de idade):** a dose inicial recomendada é a metade da dose mínima geralmente utilizada e a dose máxima deve ser mais baixa. **Crianças e adolescentes (< 18 anos):** a utilização de **ESPRAN** por menores de 18 anos não é recomendada a não ser que a necessidade clínica esteja definida e o paciente seja monitorado cuidadosamente pelo médico quanto ao surgimento de sintomas suicidas. **Função renal prejudicada:** em caso de comprometimento renal leve ou moderado, não há necessidade de ajuste de dose. Não há informação disponível para o tratamento de pacientes com função renal gravemente reduzida (depuração de creatinina < 30 mL/min); portanto recomenda-se cautela nesta situação. **Função hepática prejudicada:** a dose inicial recomendada é de 5 mg/dia nas 2 primeiras semanas de terapia. Caso necessário, a dose poderá ser aumentada para 10 mg/dia. **Pacientes com problemas na metabolização pela CYP2C19:** é recomendada uma dose inicial de 5 mg/dia nas 2 primeiras semanas de terapia nos casos de pacientes com problemas conhecidos de metabolização pela enzima CYP2C19. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia de acordo com a resposta de cada paciente. **Duração do tratamento:** o tratamento costuma durar, no mínimo, 6 meses, podendo durar mais tempo caso seja necessário. A doença latente pode durar por um período de tempo prolongado. **Descontinuação:** quando for necessário interromper o tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente durante um período de 1 a 2 semanas para assim evitar o aparecimento de possíveis sintomas de descontinuação. **(Nov 10) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

Referências: 1. Owens MJ et al. "Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine." *Biol Psychiatry* 2001; 50(3): 345-50. 2. Revista ABCFarm nº 225 de março de 2011 3. Lam RW e Annemans L. "Efficacy, effectiveness and efficiency of escitalopram in treatment of major depressive and anxiety disorders." *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007; 7(6): 559-576. 4. Ropponot MH et al. "Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes." *J Clin Psychiatry* 2004; 65(1): 44-9. 5. Badwin JS et al. "Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders." *Ann Pharmacother* 2007; 41(10): 1583-92. 6. Wade A et al. "A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder." *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1635-44. 7. Veit T. "An Open Label, Randomized, 2-Period, 2-Treatment, 2-Sequence, Crossover, Single-Dose Bioequivalence Study of Escitalopram 10 mg Tablet (Test Formulation; Torrent Pharmaceuticals Ltd., India) versus Lexapro® 10 mg Tablet (Reference Formulation; Lundbeck Brazil Ltd.) in Healthy Human Volunteers under Fasting Conditions" Study Code: PK-08-113. Bio Evaluation Centre, Torrent Pharmaceuticals Ltd, 2008.

CONTRAINDICAÇÕES - Em pacientes com hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um dos componentes da fórmula e em crianças. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** - IMAOs e outras drogas de ação serotoninérgica.

ESPRAN (oxalato de escitalopram) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

"AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO"

