

Dementia & Neuropsychologia

Volume 16 • Número 3 Suppl.1
Setembro 2022
São Paulo • Brasil

OFFICIAL JOURNAL OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

Consenso

- 1 Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico
- 25 Diagnóstico da doença de Alzheimer
- 40 Diagnóstico da demência frontotemporal
- 53 Diagnóstico do comprometimento cognitivo vascular
- 73 Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy
- 88 Tratamento da demência
- 101 Manejo das demências em fase avançada

Dementia & Neuropsychologia

Volume 16 • Número 3

Setembro 2022

São Paulo • Brasil

OFFICIAL JOURNAL OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

CONSELHO EDITORIAL

Editores-Chefe

Ricardo Nitrini

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Sonia Maria Dozzi Brucki

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Co-Editoras

Eliane Correa Miotto

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/6923820631915917>
<https://orcid.org/0000-0003-2711-1627>

Mônica Sanches Yassuda

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/0754786947169577>
<https://orcid.org/0000-0002-9182-2450>

Conselho Consultivo

Alexandre Castro-Caldas

Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal

André Luis Fernandes Palmirini

Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Andrea Camaz Deslandes

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Andrew J. Lees

University College London, London, United Kingdom

Benito Pereira Damasceno

Universidade de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Breno Satler de Oliveira Diniz

University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, United States of America

Cláudia da Costa Leite

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Claudia Sellitto Porto

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Dora Selma Fix Ventura

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Facundo F. Manes

Instituto de Neurología, Buenos Aires, Argentina

Francisco de Assis Carvalho do Vale

Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil

Francisco Javier Lopera Restrepo

University of Antioquia, Medellín, Colombia

Giacomo Rizzolatti

Università degli Studi di Parma, Parma, Italy

Helenice Charchat-Fichman

Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Henrique Cerqueira Guimarães

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Howard Chertkow

McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Jamary Oliveira Filho

Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Jerson Laks

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Jerusa Smid

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

João Carlos Barbosa Machado

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

John R. Hodges

University of New South Wales, Sydney, Australia

John C. Morris

Washington University School of Medicine, Saint Louis, United States of America

Jorge Neval Moll Neto

Unidade de Neurociência Comportamental e Cognitiva, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

José Luiz Sá Calvalcanti

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Kenichi Meguro

Tohoku University, Sendai, Japan

Leila Maria Cardao Chimelli

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Leonardo Ferreira Caixeta

Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

Leonel Tadao Takada

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Márcia Lorena Fagundes Chaves

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Marcia Radanovic

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Maria Alice de Mattos Pimenta Parente

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Maria Rita dos Santos e Passos Bueno

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Mayana Zatz

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Michael D. Geschwind

University of California, San Francisco, United States of America

M.-Marsel Mesulam

Northwestern University, Chicago, United States of America

Moses de Paul a Rodrigues Chaves

Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil

Orestes Vicente Forlenza

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Patricio Fuentes

Universidad de Chile, Santiago, Chile

Paulo Caramelli

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Paulo Roberto de Brito Marques

Universidade Estadual de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Renato Anghinah

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Ricardo F. Allegri

Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Ricardo de Oliveira Souza

Unidade de Neurociência Comportamental e Cognitiva, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Sandra Weintraub

Northwestern University, Chicago, United States of America

Sérgio Luís Blay

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Sergio Teixeira Ferreira

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Tânia Marcourakis

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Tales Alexandre Aversi-Ferreira

Universidade Federal de Goiás, Catalão, GO, Brazil

Thomas H. Bak

University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

Vilma Regina Martins

Instituto de Pesquisa Ludwig, São Paulo, São Paulo, Brazil

Wilson Jacob Filho

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Yves Joannette

University of Montreal, Quebec, Canada

Gabinete Executivo

Fabiana Montanari Lapido

Executive Editor

fabiana.montanari@abneuro.org.br

Denise Ieiri de Moraes

Editorial Assistant

dementia@abneuro.org.br

Editores associados

- **Transtornos comportamentais na demência**

Analuiza Camozzatto de Pádua

Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Antonio Lucio Teixeira Junior

University of Houston, Texas, United States of America

Florindo Stella

Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, São Paulo, Brazil

- **Biomarcadores no diagnóstico de demência**

Ezequiel Surace

University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Breno Satler de Oliveira Diniz

University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, United States of America

Maria Niures Pimentel dos Santos Matioli

Centro Universitário Luslada, Santos, São Paulo, Brazil

- **Deficiência cognitiva leve**

Renata Kochhann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

- **Cuidador: estresse e orientação**

Marcia Cristina Nascimento Dourado

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Thais Bento Lima da Silva

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Cognição e Envelhecimento**

Lilian Schafirovits Morillo

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Maira Tonidandel Barbosa

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

- **Custos da demência**

Ceres Eloah de Lucena Ferretti

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP Brazil

- **Demência com corpos de Lewy/Doença de Parkinson Disease/Parkinsonismo atípico**

Jacy Bezerra Parmera

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Rubens Gisbert Cury

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Vitor Tumas

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

- **Demência frontotemporal**

Leonardo Cruz de Souza

Universidade Federal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Valéria Santoro Bahia

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Valeska Marinho Rodrigues

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil,

- **Demência vascular**

Claudia Kimie Suemoto

Universidade de São Paulo, São Paulo São Paulo, Brazil

Lucas Porcello Schilling

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

- **Diagnóstico em populações Indígenas e de baixa escolaridade**

Elisa de Paula França Resende

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Juliana Nery de Souza-Talarico

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Maira Okada de Oliveira

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Epidemiologia**

Alessandro Ferrari Jacinto

Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil

Cleusa Pinheiro Ferri

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Déborah Oliveira

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Karolina Gouveia César Freitas

Universidade de Taubaté, Taubaté, São Paulo, Brazil

Nilton Santos Custodio Capuñay

Peruvian Institute of Neurosciences, Lima, Peru

- **Ensaaios clínicos**

Pablo Miguel Bagnati

Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

- **Genética**

Leonel Tadao Takada

Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Mauricio Arcos-Burgos

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

- **Neuroimagem**

Artur Martins Novaes Coutinho

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Douglas Mendes Nunes

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Neuroimagem através de casos clínicos**

Marcio Luiz Figueredo Balthazar

Universidade de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Leandro Tavares Lucato

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Linguagem e Afasia**

Marcela Lima Silagi de Siqueira

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Mirna Li Hosogi

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Neuropatologia**

Lea Tenenholz Grinberg

University of California, San Francisco, United States of America

Roberta Diehl-Rodriguez

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Neuropsicologia do Desenvolvimento**

Claudia Berlin de Mello

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Maria Joana Mader Joaquim

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

Vitor Geraldi Haase

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

- **Neuropsicologia: teste diagnóstico**

Mario Amore Cecchini

University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

- **Nota histórica**

Eliasz Engelhardt

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

- **Reabilitação**

Cláudia Maia Memória

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Declínio cognitivo subjetivo**

Adalberto Studart-Neto

Universidade de São Paulo, São Paulo São Paulo, Brazil

Wyllians Jose Vendramini Borelli

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Eduardo Sturzeneker Trés

Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Tradução e Validação transcultural**

Marcia Maria Pires Camargo Novelli

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

- **Mídias sociais e Editores de resumos visuais**

Raphael Machado de Castilhos

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Ricardo Pires Alvim

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Dementia & Neuropsychologia

Volume 16 • Número 3 Suppl. 1

Setembro 2022

São Paulo • Brasil

OFFICIAL JOURNAL OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

COMISSÃO ORGANIZADORA

Jerusa Smid

Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil

Breno José Alencar Pires Barbosa

Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE, Brasil

Lucas Porcello Schilling

Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil

COMISSÃO CIENTÍFICA

Adalberto Studart-Neto

Benito Pereira Damasceno

Ceres Eloah de Lucena Ferretti

Claudia Kimie Suemoto

Einstein Francisco Camargos

Eliasz Engelhardt

Elisa de Paula França Resende

Felipe Kenji Sudo

Fernanda Tovar-Moll

Florindo Stella

Francisco Assis Carvalho Vale

Gilberto Sousa Alves

Helen Bedinoto Durgante

Henrique Ballalai Ferraz

Ivan Aprahamian

Jacy Bezerra Parmera

Jerson Laks

José Ibiapina Siqueira Neto

Karolina Gouveia César-Freitas

Leonardo Cruz de Souza

Leonel Tadao Takada

Lilian Schafirovits Morillo

Maira Tonidandel Barbosa

Marcela Lima Silagi

Marcia Cristina Nascimento Dourado

Márcia Lorena Fagundes Chaves

Márcia Radanovic

Márcio Luiz Figueiredo Balthazar

Marcus Vinicius Della Coletta

Maria Teresa Carthery-Goulart

Mariana Spitz

Mirna Lie Hosogi

Mônica Sanches Yassuda

Norberto Anízio Ferreira Frota

Orestes Vicente Forlenza

Paulo Caramelli

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci

Raphael Machado Castilhos

Renata Kochhann

Ricardo Nitrini

Rodrigo Rizek Schultz

Sonia Maria Dozzi Brucki

Thais Helena Machado

Valéria Santoro Bahia

Valeska Marinho

Victor Calil da Silveira

Vitor Tumas

Wyllians Vendramini Borelli

Consenso

- 1 Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sintromico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Jerusa Smid, Adalberto Studart-Neto, Karolina Gouveia César-Freitas, Marcia Cristina Nascimento Dourado, Renata Kochhann, Breno José Alencar Pires Barbosa, Lucas Porcello Schilling, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar, Norberto Anízio Ferreira Frota, Leonardo Cruz de Souza, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitrini, Elisa de Paula França Resende, Francisco Assis Carvalho Vale
- 25 Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Lucas Porcello Schilling, Marcio Luiz Figueiredo Balthazar, Márcia Radanovic, Orestes Vicente Forlenza, Marcela Lima Silagi, Jerusa Smid, Breno José Alencar Pires Barbosa, Norberto Anízio Ferreira Frota, Leonardo Cruz de Souza, Francisco Assis Carvalho Vale, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Sonia Maria Dozzi Brucki, Benito Pereira Damasceno, Ricardo Nitrini
- 40 Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Leonardo Cruz de Souza, Mirna Lie Hosogi, Thais Helena Machado, Maria Teresa Carthery-Goulart, Mônica Sanches Yassuda, Jerusa Smid, Breno José Alencar Pires Barbosa, Lucas Porcello Schilling, Marcio Luiz Figueiredo Balthazar, Norberto Anízio Ferreira Frota, Francisco Assis Carvalho Vale, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitrini, Valéria Santoro Bahia, Leonel Tadao Takada
- 53 Diagnóstico do comprometimento cognitivo vascular: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Breno José Alencar Pires Barbosa, José Ibiapina Siqueira Neto, Gilberto Sousa Alves, Felipe Kenji Sudo, Claudia Kimie Suemoto, Fernanda Tovar-Moll, Jerusa Smid, Lucas Porcello Schilling, Marcio Luiz Figueiredo Balthazar, Norberto Anízio Ferreira Frota, Leonardo Cruz de Souza, Francisco Assis Carvalho Vale, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitrini, Elias Engelhardt, Márcia Lorena Fagundes Chaves
- 73 Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Jacy Bezerra Parmera, Vitor Tumas, Henrique Ballalai Ferraz, Mariana Spitz, Maira Tonidandel Barbosa, Jerusa Smid, Breno José Alencar Pires Barbosa, Lucas Porcello Schilling, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar, Leonardo Cruz de Souza, Francisco Assis Carvalho Vale, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitrini, Raphael Machado Castilhos, Norberto Anízio Ferreira Frota
- 88 Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Paulo Caramelli, Valeska Marinho, Jerson Laks, Marcus Vinicius Della Coletta, Florindo Stella, Einstein Francisco Camargos, Jerusa Smid, Breno José Alencar Pires Barbosa, Lucas Porcello Schilling, Marcio Luiz Figueiredo Balthazar, Norberto Anízio Ferreira Frota, Leonardo Cruz de Souza, Francisco Assis Carvalho Vale, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitrini, Helen Bedinoto Durgante, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci
- 101 Manejo das demências em fase avançada: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**
Sonia Maria Dozzi Brucki, Ivan Aprahamian, Wyllians Vendramini Borelli, Victor Calil da Silveira, Ceres Eloah de Lucena Ferretti, Jerusa Smid, Breno José Alencar Pires Barbosa, Lucas Porcello Schilling, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar, Norberto Anízio Ferreira Frota, Leonardo Cruz de Souza, Francisco Assis Carvalho Vale, Paulo Caramelli, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Ricardo Nitrini, Rodrigo Rizek Schultz, Lilian Schafirovits Morillo

Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Jerusa Smid¹, Adalberto Studart-Neto¹, Karolina Gouveia César-Freitas¹,
Marcia Cristina Nascimento Dourado², Renata Kochhann³, Breno José Alencar Pires Barbosa^{1,4,5},
Lucas Porcello Schilling^{6,7,8}, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar⁹, Norberto Anízio Ferreira Frota^{10,11},
Leonardo Cruz de Souza¹², Paulo Caramelli¹², Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹³,
Márcia Lorena Fagundes Chaves^{14,15}, Sonia Maria Dozzi Brucki¹, Ricardo Nitri¹,
Elisa de Paula França Resende¹⁶, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁷

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

³Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre RS, Brasil.

⁴Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

⁵Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

⁶Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

⁷Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

⁸Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

⁹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹⁰Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹¹Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹²Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹³Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁴Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁵Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁶Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁷Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Medicina, Centro de Ciências Biológicas da Saúde, São Carlos SP, Brasil.

Correspondente: Jerusa Smid; Email: jsmid77@hotmail.com.

Conflito de interesses: JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participação em conselhos consultivos da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação em conselhos consultivos da Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação em conselhos consultivos para os laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação em conselhos consultivos para os laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; EPFR: Alzheimer's Association, World Federation of Neurology and National Institute of Health (concessão número R21AG069252); LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; KGCF, MCND, RK, ASN, BJAPB, NAFF, MLFC, SMDB, FACV: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 18 de julho de 2021; Recebido em sua forma final em 03 de janeiro de 2022; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. Este consenso realizado pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) abordará de maneira prática como avaliar pacientes com queixas cognitivas e como realizar o diagnóstico clínico e etiológico das três síndromes clínicas associadas aos estágios de declínio cognitivo: declínio cognitivo subjetivo (DCS), comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência. O diagnóstico de DCS é discutido pela primeira vez em consenso da ABN e as atualizações para o diagnóstico de CCL e demência são abordadas, bem como a recomendação para o uso de testes cognitivos apropriados, investigação etiológica pertinente e cuidados aos pacientes com declínio cognitivo nos diferentes níveis de atenção do Sistema Único de Saúde. Foi realizada pesquisa dos principais instrumentos de avaliação utilizados em nosso meio e na América Latina.

Palavras-chave: Demência; Disfunção Cognitiva; Testes Neuropsicológicos.

SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, AND DEMENTIA: SYNDROMIC APPROACH: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. This consensus performed by the Brazilian Academy of Neurology (BAN) will approach practically how to evaluate patients with cognitive complaints and how to perform the clinical and etiological diagnosis of the three clinical syndromes associated with the different stages of cognitive decline: subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI) and dementia. The diagnosis of SCD is discussed for the first time in the BAN consensus and updates for the diagnosis of MCI and dementia are also discussed, as well as the recommendation for the use of adequate cognitive tests, relevant etiological work up and care of patients with cognitive decline at different levels of care in Sistema Único de Saúde, Brazilian public health system. A revision of the main assessment instruments used in our country and in Latin America was performed.

Keywords: Dementia; Cognitive Dysfunction; Neuropsychological Tests.

INTRODUÇÃO

Quando avaliamos uma pessoa com queixas cognitivas (autorrelatadas ou referidas por um acompanhante), a primeira pergunta que devemos responder é se ela apresenta uma síndrome demencial. Demência é definida como uma síndrome caracterizada por um declínio cognitivo e/ou comportamental cujos sintomas interferem nas atividades de vida diária (AVD) levando a prejuízo funcional em relação a níveis prévios e não explicáveis por *delirium* ou transtorno psiquiátrico maior¹.

Denomina-se comprometimento cognitivo leve (CCL) a condição em que o indivíduo apresenta transtorno cognitivo, mas sem prejuízo de sua autonomia em exercer as AVDs. Pode haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais; no entanto, ele ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência². Mais recentemente tem se dado importância para o grupo de indivíduos que apresentam queixas cognitivas (principalmente de memória), mas que apresentam desempenho normal em testes neuropsicológicos; a essa situação dá-se o nome de declínio cognitivo subjetivo (DCS)³.

Os diagnósticos de demência, CCL e DCS, portanto, são clínicos. Ao final da consulta, após anamnese, exame cognitivo e avaliação funcional, o médico deve ser capaz de dar um diagnóstico de uma síndrome cognitivo-comportamental. Os exames complementares têm o papel de definir a etiologia da síndrome. A Figura 1 ilustra esse espectro sindrômico do declínio cognitivo. Os objetivos deste artigo são: 1) propor uma sistematização da avaliação de pacientes com queixas cognitivas; 2) apresentar os conceitos e os critérios diagnósticos de demência, CCL e DCS; 3) propor um fluxograma de investigação de declínio cognitivo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

ABORDAGEM AO PACIENTE COM QUEIXAS COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS

Anamnese sistematizada

A avaliação clínica se inicia pela anamnese com o paciente, preferencialmente incluindo um familiar ou outro informante próximo, pois é comum a presença de anosognosia, ou seja, incapacidade de reconhecer seus prejuízos cognitivos. A anamnese deve ser direcionada para identificar quais domínios cognitivos estão afetados e sintomas comportamentais presentes, como também o impacto na funcionalidade do paciente. Os domínios que podem ser investigados na anamnese através de perguntas direcionadas são memória, atenção, funções visuais-espaciais, praxias, funções executivas e linguagem (Tabela 1).

Ainda na anamnese, deve-se interrogar sobre condições clínicas que podem causar uma falsa impressão de comprometimento cognitivo, como déficits auditivos ou visuais não corrigidos. Observar sintomas que podem sugerir quadro de *delirium*, como flutuações no nível de vigília e da atenção. É importante perguntar sobre os medicamentos em uso, mesmo os sem prescrição médica, para identificar se o paciente usa fármacos com ação anticolinérgica ou sedativa, que podem causar ou agravar o comprometimento cognitivo. Deve-se indagar sobre o padrão de sono do paciente, procurando sintomas de apneia obstrutiva, transtorno comportamental do sono REM e sonolência diurna. Deve-se lembrar de perguntar sobre sintomas de disautonomia como disfunção urinária ou intestinal, disfunção erétil e hipotensão postural. Sintomas motores, como alteração da marcha e do equilíbrio, e sintomas sensitivos devem ser investigados.

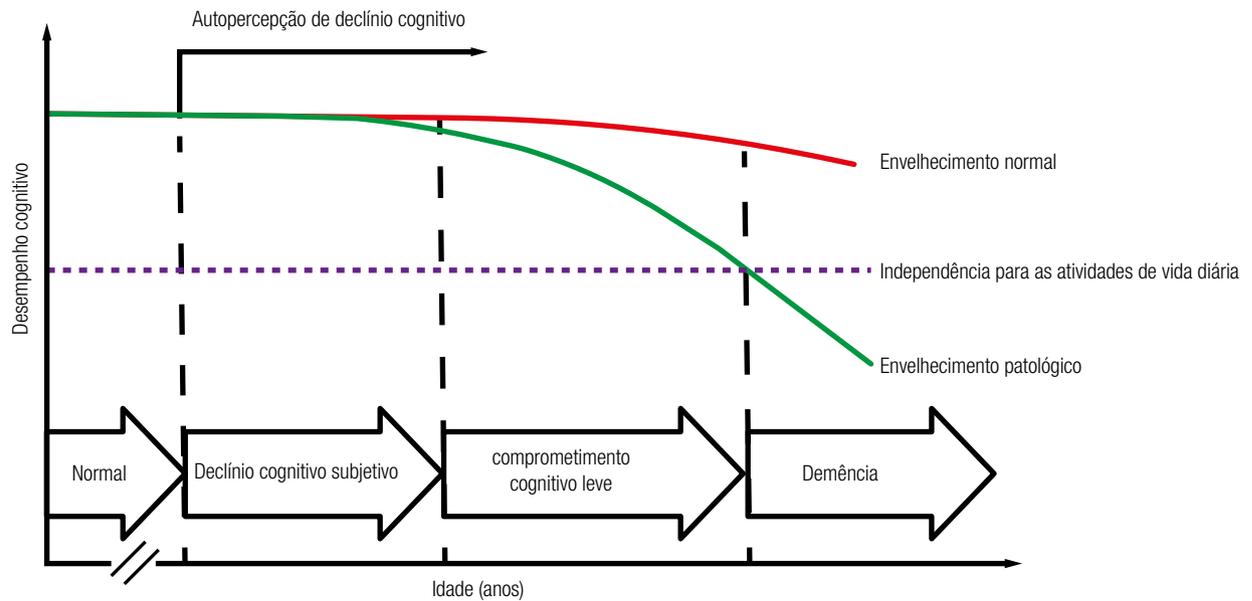


Figura 1. Continuum do declínio cognitivo no envelhecimento normal e patológico.

Tabela 1. Anamnese direcionada de pacientes com queixas cognitivas e comportamentais.

Sintomas cognitivos	Atenção	Tem momentos em que fica mais confuso ou desorientado? Facilmente se distrai? Não sabe onde deixou objetos?
	Memória	Mais dificuldade em se lembrar de fatos recentes do que os mais antigos? Tem apresentado desorientação temporal? Mais repetitivo nas conversas ou pergunta várias vezes a mesma coisa? Necessita de mais anotações para se lembrar? Tem esquecido compromissos?
	Linguagem	Tem dificuldade de encontrar palavras? Não sabe nomear objetos? Está com dificuldade de articular as palavras? Tem dificuldade de compreender o que lhe é falado?
	Orientação espacial	Tem se perdido em caminhos previamente conhecidos? Tem dificuldade em aprender novos caminhos? Tem dificuldade de se localizar dentro de casa?
	Praxias	Dificuldade no uso de não saber como se usa ferramentas ou objetos conhecidos? Dificuldades em se vestir?
	Funções executivas	Está com dificuldades de planejar ou organizar o dia ou tarefas futuras? Tem dificuldade em realizar tarefas com diversas etapas? Tem dificuldade de resolver os problemas do dia a dia? Não consegue tomar decisões?
Funcionalidade	Atividades instrumentais de vida diária (AIVDs)	Tem dificuldades em manusear dinheiro, erra pagamentos? Dificuldades em fazer compras? O rendimento no trabalho diminuiu ou foi afastado? Erra na preparação de refeições?
	Atividades básicas de vida diária (ABVDs)	É capaz de realizar de forma independente e autônoma alguma das seguintes atividades: Vestir-se / Banho / Higiene / Alimentar-se / Transferência / Continência

Continua...

Table 1. Continuação.

Sintomas comportamentais e neuropsiquiátricos	Humor	Parece triste ou desanimado? Chora facilmente? Não vê prazer na vida ou diz não ter mais futuro? Está mais irritado ou impaciente? Está se isolando, não convivendo com os outros?
	Ansiedade	Fica preocupado sobre eventos planejados? É incapaz de relaxar ou é excessivamente tenso? Preocupa-se excessivamente mesmo com coisas triviais?
	Apatia	Não tem interesse pelo mundo à (sua) volta? Está mais difícil engajar-se em conversas ou em afazeres? Está mais indiferente?
	Desinibição	Age impulsivamente, sem pensar? Tem dito coisas que não devem ser faladas em público? Tem agido de forma constrangedora? Mudou a personalidade? Está mais isolado socialmente?
	Agitação	O paciente é pouco cooperativo? Não permite ser ajudado? O paciente é agressivo verbal ou fisicamente? Fica mexendo em objetos à sua volta repetidamente? Tem tido comportamento ritualístico ou compulsivo?
	Delírios	Acredita em coisas que não são reais? Acha que alguém está tentando fazer-lhe mal ou roubá-lo? Afirma que seus parentes não são quem dizem ser? Afirma que a casa onde mora não é sua?
	Alucinações	Relata ouvir vozes ou age como se ouvisse vozes? Conversa sozinho? Vê pessoas ou animais que não são vistos pelos outros? Comporta-se como se visse algo que os outros não vêem?
	Apetite	Apresentou alguma mudança no hábito alimentar? Mudou a preferência alimentar (p.e., passou a ter preferência por doces)?
	Sono	Tem dificuldade de iniciar ou manter o sono? Fala ou se movimenta no sono como se estivesse acordado? Têm sonhos vívidos ou pesadelos frequentemente? Tem roncos? Acorda fadigado? Tem sonolência diurna?

Exame de rastreio cognitivo

Testes de rastreio cognitivo consistem em instrumentos estruturados de aplicação breve que permitem uma avaliação global da cognição. Há vários instrumentos padronizados, sendo o Miniexame do Estado Mental (MEEM) o mais conhecido e utilizado^{4,5}. É um teste simples e de aplicação rápida (cerca de 5 a 7 min) que avalia orientação temporal e espacial, memória, atenção, cálculo, linguagem e habilidades construtivas. As vantagens do MEEM são: fácil aplicação, familiaridade dos médicos gerais com o teste e possibilidade de estadiamento da progressão da doença. Idosos saudáveis permanecem estáveis na pontuação do MEEM ao longo do tempo, enquanto pacientes com doença de Alzheimer (DA), por exemplo, perdem em média 2 a 3 pontos por ano⁶.

Outros instrumentos de rastreio alternativos para o diagnóstico de demência e que já foram avaliados em estudos no Brasil são: teste de Informação-Memória-Concentração de *Blessed*⁷, *Cognitive Abilities Screening Instrument – Short* (CASI-S)⁸, exame cognitivo de *Addenbrooke-versão revisada* (*Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised – ACE-R*, que inclui também o MEEM)^{9,10}, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)^{11,12} e lista de palavras do CERAD¹³. Dentre esses testes, destaca-se o MoCA. Esse instrumento tem itens de funções executivas (teste de trilhas e relógio), habilidades visuais-construtivas (cópia de um cubo e relógio), memória (evocação de cinco palavras), atenção (dígitos na ordem direta e inversa, vigilância e subtrações seriadas), linguagem (nomeação, repetição e fluência verbal (FV) fonêmica), abstração e orientação. O escore

máximo é de 30 pontos. O MoCA avalia, portanto, maior número de domínios cognitivos, sobretudo atenção e funções executivas, que o MEEM.

O desempenho no MEEM e no MoCA são fortemente influenciados pela escolaridade. Por existirem diversos estudos em diferentes amostras brasileiras, sugerimos usar os pontos de corte da Tabela 2^{5,12,14-21}. Pensando nessa dificuldade de um instrumento que

avaliar populações com menor escolaridade, foi então desenvolvido por Nitrini e colaboradores a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC), que consiste em teste de memória com 10 figuras e teste de interferência com FV semântica (animais) e o teste do desenho do relógio²²⁻²⁴. Trata-se de um instrumento de fácil aplicação e que tem uma boa acurácia para detectar transtornos de memória episódica em pacientes com baixa escolaridade²⁵.

Tabela 2. Sugestão de testes para rastreio cognitivo e suas respectivas notas de corte.

Teste Cognitivo	Domínios Cognitivos avaliados	Notas de corte sugeridas na população brasileira
Miniexame do Estado Mental (MEEM) ⁵	Orientação temporal e espacial Memória episódica verbal Atenção e cálculo Linguagem Habilidades construtivas.	Por escolaridade: Analfabetos: ≤ 19 1-4 anos: ≤ 24 5-8 anos: ≤ 26 9-11 anos: ≤ 27 ≥ 12 anos: ≤ 28
Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) ²⁴	Memória episódica visual e verbal Funções executivas Habilidades visuais-construtivas	Teste de Memória de Figuras: Memória incidental: ≤ 4 Memória Imediata: ≤ 6 Aprendizado: ≤ 6 Memória tardia: ≤ 5 Reconhecimento: ≤ 7 Fluência Verbal Semântica (animais) por escolaridade ²⁷ Analfabetos: ≤ 8 1-7 anos: ≤ 11 ≥ 8 anos: ≤ 12
Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) ¹²	Funções executivas Habilidades visuais-construtivas Memória episódica verbal Atenção Linguagem Abstração Orientação temporal e espacial	Para diagnóstico de demência (por escolaridade): Analfabetos: ≤ 8 1-4 anos: ≤ 15 5-8 anos: ≤ 16 9-11 anos: ≤ 19 ≥ 12 anos: ≤ 21 Para diagnóstico de Comprometimento Cognitivo sem Demência (por escolaridade): Analfabetos: ≤ 11 1-4 anos: ≤ 17 5-8 anos: ≤ 19 9-11 anos: ≤ 19 ≥ 12 anos: ≤ 21

A recomendação dos autores para o rastreio cognitivo é a realização do MEEM e da BBRC (Material Suplementar I e II). O MoCA pode ser uma alternativa em pacientes com CCL ou demência leve, com escolaridade alta (>12 anos) ou quando se deseja avaliar melhor as funções executivas. Notas de corte sugeridas para o MEEM⁵, para o MoCA¹², os subitens de evocação tardia dos testes de memória de figuras²⁴⁻²⁶, e para o teste de FV semântica²⁷ são apresentados na Tabela 2.

Naturalmente, especialistas em demência podem incluir outros testes cognitivos para avaliação de domínios cognitivos específicos, tais como baterias de avaliação de linguagem, praxias, habilidades visuais-espaciais, memória, atenção e funções executivas. Testes neuropsicológicos podem ser requeridos quando o exame cognitivo de rastreio não for suficientemente sensível para detectar o prejuízo, o que pode ocorrer em indivíduos com CCL.

Exame neurológico somático

Na abordagem do paciente com demência, além da avaliação cognitiva, outros sinais e sintomas neurológicos devem ser observados tanto na história como na parte somática do exame neurológico. Em especial, alguns achados podem ter particular relevância, como reflexos primitivos, sinais de parkinsonismo, alterações na marcha e na motricidade ocular. Os reflexos primitivos são frequentemente observados em pacientes com comprometimento frontal (daí o termo sinais de “frontalização”) e são observados em quadros demenciais graves. Dentre os reflexos primitivos, estão os reflexos de preensão palmar (“grasp”), de busca (“grop”), de protrusão labial (“snout”), de sucção e palmomentoneo.

Avaliação funcional

A funcionalidade é fator chave na avaliação de um quadro de declínio cognitivo, pois o seu comprometimento vai auxiliar na determinação do diagnóstico sindrômico do paciente. A maioria dos instrumentos validados para o Brasil são preenchidos a partir das respostas do informante²⁸. O instrumento mais usado no Brasil é o Questionário de Atividades Funcionais (QAF) de Pfeffer (material suplementar), que inclui 10 questões voltadas principalmente para atividades instrumentais²⁹. É um questionário simples, de fácil compreensão e de rápida aplicação (em média 7 minutos) cuja pontuação varia de 0 a 30, pontuações superiores a 4 pontos são indicativas de comprometimento funcional; além disso não é influenciado pela idade e escolaridade^{30,31}. Outra escala que também tem versão em língua portuguesa e que se revelou útil para o diagnóstico de demência em estudo brasileiro é a escala Bayer-ADL³². O *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE), entrevista estruturada administrada ao informante, que combina questões relacionadas com o funcionamento cognitivo e com o desempenho funcional, foi traduzido e adaptado para uso no Brasil e também se mostrou um instrumento útil para o rastreamento de demência em indivíduos com diferentes níveis educacionais^{33,34}. A escala de Katz pode ser usada para a avaliação de atividades básicas da vida diária (ABVDs), foi traduzida e adaptada para uso na população brasileira^{28,35}.

Estadiamento da síndrome cognitiva

Quando há suspeita de declínio cognitivo há necessidade de se avaliar qual o possível estadiamento deste quadro. Nesse sentido, a escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) tem sido mundialmente utilizada e foi validada para o Brasil³⁶. Seis domínios são avaliados nesta escala: memória, orientação, julgamento e soluções de problemas, assuntos na comunidade, lar e passatempos, cuidados pessoais³⁷.

Uma entrevista semiestruturada pode ser utilizada para auxiliar em sua pontuação, sendo que os três primeiros domínios são avaliados com o paciente e o informante e os últimos três apenas com o informante. Sua pontuação global varia entre zero (normal), 0,5 (CCL), 1 (demência leve), 2 (demência moderada) e 3 (demência grave).

A avaliação cognitiva breve usando o MEEM e o estadiamento do quadro demencial por meio do CDR são necessários para solicitar o tratamento farmacológico que retarda a progressão dos sintomas da demência devido à DA em estágio leve a moderado pelo Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). Os inibidores da acetilcolinesterase são fornecidos pelo SUS para DA leve a moderada e memantina para DA moderada a grave³⁸. O tratamento das demências será discutido de forma abrangente nesse consenso³⁹.

DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS)

Conceito e critérios diagnósticos

Declínio cognitivo subjetivo (DCS) é definido como auto-percepção de declínio cognitivo, sem comprometimento objetivo nos testes cognitivos e sem comprometimento funcional nas AVDs^{40,41}. Diversas expressões têm sido usadas na literatura médica para definir a situação de autopercepção de perda cognitiva, como “queixa subjetiva de memória”, “comprometimento cognitivo subjetivo” e “queixa cognitiva subjetiva”^{3,42}. Em 2014, um grupo de trabalho internacional (*Subjective Cognitive Decline Initiative*, SCD-I) propôs critérios diagnósticos para DCS focados na padronização da terminologia para pesquisa em DA pré-clínica (Tabela 3). Esse grupo orienta a usar o termo “cognitivo”, ao invés de “memória”, porque os primeiros sintomas podem não estar limitados apenas aos amnésicos e “declínio”, no lugar de queixa, pois remete à ideia de deterioração progressiva e não apenas a uma queixa isolada e não progressiva.

Tabela 3. Critérios de pesquisa para declínio cognitivo subjetivo, segundo o grupo de trabalho “*Subjective Cognitive Decline Initiative*” (SCD-I)^{3,42}.

Critérios 1 e 2 devem estar presentes:

1. Declínio subjetivo e persistente nas capacidades cognitivas em comparação com um status previamente normal e não relacionado a um evento agudo.
2. Desempenho normal em testes cognitivos padronizados (ajustados para idade, sexo e escolaridade), que são usados para classificar comprometimento cognitivo leve.

Critérios de exclusão:

1. Diagnósticos de transtorno cognitivo leve ou demência.
2. Ser explicado por transtorno psiquiátrico*, doença neurológica (exceção da doença de Alzheimer), outros transtornos médicos, uso de medicações ou de substâncias psicoativas.

*sintomas de depressão ou ansiedade, que não preencherem critérios de um transtorno psiquiátrico, não são considerados critérios de exclusão.

Epidemiologia

Um estudo realizado na *Mayo Clinic* revelou prevalência de DCS entre 12,3% e 57% entre participantes cognitivamente saudáveis com idade entre 70 e 95 anos, e a preocupação com a memória estava presente em 24% do total da população examinada⁴³. Dados similares foram demonstrados em estudo brasileiro realizado na cidade de Tremembé, no qual a prevalência encontrada de DCS foi de 27,6% entre o total de pessoas acima de 60 anos, representando 45,2% dos indivíduos com avaliação cognitiva dentro da normalidade⁴⁴. Estudos epidemiológicos longitudinais têm associado DCS a um maior risco para progressão para CCL e demência^{3,43,45,46}. Em metanálise de 29 estudos, a taxa de conversão anual de DCS para CCL e demência foi de aproximadamente 6,7% e 2,3%, respectivamente, em comparação com a conversão em demência de apenas 1% entre idosos sem DCS. Entre os estudos com seguimento superior a quatro anos, a evolução para CCL e demência atingiu 26,7% e 14,1%, respectivamente⁴⁷. Também, idosos com queixas subjetivas têm prevalência maior de biomarcadores positivos para DA⁴⁸⁻⁵¹.

Etiologias de DCS

Muitas pessoas com DCS podem permanecer estáveis ou, mesmo em algumas, pode ocorrer reversão. Isso se deve ao fato que não apenas doenças neurodegenerativas (como a DA) estão dentre as causas de DCS. Várias outras condições podem estar associadas ao DCS como o próprio envelhecimento normal, traços de personalidade, transtornos psiquiátricos (em especial depressão e ansiedade), transtornos do sono (p.ex., síndrome da apneia obstrutiva do sono), uso de medicações psicoativas com ação anticolinérgica ou gabaérgica^{42,52}.

Portanto, diversas questões surgem: dentro desse grupo heterogêneo, como identificar quais os indivíduos que irão progredir para um comprometimento cognitivo leve ou demência? E quais são as características da queixa cognitiva subjetiva que agregam esse risco de declínio cognitivo? Em outras palavras, como podemos determinar se um indivíduo com DCS apresenta DA pré-clínica subjacente e não outra etiologia como nos exemplos supracitados?

Para tanto, alguns autores têm proposto o termo “DCS *plus*”, cujas características aumentam a probabilidade de patologia neurodegenerativa. Os indivíduos com risco aumentado de conversão para demência do tipo Alzheimer são idosos (≥ 60 anos) com queixa cognitiva do tipo amnésica de caráter progressivo dentro dos últimos cinco anos, em que a pessoa esteja preocupada com esse declínio e que apresente familiares confirmando esse quadro^{3,40}.

Vale ressaltar a importância científica de se identificar pessoas com DCS com maior risco de evolução para DA, com vista à realização de ensaios clínicos terapêuticos para essa doença. Em nossa prática assistencial, os pacientes com DCS devem ser acompanhados, sobretudo aqueles que preencherem os critérios de DCS *plus*. Embora não haja tratamentos medicamentosos, medidas não-farmacológicas devem ser orientadas e estimuladas, tais como atividade física aeróbica e controle de fatores de riscos cardiovasculares. Assim como naqueles com CCL e demência, recomenda-se o rastreio, e se necessário o tratamento, de transtornos psiquiátricos (p.ex. depressão), transtornos do sono (p.ex., apneia do sono), situações clínicas que possam levar a um prejuízo cognitivo (p.ex. hipotireoidismo) e retirada de medicações anticolinérgicas.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL)

Conceito e critérios diagnósticos

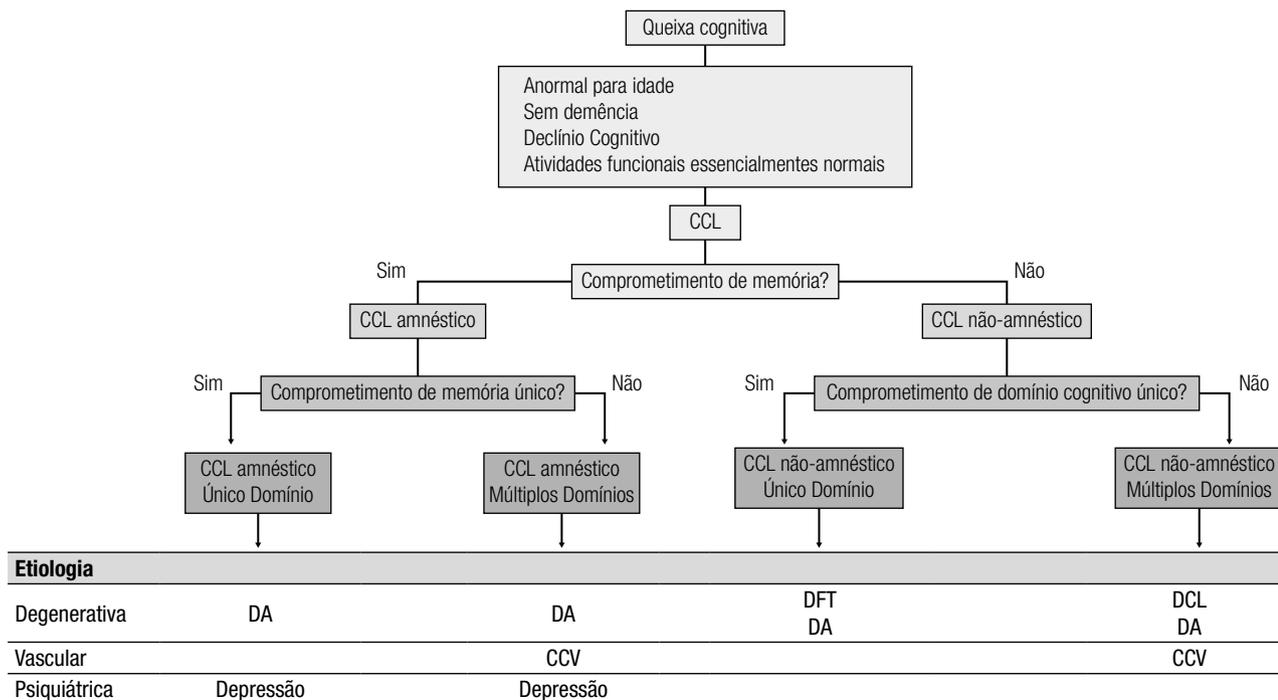
O CCL é conhecido como condição clínica intermediária entre o envelhecimento normal e a demência, que pode ser precedido por quadro de DCS. Os critérios de CCL definidos inicialmente por Petersen enfatizaram a presença de queixa e de comprometimento da memória com desempenho nos testes usualmente 1,5 desvio-padrão abaixo da média para a idade e escolaridade, na vigência de atividades normais da vida diária, e risco anual de 10 a 12% para progressão para DA⁵³. Posteriormente, o CCL foi reconhecido como uma entidade mais heterogênea e abrangente em relação à apresentação clínica, etiologia e ao prognóstico, considerando déficits em outros domínios cognitivos além da memória^{54,55}. Na definição de CCL são incluídos os seguintes critérios: (1) queixa cognitiva relatada pelo paciente e/ou informante, (2) relato de declínio cognitivo em relação ao ano anterior, (3) alterações da cognição (memória e/ou outros domínios) quando comparado com idosos normais da mesma idade e nível educacional e evidenciadas na avaliação clínica, (4) ausência de dificuldade com atividades diárias, funcionamento cognitivo geral preservado; (5) ausência de demência^{56,57}.

Os critérios clínicos sofreram atualizações ao longo dos anos, já que a definição de CCL proposta inicialmente em 1999, conhecido como critério da *Mayo Clinic*⁵³ apresentava lacunas, tais como acometimento de outros domínios cognitivos, possibilidade de que a queixa cognitiva pudesse ser do informante e aceite da presença de mínimo comprometimento das funções instrumentais complexas, o que ocorreu na atualização em 2004 no *Key Symposium*⁵⁴. A partir de então, o CCL passou a ser dividido em 4 subtipos: CCL amnésico – único domínio,

CCL amnésico – múltiplos domínios, CCL não-amnésico – único domínio, e CCL não-amnésico – múltiplos domínios, conforme Figura 2. Além disso, os diferentes subtipos de CCL foram atribuídos a diferentes etiologias possíveis, tais como: degenerativa, vascular, metabólica, psiquiátrica, entre outras⁵⁵.

Em 2011, o consenso para diagnóstico clínico de CCL passou por uma outra atualização do grupo do *National Institute on Aging and Alzheimer’s Association* (NIA-AA) na qual foram estabelecidos os critérios diagnósticos para a fase sintomática de pré-demência na DA. Assim, criou-se a terminologia de CCL devido à DA para os casos

com as características clínicas apresentadas na Tabela 4. Além disso, a presença de biomarcadores foi incorporada ao critério para uso em pesquisa, centros especializados e ensaios clínicos possibilitando conferir diferentes graus de probabilidade da etiologia de DA⁵⁸. Em 2013, o consenso de CCL passou por mais um incremento de terminologia durante o estabelecimento do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) sendo reconhecido como um transtorno neurocognitivo leve⁵⁹. Em 2022, a 11ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 11) propõe o termo distúrbio neurocognitivo leve⁶⁰.



CCL: comprometimento cognitivo leve; DA: doença de Alzheimer; CCV: comprometimento cognitivo vascular; DFT: demência frontotemporal; DCL: demência por corpos de Lewy.

Figura 2. Classificação diagnóstica do CCL após o critério de *Key Symposium*.

Tabela 4. Critérios Diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve devido à doença de Alzheimer pelo grupo do *National Institute on Aging and Alzheimer’s Association* (NIA-AA)⁵⁸.

Características clínicas e cognitivas
Presença de queixa de alteração cognitiva referida pelo paciente ou informante ou médico (ou seja, evidência na história ou observação do declínio ao longo do tempo de seguimento)
Evidência objetiva de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos, normalmente, incluindo a memória (ou seja, teste formal ou de beira do leito para estabelecer o nível de função cognitiva em vários domínios)
Preservação da independência nas habilidades funcionais. Podendo haver problemas leves para executar tarefas complexas, como levar mais tempo para realizar ou cometer alguns erros
Sem critérios para demência
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
História consistente com DA familiar

CCL: comprometimento cognitivo leve; DA: doença de Alzheimer.

Para o diagnóstico clínico, além da história clínica detalhada, deve-se avaliar a presença de doenças sistêmicas, uso de medicações, realizar exame neurológico e avaliação cognitiva objetiva com pequeno declínio em relação ao nível cognitivo prévio do indivíduo em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, perceptomotor ou cognição social), e não preenchendo os critérios diagnósticos para demência⁵⁹. No CCL, os déficits cognitivos não interferem na capacidade de ser independente nas AVDs, dessa forma, estão preservadas atividades instrumentais complexas da vida diária, como pagar contas ou controlar medicamentos, mas pode haver necessidade de mais esforço, estratégias compensatórias⁵⁹. A independência nas AVDs instrumentais distingue envelhecimento normal e CCL de demência. No entanto, comparado aos controles, CCL tem desempenho significativamente inferior⁶¹.

Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos de CCL, apesar de escassos e variarem em relação aos critérios adotados (testes utilizados e nível educacional da população estudada) são de importância, já que, estudos longitudinais mostraram que pessoas com CCL têm risco aumentado para o desenvolvimento de demência, em até 5 vezes maior anualmente que a população geral⁶²⁻⁶⁵. A prevalência estimada de CCL na maioria dos estudos populacionais internacionais varia de 10 a 22% em pessoas com 65 anos ou mais de idade^{62,64-68}. Grande variação de definições e conceito foi verificada em metanálise para estimar prevalência e incidência associadas ao CCL representando

um desafio para a compreensão da carga desta doença; dessa forma, as taxas de prevalência e incidência de CCL encontradas variaram, respectivamente, de 3% a 42% e de 21,5 a 71,3 por 1000 pessoas-ano e a prevalência de comprometimento cognitivo sem demência (CCSD) variou de 5,1 a 35,9%⁶⁹.

Essa diferença de terminologia também ocorreu nos poucos estudos populacionais brasileiros: em dois estudos conduzidos na cidade de Porto Alegre, a prevalência de CCL encontrada foi de 6,1%⁷⁰ e a incidência foi de 13,2 por 1000 pessoas-ano⁷¹; já no estudo realizado na cidade de Tremembé, no estado de São Paulo, a prevalência de CCSD encontrada foi de 19,5% para a população de 60 anos ou mais⁷².

DEMÊNCIA: DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO

Conceito e critérios diagnósticos

Os critérios para síndrome demencial propostos em 2011 pelo NIA-AA e pela Academia Brasileira de Neurologia encontram-se na Tabela 5. Em 2014, a *American Psychiatric Association* através do DSM-5 propôs o uso do termo transtorno neurocognitivo maior e ampliou o diagnóstico de demência para situações em que há apenas um domínio cognitivo acometido⁵⁹.

Para a mais recente edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11), publicada em 2019 e que entrará em vigor em 2022, ainda há necessidade de declínio cognitivo em pelo menos 2 domínios cognitivos para o diagnóstico de demência, não permitindo o diagnóstico de quadros de declínio cognitivo em domínio único^{60,74}.

Tabela 5. Critérios diagnósticos de demência pelo *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) e pela Academia Brasileira de Neurologia^{1,73}.

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

Epidemiologia

A prevalência de demência no Brasil é de 5,1 a 17,5%, variando de acordo com região estudada e delineamento do estudo⁷⁵. A prevalência de demência na população mundial ≥60 anos é de 5 a 7% na maioria das regiões, com maior prevalência na América Latina, de 8,5%⁷⁶. Em estudo brasileiro, a prevalência de demência é ainda maior, chegando a 23% em indivíduos analfabetos com idade maior ou igual a 60 anos na cidade de Tremembé⁷².

Em nosso país, estudo sugere que 32,3% dos casos de demência são atribuídos a 7 fatores de risco modificáveis: *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e obesidade na meia-idade, inatividade física, depressão, tabagismo e baixa escolaridade⁷⁷. A redução da prevalência desses fatores de risco em 10 e 20 % por década poderá levar à redução da prevalência de demência em 2050 em 8,7% e 16,2% respectivamente⁷⁷.

Etiologias de CCL e demência

As etiologias das demências podem ser divididas em primárias (ou neurodegenerativas) e secundárias (Figura 3). As demências degenerativas caracterizam-se patologicamente pelo acúmulo alterado de proteínas anormalmente processadas ou “mal-dobradas” (*misfolded proteins diseases*) no sistema nervoso central (SNC)⁷⁸. A DA, a demência por corpos de Lewy (DCL) e a demência frontotemporal (DFT) são as causas mais frequentes de demências primárias. Outras diversas doenças neurológicas, em geral associadas a distúrbios de movimentos como parkinsonismo ou coreia, podem cursar com demência ao longo de sua evolução. São os casos da doença de Parkinson, da paralisia supranuclear progressiva, da síndrome corticobasal e da doença de Huntington.

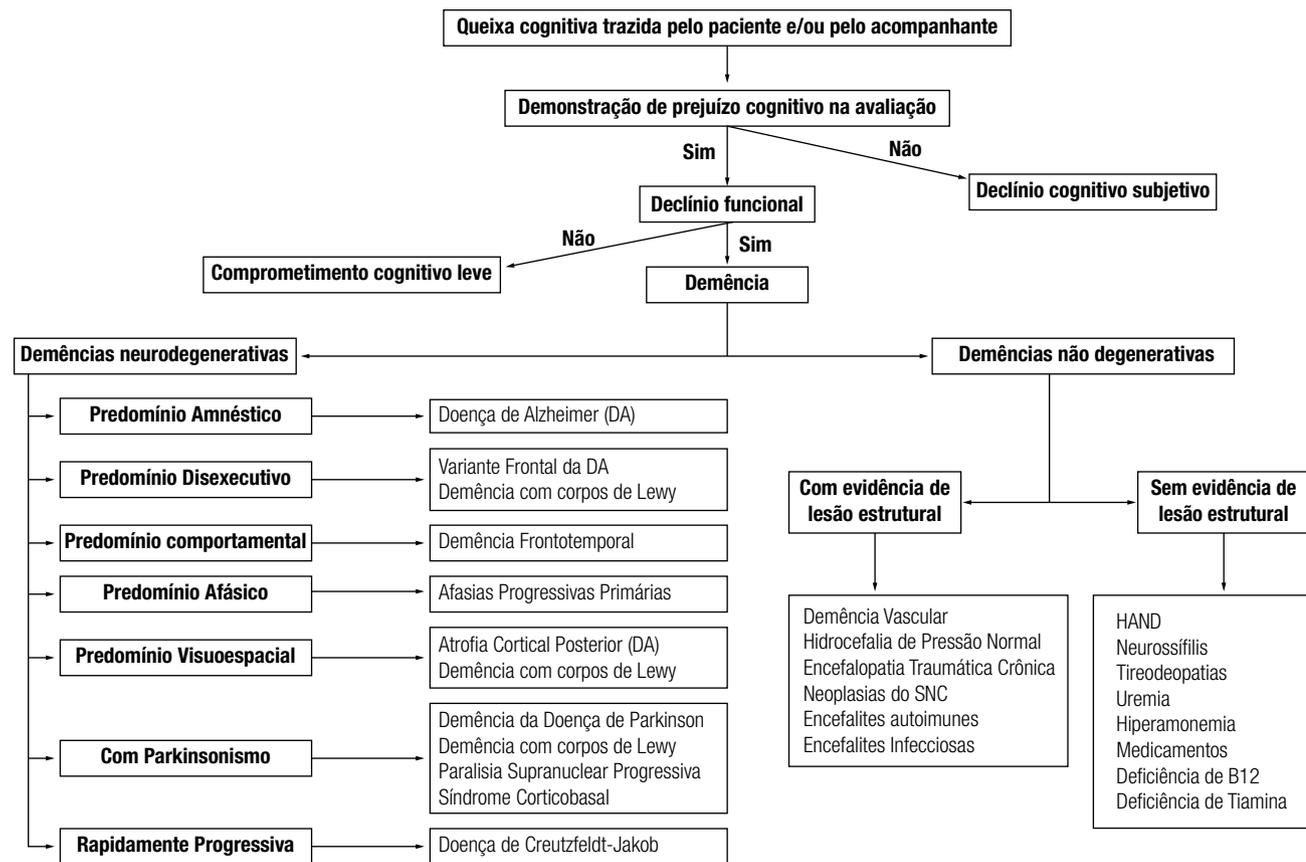
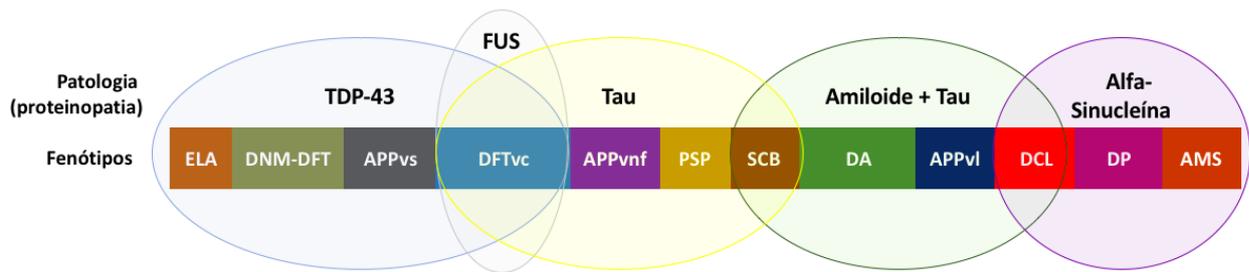


Figura 3. Principais diagnósticos diferenciais etiológicos de uma demência

Estudos de cunho epidemiológico/clínico encontraram que a demência da DA é a mais prevalente em nosso meio, seguida da demência vascular (DV) devido à doença cerebrovascular⁷⁵. Estudo realizado através de análise clínico-patológica também encontrou o mesmo ordenamento de causas relacionadas aos quadros demenciais⁷⁹. Outro estudo realizado a partir de uma amostra de 480 participantes em um banco de cérebros brasileiro mostrou que 50% preenchiam critérios neuropatológicos de DA, 35% DV, 18% DCL e 17% receberam outros diagnósticos (p.ex., degeneração lobarfrontotemporal); e 20% dos casos apresentavam patologia mista (a maioria era DA associada à DV)⁸⁰.

Historicamente, as demências neurodegenerativas foram descritas a partir dos seus fenótipos clínicos (por exemplo, a DA é descrita como demência amnésica em sua maioria dos casos). Entretanto, nas últimas duas décadas vem aumentando os estudos em busca de um diagnóstico precoce baseado em biomarcadores que permitam identificar *in vivo* essas proteínas patológicas⁷⁸. A observação de que uma mesma proteína patológica pode levar a fenótipos diferentes é interessante, enquanto um mesmo fenótipo pode estar associado a proteínas distintas⁸¹. A Figura 4 ilustra esse amplo espectro de proteinopatias e fenótipos clínicos.



DFT: demência frontotemporal; ELA: esclerose lateral amiotrófica; DNM: doença do neurônio motor; APPvs: Afasia progressivas primárias-variante semântica; APPvnf: Afasia progressivas primárias-variante não fluente (ou agramática); SCB: síndrome corticobasal; PSP: paralisia supranuclear progressiva; DA: doença de Alzheimer; APPvl: Afasia progressivas primárias-variante logopênia; DCL: demência com corpos de Lewy; DP: doença de Parkinson; AMS: Atrofia de Múltiplos Sistemas.

Figura 4. Espectro de proteinopatias causadoras de demências neurodegenerativas e seus respectivos fenótipos clínicos.

Proteínas patológicas: TDP-43, FUS, Tau, beta-amiloide e alfa-sinucleína.

As causas secundárias são potencialmente tratáveis e devem ser investigadas para a instituição precoce do tratamento. A causa mais frequente de demência secundária é a DV, que é a segunda maior causa de demência no Brasil. A investigação de fatores de risco e mecanismos de comprometimento vascular cerebral é de suma importância para o tratamento adequado nos pacientes com DV⁷⁹. Déficit de vitamina B12, neurosífilis e hidrocefalia de pressão normal são causas de demência secundária que devem ser descartadas inicialmente.

Causas mais raras e que se apresentam como quadros rapidamente progressivos (com evolução para demência em 1 a 2 anos do início dos primeiros sintomas, geralmente em semanas a meses) são as demências priônicas, autoimunes e infecciosas, entre outras⁸². Os quadros de demência rapidamente progressiva (DRP) necessitam de investigação extensa que deve ser feita precocemente para evitar sequelas cognitivas nos casos de etiologia potencialmente reversível.

Depressão é um dos principais diagnósticos diferenciais de demência. Transtorno depressivo maior cursa com declínio cognitivo, com disfunção executiva e déficit atencional⁸³. A relação entre demência e depressão é complexa porque o quadro depressivo pode ser manifestação inicial de quadro demencial. Dessa forma, a depressão é um fator de risco para demência e quadros mais graves de depressão podem ser considerados causa de demência potencialmente reversível⁸⁴. Considera-se que a depressão é um dos 12 fatores de risco modificáveis responsáveis por 40% dos casos de demência no mundo⁸⁵. Portanto, todo paciente com sintomas depressivos deve receber tratamento adequado para a depressão, e, permanecendo déficits cognitivos após o tratamento otimizado, etiologia degenerativa deve ser suspeitada.

As alterações cognitivas associadas à infecção pelo HIV, denominadas HAND (*HIV-associated neurocognitive disorder*), tem prevalência em ascensão após a instituição do tratamento antiretroviral de alta eficácia para

o tratamento de pessoas vivendo com HIV⁸⁶. A prevalência de HAND em nosso meio varia de 52,4% a 73,6%, com maior porcentagem de casos assintomáticos^{87,88}.

O uso de medicações psicoativas, especialmente benzodiazepínicos, antipsicóticos e indutores de sono não benzodiazepínicos, assim como, medicações com ação anticolinérgica devem ser investigadas como possível etiologia do quadro demencial. A Tabela 6 mostra alguns medicamentos de ação anticolinérgica associados ao declínio cognitivo⁸⁹.

Tabela 6. Lista de medicações com propriedades anticolinérgicas de ação central*.

Antiarrítmicos Disopiramida	Antimuscarínicos (incontinência urinária) Darifenacina Fesoterodina Flavoxato Oxibutinina Solifenacina Tolterodina Tróspio
Antidepressivos Amitriptilina Amoxapina Clomipramina Desipramina Doxepina (>6mg) Imipramina Nortriptilina Paroxetina Protriptilina Trimipramina	Antiparkinsonianos Biperideno Triexifenidil Benzotropina
Antieméticos Proclorperazina Prometazina	Antipsicóticos Clorpromazina Clozapina Loxapina Olanzapina Perfenazina Tioridazina Trifluoperazina
Anti-histamínicos (primeira geração) Bromfeniramina Carbinoxamina Clorfeniramina Clemastina Ciproheptadina Dexbromfeniramina Dexclorfeniramina Dimenidrinato Difenidramina Doxilamina Hidroxizina Meclizina Clordiazepóxido Diciclomina Homatropina (exclusão oftálmico) Hiosciamina Metiscopolamina Propantelina Prometazina Piralamina Triprolidina	Antiespasmódicos Atropina (exclusão oftálmico) Beladona Escopolamina (exclusão oftálmico) Relaxantes musculares Ciclobenzaprina Orfenadrina

*Adaptado de Beers Criteria⁸⁹.

Investigação etiológica de CCL e demência

A recomendação atual para investigação de CCL e demência na população brasileira envolve a realização de exame de neuroimagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética encefálica) e de exames laboratoriais que investiguem etiologia não neurodegenerativa. São eles: hemograma completo, concentrações séricas de creatinina, TSH, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, cálcio iônico, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com apresentações clínicas atípicas ou com sintomas sugestivos, sorologia para HIV⁹⁰. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) também deve ser solicitado em pacientes com demência de início precoce (antes dos 65 anos), quadros atípicos ou em suspeita de doença inflamatória, priônica ou infecciosa⁹⁰. Os quadros clínicos de DRP devem ser sempre investigados com ressonância magnética (RM) de encéfalo (com aquisição de sequência por difusão), eletroencefalograma, LCR e investigação laboratorial mais ampla, a depender das hipóteses clínicas.

A recomendação da preferência pela RM é especialmente devido à possibilidade de verificar presença de atrofia na região hipocampal, o que não é possível pelos métodos tomográficos nas fases iniciais da doença. Esse achado de atrofia nas regiões mesiais temporais é muito sugestivo do diagnóstico de CCL devido à DA, no entanto, não é exclusivo desta patologia, já que, uma proporção considerável de casos de CCL amnésico com atrofia hipocampal pode ter diferentes causas que não DA, sendo denominada como SNAP (*suspected non-Alzheimer pathophysiology*)⁹¹. Outra vantagem da RM de encéfalo é a melhor identificação de doença cerebrovascular, principalmente doença de pequenos vasos.

A indicação clínica para uso dos biomarcadores é: 1) identificação de indivíduos com quadro clínico de CCL e demência leve devido à patologia DA e 2) dúvida diagnóstica da etiologia de demência. Os biomarcadores disponíveis para uso clínico podem ser divididos em específicos para patologia da DA ou em biomarcadores de neurodegeneração. Os biomarcadores específicos da patologia da DA são: 1) dosagem do peptídeo beta-amiloide e de tau fosforilada (fosfo-tau) no LCR e 2) tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET) com marcador para peptídeo amiloide e PET com marcador para proteína tau. Até o presente momento, o PET-amiloide é oferecido em poucos centros no Brasil e o PET-tau ainda não se encontra disponível em nosso país. Os biomarcadores de neurodegeneração são o PET com 18F-fluorodeoxiglicose (PET-FDG), dosagem da proteína tau total no LCR e neurofilamento de cadeia leve. Mais recentemente têm sido desenvolvidos biomarcadores plasmáticos, mas que ainda não são validados para uso clínico (ex., tau-181, tau-217)⁹²⁻⁹⁴.

Para a confirmação da patologia da DA in vivo, é necessária a presença das patologias amiloide e tau. A patologia amiloide pode ser confirmada através de dosagem no LCR ou captação no PET-amiloide. A patologia tau pode ser confirmada através de dosagem da fosfo-tau no LCR ou captação no PET-tau. O PET-FDG é um biomarcador de neurodegeneração cujo padrão metabólico pode sugerir a patologia das demências degenerativas com boa sensibilidade e especificidade (por exemplo, o padrão de hipometabolismo nas áreas de associação temporoparietal, no cíngulo posterior e no pré-cuneus tem sensibilidade e especificidade de > 90% para o diagnóstico de DA)⁹⁵. Ademais, o PET FDG é usado nos critérios diagnósticos de DCL, das afasias progressivas primárias e da DFT.

PROPOSTA PARA O MANEJO DO PACIENTE COM DECLÍNIO COGNITIVO NOS DIFERENTES NÍVEIS DE ATENÇÃO DO SUS

Atenção primária

A identificação de fatores de risco modificáveis para a prevenção de demência deve ser feita no nível de atenção primária. Recentemente, 12 fatores de risco modificáveis foram descritos como importantes para prevenção ou atraso da instalação de 40% dos quadros demenciais no mundo e de 56% nos países de baixa ou média renda⁸⁵. Eles são diagnosticados nas diferentes etapas de vida, havendo possibilidade de interferência do sistema de saúde em todas elas. São eles: 1) até 45 anos: baixa escolaridade; 2) de 45 a 65 anos: hipertensão arterial sistêmica, obesidade, perda auditiva, traumatismo crânio encefálico e abuso de álcool; e 3) após 65 anos: tabagismo, depressão, sedentarismo, diabetes, isolamento social e poluição do ar. Ações preventivas e educacionais devem ser feitas para identificação, promoção de tratamento e combate a esses diferentes fatores⁸⁵.

O médico da atenção primária deve buscar ativamente queixa de declínio cognitivo nos pacientes, especialmente a partir dos 60 anos de idade. Nos pacientes que apresentam queixa cognitiva (ou relatada pelos acompanhantes) devem ser realizados testes de rastreamento de declínio cognitivo e funcional. Havendo diagnóstico clínico de CCL ou demência, os exames para investigação etiológica devem ser solicitados. Ao descartar causas potencialmente reversíveis, o paciente deverá ser encaminhado para atenção secundária, às especialidades de neurologia, geriatria ou psiquiatria, com hipótese de etiologia degenerativa ou vascular. Os quadros de DRP devem ser encaminhados prontamente à atenção secundária ou atenção terciária, em caráter de urgência.

O médico da atenção primária deverá receber novamente o paciente contra referenciado pelo nível de atenção secundária ou terciária para acompanhamento ao longo prazo dos quadros de DA e DV. O médico da atenção primária deverá solicitar nova avaliação do especialista se houver dúvida em relação à condução do caso.

Atenção secundária

O médico em atendimento de urgência de atenção secundária deve estar apto a identificar casos de DRP, que muitas vezes procuram o sistema por essa porta de entrada, dada a velocidade de instalação do quadro. Ao diagnosticar um caso de DRP, a investigação inicial deve ser feita em caráter de urgência e, preferencialmente, o paciente deve ser encaminhado ao serviço de atenção terciária para investigação extensa do quadro.

Cabe aos ambulatórios de especialidades (neurologia, geriatria e psiquiatria) receber pacientes encaminhados com quadros demenciais, cujas etiologias secundárias foram excluídas em nível primário, para confirmação diagnóstica e instituição de tratamento. Para casos em que não há maior complexidade de manejo de sintomas neuropsiquiátricos, a orientação de como fazer o tratamento do quadro demencial deve ser explicitada para o médico da atenção primária que irá acompanhar o paciente.

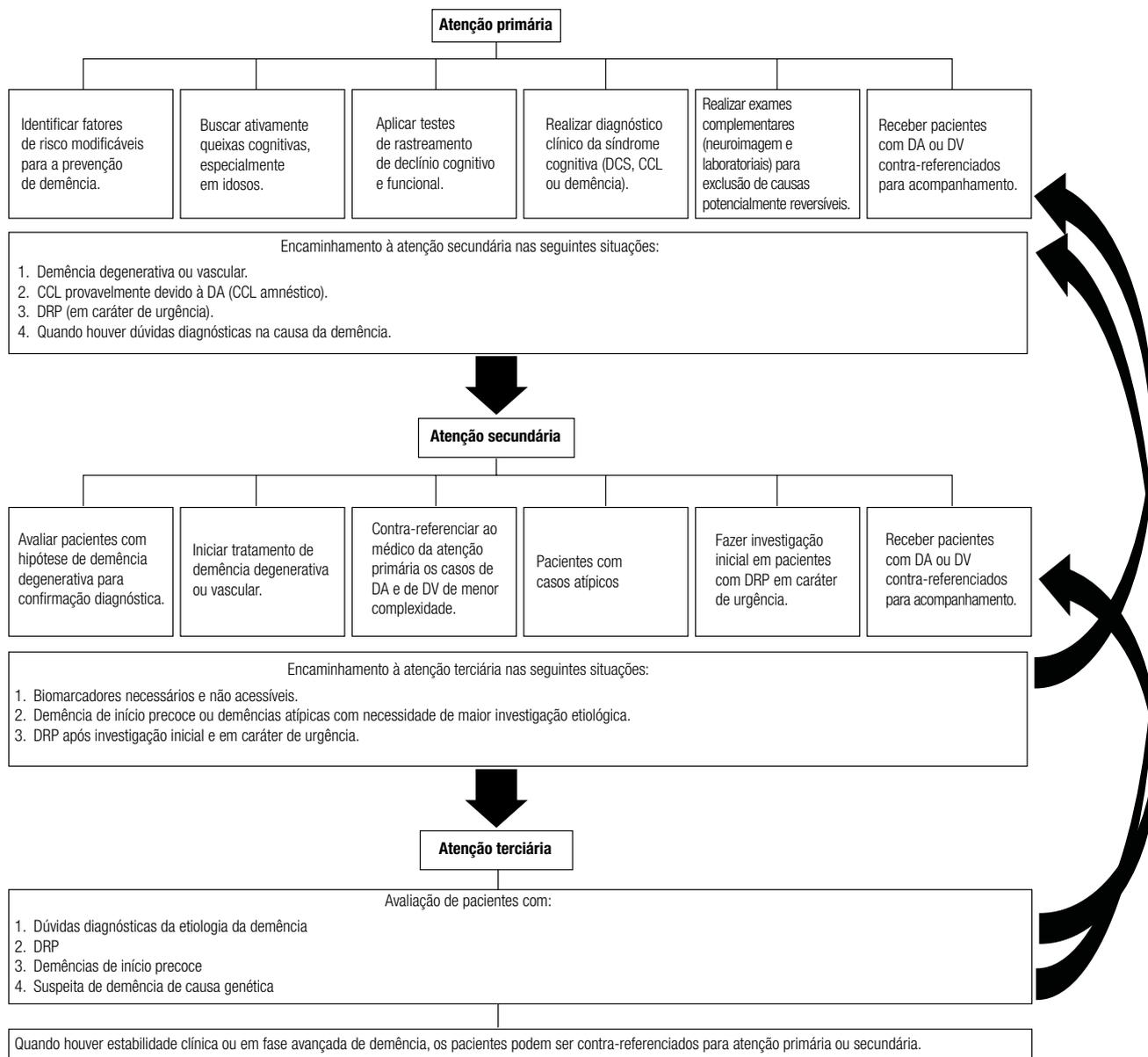
A solicitação de biomarcadores quando necessária deverá ser realizada na atenção secundária. Os biomarcadores devem ser solicitados em casos atípicos (apresentação clínica inicial não-amnésica ou em pacientes com início precoce) e sua interpretação exige capacitação do profissional da atenção secundária. Na impossibilidade de realizar a pesquisa dos biomarcadores ou caso o profissional não esteja familiarizado com a interpretação dos resultados, deve haver o encaminhamento para centros terciários.

Nos casos de demência de início precoce em que o especialista julga necessidade de maior investigação etiológica, deve ser referenciado para serviços terciários para elucidação diagnóstica.

Atenção terciária

Os pacientes que podem ser referenciados ao nível terciário são: DRP, demência de início precoce, suspeita de forma genética do quadro de declínio cognitivo, casos em que há dúvida diagnóstica, casos de difícil manejo dos sintomas neuropsiquiátricos e casos para investigação de biomarcadores, na impossibilidade de realização na atenção secundária.

Nos casos em que há estabilidade clínica ou em fase avançada de demência, os pacientes podem ser contra referenciados para atenção primária ou secundária. A Figura 5 resume as competências de cada nível de atenção na assistência aos pacientes com declínio cognitivo.



CCL: comprometimento cognitivo leve; DCS: declínio cognitivo subjetivo; DRP: demência rapidamente progressiva.

Figura 5. Hierarquização da assistência aos pacientes com síndromes cognitivas de acordo com os níveis de atenção do SUS.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. JS, ASN, KGCF, MCND, RK, EPFR, FACV, BJAPB, LPS: concepção; JS, ASN,

KGCF, MCND, RK, EPFR, FACV: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
2. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2227-34. doi:10.1056/NEJMcp0910237.

3. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001.
4. 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(3):189-98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
5. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. doi:10.1590/S0004-282X2003000500014.
6. Barocco F, Spallazzi M, Concaro L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(3):775-86. doi:10.3233/JAD-161264.
7. Viana GS, Rouquayrol MZ, Bruin VM, Albuquerque JJ. Use of the Information, Memory and Concentration (IMC) Test in the epidemiological study of senile dementia in Fortaleza, Ceará (Brazil). *Cad Saude Publica*. 1991;7(3):396-408. doi:10.1590/s0102-311x1991000300008.
8. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, Zullo JFD, Scherer P, Ng RTY, et al. Validation of the Brazilian accuracy data for mini-test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2B):416-21. doi:10.1590/s0004-282x2005000300010.
9. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-6. doi:10.1590/S1980-57642008DN10200015.
10. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: Normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
12. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):775-81. doi:10.1590/0004-282X20190130.
13. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):532-6. doi:10.1590/s0004-282x2001000400009.
14. 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):1-7.
15. Almeida OP. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3B):605-12. doi:10.1590/S0004-282X1998000400014.
16. Laks J, Batista EMR, Guilherme ERL, Contino ALB, Faria MEV, Figueira I, et al. Mini-mental state examination in community-dwelling elderly: preliminary data from Santo Antônio de Pádua, Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):782-5. doi:10.1590/S0004-282X2003000500015.
17. 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(3A):524-8. doi:10.1590/s0004-282x2008000400016.
18. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol*. 2010;4(1):35-41. doi:10.1590/S1980-57642010DN40100006.
19. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40. doi:10.1002/gps.3787.
20. Apolinario D, Santos MF, Sasaki E, Pegoraro F, Pedrini AVA, Cestari B, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(7):893-9. doi:10.1002/gps.4866.
21. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saude Publica*. 2006;40(4):712-9. doi:10.1590/S0034-89102006000500023.
22. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauer N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/s0004-282x1994000400001.
23. Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP, Carthery-Goulart MT, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:32-6. doi:10.1590/S1980-57642008DN10100006.
24. Nitrini R, Bucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004.
25. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):634-8. doi:10.1017/S1355617704104062.
26. Yassuda MS, Silva HS, Lima-Silva TB, Cachioni M, Falcão DVS, Lopes A, et al. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):48-53. doi:10.1590/1980-57642016dn11-010008.
27. 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(1):65-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31802f244f.
28. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, Mansur L, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, et al. Cognitive, functional and behavioral assessment: Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):153-66. doi:10.1590/S1980-57642011DN050300003.
29. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9. doi:10.1093/geron/37.3.323.
30. Sanchez MADS, Correa PCR, Lourenço RA. Cross-cultural Adaptation of the "Functional Activities Questionnaire - FAQ" for use in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):322-7. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040010.
31. Assis LO, Paula JJ, Assis MG, Moraes EN, Malloy-Diniz LF. Psychometric properties of the Brazilian version of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:255. doi:10.3389/fnagi.2014.00255.
32. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvov J, et al. Combined instruments on the evaluation of dementia in the elderly: preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3A):601-6. doi:10.1590/s0004-282x2003000400014.
33. Sanchez MAS, Lourenço RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): cross-cultural adaptation for use in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(7):1455-65. doi:10.1590/S0102-311X2009000700003.
34. Perroco TR, Bustamante SEZ, Moreno MPQ, Hototian SR, Lopes MA, Azevedo D, et al. Performance of Brazilian long and short IQCODE on the screening of dementia in elderly people with low education. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(3):531-8. doi:10.1017/S1041610209008849.
35. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index). *Cad Saude Publica*. 2008;24(1):103-12. doi:10.1590/s0102-311x2008000100010.
36. Chaves MLF, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, 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(3):210-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31811f2b4.
37. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-4. doi:10.1212/wnl.43.11.2412-a.
38. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 2013 Out 24.
39. Caramelli P, Marinho V, Laks J, Coletta MVD, Stella F, Camargos EF et al. Treatment of Dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022; submitted.
40. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-8. doi:10.1016/S1474-4422(19)30368-0.
41. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017;13:369-96. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136.
42. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017;13(3):296-311. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.012.
43. Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2018;91(4):e300-12. doi:10.1212/WNL.0000000000005863.
44. César-Freitas KG, Suemoto CK, Power MC, Brucki SMD, Nitrini R. Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):581-90. doi:10.1002/alz.12423.
45. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11-24. doi:10.1016/j.jalz.2009.10.002.

46. Rönnlund M, Sundström A, Adolfsson R, Nilsson L-G. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1385-92. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.006.
47. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):439-51. doi:10.1111/acps.12336.
48. Snitz BE, Lopez OL, McDade E, Becker JT, Cohen AD, Price JC, et al. Amyloid- β Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(Suppl 1):S151-9. doi:10.3233/JAD-150113.
49. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012;69(2):223-9. doi:10.1001/archneurol.2011.666.
50. Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, Marshall GA, Vannini P, Johnson KA, et al. Subjective cognitive concerns, amyloid- β , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015;85(1):56-62. doi:10.1212/WNL.0000000000001712.
51. Buckley RF, Maruff P, Ames D, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):796-804. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.013.
52. Studart A, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol*. 2016;10(3):170-7. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1003002.
53. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8. doi:10.1001/archneur.56.3.303.
54. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
55. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
56. Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(6):700-8. doi:10.1001/archneurol.2011.3152.
57. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(6):714-8. doi:10.1136/jnnp.2005.085332.
58. 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-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
59. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington (DC): APA, 2013.
60. World Health Organization. *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)* [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/m/en>
61. Gold DA. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(1):11-34. doi:10.1080/13803395.2011.614598.
62. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006;67(12):2176-85. doi:10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1.
63. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151-7. doi:10.1001/archneurol.2009.106.
64. Manly JJ, Tang M, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JPG, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63(4):494-506. doi:10.1002/ana.21326.
65. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34. doi:10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005.
66. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007;68(22):1909-16. doi:10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d.
67. Overton M, Pihlsgard M, Elmstahl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219-32. doi:10.1159/000499763.
68. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging*. *Neurology*. 2010;75(10):889-97. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85.
69. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):14-21. doi:10.1016/j.jalz.2011.01.002.
70. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):674-81. doi:10.1017/S1041610211002043.
71. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22(3):181-7. doi:10.1177/0891988709332942.
72. César KG, Brucki SMD, Takada LT, Nascimento LFC, Gomes CMS, Almeida MCS, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):264-71. doi:10.1097/WAD.000000000000122.
73. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):5-10.
74. World Health Organization. *International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)* [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/VI>
75. Boff MS, Sekyia FS, Bottino CMC. Prevalence of dementia among Brazilian population: systematic review. *Rev Med*. 2015;94(3):154-61. doi:10.11606/issn.1679-9836.v.94i3p154-161.
76. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
77. Oliveira D, Jun Otuyama L, Mabunda D, Mandlate F, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, et al. Reducing the Number of People with Dementia Through Primary Prevention in Mozambique, Brazil, and Portugal: An Analysis of Population-Based Data. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(s1):S283-91. doi:10.3233/JAD-180636.
78. Allegri RF. Moving from neurodegenerative dementias, to cognitive proteinopathies, replacing "where" by "what"... *Dement Neuropsychol*. 2020;14(3):237-42. doi:10.1590/1980-57642020dn14-030005.
79. Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Leite REP, Grinberg LT, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics*. 2013;68(8):1140-5. doi:10.6061/clinics/2013(08)13.
80. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002267. doi:10.1371/journal.pmed.1002267.
81. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):457-76. doi:10.1038/nrneurol.2017.96.
82. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(2 Dementia):510-37. doi:10.1212/CON.0000000000000319.
83. Dias NS, Barbosa IG, Kuang W, Teixeira AL. Depressive disorders in the elderly and dementia: An update. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(1):1-6. doi:10.1590/1980-57642020dn14-010001.
84. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014;79(2):184-90. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
85. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
86. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.
87. Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MTT. Validity of the International HIV dementia scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):376-9. doi:10.1590/0004-282X20130042.
88. Gascón MRP, Vidal JE, Mazzaro YM, Smid J, Marcusso RMN, Capitão CG, et al. Neuropsychological Assessment of 412 HIV-Infected Individuals in São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care STDS*. 2018;32(1):1-8. doi:10.1089/apc.2017.0202.
89. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. doi:10.1111/jgs.15767.
90. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004.

91. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013;74(2):199-208. doi:10.1002/ana.23931.
92. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*. 2020;26(3):387-97. doi:10.1038/s41591-020-0762-2.
93. Loeffler T, Schilcher I, Flunkert S, Hutter-Paier B. Neurofilament-Light Chain as Biomarker of Neurodegenerative and Rare Diseases With High Translational Value. *Front Neurosci*. 2020;14:579. doi:10.3389/fnins.2020.00579.
94. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-81. doi:10.1001/jama.2020.
95. Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol*. 2021;89(2):389-401. doi:10.1002/ana.25968.

Material Suplementar I

VERSÃO TRADUZIDA DE BRIEF COGNITIVE SCREENING BATTERY¹

REFERENCES

1. Nitrini R, Brucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021 Apr-Jun;15(2):173-185. doi: 10.1590/1980-57642021dn15-020004.
-

BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO

- Identificação e Nomeação de 10 figuras;
- Memória incidental;
- Memória Imediata;
- Aprendizado;
- Fluência verbal (animais);
- Teste do desenho do relógio;
- Evocação sem pistas das 10 figuras (Memória tardia);
- Reconhecimento das 10 figuras entre 20 (com 10 figuras distratoras).

Nomeação

O examinador mostra a folha de papel com as 10 figuras desenhadas e pergunta: O que são essas figuras?

Nomeação (0-10): ____

(é usualmente possível identificar se a dificuldade de nomear é devido à problema de linguagem ou a distúrbio de reconhecimento visual. O examinador deve anotar isto).

Memória incidental

Depois que o paciente nomeia as figuras, o examinador esconde a folha de papel e pergunta: “Que figuras eu acabei de mostrar a você?” (Tempo máximo de evocação: 60 segundos). (Anote o número de figuras que o paciente lembrou na folha de registro).

Memória imediata

O examinador mostra as figuras novamente dizendo: “Olhe bem e procure memorizar estas figuras”. Tempo máximo: 30 segundos. (Se houver uma deficiência visual grave, o examinador deve dizer o nome de cada figura, uma por segundo, duas vezes).

Então, o examinador esconde as figuras e pergunta: “Que figuras eu acabei de lhe mostrar?” (Tempo máximo de evocação: 60 segundos) (Anote o número de figuras que lembrou na folha de registro).

Aprendizado

Faça exatamente como no teste de memória imediata. (Anote o número de figuras que lembrou na folha de registro).

Fluência verbal

“Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar”.



Número de animais lembrados em 1 minuto: ____

Analfabetos sem declínio cognitivo conseguem evocar pelo menos nove animais. Indivíduos com 1-7 anos de escolaridade, mínimo de 12, e aqueles com 8 anos ou mais de escolaridades, mínimo de 13 animais.

Nomes dos animais: _____

Teste do Desenho do Relógio (Sunderland et al. 1989)

O examinador entrega uma folha de papel em branco e diz: “Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2 horas e 45 minutos” (guarde o desenho com a ficha).

Tabela 1. Critérios para avaliar o desenho do relógio (10=Melhor e 1=Pior) (Sunderland et al., 1989)

Desenho do mostrador do relógio com círculo e números praticamente corretos

10. Os ponteiros estão na posição correta (ou seja, ponteiro das horas se aproximando das 3 horas).
9. Leve distúrbio nos ponteiros
8. Distúrbios mais intensos nos ponteiros das horas e minutos.
7. Ponteiros completamente errados.
6. Uso inapropriado dos ponteiros (ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números apesar das instruções repetidas).

5-1. Desenho do mostrador do relógio com círculo e números incorretos

5. Números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio. Ponteiros podem estar presentes.
4. Maior distorção da sequência numérica. A integridade do mostrador do relógio é perdida (ou seja, números ausentes ou colocados fora dos limites do mostrador do relógio).
3. Números e relógio não mais conectados no desenho. Ausência de ponteiros.
2. Alguma evidência de ter entendido as instruções, mas com vaga semelhança com um relógio.
1. Não tentou ou não conseguiu representar um relógio.

Estudos mostraram que os melhores pontos de corte nesse teste variaram de ≤ 4 (em indivíduos com baixa escolaridade) a ≤ 9 em indivíduos com alta escolaridade.

Evocação das 10 figuras (memória tardia)

“Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos?” Se necessário, o examinador pode dizer: “Figuras desenhadas numa folha que eu mostrei”. (Tempo máximo de evocação: 60 segundos). O escore de corte é ≤ 5 , e não é influenciado pela escolaridade.

Reconhecimento

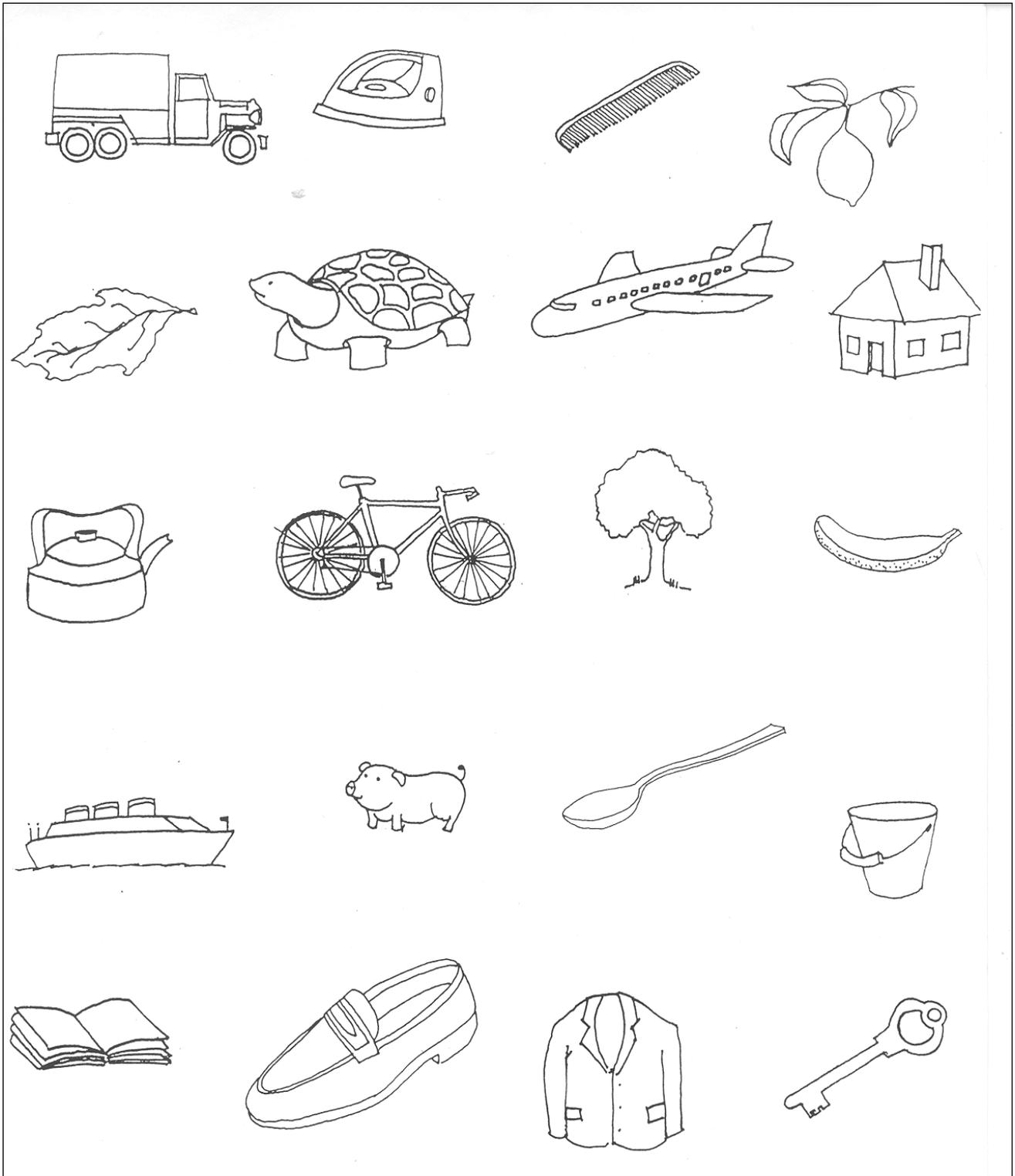
O examinador mostra a folha contendo as 20 figuras (as 10 originalmente mostradas e 10 adicionadas) e diz: “Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas; quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.”

	Memória incidental	Memória imediata	Aprendizado	Memória tardia	Reconhecimento
Sapato					
Casa					
Pente					
Chave					
Avião					
Balde					
Tartaruga					
Livro					
Colher					
Árvore					
Pontos (respostas corretas)					
Intrusões					
				Reconhecimento	

Atenção:

As pontuações finais dos testes memória incidental e imediata, aprendizado e memória tardia são o número de respostas corretas. Para teste de reconhecimento, a pontuação final deve ser o número de respostas corretas menos o número de respostas incorretas.





Material Suplementar II

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS

(Pfeffer et al., 1982)

Esse teste criado por Pfeffer et al.¹, 1982, foi modificado para ser utilizado por pessoas com escolaridade heterogênea por Amaducci et al.² em 1991 para um estudo epidemiológico mundial organizado pela OMS e posteriormente por Nitrini et al., em 1997³, para um estudo epidemiológico no Brasil⁴ para que pudesse ser respondido diretamente pelo informante. Mas se necessário, o próprio examinador pode aplicar o questionário. As respostas seguem sempre os mesmos critérios. Peça ao informante que circule a resposta correta.

Nome do paciente: _____

Encontro: _____ / _____ / _____

Informante(s): _____ (grau de parentesco ou função): _____

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

8) Ele (Ela) É capaz de manusear seus próprios remédios?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0 = Normal

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Faz, com dificuldade

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0 = Normal

0 = Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1 = Sim, mas com precauções

1 = Nunca ficou e agora teria dificuldade

2 = Sim, por períodos curtos

3 = Não poderia

Pontuação (0 a 30) = _____

Escores superiores a 5 indicam comprometimento funcional

REFERÊNCIAS

1. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9. doi:10.1093/geronj/37.3.323.
2. Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, Lippi A, Nencini P, Maggi S, Litvak J. The World Health Organization cross-national research program on age-associated dementias. *Aging (Milano)*. 1991;3(1):89-96. doi:10.1007/BF03323983.
3. Herrera E Jr, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. *Rev Psiquiatr Clín*. 1997;25(2):70-3.
4. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8. doi:10.1097/0002093-200204000-00007.

Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Lucas Porcello Schilling^{1,2,3}, Marcio Luiz Figueredo Balthazar⁴, Márcia Radanovic⁵, Orestes Vicente Forlenza^{5,6}, Marcela Lima Silagi^{7,8}, Jerusa Smid⁸, Breno José Alencar Pires Barbosa^{8,9,10}, Norberto Anízio Ferreira Frota^{11,12}, Leonardo Cruz de Souza¹³, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁴, Paulo Caramelli¹³, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁵, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{16,17}, Sonia Maria Dozzi Brucki⁸, Benito Pereira Damasceno⁴, Ricardo Nitrini⁸

RESUMO. Este artigo apresenta o consenso realizado pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia sobre os critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Foi realizada uma revisão da literatura e dos critérios clínicos e de pesquisa para DA, sendo propostos protocolos para o diagnóstico de DA em níveis de atenção primária, secundária e terciária. Dentro deste cenário clínico, são apresentados os critérios diagnósticos para DA típica e atípica, além de instrumentos de avaliação clínica, cognitiva e funcional; bem como propedêutica complementar com exames laboratoriais e de neuroimagem. A utilização de biomarcadores é também apresentada, tanto para o diagnóstico clínico em situações específicas quanto para pesquisa.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Demência; Diagnóstico.

¹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

²Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

³Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

⁵Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociências, São Paulo SP, Brasil.

⁶Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Psiquiatria, São Paulo SP, Brasil.

⁷Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Fonoaudiologia, São Paulo SP, Brasil.

⁸Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

⁹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

¹⁰Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

¹¹Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹²Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹³Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁴Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁵Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁶Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁷Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

Correspondente: Lucas Porcello Schilling; Email: lucas.schilling@puccrs.br.

Conflito de interesses: LPS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Desenvolvimento de material para educação continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; JS: Participação como palestrante em simpósio promovido pelo laboratório Roche; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodia; PHFB: Participação em *advisory boards* dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovido pelos laboratórios Apsen, Nutricia, RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen. MR, OVF, MLS, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, BPD, : declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em 13 de julho de 2021; Recebido em sua forma final em 22 de novembro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. This paper presents the consensus of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging from the Brazilian Academy of Neurology on the diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) in Brazil. The authors performed a review of the literature regarding clinical and research criteria for AD diagnosis and proposed protocols for use at primary, secondary, and tertiary care levels. Within this clinical scenario, the diagnostic criteria for typical and atypical AD are presented, as well as clinical, cognitive, and functional assessment tools; and complementary propaedeutics with laboratory and neuroimaging tests. The use of biomarkers is also discussed, both for clinical diagnosis (in specific conditions) and research.

Keywords: Alzheimer Disease; Dementia; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Epidemiologia e relevância

O envelhecimento da população mundial tem como consequência o aumento da prevalência e da incidência de doenças crônicas e neurodegenerativas. Atualmente, estima-se que existam 50 milhões de pessoas acometidas por alguma forma de demência no mundo e 10 milhões de novos diagnósticos por ano. Desses, cerca de 60% são devidos à doença de Alzheimer (DA), de forma que se espera haver cerca de 150 milhões de pessoas com demência devida à DA em 2050¹. No Brasil, estima-se que existam cerca de 1,7 milhões de idosos com demência, com uma prevalência de aproximadamente 1.036/100.000 habitantes².

Fatores de risco

Os fatores de risco para a DA podem ser divididos em ambientais e genéticos. Os fatores ambientais estão mais relacionados às formas esporádicas (DA de início tardio ou DA senil), sendo o principal fator de risco o próprio envelhecimento³. Outros fatores incluem baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, traumatismo craniano, depressão, tabagismo, perda auditiva e isolamento social⁴, destacando-se que podem ser prevenidos e modificados.

Do ponto de vista genético, destacam-se mutações responsáveis pelas formas autossômicas dominantes da DA. Em oposição à etiologia multifatorial da DA esporádica de início tardio, as formas autossômicas dominantes, que são relativamente raras, têm início precoce, antes dos 65 anos (DA pré-senil), e forte associação com mutações nos genes da proteína precursora do amiloide (APP), pré-senilina 1 ou pré-senilina 2, identificadas em 70% dos casos⁵.

Nas formas de início tardio, a herança dominante é muito rara, mas podem existir fatores de risco genéticos, como a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APOE), que aumenta o risco para desenvolvimento de DA e antecipa em alguns anos o seu início.

A homozigose para o alelo *APOE* $\epsilon 4$ aumenta esse risco em cinco vezes quando em comparação a heterozigotos⁶.

Fisiopatologia

A principal hipótese estabelece que o processo degenerativo na DA é desencadeado pela hiperprodução e/ou diminuição do *clearance* e consequente acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) nos tecidos cerebrais acometidos, bem como de emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína tau; acompanhados por alterações homeostáticas que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal. Normalmente, a APP é clivada pela enzima α -secretase (ADAM-10) gerando peptídeos solúveis (APPs); na DA, ocorre clivagem alternativa e sequencial pelas secretases β (BACE-1) e γ , gerando peptídeos A β insolúveis que se agregam e depositam no espaço extracelular, desencadeando cascata de eventos patológicos que culminam na morte neuronal e formação das placas senis ou neuríticas (PNs). Por outro lado, os ENFs são depósitos intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Normalmente, a proteína tau é responsável pela manutenção da integridade dos microtúbulos intraneuronais, função que se perde com o processo de hiperfosforilação.

Os sintomas clínicos iniciais, de padrão amnésico, estão relacionados ao aumento de densidade dos ENFs na formação hipocampal, núcleo basal de Meynert e em regiões paralímbicas (giros fusiformes e giros temporais inferior e médio), correspondendo aos estágios III e IV de Braak⁷. Nas fases pré-clínicas (estágios I e II de Braak), os ENFs ocorrem quase exclusivamente em estruturas do sistema límbico (córtex entorrinal, subículo e hipocampo, além da amígdala, núcleo basal de Meynert e córtex temporopolar). Na fase de demência leve, os achados patológicos correspondem ao estágio V de Braak, com aumento da densidade de ENFs no sistema límbico e seu aparecimento nas regiões neocorticais associativas dos giros temporais médio e superior (linguagem), córtex pré-frontal, retrosplênico e parietal posterior (disfunções executivas, desorientação espacial), onde também aparecem as PNs. O estágio

clínico de demência moderada corresponde ao estágio VI de Braak, com alta densidade de ENFs e PNs em todas as regiões neocorticais, inclusive em áreas corticais de associação unimodais (visuais, auditivas, somestésicas) e multimodais da junção parieto-têmporo-occipital e frontal dorsolateral. Já na demência grave, observa-se o estágio VI (avançado) de Braak, com todas as áreas de associação, inclusive os núcleos da base, densamente atingidas por ENFs e PNs, poupando relativamente os córtices motor e sensorial.

Outros mecanismos fisiopatológicos incluem disfunção sináptica, depleção de neurotransmissores (principalmente acetilcolina) e neurotrofinas, disfunção mitocondrial e das vias de sinalização da insulina, estresse oxidativo, inflamação, alterações vasculares⁸ e do metabolismo do colesterol⁹. Estudos recentes sugerem que a interação entre diferentes processos fisiopatológicos, como o comprometimento da substância branca associado ao acúmulo de A β ¹⁰ e oligômeros solúveis de A β interagindo com outras proteínas (como α -sinucleína e tau), contribuem para a desestabilização dos microtúbulos, disfunção mitocondrial e sináptica, e neurodegeneração^{11,12}.

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA

Caracterização clínica

A DA costuma manifestar-se inicialmente com a forma típica amnésica, com dificuldade predominante da memória episódica associada a lesões degenerativas das estruturas temporais mediais. Esse perfil ocorre em cerca de 85% dos casos. Outras apresentações atípicas e menos frequentes começam com predomínio de alterações da linguagem, das habilidades visuais-espaciais, das funções executivas ou motoras complexas. As formas atípicas (geralmente pré-senis) mais comuns são a variante logopênica da afasia progressiva primária (vlAPP) e a visual-espacial-aprática da atrofia cortical posterior (ACP); e as menos comuns são a síndrome corticobasal (SCB) e a variante comportamental e disexecutiva (vcdDA).

Devido a estas variantes não-amnésicas, nos critérios diagnósticos mais recentes da Academia Brasileira de Neurologia¹³, baseados no National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)¹⁴, o comprometimento da memória passou a não ser mais obrigatório para o diagnóstico da doença. A fim de facilitar a identificação destas formas iniciais de apresentação, vamos detalhar suas características clínicas, fases evolutivas, e seus correspondentes substratos neuropatológicos.

Apresentação amnésica da DA

Os pacientes iniciam com dificuldades para lembrar de recados, notícias recentes, e repetem as mesmas perguntas, comentários e narrativas. Os sintomas, inicialmente leves e intermitentes, vão progredindo, caracterizando primeiro o comprometimento subjetivo de memória, seguido do comprometimento cognitivo leve (CCL), geralmente do tipo amnésico de múltiplos domínios (prejudicando também a linguagem e funções executivas), o qual posteriormente evolui para a fase de demência, quando os sintomas começam a interferir nas atividades habituais da vida diária e na autonomia do paciente¹⁴.

Variante logopênica da afasia progressiva primária (vlAPP)

Os primeiros e predominantes sintomas são de disfunção da linguagem, com fala não fluente, pausas por dificuldades para encontrar palavras, erros (inclusive fonológicos) ao repetir sentenças e na fala espontânea, mas preservando a semântica, sintaxe (gramática), compreensão de palavras isoladas e produção motora da fala^{15,16}.

Atrofia cortical posterior (ACP) ou variante posterior

A ACP é uma forma rara da DA, geralmente começando entre 50 e 60 anos de idade. O subtipo occipitotemporal apresenta-se com comprometimento da identificação visual de objetos, faces ou símbolos; e o subtipo biparietal, mais comum, com disfunção visual-espacial, desorientação topográfica, incoordenação mão-olho, apraxia de membros, síndrome da negligência visual e, à avaliação, elementos da síndrome de Balint (ataxia óptica, apraxia ocular e simultanagnosia) e/ou da síndrome de Gerstmann (acalculia, agrafia, desorientação direita-esquerda e agnosia para dedos)^{17,18}.

Nas fases iniciais, a memória episódica, linguagem e funções executivas ainda estão relativamente preservadas. A ACP apresenta patologia DA em 62 % a 100 % dos casos¹⁹.

Variante comportamental e disexecutiva (vcdDA)

A variante disexecutiva da DA (vdDA) afeta principalmente o planejamento, memória operacional, capacidade de executar múltiplas tarefas ao mesmo tempo, com perda do controle inibitório e mudança flexível do foco de atenção entre tarefas, raramente ocorrendo transtornos comportamentais.

A variante comportamental da DA (vcDA) é similar à vcDFT mas, comparada com esta, apresenta mais alterações da memória, apatia, ideias delirantes e alucinações, mas menos desinibição, comportamento compulsivo ou perseverativo, indiferença afetiva ou alteração da personalidade²⁰⁻²³. A vcDA é rara, ocorrendo em

cerca de 2% em grandes amostras de pacientes com DA e em 7-20% de pacientes clinicamente diagnosticados como DFT^{19,24,25}.

Síndrome corticobasal (SCB)

A SCB manifesta-se com sinais e sintomas notadamente assimétricos ou unilaterais de rigidez, distonia, mioclonias, bradicinesia e tremor; associados a alteração da marcha, apraxia assimétrica, fenômeno da mão alienígena, heminegligência sensorial, déficits visuais-espaciais, além de manifestações típicas da doença, tais como déficit de memória episódica e visual-espacial e afasia^{19,23}. A DA é responsável por 15-50% dos casos de SCB, levando à degeneração de estruturas corticais e dos núcleos da base inclusive da substância negra, manifestando-se clinicamente com predomínio de sinais motores.

Estágios clínicos da demência:

Demência leve

A fase de demência leve caracteriza-se por piora progressiva dos sintomas amnésicos, associada a transtornos cognitivos, tais como comprometimento da memória operacional (dificuldade de realizar mais de uma tarefa ao mesmo tempo), linguagem (anomia), funções executivas (planejamento, solução de problemas) e orientação temporal-espacial²⁶.

Sintomas neuropsiquiátricos ocorrem em todas as fases evolutivas (em até 80% dos casos) e pioram com a progressão da demência, principalmente apatia, depressão e ansiedade^{27,28}, bem como a falta de autocritica quanto aos déficits cognitivos (anosognosia), que se apresentam em até 50% dos pacientes^{19,29}.

Demência moderada

Na fase de demência moderada, o paciente torna-se mais dependente para as atividades instrumentais da vida cotidiana (embora ainda capaz de autocuidados), tem maior dificuldade para se recordar de nomes de familiares, eventos remotos ou recentes mais significativos. Pode haver piora de outros sintomas cognitivos, como por exemplo desorientação temporal e espacial, afasia transcortical sensorial, apraxia ideomotora, discalculia, agnosia visual e sintomas neuropsiquiátricos como delírios (tipicamente de traição ou roubo), alucinações e agitação, com ou sem agressividade.

Demência grave

Na fase de demência grave, o paciente é totalmente dependente, com memória reduzida a fragmentos de informações, desorientação temporal e

peçoal (mantendo apenas conhecimento de si próprio), linguagem restrita a poucas palavras ininteligíveis, e, nas fases mais avançadas, incontinência urinária e fecal, parkinsonismo, mioclonias, crises epilépticas em até 20% dos casos^{30,31}, dificuldades de marcha e, posteriormente, para manter-se sentado e engolir. A sobrevivência é em média de cinco a 12 anos após o início dos sintomas, mas com grande variabilidade entre pacientes³².

Diagnóstico

Diagnóstico clínico de DA

O diagnóstico clínico de demência da DA é baseado na avaliação minuciosa, especialmente dos domínios cognitivos afetados e do comprometimento funcional do paciente, conforme descrita na seção de critérios diagnósticos e baterias de testagem neuropsicológica^{13,14}. DA é um processo patológico progressivo, que cursa com diferentes estágios clínicos, sendo que a demência ocorre em um estágio em que as alterações patológicas já estão disseminadas³³.

A compreensão deste *continuum* cognitivo é necessária para a adequada avaliação clínica do paciente e, através de exames complementares (incluindo aqui os biomarcadores), realizar o diagnóstico preciso em casos atípicos ou de início precoce. Os biomarcadores permitem também identificar pacientes com possível indicação para futuros tratamentos específicos para DA³⁴.

Diagnóstico da demência da doença de Alzheimer (modificado de McKhann et al., 2011¹³ e Frota et al. 2011¹⁴)

• **Demência da doença de Alzheimer provável**

Preenche critérios para demência³⁵ e tem adicionalmente as seguintes características:

- I. Início insidioso (meses ou anos).
- II. História clara ou observação de piora cognitiva.
- III. 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 ou agnosia para objetos ou faces e alexia);
 - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).
- IV. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral;

V. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:

- Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporariamente 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, distúrbio comportamental do sono REM 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 (com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente (com agramatismo e/ou apraxia de fala 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.

Anamnese

Uma anamnese detalhada focada nas alterações cognitivas e neuropsiquiátricas mais comuns da DA permite diagnosticá-la de forma mais segura, estabelecer seu subtipo de apresentação inicial e estágio evolutivo, e diferenciá-la de outras doenças neurodegenerativas. O interrogatório ao paciente e a seu familiar/informante deve abranger (1) *alterações neuropsiquiátricas* como depressão, ansiedade, apatia, ideias delirantes, alucinações, comportamento motor aberrante ou desinibido, socialmente inapropriado; e (2) *dificuldades cognitivas* nos seguintes domínios mais afetados pela doença:

- I. Memória episódica: O paciente esquece fatos e datas recentes, itens de compra, compromissos, local onde guarda objetos? Ou fica repetindo as mesmas perguntas ou comentários?
- II. Funções executivas: Dificuldade em manter a atenção concentrada, tomar decisões, planejar atividades, resolver problemas cotidianos, fazer compras e lidar com pequenas quantias de dinheiro? Perdeu a motivação e iniciativa? Julga situações inadequadamente?

III. Habilidades visuais-espaciais ou práticas: Dificuldade para se orientar espacialmente (fora e dentro de casa), vestir-se, pentear-se, barbear-se, usar objetos comuns, reconhecer rostos familiares? Perdeu a destreza com tarefas que antes fazia bem?

IV. Linguagem: Dificuldade para encontrar palavras ao conversar ou nomear objetos e pessoas? Ou para compreender palavras ou frases, explicar as coisas e fazer-se entendido, apresentando vocabulário pobre e redução da fluência da fala?

Avaliação neuropsicológica

Conforme estudos específicos sobre o tema^{36,37}, o diagnóstico de DA em sua fase inicial (ou de CCL) tem maior *confiabilidade* quando se usam dois subtestes para cada um dos quatro domínios cognitivos mais afetados pela doença; e maior *sensibilidade* quando se define escore deficitário como >1 desvio padrão – DP – (e não >1.5 ou >2DP) em relação aos valores normativos. Assim, adicionalmente a um teste de escore cognitivo global (MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; ou MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*), a avaliação deve abranger o exame da memória episódica, linguagem, funções executivas e visuais-espaciais, com dois subtestes para cada domínio cognitivo.

A seguir, serão apresentados os principais instrumentos recomendados para avaliação cognitiva na DA no contexto brasileiro. Dada a heterogeneidade sociocultural e educacional da nossa população, é aconselhável a utilização de instrumentos com notas de corte ajustáveis por nível de escolaridade, com o objetivo de evitar resultados falso-positivos no processo³⁸. Os instrumentos encontram-se subdivididos em testes de rastreio cognitivo, provas específicas para avaliação dos diferentes domínios cognitivos e instrumentos para avaliação da funcionalidade (Tabela 1).

Por isso, estudos mais recentes têm abandonado os escores globais da escala CDR e usado a soma de seus boxes (CDR-Soma das Caixas, CDR-SB) por ter maior número de valores graduais que permitem detectar pequenas mudanças dentro de e entre um escore global e outro, bem como dentro de e entre os estágios da doença, tornando possível diferenciar CCL de demência inicial, tal como demonstrado por O'Bryant et al.³⁷, que encontraram as seguintes faixas de variações da CDR-SB correspondendo aos escores da CDR-EG: 0,5 a 4,0 para o CDR-EG de 0,5; 4,5 a 9,0 para CDR-EG de 1,0; 9,5 a 15,5 para o CDR-EG de 2,0; e 16,0 a 18,0 para o CDR-EG de 3,0.

Tabela 1. Principais instrumentos de avaliação cognitiva na DA.

Tipo de instrumentos	Principais testes e exemplos de estudos normativos
Testes de rastreio	
Testes breves	Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ^{39,40} , <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ^{41,42} , <i>Cognitive Abilities Screening Instrument – Short Form (CASI-S)</i> ^{43,44} , Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) ^{45,46}
Baterias multi-funcionais	Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) ^{47,48} , Cambridge Cognitive Examination – Revised: CAMCOG-R) ⁴⁹⁻⁵¹ , Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-COG) ^{52,53} , Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) ^{54,55} , Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ^{56,57}
Avaliação dos diferentes domínios cognitivos	
Memória episódica verbal	Teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey (RAVLT) ^{58,59} , Subteste de aprendizado de palavras da Bateria CERAD
Memória não verbal	Subteste de reconhecimento das figuras da BBRC, Subteste de recordação das figuras geométricas da Bateria CERAD, Figura Complexa de Rey ^{60,61}
Linguagem	Fluência verbal (fonêmica e semântica) ^{62,63} , Teste de nomeação de Boston ^{64,65}
Atenção e função executiva	Span ou extensão de dígitos em ordem direta e inversa ^{66,67} , Teste do desenho do relógio ^{68,69} , Fluência verbal
Habilidades visuais-espaciais / visuais-construtivas	Subteste de cópia das figuras do CERAD / MoCA, Teste do desenho do relógio
Avaliação da funcionalidade	
Atividades instrumentais de vida diária	Functional Activities Questionnaire ^{70,71} , Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) ^{72,73} , Direct Assessment of Functional Status-Revised (DAFS-R) ^{74,75} , Disability Assessment for Dementia (DAD) ^{76,77} , Activities of Daily Living Questionnaire (ADL-Q) ^{78,79} , Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL) ^{80,81} , AD8 Dementia Screening Interview ⁸²
Atividades básicas de vida diária	Katz scale ^{83,84} , Functional Activities Questionnaire ^{71,72}
Estadiamento da demência	Clinical dementia rating scale (CDR) ^{85,86}

Nota: Os escores globais da escala CDR (CDR-EG: 0 ou 0,5 ou 1,0 ou 2,0 ou 3,0) têm a limitação de ser baseados no escore do item Memória, considerando os outros itens como secundários, e subestimando assim informações relevantes de atividades instrumentais que podem estar primária e precocemente afetadas.

Exames laboratoriais na propedêutica clínica da DA

Diversas situações clínicas podem causar alterações cognitivas, como por exemplo hipotireoidismo, hipovitaminoses e neurosfilis; e em uma avaliação médica inicial é recomendada realizar uma avaliação laboratorial básica para afastar as principais causas secundárias de declínio cognitivo. Na avaliação inicial, procura-se identificar também doenças sistêmicas e comorbidades que possam contribuir para o agravamento do quadro neurológico, como dislipidemia e diabetes⁸⁸⁻⁹¹.

A lista de exames laboratoriais recomendados deve incluir avaliação hematológica, renal, hepática, perfil lipídico e metabólico (sódio, potássio, cálcio séricos), glicemia de jejum, vitamina B12, TSH, T4 livre, VDRL e, especialmente casos atípicos ou em situações de suspeita clínica, sorologia anti-HIV⁹².

Neuroimagem estrutural

A avaliação cerebral por exames de neuroimagem estrutural como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio é um

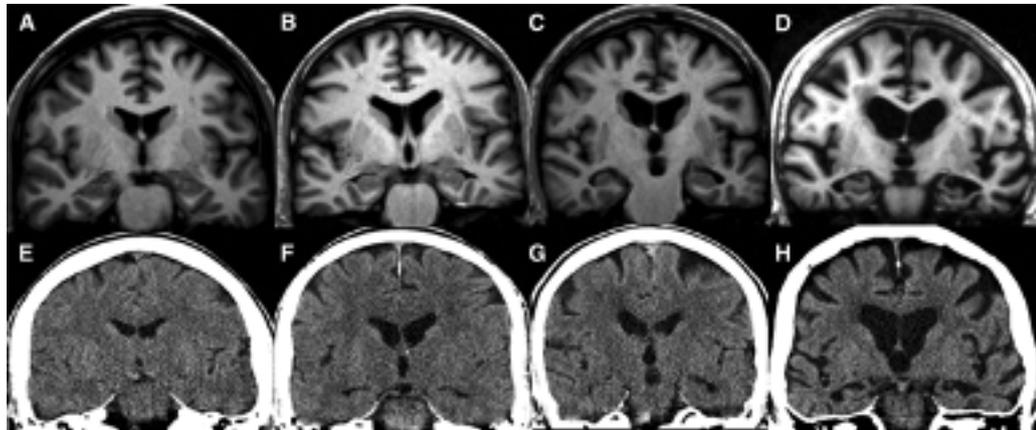
passo fundamental para o diagnóstico adequado da DA, tanto para descartar lesões secundárias, como para identificar padrões de atrofia cerebral que sejam próprios da doença. A RM é o método de escolha por fornecer melhor resolução anatômica e diferentes técnicas de aquisição que são mais úteis que a TC para diagnósticos diferenciais com outras demências, como as de causa vascular ou priônica, por exemplo.

A DA, por ser neurodegenerativa, cursa invariavelmente com atrofia cerebral. O padrão mais comum de alteração volumétrica é de atrofia de estruturas mesiais temporais (EMTs), como hipocampo e córtex entorrinal, que guarda correlação com a clínica de dificuldade com memória episódica. Porém, pode haver atrofia também em diferentes regiões, sobretudo nas apresentações atípicas e comumente pré-senis, como o que ocorre com as variantes linguística, disexecutiva e/ou comportamental (frontal), visual-espacial, entre outras, as quais serão discutidas posteriormente⁹³.

A tomografia computadorizada (TC), por ser um exame útil, mais disponível e de menor custo,

pode ser um recurso mesmo em nível de atenção primária à saúde. A TC pode ter valor semelhante ao da RM para descartar lesões estruturais como hematoma subdural, tumor, hidrocefalia, por exemplo⁹⁴. Ainda, a TC também pode ser útil na avaliação de atrofia hipocampal, sobretudo com a reconstrução no plano coronal. Embora a resolução anatômica da RM seja superior, a Escala de Atrofia Mesial Temporal (MTA

ou escala de Scheltens) também pode ser usada na TC (Figura 1)^{94,95}. Esta escala é sensível para o diagnóstico de DA e específica para a diferenciar DA de idosos normais, embora outras demências também possam apresentar atrofia hipocampal, como demência vascular ou demência com corpos de Lewy. A escala de Scheltens avalia a largura da fissura coroídea do corno temporal, e também a altura do hipocampo (Figura 2)⁹⁶.



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

Figura 1. Aplicação da escala MTA na RM (acima) e na TC (abaixo). Abaixo de 75 anos de idade, escore ≥ 2 é anormal; acima de 75 anos, escore ≥ 3 é anormal⁹⁵.

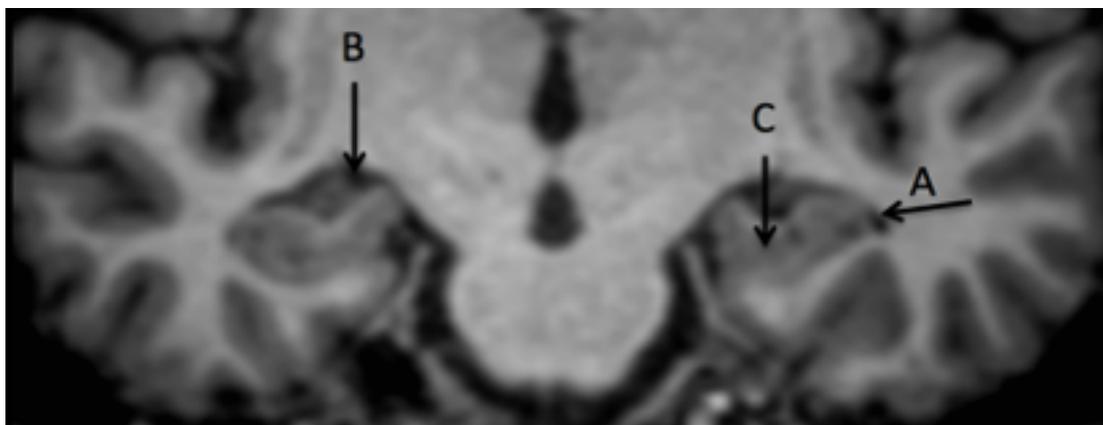


Figura 2. Estruturas avaliadas na escala MTA. A: corno temporal; B: fissura coroídea; C: hipocampo.

Como descrito acima, a RM apresenta melhor resolução anatômica e possibilidade de realização de outras técnicas de aquisição de imagens. Do ponto de vista de diagnóstico clínico, a inspeção visual de EMTs com o uso de escalas como a MTA, ainda é o método mais difundido e disponível, com sensibilidade e especificidade de 80 a 85% em diferenciar DA de indivíduos cognitivamente normais⁹⁷. Alguns centros radiológicos, assim como alguns softwares disponíveis na internet, oferecem uma medida do volume hipocampal por RM, o que pode aumentar a sensibilidade/especificidade. Embora esse dado seja importante, sobretudo para controle evolutivo, ainda há carência de normatização para nossa população considerando idade e sexo. Ainda em relação às EMTs na DA, há possibilidade de quantificar as subpartes do hipocampo, como CA1 e subiculum, porém ainda sem aplicação clínica difundida⁹⁸. Em relação ao CCL devido à DA, recente revisão mostrou baixa sensibilidade/especificidade (73 e 71%, respectivamente) de medidas de EMTs para diferenciar pacientes que evoluíram ou não para demência⁹⁹.

Outras técnicas de RM ainda não têm papel consolidado na prática clínica para diagnóstico de DA. Por exemplo, embora a técnica de espectroscopia de prótons por RM, que avalia metabólitos cerebrais como N-acetil-aspartato (Naa), creatina (Cr) e mioinositol (mI), possa mostrar diferenças entre grupos de pacientes com e sem DA, apresenta ainda muitas limitações e heterogeneidade do método para que possa ser aplicado na prática clínica como um marcador da doença. Os principais achados são diminuição do NAA, da relação NAA/Cr, aumento do mI e da relação mI/Cr¹⁰⁰.

Diversas outras técnicas, como, por exemplo, imagem por tensor de difusão, análise de textura, perfusão por RM e conectividade funcional, ainda estão restritas ao uso em pesquisa.

Neuroimagem estrutural da DA atípica

Uma característica comum das apresentações atípicas da DA é a relativa preservação das EMTs em relação à atrofia de outras regiões cerebrais. Cada variante tem características próprias de imagem que, em geral, guardam correlação com os sintomas clínicos. Serão descritas brevemente algumas características da neuroimagem das três apresentações atípicas mais comuns: variante visual-espacial (parte do espectro da atrofia cortical posterior); variante linguística, mais comumente vlAPP e a vcDA/vdDA.

- ACP: predomínio de atrofia de estruturas parietais e temporais posteriores. A escala de atrofia parietal de Koedam vai de 0 a 3 e avalia a integridade do pré-cúneo e a dilatação dos sulcos

do cíngulo posterior, parieto-occipital e do lobo parietal. Pode ser útil para o diagnóstico de ACP e escores ≥ 2 podem ser considerados alterações, segundo a proposta do autor¹⁰¹;

- vlAPP: atrofia assimétrica de estruturas têmporo-parietais, mais à esquerda (hemisfério dominante para linguagem)¹⁶;
- vcDA/vdDA: é a mais heterogênea das apresentações em termos de imagem. Apresenta mais atrofia em córtex pré-frontal dorso-lateral em relação à DA típica, porém pode apresentar um padrão também de atrofia têmporo-parietal²⁰.

Diagnóstico assistido por biomarcadores

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

Os biomarcadores líquóricos na DA utilizados para fins de diagnóstico são o peptídeo A β de 42 aminoácidos (A β_{1-42}) e a proteína tau em sua composição total e porção fosforilada no resíduo de 181 de treonina (T-tau e P-tau, respectivamente). A assinatura patológica da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) consiste em um padrão determinado pela redução da concentração de A β_{1-42} e aumento das concentrações de T-tau e P-tau¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Nos últimos anos, houve um amadurecimento importante em relação ao uso dos biomarcadores da DA no LCR para fins de diagnóstico. Idealmente, as concentrações de A β_{1-42} devem ser normalizadas em relação às de A β_{1-40} , que não variam significativamente entre as demências. A razão A β_{1-42} /A β_{1-40} também prediz melhor a carga amiloide aferida por PET do que a concentração de A β_{1-42} isoladamente¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Há correspondência entre o padrão de biomarcadores líquóricos e as alterações fisiopatológicas subjacentes à DA. A redução de A β_{1-42} e o aumento de P-tau no LCR são indicativos da amiloidose cerebral e da tauopatia, mecanismos que conduzem, respectivamente, à formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares. Já o aumento de T-tau sinaliza o processo neurodegenerativo em curso, usualmente representado por alterações estruturais (atrofia) e comprometimento metabólico regional.

Biomarcadores de neuroimagem molecular

Os processos fisiopatológicos relacionados à DA podem ser alternativamente inferidos *in vivo* por métodos de imagem molecular baseados na emissão de pósitrons (PET), através da injeção de diferentes radiotraçadores.

Uma das consequências do processo degenerativo progressivo da DA é o hipometabolismo cerebral, que pode ser avaliado através do [¹⁸F]Fluordesoxiglicose (FDG). Pacientes com DA apresentam padrão de hipometabolismo

que envolve os córtices cingulado posterior, pré-cuneo, têmporo-parietal e temporal medial¹⁰⁸⁻¹¹¹.

O acúmulo cerebral de A β pode ser avaliado através de diversos agentes moleculares com afinidade para o peptídeo A β , como o [¹¹C]Pittsburgh compound-B (PiB), [¹⁸F]Flutemetamol, [¹⁸F]Florbetaben e [¹⁸F]Florbetapir^{112,113}, sendo que o primeiro (PiB), apresenta maior limitação ao uso clínico, por ter o carbono em sua estrutura molecular, com meia-vida de apenas 20 minutos. Quando comparado à mensuração do A β no líquido, a imagem molecular por PET apresenta a vantagem de identificar topograficamente o acúmulo de A β no cérebro, apresentando na DA um padrão que envolve o pré-cuneo e córtex fronto-têmporo-parietal bilateral¹¹³.

O acúmulo de proteína tau, outra importante característica patológica da DA, também pode ser avaliada através de PET por meio de radiotraçadores específicos, como [¹⁸F]Flortaucipir¹¹⁴. O acúmulo de tau observado nos exames de neuroimagem molecular apresenta importantes correlações clínicas: o maior acúmulo de tau relaciona-se com a gravidade do declínio cognitivo¹¹⁵⁻¹¹⁷ e, em situações de DA atípica, as regiões de maior retenção do radiotraçador estão associadas com sintomas relacionados a estas regiões, como os lobos occipitais na atrofia cortical posterior e também ao padrão de hipometabolismo glicolítico¹¹⁸. Biomarcadores de A β teriam boa sensibilidade para identificar casos de DA incipiente¹¹⁹, enquanto marcadores de P-Tau teriam maior especificidade para o diagnóstico de DA^{120,121}.

Atualmente, os biomarcadores são utilizados especialmente em cenários de pesquisa. Sob o ponto de vista clínico, a utilização dos biomarcadores é recomendada na avaliação de quadros considerados atípicos, seja pela apresentação clínica inicial não-amnésica ou em pacientes com início precoce, cenários que serão abordados de forma mais detalhada na próxima seção.

Quando solicitar o exame de LCR e biomarcadores na DA?

As indicações para o exame do LCR em geral não se alteraram em relação ao último consenso⁹². Assim, 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.

Se após todo o processo diagnóstico que envolve anamnese, avaliação cognitiva, exames gerais e neuroimagem, ainda permanecer a dúvida diagnóstica sobre a etiologia da síndrome demencial, pode-se lançar mão dos biomarcadores para DA. Mais comumente,

essa dúvida surge no diagnóstico diferencial dos quadros atípicos de DA em relação a outras demências, como a variante comportamental da demência frontotemporal ou as APP agramática e semântica, por exemplo. Uma outra indicação clínica para o uso de biomarcadores líquidos na propedêutica dos transtornos cognitivos é a predição de demência em casos oligossintomáticos, onde a identificação da ‘assinatura patológica’ da DA em casos de comprometimento cognitivo leve permite inferir a etiologia subjacente com elevada acurácia.

Com a possibilidade do uso futuro de drogas potencialmente modificadoras da doença, como os anticorpos monoclonais anti-A β , espera-se que a avaliação de biomarcadores seja mais disseminada, pois a alteração dos marcadores é condição *sine qua non* para a indicação dessa classe de medicações.

Diagnóstico biológico de DA através de biomarcadores

O diagnóstico assistido por biomarcadores permitiu a formulação das recomendações para o diagnóstico *biológico* da DA por meio da classificação A/T(N)¹²². Segundo essa proposta, os casos suspeitos de DA podem ser classificados segundo a positividade de biomarcadores que permitem inferir a presença subjacente de um ou mais processos patogênicos característicos da DA, onde: “A” refere-se à informação obtida por biomarcadores indicativos do acúmulo do A β cerebral (i.e., redução de A β ₁₋₄₂ no LCR ou positividade em métodos de imagem molecular do amiloide); “T” refere-se à positividade de biomarcadores indicativos da *hiperfosforilação da tau* (aumento de P-Tau no LCR ou positividade em métodos de imagem molecular com tau-PET); e “N” indica inespecificamente a ocorrência de *neurodegeneração*, que pode ser inferida pelo aumento da T-Tau no LCR, pela caracterização de atrofia hipocampal e/ou temporoparietal por ressonância magnética, ou pela caracterização de perda da integridade metabólica cerebral regional, conforme perfil de captação de glicose por [¹⁸F]FDG-PET^{122,123}. Tais medidas, segundo padrão topográfico específico, estariam mais estreitamente relacionadas à presença de processo degenerativo em estágio precoce, havendo correspondência com o grau de atrofia cerebral e o declínio cognitivo^{115,124}.

De acordo com as recomendações para fins de pesquisa da NIA/AA de 2018, que incluiu a classificação AT(N), para estar no espectro da DA é preciso haver evidência de acúmulo do peptídeo A β , sendo que a DA é definida pela combinação da positividade desse marcador (A+) e de marcadores indicativos da presença da proteína tau fosforilada (T+). Quando há positividade de marcadores de amiloidose cerebral (A+) e de neurodegeneração (por exemplo, aumento de tau total no LCR) (N+),

porém na ausência de marcadores indicativos de aumento de P-tau (T-), considera-se que há alteração patológica de DA e suspeita de processo patológico não-DA, de forma concomitante. Em resumo:

A -: não está no espectro DA

A+: espectro da DA

A+/T+: DA

A+/T-/N+: DA + suspeita de outro processo patológico não-DA

Os autores¹²² advertem que essas recomendações valem apenas para pesquisas (observacionais e intervencionais), não devendo ser entendidas como diretrizes ou critérios diagnósticos a serem usados na prática clínica, uma vez que (1) estabelecem o diagnóstico de uma doença sem levar em conta sintomas, sinais clínicos e prejuízo funcional; e (2) 40% de idosos cognitivamente normais podem apresentar anormalidades de biomarcadores e alterações neuropatológicas de DA¹²⁵, e cerca de 20% desses indivíduos nunca desenvolvem demência, mesmo em seus 90 anos de idade¹²⁶.

Diagnóstico patológico de DA

O diagnóstico anatomopatológico da DA baseia-se no achado de atrofia cortical, em especial do hipocampo e das regiões parietais e frontais (áreas associativas),

com acentuada perda neuronal, e presença de placas neuríticas (extracelulares) e emaranhados neurofibrilares (intra-neuronais). Estes últimos são os marcadores histopatológicos da DA, com base nos quais se estabelece o seu diagnóstico definitivo. Formam-se inicialmente no sistema límbico (hipocampo e córtex entorrinal), progredindo para o córtex de associação, núcleos subcorticais e finalmente estruturas do tronco encefálico. Outros achados neuropatológicos incluem a perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degeneração sináptica que afeta estruturas límbicas e corticais associativas, iniciando-se pelo hipocampo, com relativa preservação das áreas primárias (motora, somatossensitiva e visual).

Diagnóstico da DA nos diferentes níveis de atenção à saúde

O Brasil apresenta realidades econômicas e de acesso aos serviços de saúde bastante heterogêneas, sendo fundamental adaptar os instrumentos e abordagens diagnósticas dentro dos níveis de atenção estabelecidos nas Diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) (Atenção Primária, Secundária e Terciária).

A Tabela 2 mostra os protocolos sugeridos para a avaliação e diagnóstico da DA em cada nível de atenção.

Tabela 2. Protocolo sugerido para o diagnóstico da DA em cada nível de atenção.

Diagnóstico na Atenção Primária	
Anamnese	perguntar, ao paciente e a seu familiar/informante, pelos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e comportamentais. A entrevista deveria ser feita preferencialmente de forma separada.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico.
Avaliação cognitiva	sugere-se a aplicação de um teste breve de rastreio cognitivo, como o MoCA, BBRC ou o CASI-S. Destaca-se a BBRC (Material Suplementar) devido à sua aplicação simples e alta sensibilidade inclusive para indivíduos de baixa escolaridade. Adicionalmente, recomenda-se a aplicação conjunta de tarefas breves, porém com alta sensibilidade diagnóstica, como a tarefa de fluência verbal semântica (animais) e teste de aprendizado de palavras, cujo déficit é altamente sugestivo de disfunção do sistema hipocampal (amnésia). Dados sobre a funcionalidade podem ser abordados na anamnese ou por questionários breves específicos, como o Questionários de Atividades Funcionais (Material Suplementar).
Neuroimagem estrutural	TC de crânio é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência (como tumor, hidrocefalia ou infartos cerebrais) e identificar, dentro das limitações do método, padrões de atrofia compatíveis com DA.
Diagnóstico na Atenção Secundária	
Anamnese	perguntar, ao paciente e a seu familiar/informante pelos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e comportamentais.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais do item 3.3.1. para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico. Caso exista suspeita de meningite crônica, deve ser realizada punção lombar e coleta e análise do LCR.

Continua...

Table 2. Continuação.

Avaliação cognitiva	sugere-se a utilização de um teste breve de rastreio cognitivo ou bateria multifuncional de média abrangência, em conjunto com pelo menos uma tarefa para o exame de cada domínio cognitivo. Complementar com a aplicação de um instrumento de avaliação da funcionalidade, conforme descrito anteriormente.
Neuroimagem estrutural	TC de crânio ou preferencialmente RM encefálica é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência e se investigue com maiores detalhes estruturas mesiais temporais, com escalas visuais ou volumetria manual ou automatizada.
Pesquisa de biomarcadores	O uso da pesquisa de biomarcadores da DA é principalmente indicado em casos em que há dúvida diagnóstica entre DA e outras demências neurodegenerativas que não são do espectro amiloide, como demência frontotemporal, por exemplo, por conta da mudança de conduta em relação ao uso de medicações aprovadas para DA, como os inibidores de colinesterase e a memantina. Outras situações pontuais sugeridas na seção de biomarcadores. Cabe lembrar que é possível que, com o surgimento e disponibilidade de drogas potencialmente modificadoras da doença, seja necessário no futuro avaliar todos os pacientes com DA leve, potenciais candidatos a esses tipos de tratamento. Os biomarcadores podem ser realizados desde o nível secundário de atenção à saúde, desde que em casos selecionados e sendo solicitados e interpretados por profissionais capacitados.
Diagnóstico na Atenção Terciária	
Anamnese	entrevista inicial detalhada com o paciente e seu familiar/informante.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico e, adicionalmente, outros exames se houver suspeita de doença sistêmica relevante. Caso exista suspeita de meningite crônica, deve ser realizada punção lombar e coleta e análise do LCR.
Avaliação cognitiva	sugere-se a realização de avaliação neuropsicológica completa, com a utilização de um teste de rastreio cognitivo, somado à aplicação de instrumentos para aprofundamento do exame de todos os domínios cognitivos, além da aplicação de um instrumento de avaliação da funcionalidade e de transtorno neuropsiquiátrico.
Neuroimagem estrutural	Ressonância magnética encefálica é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência e se investigue com maiores detalhes estruturas mesiais temporais e de outras regiões cerebrais, com escalas visuais ou volumetria manual ou automatizada.
Neuroimagem funcional	o exame de PET-FDG ou a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) poderá mostrar alterações regionais de metabolismo cerebral ou alterações de fluxo sanguíneo nos casos de quadros demenciais leves e/ou iniciais, mesmo na ausência de alterações estruturais nos exames de neuroimagem.
Pesquisa de biomarcadores	O uso da pesquisa de biomarcadores da DA é principalmente indicado em casos em que há dúvida diagnóstica entre DA e outras demências neurodegenerativas que não são do espectro amiloide, como demência frontotemporal, por exemplo, por conta da mudança de conduta em relação ao uso de medicações aprovadas para DA, como os inibidores de colinesterase e a memantina. Outras situações pontuais são sugeridas na seção de biomarcadores. Cabe lembrar que é possível que, com o surgimento e disponibilidade de drogas potencialmente modificadoras da doença, seja necessário no futuro avaliar todos os pacientes com DA leve, potenciais candidatos a esses tipos de tratamento.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Diagnóstico da DA pré-clínica

O processo patogênico da DA inicia-se muitos anos antes do aparecimento das primeiras manifestações clínicas, sendo possível inferir a presença do mesmo, em indivíduos assintomáticos, a partir da análise dos biomarcadores¹²⁷. Portanto, a DA pré-clínica corresponde a um longo e silencioso estágio da doença que precede as primeiras alterações cognitivas que, mais adiante, permitirão o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA. Corresponde a uma janela de oportunidade para implementar intervenções com o objetivo de retardar (ou, idealmente, interromper)

o processo patogênico da DA¹²⁸. A existência de intervenções modificadoras da patogenia da DA, associada à possibilidade de identificar a doença em fase assintomática, representará uma forma efetiva de se estabelecer a prevenção da demência.

Os critérios diagnósticos para DA pré-clínica, restritos hoje ao contexto de pesquisa, foram propostos para identificar indivíduos em risco de DA em fase assintomática¹²⁹⁻¹³¹. Foram propostos três estágios evolutivos inerentes à DA pré-clínica: no primeiro, há evidência isolada de amiloidogênese cerebral segundo a positividade de biomarcadores de A β ; no segundo estágio, somam-se evidências de processo neurodegenerativo em curso, segundo biomarcadores liquóricos e/ou

de imagem cerebral; no terceiro estágio, há também indícios de alterações cognitivas ou comportamentais muito sutis, ainda insuficientes para o diagnóstico de CCL¹²⁹.

Biomarcadores periféricos da DA

A baixa disponibilidade e o alto custo para obtenção de imagens moleculares por PET, bem como a necessidade de se realizar a punção lombar para obtenção de amostras de LCR, representam limitações para o uso desses métodos para o diagnóstico da DA em maior escala. Assim, o desenvolvimento de novos biomarcadores em sangue periférico, com boa acurácia diagnóstica e sensibilidade preditiva, representará um grande avanço na instrumentação laboratorial do diagnóstico da DA. A determinação dos níveis plasmáticos de A β , proteína tau e neurofilamento de cadeia leve (NFL), outra proteína do citoesqueleto neuronal, com métodos ultrasensíveis poderá fornecer estimativas confiáveis sobre a amiloideogênese cerebral e sobre a ocorrência de neurodegeneração em estágios precoces da DA^{121,132,133}. Há uma correlação confiável entre os níveis plasmáticos de amiloide, medido pela relação entre peptídeos A β_{1-42} e A β_{1-40} , e a positividade futura no PET-amiloide¹³⁴. Embora presentes em outros transtornos degenerativos, os níveis de tau fosforilada têm sido relatados como elevados no plasma de indivíduos com DA, com a forma ¹⁸¹P-tau mostrando maior especificidade^{133,135}. A presença de NFL no LCR indica dano neuronal não específico. Estudos recentes mostraram uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos e líquóricos dessa proteína, mas apenas no que diz respeito à neurodegeneração¹³⁶. Uma meta-análise recente mostrou que os níveis de NFL tanto no LCR quanto no plasma possuem alta sensibilidade diagnóstica para DA e outras demências neurodegenerativas¹³⁷.

Outras abordagens usando genômica, transcriptômica, metabolômica, lipidômica e proteômica têm sido usadas para gerar diferentes biomarcadores em DA. Um estudo

mostrou que microRNAs alterados resultantes da falha da função sináptica são biomarcadores plasmáticos potenciais para DA¹³⁸. Outro estudo mostrou diminuição dos níveis das APP-secretases ADAM10 em plaquetas, níveis de PSEN1 diminuídos em plaquetas e leucócitos e níveis de BACE1 (β -secretase) diminuídos em leucócitos¹³⁹.

Implicações do diagnóstico precoce para terapias modificadoras da doença

O sistema de classificação baseado em biomarcadores proposto em 2018 é uma evidência de um conceito mais amplo do processo patológico na DA. Entretanto, os ensaios clínicos ainda enfrentam muitos desafios. Embora haja um entendimento crescente de que a avaliação clínica, isoladamente, é uma ferramenta limitada para avaliar um resultado de intervenção, as medidas de melhoria cognitiva ainda são os principais desfechos em todos os ensaios clínicos. Identificar os melhores alvos moleculares, ou uma combinação deles, desenvolvendo melhores protocolos para avaliar os resultados das intervenções usando medidas bioquímicas, fisiológicas e neuropsicológicas como desfechos são estratégias necessárias para identificar indivíduos em estágios pré-clínicos da doença e facilitar intervenções terapêuticas precoces. Esta é a premissa da maioria dos esforços para encontrar novas terapias.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. LPS, MLFB, MR, OVF, MLS, BPD, RN, JS, BJAPB: concepção; LPS, MLFB, MR, OVF, MLS, BPD, RN: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London: Alzheimer's Disease International (UK); 2021. 313 p.
- Melo SC, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VMA. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 ;78(12):762-71. doi:10.1590/0004-282X20200059
- Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317-30. doi:10.3233/JAD-161149
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Kim JH. Genetics of Alzheimer's disease. *Dement Neurocogn Disord*. 2018;17(4):131-36. doi:10.12779/dnd.2018.17.4.131
- Berkowitz CL, Mosconi L, Rahman A, Scheyer O, Hristov H, Isaacson RS. Clinical application of APOE in Alzheimer's prevention: a precision medicine approach. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):245-52. doi:10.14283/jpad.2018.35
- Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but Amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol*. 2013;126(5):631-41. doi:10.1007/s00401-013-1139-0
- Brundel M, Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):425-36. doi:10.1038/jcbfm.2011.200
- Sáiz-Vazquez O, Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S, Pacheco-Bonrostro J, Santabárbara J. Cholesterol and Alzheimer's disease risk: a meta-meta-analysis. *Brain Sci*. 2020;10(6):386. doi:10.3390/brainsci10060386

10. Schilling LP, Pascoal TA, Zimmer ER, Mathotaarachchi S, Shin M, Rieder CRM, et al. Regional Amyloid- β load and white matter abnormalities contribute to hypometabolism in Alzheimer's dementia. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4916-24. doi:10.1007/s12035-018-1405-1
11. Guerrero-Muñoz MJ, Gerson J, Castillo-Carranza DL. Tau oligomers: the toxic player at synapses in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:464. doi:10.3389/fncel.2015.00464
12. Sengupta P, Satpute-Krishnan P, Seo AY, Burnette DT, Patterson GH, Lippincott-Schwartz J. ER trapping reveals Golgi enzymes continually revisit the ER through a recycling pathway that controls Golgi organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(49):E6752-E61. doi:10.1073/pnas.1520957112
13. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV, Dias-Tosta E, Silva AB, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):146-52. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030002
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
16. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol*. 2018;9:692. doi:10.3389/fneur.2018.00692
17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):870-84. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.014
18. Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Mercurio M, Scarioni M, Carandini T, et al. Parieto-occipital sulcus widening differentiates posterior cortical atrophy from typical Alzheimer disease. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102453. doi:10.1016/j.nicl.2020.102453
19. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(10):2636-45. doi:10.1093/brain/awm213
20. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138(9):2732-49. doi:10.1093/brain/aww191
21. Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research criteria for the behavioral variant of Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):48-60.
22. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, Botha H, Polsinelli AJ, Przybelski SA, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun*. 2020;2(1):1-19. doi:10.1093/braincomms/fcaa068
23. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):222-34. doi:10.1016/S1474-4422(20)30440-3
24. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007;43(7):835-45. doi:10.1016/s0010-9452(08)70683-x
25. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80(6):561-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815547
26. Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
27. Tatsch MF, Bottino CMC, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquito JC, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):438-45. doi:10.1097/01.JGP.0000218218.47279.db
28. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(3):346-72. doi:10.1017/S1041610209991505
29. Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, Neto JPS, Dourado MCN. Patterns of discrepancies in different objects of awareness in mild and moderate Alzheimer's disease. *Aging Ment Health*. 2020;24(5):789-96. doi:10.1080/13607863.2018.1544219
30. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2009;66(4):435-40. doi:10.1001/archneurol.2009.15
31. Xu Y, Lavrencic L, Radford K, Booth A, Yoshimura S, Anstey KJ, et al. Systematic review of coexistent epileptic seizures and Alzheimer's disease: incidence and prevalence. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):2011-20. doi:10.1111/jgs.17101
32. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):888-98. doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001
33. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
34. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6. doi:10.1038/nature19323
35. Smid J, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Studart-Neto A, Barbosa BJAPB, et al. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia – syndromic approach. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(S1).
36. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, et al. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(5):368-75. doi:10.1097/JGP.0b013e31819431d5
37. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, Clark LR, Delano-Wood L, McDonald CR, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(1):275-89. doi:10.3233/JAD-140276
38. Ortega LFV, Aprahamian I, Borges MK, Cação JC, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease in low-educated or illiterate older adults in Brazil: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(4):279-88. doi:10.1590/0004-282X20190024
39. Folstein MF, Folstein SE, Folstein, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
40. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. doi:10.1590/s0004-282x2003000500014
41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. Errata em: *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(9):1991. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
42. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40. doi:10.1002/gps.3787
43. Teng EL, Larson EB, Lin KN, Graves AB, Liu HC. Screening for dementia: the Cognitive Abilities Screening Instrument – short version (CASI Short). Proceedings of the 106th Annual Convention of the American Psychological Association; 1998 Aug 14-18; San Francisco, US. Washington, DC: American Psychological Association; 1998.
44. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, Zullo JFD, Scherer P, Ng RTY, et al. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2b):416-21. doi:10.1590/S0004-282X2005000300010
45. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sawaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/s0004-282x1994000400001
46. Nitrini R, Brucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004
47. 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(11):1078-85. doi:10.1002/gps.1610
48. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-216. doi:10.1590/S1980-57642008DN10200015
49. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardized 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. doi:10.1192/bjp.149.6.698
50. Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS, et al. CAMCog as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1127-33. doi:10.1002/gps.2038

51. Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Izbicki R, Yassuda MS. Can the CAMCOG be a good cognitive test for patients with Alzheimer's disease with low levels of education? *Int Psychogeriatr*. 2011;23(1):96-101. doi:10.1017/S104161021000116X
52. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-64. doi:10.1176/ajp.141.11.1356
53. 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(10):1295-1302. doi:10.1590/S0100-879X2001001000009
54. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, 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(9):1159-65. doi:10.1212/wnl.39.9.1159
55. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Toniolo J Neto, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3A):532-36. doi:10.1590/S0004-282X2001000400009
56. 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(9-10):743-53. doi:10.1016/0021-9681(84)90043-2
57. 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(2B):339-45. doi:10.1590/s0004-282x2003000300004
58. Rey A. L'examen clinique en psychologie [The clinical examination in psychology]. Paris (France): Presses Universitaires de France; 1964. French.
59. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):324-29. doi:10.1590/S1516-44462006005000053
60. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol*. 1944;30:206-356.
61. Foss MP, Bastos-Formighieri MS, Speciali JG. Rey's complex figures for the elderly. *Aval Psicol*. 2010;9(1):53-61.
62. Hazin I, Leite G, Oliveira RM, Alencar JC, Fichman HC, Marques PN, et al. Brazilian Normative Data on Letter and Category Fluency Tasks: effects of gender, age, and geopolitical region. *Front Psychol*. 2016;7:684. doi:10.3389/fpsyg.2016.00684
63. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Fichman HC, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(1):65-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31802f244f
64. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
65. Mansur LL, Radanovic M, Araújo GC, Taquemori LY, Greco LL. Boston Naming Test: performance of Brazilian population from São Paulo. *Pro Fono*. 2006;18(1):13-20. doi:10.1590/S0104-56872006000100003
66. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
67. Zimmermann N, Cardoso CO, Trentini CM, Grassi-Oliveira R, Fonseca RP. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(2):120-7. doi:10.1590/1980-57642015DN92000006
68. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1(2):135-40. doi:10.1002/gps.930010209
69. 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(5):450-6. doi:10.1002/gps.863
70. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9. doi:10.1093/geronj/37.3.323
71. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8. doi:10.1097/00002093-200204000-00007
72. 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(4):1015-22. doi:10.1017/s0033291700005742
73. Sanchez MA, Lawrence RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): adaptação transcultural para uso no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009; 25(7):1455-65. doi:10.1590/S0102-311X2009000700003
74. Loewenstein DA, Bates CB. The Direct Assessment of Functional Status-Revised (DAFS-R). Manual for administration and scoring. Miami: Mount Sinai Medical Center; 2006.
75. 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(4):335-43. doi:10.1093/arclin/acq029
76. Gauthier L, Gélinas I, McIntyre M, Gauthier S, Labege H, Dauphinee SW. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide; 1994.
77. Bahia VS, Carthery-Goulart MT, Novelli MM, Kato-Narita EM, Areza-Fegyveres R, Caramelli P, 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(3):291-5. doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc878
78. 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(4):223-30.
79. Medeiros ME, RO Guerra. Translation, cultural adaptation and psychometric analysis of the Activities of Daily Living Questionnaire (ADLQ) for functional assessment of patients with Alzheimer's disease. *Braz J Phys Ther*. 2009;13(3):257-66. doi:10.1590/S1413-35552009005000027
80. Hindmarch I, Lehfeld H, Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl 2):20-6. doi:10.1159/000051195
81. Folquitto JC, Bustamante SEZ, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, et al. The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):350-3. doi:10.1590/S1516-44462006005000037
82. Galvin JE, Roe CM, Powlisha KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005;65(4):559-64. doi:10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a
83. 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;185:914-9. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016
84. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro ST Filho, Buksman S. Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index). *Cad Saude Publica*. 2008;24(1):103-12. doi:10.1590/s0102-311x2008000100010
85. 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. doi:10.1192/bjp.140.6.566
86. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, 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(3):210-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4
87. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Laczitz L, Massman PJ, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1091-5. doi:10.1001/archneur.65.8.1091
88. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, 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(9):1143-53. doi:10.1212/wnl.56.9.1143
89. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):720-7. doi:10.1590/s0004-282x20050004000034
90. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl 5):v2-7. doi:10.1136/jnnp.2005.082867
91. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtilla T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236-48. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
92. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004
93. Sintini I, Graf-Radford J, Senjem ML, Schwarz CG, Machulda MM, Martin PR, et al. Longitudinal neuroimaging biomarkers differ across Alzheimer's disease phenotypes. *Brain*. 2020;143(7):2281-94. doi:10.1093/brain/awaa155
94. Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. Neuroimaging in dementia. Berlin: Springer; 2011.
95. Amato ACS Filho, Balthazar MLF. Neuroimagem nas demências: como ela pode nos ajudar? In: Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica. São Paulo: Omnifarma; 2016.

96. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJ, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*. 2009;253(1):174-83. doi:10.1148/radiol.2531082262
97. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67-77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215
98. Leocadi M, Canu E, Calderaro D, Corbetta D, Filippi M, Agosta F. An update on magnetic resonance imaging markers in AD. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-17. doi:10.1177/1756286420947986
99. Lombardi G, Crescioli G, Cavado E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD009628. doi:10.1002/14651858.CD009628.pub2
100. Maul S, Giegling I, Rujescu D. Proton magnetic resonance spectroscopy in common dementias – current status and perspectives. *Front Psychiatry*. 2020;11:769. doi:10.3389/fpsy.2020.00769
101. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of an MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618-25. doi:10.1007/s00330-011-2205-4
102. 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(3):228-34. doi:10.1016/S1474-4422(06)70355-6
103. Diniz BS, Pinto JA Jr, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):172-82. doi:10.1080/15622970701535502
104. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(4):455-63. doi:10.1016/j.dadm.2015.09.003
105. Dorey A, Perret-Liaudet A, Tholance Y, Fourier A, Quadrio I. Cerebrospinal fluid A β 40 improves the interpretation of A β 42 concentration for diagnosing Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2015;6:247. doi:10.3389/fneur.2015.00247
106. Racine AM, Kosciak RL, Nicholas CR, Clark LR, Okonkwo OC, Oh JM, et al. Cerebrospinal fluid ratios with A β 42 predict preclinical brain β -amyloid accumulation. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:27-38. doi:10.1016/j.dadm.2015.11.006
107. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):34. doi:10.1186/s13195-019-0485-0
108. Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia. Sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clin Positron Imaging*. 1999;2(3):119-30. doi:10.1016/s1095-0397(99)00020-5
109. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, De Aburto MAK, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001;286(17):2120-7. doi:10.1001/jama.286.17.2120
110. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):486-510. doi:10.1007/s00259-005-1762-7
111. Schöll M, Damián A, Engler H. Fluorodeoxyglucose PET in neurology and psychiatry. *PET Clin*. 2014;9(4):371-90. doi:10.1016/j.cpet.2014.07.005
112. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19. doi:10.1002/ana.20009
113. Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, Leuzy A, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(2):79-90. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1002003
114. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Lu M, Arora AK, Trucchio SP, et al. Positron emission tomography imaging with [18F]flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):829-39. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0528
115. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee JH, Kim YJ, Lee HM, et al. Tau PET in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2016;87(4):375-83. doi:10.1212/WNL.0000000000002892
116. Counts SE, Ikonovic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(1):35-53. doi:10.1007/s13311-016-0481-z
117. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol*. 2019;37(11):735-49. doi:10.1007/s11604-019-00867-7
118. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(5):1551-67. doi:10.1093/brain/aww027
119. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5(1):272-93. doi:10.1016/j.trci.2019.05.008
120. Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-47. doi:10.1212/WNL.0000000000002923
121. Blennow K. A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):15-24. doi:10.1007/s40120-017-0073-9
122. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
123. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):560-74. doi:10.1038/nrd3115
124. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, et al. Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between β -Amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1070-7. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2078
125. Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1026-36. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002
126. Josefsson M, Luna X, Pudas S, Nilsson LG, Nyberg L. Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2308-12. doi:10.1111/jgs.12000
127. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
128. Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, Buckner RL, De Jager PL, Smoller JW, et al. Polygenic risk of Alzheimer's disease is associated with early- and late-life processes. *Neurology*. 2016;87(5):481-8. doi:10.1212/WNL.0000000000002922
129. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004
130. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
131. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):818-31. doi:10.1017/S135561771700100X
132. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):115-31. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.013
133. Bateman RJ, Blennow K, Doody R, Hendrix S, Lovestone S, Salloway S, et al. Plasma biomarkers of AD emerging as essential tools for drug development: an EU/US CTAD task force report. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(3):169-73. doi:10.14283/jpad.2019.21
134. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):841-9. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2266
135. Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Minthon L, Blennow K, Randall J, et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(2):9. doi:10.1186/alzrt163
136. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):557-66. doi:10.1001/jamaneurol.2016.6117
137. Zhao Y, Xin Y, Meng S, He Z, Hu W. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:123-38. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.014
138. Siedlecki-Wullich D, Català-Solsona J, Fàbregas C, Hernández I, Clarimón J, Lleó A, et al. Altered microRNAs related to synaptic function as potential plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):46. doi:10.1186/s13195-019-0501-4
139. Bram JMF, Talib LL, Joaquim HPG, Sarno TA, Gattaz WF, Forlenza OV. Protein levels of ADAM10, BACE1, and PSEN1 in platelets and leukocytes of Alzheimer's disease patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(8):963-72. doi:10.1007/s00406-018-0905-3

Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Leonardo Cruz de Souza^{1,2}, Mirna Lie Hosogi³, Thais Helena Machado^{2,4},
Maria Teresa Carthery-Goulart^{3,5}, Mônica Sanches Yassuda^{3,6}, Jerusa Smid³,
Breno José Alencar Pires Barbosa^{3,7,8}, Lucas Porcello Schilling^{9,10,11},
Marcio Luiz Figueredo Balthazar¹², Norberto Anízio Ferreira Frota^{13,14},
Francisco Assis Carvalho Vale¹⁵, Paulo Caramelli^{1,2}, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁶,
Márcia Lorena Fagundes Chaves^{17,18}, Sonia Maria Dozzi Brucki³, Ricardo Nitri³,
Valéria Santoro Bahia¹⁹, Leonel Tadao Takada³

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Belo Horizonte MG, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Fonoaudiologia, Belo Horizonte MG, Brasil.

⁵ Universidade Federal do ABC, Grupo de Estudos em Neurociência da Linguagem e Cognição, Programa de Pós-Graduação em Neurociência e Cognição, Centro de Matemática, Computação e Cognição, Santo André SP, Brasil.

⁶ Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Gerontologia, São Paulo SP, Brasil.

⁷ Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

⁸ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

⁹ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁰ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹¹ Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹² Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹³ Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁴ Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁵ Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁶ Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁷ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁸ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁹ Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil.

Correspondente: Leonardo Cruz de Souza; E-mail: leocruzsouza@ufmg.br.

Conflito de interesses: LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen; JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participation in advisory boards for Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participation in advisory boards for Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação nos conselhos consultivos dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação nos conselhos consultivos dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão de atividades de treinamento nos laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; MLH, THM, MTCG, MSY, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, VSB, LTT: There is no conflict of interest to declare.

Recebido em 10 de agosto de 2021; Recebido em sua forma final em 08 de dezembro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. A “demência frontotemporal” (DFT) é uma síndrome clínica, cujo denominador comum é o acometimento focal dos lobos frontais e/ou temporais. A DFT tem três fenótipos clínicos distintos: a variante comportamental e dois subtipos linguísticos, a saber, a afasia progressiva primária não-fluente/agramática (APP-NF/A) e a afasia progressiva primária semântica (APP-S). A DFT é a segunda causa mais comum de demência em indivíduos com idade inferior a 65 anos, após a doença de Alzheimer. O presente artigo apresenta recomendações para diagnóstico da DFT no cenário brasileiro, considerando os três níveis de complexidade do sistema de saúde: atenção primária à saúde e níveis secundários. São propostos protocolos de investigação diagnóstica abrangendo testagem cognitiva, avaliação comportamental, avaliação fonoaudiológica, exames laboratoriais e de neuroimagem.

Palavras-chave: Demência Frontotemporal, Afasia Progressiva Primária.

DIAGNOSIS OF FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. “Frontotemporal dementia” (FTD) is a clinical syndrome characterized by the focal involvement of the frontal and/or temporal lobes. FTD has three clinical phenotypes: the behavioral variant and two linguistic subtypes, namely, non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia (PPA-NF/A) and semantic PPA (PPA-S). FTD is the second most common cause of dementia in individuals under the age of 65 years. This article presents recommendations for the diagnosis of FTD in the Brazilian scenario, considering the three levels of complexity of the health system: primary health care, secondary and tertiary levels. Diagnostic guidelines are proposed, including cognitive testing, behavioral and language assessments, laboratory tests and neuroimaging.

Keywords: Frontotemporal Dementia, Aphasia, Primary Progressive.

INTRODUÇÃO

Atualmente, define-se “demência frontotemporal” (DFT) como uma síndrome clínica, cujo denominador comum é o acometimento focal dos lobos frontais e/ou temporais. A DFT tem três fenótipos clínicos distintos: a variante comportamental e dois subtipos linguísticos, a saber, a afasia progressiva primária (APP) não-fluente/agramática e a APP semântica. Recentemente, tem-se debatido a existência de um quarto subtipo, a chamada variante temporal direita. A variante comportamental (vcDFT) é a apresentação fenotípica mais comum da DFT.

Por sua vez, “degeneração lobar frontotemporal (DLFT)” refere-se ao substrato histopatológico das demências frontotemporais. Os tipos DLFT-Tau e DLFT-TDP “*transactive response DNA-binding protein com Mr 43 kDa*” (TDP-43) são os mais comuns¹. Outros subtipos, como proteínas da família FET, como FUS (*fused in sarcoma*) e EWS (*Ewing’s sarcoma protein*), são menos frequentes.

Deste modo, “DFT” deve ser usado para descrições e fenótipos clínicos, ao passo que “DLFT” é empregado para descrever a classificação histopatológica e não deve ser usado para se referir à síndrome clínica².

Estudos internacionais indicam que a prevalência e a incidência da DFT são de 15-22 casos/100.000 e 1,2-4,1 casos/100.000 habitantes, respectivamente, sendo maiores na faixa etária dos 45 aos 64 anos^{3,4}. Não há estudos epidemiológicos que tenham especificamente investigado a prevalência de DFT na população brasileira, mas inquéritos epidemiológicos sobre demências indicam prevalência como sendo de 0,18% em amostras de indivíduos brasileiros acima de 65 anos de idade³.

Tais índices fazem da DFT a segunda causa mais comum de demência em indivíduos com idade inferior a 65 anos, após a doença de Alzheimer (DA). De fato, a maioria dos casos de DFT é pré-senil, mas se reconhece atualmente que até 30% dos casos têm início após os 65 anos de idade².

O presente artigo visa a apresentar recomendações para diagnóstico da DFT no cenário brasileiro, considerando os três níveis de complexidade do sistema de saúde: atenção primária à saúde e níveis secundário e terciário. Serão propostos protocolos de investigação diagnóstica abrangendo testagem cognitiva, avaliação comportamental, avaliação fonoaudiológica, exames laboratoriais e de neuroimagem. A variante temporal direita, cuja definição clínica ainda é objeto de estudos⁵ e não integra os últimos consensos diagnósticos^{6,7}, não será abordada neste texto.

DIAGNÓSTICO

Os critérios para diagnóstico de DFT, tanto na variante comportamental⁶, quanto nas variantes de linguagem⁷, foram estabelecidos por consensos internacionais de especialistas.

O diagnóstico de vcDFT ancora-se na identificação de declínio cognitivo-comportamental progressivo⁶. Os critérios vigentes determinam três níveis de fidedignidade diagnóstica (Tabela 1): (I) *diagnóstico possível*, para o paciente que apresenta alterações cognitivo-comportamentais características, mas que não tem alterações típicas à neuroimagem, nem manifesta declínio funcional; (II) *diagnóstico provável*, para o paciente que, além das manifestações cognitivo-comportamentais características,

apresenta prejuízo da autonomia e evidências de comprometimento frontotemporal à neuroimagem estrutural ou funcional; e (III) *diagnóstico definitivo*, quando se observam alterações histopatológicas à biópsia cerebral ou ao exame *post-mortem*, ou com comprovação de mutação patogênica.

De acordo com o mesmo consenso⁶, para fins de diagnóstico possível ou provável, o paciente deve preencher, pelo menos, três dos seis critérios seguintes: (I) desinibição precoce; (II) apatia ou inércia precoce; (III) perda da empatia/simpatia precoce; (IV) comportamento perseverativo, estereotipado, ou compulsivo/ritualístico precoce; (V) hiperoralidade e alterações alimentares; e (VI) perfil neuropsicológico com disfunção executiva e relativas preservações de memória episódica e de habilidades visuoespaciais. O sintoma é precoce se ocorrer dentro dos três primeiros anos após o início dos sintomas.

Tabela 1. Critérios Diagnósticos para Demência Frontotemporal (variante comportamental) – adaptados de Rascovsky et al (2011).

<p>Demência frontotemporal: variante comportamental Deterioração progressiva do comportamento e/ou da cognição, comprovada pela observação ou pela história clínica (requer um informante).</p>
<p>Diagnóstico possível Deve preencher pelo menos 3 dos 6 critérios abaixo relacionados: (I) desinibição comportamental (comportamento socialmente inapropriado; impulsividade; perda de regras sociais ou do decoro); (II) apatia ou inércia; (III) perda da empatia/simpatia (diminuição da ressonância afetiva às necessidades e sentimentos dos outros; interesse social diminuído, redução do “calor” interpessoal); (IV) comportamentos perseverativos, estereotipados, ou compulsivos/ritualísticos; (V) hiperoralidade e alterações alimentares (alteração de preferência alimentar, aumento no consumo de álcool ou cigarros, exploração oral de objetos); (VI) perfil neuropsicológico com déficits executivos e relativa preservação da memória episódica e das funções visuoespaciais.</p>
<p>Diagnóstico provável Deve preencher critérios para DFT possível e: (I) Ter declínio funcional significativo, demonstrado em inventários específicos; e (II) Evidências de alterações típicas de DFT ao exame de neuroimagem (atrofia ou hipometabolismo ou hipoperfusão em regiões frontotemporais).</p>
<p>Diagnóstico definitivo Deve preencher critérios para DFT possível ou provável e ter: (I) Achados histopatológicos de degeneração lobar frontotemporal à biópsia cerebral ou ao exame <i>post-mortem</i>; ou (II) Identificação de mutação patogênica.</p>

Por sua vez, a APP é uma síndrome clínica caracterizada por um transtorno de linguagem de início insidioso e de natureza progressiva, que afeta o funcionamento da rede de linguagem nos lobos temporal e frontal dominantes para a linguagem^{7,8}. Na maior parte dos casos, há envolvimento predominante do hemisfério esquerdo, com raras exceções (afasia cruzada e/ou quadros que se iniciam com neurodegeneração à direita e com sintomas iniciais de prosopagnosia e/ou agnosia visual)⁹. O distúrbio de linguagem pode afetar um ou mais níveis do processamento linguístico (fonológico, semântico, sintático) e ser acompanhado por alterações de fala de caráter cognitivo (i.e apraxia de fala) e/ou motor (disartria). Além disso, o distúrbio de linguagem tem impacto sobre a capacidade de comunicação; assim, o déficit funcional é variável em função das demandas sobre a linguagem que a ocupação e as atividades cotidianas dos indivíduos envolvem, além dos recursos cognitivos e das estratégias que os pacientes utilizam para compensar os déficits. Características ambientais também podem amenizar ou potencializar o prejuízo funcional¹⁰.

A partir do consenso de Gorno-Tempini et al. (2011), sugeriu-se a unificação da nomenclatura e a definição de critérios para o diagnóstico sindrômico de APP e de suas três variantes principais, em termos de manifestações clínicas, de correlatos neuroanatômicos e neuropatológicos. A APP-NF/A (não-fluente/agramática) e a APP-S (semântica) estão inseridas na síndrome clínica de DFT. Por sua vez, a afasia progressiva primária logopênica (APP-L) foi descrita como uma das variantes de APP, mas é considerada uma apresentação atípica da DA na maior parte dos casos. Cabe salientar, no entanto, que cerca de 1/3 dos pacientes apresentam quadros mistos ou que não se encaixam nos critérios para essas variantes^{11,12}. Assim, embora o diagnóstico da APP possa ser feito com bastante precisão e diferenciação da vcDFT e/ou de outros quadros demenciais, a classificação em variantes requer exame de fala e de linguagem por profissionais especializados. No presente consenso, optamos pelos termos APP-S, APP-NF/A e APP-L. Na literatura sobre o tema, utilizam-se também outras terminologias, entre elas: “variante semântica da APP”, “variante não-fluente da APP” e “variante logopênica da APP”.

De acordo com o consenso de Gorno-Tempini et al. (2011)⁷, o diagnóstico clínico de APP requer que três critérios sejam atendidos: (1) a característica clínica mais proeminente é a dificuldade de linguagem; (2) as dificuldades de linguagem são a principal causa de prejuízo funcional (dificuldade de comunicação); e (3) a afasia deve ser o déficit mais proeminente no início do quadro. Além disso, o padrão de déficits não deve ser explicado por outro transtorno neurológico

ou psiquiátrico e os pacientes não devem apresentar inicialmente distúrbios comportamentais significativos ou outros prejuízos cognitivos. No entanto, déficits em outras funções cognitivas podem ser evidenciados na avaliação neuropsicológica, especialmente em funções cognitivas que compartilham correlatos neuroanatômicos com a rede de linguagem (como, por exemplo, memória imediata verbal; habilidades numéricas e de cálculo; praxia ideomotora). Porém, esses déficits devem ser mais leves em comparação

com o déficit de linguagem. Além das manifestações clínicas da APP e das três variantes mais estudadas, o consenso prevê outros dois níveis diagnósticos: o apoiado por exames de neuroimagem e o apoiado por achados histopatológicos.

A seguir, propomos como proceder à investigação diagnóstica de DFT (todos os subtipos) nos diferentes níveis de atenção à saúde. As Figuras 1 e 2 apresentam as propostas para diagnóstico, as quais são detalhadas a seguir.

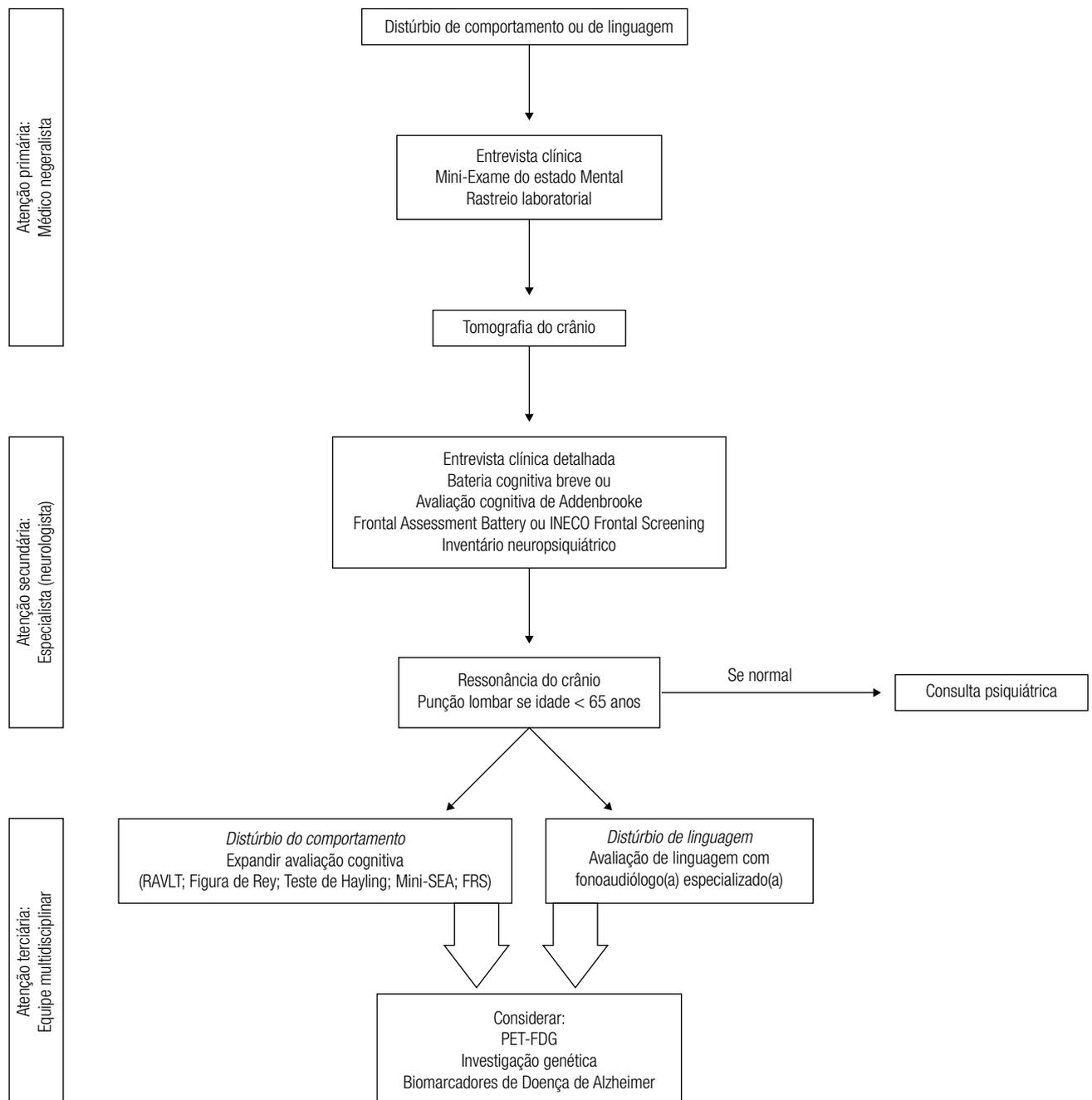


Figura 1. Abordagem da Demência Frontotemporal.

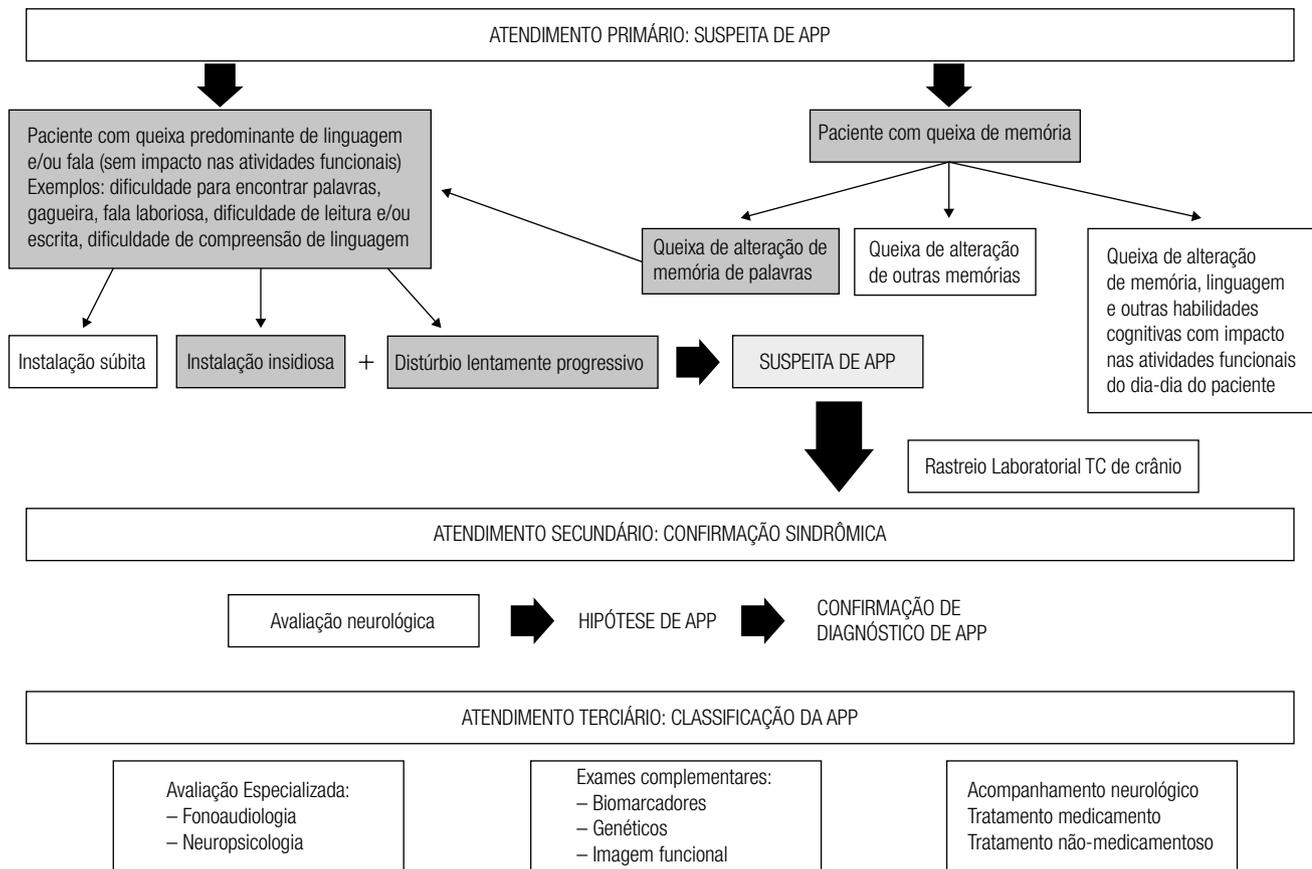


Figura 2. Abordagem da afasia progressiva primária.

Atenção primária

Avaliação clínica (vcDFT e APP)

Na atenção primária à saúde, o paciente será inicialmente avaliado por um médico generalista, que deve realizar anamnese cuidadosa a fim de identificar um quadro de declínio cognitivo-comportamental ou distúrbio progressivo da linguagem e direcionar o paciente à propedêutica adequada. Assim, é importante que o médico descreva o modo de aparecimento dos sintomas. Pela sua natureza degenerativa, a instalação dos sintomas de DFT é usualmente insidiosa e progressiva, diferentemente dos quadros vasculares, em que a “marcha em degraus” dos sintomas é mais comum.

Na suspeita de um quadro de declínio cognitivo-comportamental, o médico deve inquirir ativamente sobre antecedentes psiquiátricos (internações em instituições psiquiátricas) e infecciosos (sífilis, HIV) e sobre o uso de psicotrópicos passíveis de interferirem no funcionamento cognitivo-comportamental. Sintomas de humor e manifestações maniformes também devem ser sempre investigados, pois podem indicar uma causa psiquiátrica para o quadro clínico do paciente. Ao exame físico, o médico

deve fazer um exame neurológico sumário, buscando, por exemplo, déficits focais que sugiram sequelas de AVC ou lesões expansivas intracranianas.

Em relação aos distúrbios progressivos de linguagem, os pacientes e familiares procuram pelo atendimento médico devido a queixas de “memória” ou de problemas específicos de linguagem e/ou fala (Figura 2). Ao se deparar com a queixa de “memória”, é importante que o médico procure diferenciar na anamnese a qual problema de “memória” o paciente e familiares se referem. Com frequência, os pacientes que apresentam dificuldades para encontrar palavras e esquecimento dos nomes de pessoas e objetos (alterações essencialmente linguísticas) relatam que estão com falhas de memória, porém não se tratam de alterações de memória episódica (comum na DA), mas sim de memória de palavras (dificuldades de acesso lexical e anomia), sugerindo comprometimento de linguagem. Em alguns casos, é possível que a queixa de esquecimento e/ou de memória esteja relacionada à perda gradual do conhecimento do significado palavras e conceitos (como exemplo: ter dúvidas do que significam as palavras, que é um sintoma de comprometimento da memória semântica verbal).

As queixas iniciais de linguagem relatadas podem ser diversas. As mais frequentes são as dificuldades de acesso lexical e anomia. Porém, há também relatos de troca de palavras, troca de fonemas, gagueira, lentificação da produção da fala, dificuldades de compreensão de linguagem, falhas na leitura ou na escrita. É importante investigar se o paciente e/ou informante (ex. familiar) nota piora insidiosa da linguagem em relação ao desempenho pré-mórbido. Há grande heterogeneidade da linguagem na população, em função da escolaridade, hábitos de leitura e escrita e da ocupação. Em indivíduos que, ao longo da vida, apresentaram desempenho mais baixo nas habilidades linguísticas (por exemplo, erros na escrita, baixa fluência de leitura, vocabulário empobrecido), pode ser mais difícil para o informante relatar a piora do quadro, sendo necessário, em alguns casos, o acompanhamento longitudinal para evidenciar a progressão do quadro. A história clínica é um elemento fundamental para o diagnóstico de APP. As alterações fonoaudiológicas, em fase inicial, não impactam significativamente as atividades funcionais dos pacientes. Alguns deles, inclusive, mantêm suas atividades laborativas.

Avaliação cognitivo-comportamental

A avaliação do desempenho cognitivo representa um componente importante dos procedimentos diagnósticos da DFT. As alterações cognitivas na vcDFT podem ser heterogêneas, mas os critérios diagnósticos de Rascovsky et al. (2011) indicam que o perfil neuropsicológico deve incluir disfunção executiva, relativa preservação da memória episódica e relativa conservação de funções visuoespaciais. Entretanto, em fases iniciais da doença, em especial entre pessoas com elevada escolaridade, a disfunção executiva pode não ser evidente¹³. Adicionalmente, outras doenças (inclusive DA) podem cursar com disfunção executiva¹⁴. Outro fator confundidor é que pacientes com vcDFT também podem apresentar déficit em memória episódica, em padrão similar ao observado na DA^{15,16}. Mesmo perante tais limitações, documentar o padrão cognitivo previsto nos critérios atualmente válidos⁶ é importante no diagnóstico de vcDFT. Nessa perspectiva, identificar redução da eficiência cognitiva global e um perfil de disfunção executiva de maior magnitude do que déficits na memória episódica podem sugerir o diagnóstico de vcDFT.

Na atenção primária, as queixas do paciente e de seu familiar sugerindo a presença de déficits cognitivos devem ser valorizadas, em especial, as que possam indicar dificuldades de planejamento e organização de atividades. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)^{17,18}

deve ser aplicado para a avaliação global da cognição e seus escores devem ser interpretados em função da escolaridade do indivíduo. Pacientes com vcDFT são passíveis de perderem pontos no cálculo mental e na ordem oral (devido a déficit atencional); orientações no tempo e no espaço estão usualmente preservadas¹⁹, bem como a cópia do desenho do pentágono. Déficit no MEEM pode sugerir a presença de demência a ser confirmada em novas avaliações na atenção secundária.

Um aspecto importante da cognição, chamado de cognição social, envolve o processamento de informações que possam ser relevantes para o convívio social. Na vcDFT a cognição social pode estar alterada, visto que o paciente pode deixar de compreender o que os outros estão pensando ou sentindo. O médico deve questionar o cuidador se o paciente compreende os problemas e as preocupações das pessoas ao seu redor (empatia cognitiva) e se ele se importa, sofre ou se alegra com o que ocorre com os outros (empatia emocional). Podem ser feitas perguntas sobre sua habilidade de convívio social e alterações em suas regras morais. Nessa perspectiva, os médicos do serviço primário devem inquirir os cuidadores e observar os pacientes quanto às alterações comportamentais típicas de DFT, além de outras manifestações neuropsiquiátricas como delírios e alucinações, que podem sugerir diagnósticos psiquiátricos primários.

O desempenho dos pacientes com APP no MEEM dependerá da intensidade da afasia, visto que é um teste muito dependente da compreensão e expressão da linguagem. Os resultados do MEEM podem superestimar o declínio cognitivo, já que funções cognitivas como orientação temporal e memória são avaliadas pela linguagem. Por outro lado, o déficit de linguagem pode ser subestimado, já que as tarefas linguísticas do MEEM têm baixa complexidade para avaliar a produção e compreensão de palavras e sentenças. Assim, casos iniciais de APP podem obter escores dentro do esperado para sua escolaridade.

Exames laboratoriais

Por meio dos exames de sangue, podem ser descartadas alterações metabólicas e/ou infecciosas que podem causar manifestações neuropsiquiátricas, como podem ocorrer na insuficiência renal, na insuficiência hepática, no hipotireoidismo, na neurosífilis e na infecção pelo HIV. Assim, todos os casos suspeitos de DFT (qualquer que seja a apresentação fenotípica) devem ser submetidos a investigação laboratorial para rastreio de causas reversíveis de declínio cognitivo-comportamental²⁰: hemograma, vitamina B12, ácido fólico, funções hepática, renal e tireoidiana, eletroforese de proteínas e sorologia anti-HIV.

Exames de neuroimagem

Na atenção primária à saúde, a tomografia computadorizada de crânio pode ser um exame útil como propedêutica inicial. Tal exame permite avaliar a presença de lesões expansivas (neoplasias, hematomas, por exemplo) nos lobos frontais e/ou temporais, dilatação ventricular ou lesões cerebrovasculares que venham acompanhadas por sintomas comportamentais. A tomografia computadorizada da vcDFT mostra aumento de sulcos e fissuras nos lobos frontais e/ou temporais, em geral assimétrico. Esses achados, no entanto, podem ser observados apenas quando a doença já se encontra em estágio mais avançado. Nas variantes linguísticas, pode ser observada atrofia frontoinsular em hemisfério dominante, no caso da variante APP-NF/A, e atrofia de polos temporais, no caso da APP-S.

Atenção secundária

Avaliação clínica

No nível secundário, o paciente será avaliado por um neurologista, que deve proceder a minucioso exame neurológico, precedido por anamnese detalhada, que visa a recapitular os principais elementos da história clínica e familiar do paciente. O neurologista deve buscar ativamente sinais de síndrome parkinsoniana, além de alterações de oculomotricidade (paralisia do olhar conjugado para baixo), que podem evocar uma sobreposição com o fenótipo de paralisia supranuclear progressiva. Similarmente, sinais de atrofia muscular assimétrica, fasciculações e sinais de liberação piramidal (sinais de Babinski e de Hofmann) devem ser buscados no intuito de se identificarem sinais de doença do neurônio motor, cuja sobreposição com DFT não é incomum. O neurologista deve também pesquisar a presença de sinais primitivos (preensão, glabellar, *snout*) que sugerem grave envolvimento frontal.

Avaliação cognitivo-comportamental

Neste nível de atenção, a avaliação da cognição deve ser mais abrangente e oferecer parâmetros de desempenho para os principais domínios cognitivos. Sugere-se a aplicação da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC)^{21,22}. A BBRC inclui o Teste de Memória de Figuras, que possibilita avaliar a nomeação de 10 figuras em preto e branco e avaliar a memória episódica. Nessa bateria, as funções executivas são avaliadas com o Teste de Fluência Verbal de Animais e o Teste do Desenho do Relógio, que são seguidos pelo resgate tardio das 10 figuras anteriormente apresentadas (após 5 minutos). Especial atenção deve ser dada a essa pontuação de evocação tardia do Teste de Memória de Figuras (nota de corte ≤ 5 figuras),

visto que é um marcador de comprometimento da memória episódica. A BBRC pode ser utilizada em populações com diferentes perfis educacionais²³. A tarefa de nomeação tem estímulos bastante familiares que não geram dificuldades de percepção e nomeação relevantes, mesmo para indivíduos com baixa escolaridade. Lentidão para nomear os estímulos, ausência de respostas e/ou erros fonológicos/semânticos podem indicar dificuldades de compreensão ou expressão da linguagem. A memória episódica está preservada nas fases iniciais da APP. Assim observa-se que, na tarefa de reconhecimento, que não exige evocação oral, esses pacientes têm bom desempenho.

A *Addenbrooke Cognitive Examination – Revised* (ACE-R)^{24,25} é também um excelente instrumento para a avaliação global da cognição. A ACE-R inclui os itens do MEEM e gera sua pontuação. Adicionalmente, fornece escores individualizados para atenção e orientação, memória episódica, fluência verbal, linguagem e habilidades visuoespaciais. Os escores para os domínios fluência verbal e linguagem podem ser especialmente relevantes para o diagnóstico de vcDFT e APP, respectivamente.

A aplicação da *Frontal Assessment Battery* (FAB)^{26,27} e da *INECO Frontal Screening* (IFS)²⁸ pode contribuir para documentar possível disfunção executiva, e ajudar a identificar pessoas com vcDFT. Entretanto, tais instrumentos podem falhar no diagnóstico diferencial entre subtipos de demência²⁹.

Quanto à cognição social, o médico deve questionar o cuidador se o paciente compreende os problemas e as preocupações das pessoas ao seu redor (empatia cognitiva) e se ele se importa, sofre ou se alegra com o que ocorre com os outros (empatia emocional). Podem ser feitas perguntas sobre sua habilidade de convívio social e alterações em suas regras morais.

A versão resumida e de rápida aplicação do Inventário Neuropsiquiátrico (INP)^{30,31}, o NPI-Q³², pode ser utilizada para padronizar a pesquisa de sintomas neuropsiquiátricos. A presença de sintomas comportamentais mais frequentes em vcDFT poderá auxiliar em seu diagnóstico. O NPI-Q é validado para a população brasileira³³. O Inventário Comportamental Frontal também pode ser utilizado³⁴.

Exames laboratoriais

No nível secundário, o médico deve rever todos os exames laboratoriais para rastreo de causas reversíveis de demência. Para pacientes na faixa etária pré-senil, pode ser necessário complementar a propedêutica com exames para investigação de doenças autoimunes, como vasculites e lúpus eritematoso sistêmico, a depender do contexto clínico do paciente.

Para os pacientes que iniciam o quadro antes dos 65 anos de idade, ou para aqueles com quadro clínico rapidamente progressivo, a punção lombar é mandatória, para que se afastem causas inflamatórias e/ou infecciosas de declínio cognitivo-comportamental.

Exames de neuroimagem

Na atenção secundária, a modalidade de neuroimagem que deve ser utilizada é preferencialmente a ressonância magnética (RM) de encéfalo. Nas imagens de RM pode-se observar um aumento de sulcos e fissuras que predominam nas regiões frontais ou frontotemporais (Figura 3). A vcDFT se caracteriza por atrofia precoce de regiões frontotemporais, acometendo cíngulo anterior e córtex órbito-frontal^{35,36}. Os hipocampos podem estar atrofiados na vcDFT, em grau similar ao observado na DA³⁷. Alguns padrões atrofícos podem sugerir DFT

associada a mutações genéticas: atrofia bitemporal pronunciada ocorre em pacientes com mutação *MAPT*; atrofia frontotemporal marcadamente assimétrica é comum em pacientes com mutação da progranulina³⁸. Extensas lesões de substância branca também podem ocorrer em pacientes com mutação da progranulina³⁹. Com a progressão da doença, a atrofia se pronuncia nos lobos fronto-temporais, com relativa preservação de regiões posteriores do cérebro. Na APP-NF/A, detecta-se atrofia do giro frontal inferior do hemisfério dominante, enquanto que na APP-S tipicamente se encontra atrofia focal de polo temporal, uni ou bilateralmente.

A RM também permite que se observe se o(a) paciente apresenta hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR predominando nos lobos frontais e/ou temporais, que poderiam sugerir um diagnóstico de demência vascular ou de leucoencefalopatia.

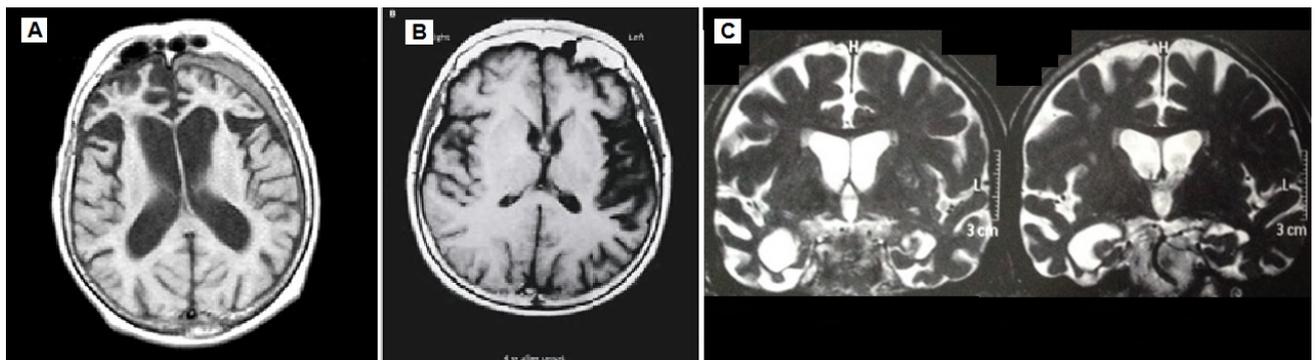


Figura 3. A. Atrofia focal de regiões frontotemporais na variante comportamental da Demência Frontotemporal; B. Atrofia do giro frontal inferior do hemisfério dominante na afasia progressiva primária não-fluente/agramática (APP-NF/A); C. Atrofia focal de pólo temporal na afasia progressiva primária semântica (APP-S).

Atenção terciária

Avaliação clínica

No nível terciário da atenção à saúde, o paciente será assistido por uma equipe multidisciplinar. A avaliação clínica recomendada consiste em refazer a anamnese, esclarecendo pontos outrora obscuros e confirmando dados prévios. O exame clínico-neurológico deve seguir as orientações descritas para a atenção secundária à saúde.

Avaliação cognitivo-comportamental

Variante comportamental (vcDFT)

Neste nível de atenção, pode ser útil para o esclarecimento diagnóstico documentar o perfil neuropsicológico do paciente, com parâmetros específicos para cada domínio da cognição. A observação qualitativa do comportamento do paciente, durante a avaliação, pode ser especialmente

relevante. A presença de comportamentos e estratégias pouco usuais durante a testagem, como impulsividade, rigidez comportamental, comportamentos ritualizados ou obsessivos, falas repetitivas, podem apoiar o diagnóstico de vcDFT⁴⁰.

A seguir, são sugeridos instrumentos que podem compor uma bateria neuropsicológica mínima, que poderá ser ampliada se houver tempo e recursos humanos especializados em avaliação cognitivo-comportamental:

- Memória episódica verbal – Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey⁴¹, baseado na aprendizagem de uma lista de 15 palavras. Escores dentro do esperado para idade e escolaridade, ou comprometimento de pequena magnitude, podem ser compatíveis com diagnóstico de vcDFT;
- Memória episódica visual – Figura Complexa de Rey⁴², que exige que o indivíduo copie uma figura geométrica complexa, que posteriormente é desenhada

usando a memória visual. A cópia é utilizada para avaliar habilidades visuo-constructivas e o resgate tardio da figura é uma medida de memória visual;

- Atenção e Funções Executivas – Teste de Trilhas A e B, que avaliam a atenção visual e o aspecto de alternância da memória operacional, respectivamente; Teste de Dígitos Diretos e Inversos da Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS-III), que avalia a atenção auditiva e a memória operacional, respectivamente; teste Wisconsin de Classificação de Cartas, que avalia a memória operacional e a flexibilidade mental. Estes parâmetros cognitivos podem ser especialmente importantes para caracterizar a disfunção executiva, que faz parte dos critérios formais para o diagnóstico de vcDFT⁶. Entretanto, podem não discriminar entre tipos de demência⁴³;
- Controle Inibitório – O Teste de Hayling avalia a capacidade do indivíduo de completar frases com palavras que façam sentido ou com palavras que impeçam o sentido lógico da frase. O teste poderia ajudar a diferenciar a vcDFT de outras demências como a DA, mas os resultados das pesquisas são inconclusivos⁴⁴. Do mesmo modo, o teste de Stroop pode não ser discriminativo⁴³;
- Velocidade de Processamento – Códigos (WAIS-III) avalia a atenção visual e a velocidade de processamento, que, se alteradas, podem afetar o desempenho em outros domínios da cognição⁴⁵;
- Funções Visuoespaciais – Figura Complexa de Rey: a fase da cópia do desenho pode ser usada com um parâmetro para avaliar planejamento e habilidades visuoconstructivas; Teste de Cubos (WAIS-III) também avalia habilidades visuoconstructivas e é cronometrado (Nascimento and Figueiredo, 2002); *Visual Object and Space Perception* (VOSP) pode ser usada para avaliar habilidades visuo-perceptivas⁴⁶. De acordo com os critérios vigentes, pacientes com vcDFT têm preservação de capacidades visuoespaciais⁶. Por exemplo, na Figura Complexa de Rey, pacientes com vcDFT tendem a apresentar bom desempenho e os erros usualmente são falhas na organização e planejamento, enquanto que pacientes com DA apresentam falhas de natureza visuo-espacial⁴³;
- Linguagem – Teste de Nomeação de Boston, Vocabulário (WAIS-III) avalia a capacidade de perceber, interpretar e nomear 60 figuras comuns em preto e branco. Destaca-se a importância da utilização da versão adaptada para o Brasil⁴⁷. O teste de Vocabulário da WAIS-III também pode ser útil⁴⁵;
- Cognição social – Embora não estejam previstos nos critérios atuais para diagnóstico de vcDFT,

um crescente corpo de evidências sugere que testes de cognição social sejam úteis para o diagnóstico diferencial entre vcDFT e outras demências, como DA^{48,49}. Estudos evidenciam que o Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais (TREF) e o Teste de *Faux Pas* (que avalia teoria da mente) são úteis no diagnóstico diferencial entre vcDFT e DA^{48,49}. A versão curta do “Social and Emotional Assessment” (Mini-SEA)⁵⁰ – constituída pelo TREF e do teste de *faux pas* – é um instrumento eficiente para diferenciar vcDFT de DA, independentemente de disfunção executiva⁵¹, apatia⁵² e da amnésia episódica⁵³. Também diferencia casos de vcDFT de transtorno depressivo⁵⁰, sendo também recomendada para distinguir vcDFT de outros transtornos psiquiátricos primários⁵⁴. A despeito de ainda não existir a validação formal da bateria Mini-SEA no Brasil, sua eficácia em pacientes nacionais já foi demonstrada em contexto de pesquisa^{51,52}. Cumpre observar que há um estudo transcultural de TREF com dados normativos para a população brasileira⁵⁵ e outro sobre a adaptação transcultural do teste de *faux-pas*, com a avaliação das suas propriedades psicométricas no país⁵⁶;

- A “*Frontotemporal Dementia Rating Scale*” (FRS)⁵⁷ é uma escala útil para estadiamento da doença. Uma versão foi validada para uso no Brasil⁵⁸.

No que diz respeito à investigação de alterações comportamentais, o Inventário Comportamental Frontal (ICF)^{59,60} mostrou-se útil no diagnóstico diferencial entre vcDFT e outras demências e apresenta boas propriedades psicométricas⁶⁰⁻⁶². Recentemente, o ICF foi recomendado para o diagnóstico diferencial entre DFT e Doenças Psiquiátricas Primárias⁵⁴. Não temos a validação desta escala no Brasil, mas temos a versão traduzida³⁴.

A escala DAPHNE⁶³ é baseada nos critérios diagnósticos de vcDFT⁶ e em itens do ICF. Há apenas um estudo para avaliar sua aplicação no diagnóstico diferencial entre vcDFT e DA (variante frontal) e os resultados foram positivos⁶⁴. Não há validação brasileira e nem tradução dessa escala, mas aparenta ser promissora.

Para um diagnóstico diferencial mais preciso entre vcDFT e DPP é recomendável a avaliação realizada por psiquiatra com experiência em demências degenerativas.

Variantes linguísticas (APP-NF/A e APP-S)

A investigação e caracterização dos prejuízos de linguagem e fala devem englobar tanto uma amostra de conversa espontânea quanto a testagem das habilidades específicas da linguagem, incluindo os níveis fonológico, léxico/semântico e sintático.

A conversa espontânea somada à elaboração de discurso a partir de figura, fornece informações sobre fluência oral e capacidade motora da fala. Pacientes com APP-NF/A têm uma tendência à redução quantitativa da produção oral; podem manifestar erros articulatórios e/ou sintáticos, ritmo lento de fala e dificuldade de acesso lexical. Já os pacientes com APP-S são fluentes, com preservação da estrutura sintática, mas com dificuldades de acesso lexical, parafasias semânticas e verbais, uso frequente de palavras genéricas (coisa, por exemplo) e circunlocações e gestos compensatórios^{7,65}.

Anomia, em maior ou menor grau, é um sintoma comum a todos os subtipos de APP; por este motivo, testes de nomeação por confrontação visual devem ser sempre utilizados. Não só o escore final, mas os tipos de parafasias, são importantes para o diagnóstico da variante de APP. Na APP-S a dificuldade de nomeação vem acompanhada de prejuízo semântico, com parafasias semânticas frequentes, uso de circunlocução e supracategorização (nomear um cachorro como animal, por exemplo), enquanto que na APP-NF/A o déficit vem de falha no acesso ao léxico. Na APP-S é possível que o paciente demonstre não identificar o estímulo visual. Assim, além de parafasias, há respostas como “o que é isso?”, “não estou entendendo esse aqui”.

Na APP-S, os desempenhos em testes específicos para a compreensão de palavras estão necessariamente deficitários e o desempenho em testes de conhecimento de objetos pode estar alterado, principalmente em itens menos familiares; os pacientes com APP-NF/A têm resultados satisfatórios em ambas as tarefas. De forma oposta, a compreensão de sentenças complexas encontra-se frequentemente alterada na APP-NF/A, mas, encontra-se geralmente preservada na APP-S.

Repetição de frases com diferentes extensões e complexidades é utilizada para investigar a alça fonológica da memória operacional. Pacientes com APP-NF/A podem ter dificuldades de repetição atribuídas às dificuldades práxicas. Os indivíduos com APP-S, no entanto, não manifestam dificuldade nesta atividade.

A análise do tipo de erros em tarefas de leitura e escrita de palavras regulares, irregulares e pseudopalavras possibilita a diferenciação dos quadros com prejuízo semântico daqueles com alteração fonológica. Pacientes com alteração semântica manifestam dislexia e/ou disgrafia de superfície, nas quais palavras irregulares são lidas e/ou escritas com apoio na oralidade. A produção de sentenças e textos escritos também contribui para o reconhecimento de dificuldades sintáticas. Pacientes com APP-NF/A podem apresentar quadros de dislexia e/ou disgrafia fonológica.

A avaliação motora e práxica da fala, incluindo provas de diadococinesia, auxilia na identificação de disartria e/ou

apraxia de fala. A apraxia de fala é um distúrbio no planejamento e na programação dos comandos sensorio-motores necessários para executar os movimentos articulatórios. É diferente da disartria, a qual compromete o sistema motor. A apraxia de fala é um distúrbio primariamente articulatório e pode ocorrer, de forma secundária, o comprometimento da prosódia. Por também ser responsável por trocas de sons na fala, pode ser confundida com prejuízos fonológicos na emissão oral.

O desempenho em tarefas de linguagem é impactado significativamente pela escolaridade, ocupação e experiências linguísticas (hábitos de leitura e escrita, bilinguismo, participação em atividades sociais e hobbies envolvendo a linguagem). Pesquisas no Brasil têm avançado para validar e obter normas para testes de linguagem. Para uma revisão de instrumentos disponíveis para avaliar a linguagem de adultos, vide Parente et al.⁶⁶.

Devido à neuropatologia, déficits motores são frequentemente associados aos quadros cognitivos e comportamentais. Desta forma, a avaliação fonoaudiológica deve incorporar a pesquisa por dificuldades relacionadas à deglutição.

Exames laboratoriais

Para os pacientes que se submeterem à punção lombar, a pesquisa de biomarcadores no líquido (peptídeo beta-amiloide, Tau e P-Tau) é útil para afastar a hipótese de DA, em casos de difícil diagnóstico diferencial^{67,68}. Contudo, cumpre observar que há questões metodológicas que devem ser consideradas na indicação e na interpretação da dosagem de biomarcadores: a ausência de valores de referência universais estabelecidos, a variabilidade analítica, a significativa ocorrência de resultados falso-positivos em pacientes acima de 70 anos de idade, a dificuldade de realização do exame e o custo oneroso⁶⁹.

Ao contrário dos biomarcadores existentes para DA, atualmente não há biomarcadores específicos que permitam identificar alterações fisiopatológicas associadas à DFLT, como o acúmulo de TDP. O neurofilamento de cadeia leve (NFL) tem sido intensamente pesquisado nas demências degenerativas, inclusive na DFT. O NFL reflete dano axonal e se encontra aumentado na DFT, como em outras doenças neurodegenerativas, como na DA. A dosagem de NFL é útil para diferenciar a DFT de outras condições não-degenerativas, como transtornos psiquiátricos primários⁶⁸. A dosagem de NFL também parece se correlacionar com a gravidade da doença⁶⁸. Apesar de seu potencial interesse, a dosagem de NFL não é disponível para uso no cenário clínico brasileiro no presente momento.

A maior parte dos casos de DFT é esporádica⁷⁰. Contudo, em cerca de até 40% dos casos, identificam-se antecedentes familiares de demência. Em

aproximadamente 10 a 15% dos pacientes, um padrão de transmissão autossômico dominante pode ser identificado, sendo as mutações do gene da *MAPT* (“*microtubule-associated protein tau*”), as do gene da progranulina (*GRN*) e a expansão de hexanucleotídeos no gene *C9orf72* as principais causas genéticas. No Brasil, encontramos mutações no gene da progranulina em cerca de um terço dos casos familiares, enquanto que expansões em *C9orf72* e variantes patogênicas em *MAPT* foram encontradas em cerca de 10% dos casos familiares cada⁷⁰. Os conhecimentos sobre as formas monogênicas da DFT têm crescido de maneira significativa nos últimos dez anos, e atualmente são conhecidos mais de vinte genes nos quais variantes patogênicas causam DFT (vários deles também causam esclerose lateral amiotrófica [ELA]).

As apresentações clínicas mais frequentes em variantes patogênicas no gene da progranulina são vcDFT (cerca de 40% dos casos em um estudo multicêntrico), APP-NF/A em 9% e síndrome corticobasal em 4%. Cerca de 8% dos pacientes com essa mutação foram diagnosticados com demência do tipo Alzheimer. As síndromes mais frequentemente associadas às expansões em *C9orf72* são vcDFT (31%), DFT com ELA (11%) e ELA (20%). Já em casos de variantes patogênicas no gene que codifica a proteína tau associada a microtúbulos (*MAPT*), as síndromes clínicas mais frequentemente descritas são vcDFT (44%), paralisia supranuclear progressiva (4%) e doença de Parkinson (5%)⁷¹.

Atualmente a investigação genética de casos familiares de DFT se faz através da solicitação de pesquisa de variantes patogênicas em painéis de genes associados à DFT ou, preferencialmente, dada a ampla gama de possíveis genes relacionados à doença em determinada família, através do sequenciamento de exoma. Um dado que é importante é que a pesquisa de expansões de hexanucleotídeos em *C9orf72* não pode ser avaliada por análise do exoma e é necessária uma análise separada para identificar a presença desta mutação. Em casos de DFT com ELA, a pesquisa de mutação em *C9orf72* pode até preceder o sequenciamento de exoma. Outra informação relevante a ser discutida com a família é que, mesmo em casos familiares, o sequenciamento de exoma e pesquisa de expansão em *C9orf72* podem ser negativos e uma mutação pode não ser identificada. Em um estudo multicêntrico recente, variantes patogênicas nos 3 principais genes (*GRN*, *MAPT*, *C9orf72*) só foram identificadas em 61% dos casos familiares⁷².

Exames de neuroimagem

Na atenção terciária, a RM também é utilizada como principal método de diagnóstico por imagem. No entanto, nas fases iniciais do processo neurodegenerativo da vcDFT, as alterações estruturais podem ser questionáveis ou mesmo estar ausentes. Nesse contexto, o uso da neuroimagem funcional (cintilografia de perfusão cerebral e, especialmente, a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose) pode permitir a observação de alterações que sugerem um processo neurodegenerativo (hipoperfusão ou hipometabolismo) antes que a atrofia seja indubitável. Os exames de neuroimagem funcional podem demonstrar disfunção metabólica ou perfusional em córtex pré-frontal e polos temporais, de acordo com o tipo clínico de DFT. A tomografia por emissão de pósitrons tem melhor acurácia diagnóstica do que a cintilografia.

Atualmente, existem métodos moleculares de neuroimagem de tomografia por emissão de pósitrons, que permitem o diagnóstico da presença de beta-amiloide no cérebro (como o PET com Pittsburgh Compound B, ou PiB). Apesar de não auxiliar no diagnóstico da vcDFT, é um método que permite o diagnóstico da variante frontal (ou disexecutiva) da DA⁷³, que é uma forma atípica da doença e que se manifesta com sintomas como apatia, distanciamento emocional, sintomas depressivos e déficit de memória episódica. Existem também radiotraçadores que se ligam à proteína tau; porém, até o momento, esses traçadores parecem ser melhores para detectar a proteína tau na DA.

Em conclusão, o diagnóstico das diferentes variantes de DFT apoia-se sobretudo na entrevista clínica e na avaliação de aspectos cognitivos, linguísticos e comportamentais, por meio de instrumentos apropriados. Os exames complementares fornecem informações preciosas para corroborar o diagnóstico e para afastar causas que possam simular quadros de DFT. O advento de novos marcadores biológicos poderá propiciar maior precisão diagnóstica nos anos vindouros.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. LCS, MLH, THM, MTCG, MSY, VSB, LTT, JS, BJAPB, LPS: concepção; LCS, MLH, THM, MTCG, MSY, VSB, LTT: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica de conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140(12):3329-45. doi:10.1093/brain/awx254.
- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
- Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Prevalence of frontotemporal dementia in community-based studies in Latin America: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):27-32. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100005.
- O'Connor CM, Landin-Romero R, Clemson L, Kaizik C, Daveson N, Hodges JR, et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*. 2017;89(6):570-77. doi:10.1212/WNL.0000000000004215.
- Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, Rossum J, Jutten R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143(9):2831-43. doi:10.1093/brain/awaa225.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77. doi:10.1093/brain/awr179.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Carthey-Goulart MT. Primary Progressive Aphasia. In: Pachana NA, editor. *Encyclopedia of Geropsychology*. Singapore: Springer; 2017. p. 1-11. doi:10.1007/978-981-287-082-7_315
- Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004;127(Pt 4):860-72. doi:10.1093/brain/awh099.
- Springer L. Therapeutic Approaches in Aphasia Rehabilitation. In: Stemmer B, Whitaker H, editors. *Handbook of the Neuroscience of Language*; 2008. p. 397-406.
- Senaha MLH, Caramelli P, Brucki SMD, Smid J, Takada LT, Porto CS, et al. Primary progressive aphasia: classification of variants in 100 consecutive Brazilian cases. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):110-21. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100017.
- Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*. 2014;82(13):1119-26. doi:10.1212/WNL.0000000000000261.
- Reul S, Lohmann H, Wienl H, Duning T, Johnen A. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):61. doi:10.1186/s13195-017-0287-1.
- Wong S, Bertoux M, Savage G, Hodges JR, Piguet O, Hornberger M. Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(3):889-903. doi:10.3233/JAD-151016.
- Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging*. 2020;95:123-30. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.011.
- Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*. 2012;135(Pt 3):678-92. doi:10.1093/brain/awo011.
- Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. doi:10.1590/S0004-282X2003000500014.
- 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(3):129-138. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Yew B, Alladi S, Shailaja M, Hodges JR, Hornberger M. Lost and forgotten? Orientation versus memory in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(2):473-81. doi:10.3233/JAD-2012-120769.
- Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004.
- Nitrini R, Bucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004.
- Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Savaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/s0004-282x1994000400001.
- Yassuda MS, Silva HS, Lima-Silva TB, Cachioni M, Falcão DVS, Lopes A, et al. Normative data for the Brief Cognitive Screening Battery stratified by age and education. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):48-53. doi:10.1590/1980-57642016dn11-010008.
- Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-16. doi:10.1590/s1980-57642008dn10200015.
- César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
- Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GN, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):278-80. doi:10.1590/s0004-282x2012005000009.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6. doi:10.1212/wnl.55.11.1621.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(5):777-86. doi:10.1017/S1355617709990415.
- Bahia VS, Cecchini MA, Cassimiro L, Viana R, Lima-Silva TB, de Souza LC, et al. The Accuracy of INECO Frontal Screening in the Diagnosis of Executive Dysfunction in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(4):314-9. doi:10.1097/WAD.0000000000000255.
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6. doi:10.1212/wnl.48.5_suppl.6.10s.
- 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(12):2308-14. doi:10.1212/wnl.44.12.2308.
- Kaufert DL, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9. doi:10.1176/jnp.12.2.233.
- Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Massochini G, Chaves ML. Validity of the Brazilian version of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(1):41-5. doi:10.1590/0004-282X20140177.
- Bahia VS, Silva MNM, Viana R, Smid J, Damini AE, Radanovic M, et al. Behavioral and activities of daily living inventories in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(2):108-13. doi:10.1590/S1980-57642008DN20200006.
- de Souza LC, Lehericy S, Dubois B, Stella F, Sarazin M. Neuroimaging in dementias. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012;25(6):473-9. doi:10.1097/YCO.0b013e328357b9ab.
- Whitwell JL. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;165:187-223. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.05.009.
- de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is Hippocampal Volume a Good Marker to Differentiate Alzheimer's Disease from Frontotemporal Dementia? *Journal of Alzheimers Disease* 2013;36(1):57-66. doi:10.3233/JAD-122293.
- Cash DM, Bocchetta M, Thomas DL, Dick KM, Swieten JC, Borroni B, et al. Patterns of gray matter atrophy in genetic frontotemporal dementia: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018;62:191-6. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.008.
- Ameur F, Colliot O, Caroppo P, Ströer S, Dormont D, Brice A, et al. White matter lesions in FTL: distinct phenotypes characterize GRN and C9orf72 mutations. *Neurol Genet*. 2016;2(1):e47. doi:10.1212/NXG.0000000000000047.
- Harciaek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):178-96. doi:10.3109/09540261.2013.763340.
- Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):324-9.
- Foss MP, Formighieri P, Speciali JG. Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(4):344-51. doi:10.1590/S1980-57642009DN30400014.
- Johnen A, Bertoux M. Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia-A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Front Neurol*. 2019;10:594. doi:10.3389/fneur.2019.00594.
- Mariano LI, O'Callaghan C, Guimaraes HC, Gambogi LB, Silva TBL, Yassuda MS, et al. Disinhibition in Frontotemporal Dementia

- and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26(2):163-71. doi:10.1017/S1355617719000973.
45. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-III and WAIS-III: alterations in the current american original versions of the adaptations for use in Brazil. *Psicol Reflex Crit.* 2002;15(3):603-12. doi:10.1590/S0102-79722002000300014.
 46. Quental NB, Brucki SM, Bueno OF. Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One.* 2013;8(7):e68398. doi:10.1371/journal.pone.0068398.
 47. Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Braz J Psychiatry.* 2010;32(3):279-82. doi:10.1590/s1516-44462010005000006.
 48. Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Meta-Analysis of Facial Emotion Recognition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Comparison With Alzheimer Disease and Healthy Controls. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(4):205-11. doi:10.1177/0891988716640375.
 49. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):714-9. doi:10.1136/jnnp-2014-309445.
 50. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):411-6. doi:10.1136/jnnp-2011-301849.
 51. Moura MVB, Mariano LI, Teixeira AL, Caramelli P, de Souza LC. Social Cognition Tests Can Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Alzheimer's Disease Independently of Executive Functioning. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020;26(5):831-7. doi:10.1093/arclin/aaaa084.
 52. Mariano LI, Caramelli P, Guimaraes HC, Gambogi LB, Moura MVB, Yassuda MS, et al. Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Apathy? *J Alzheimers Dis.* 2020;74(3):817-27. doi:10.3233/JAD-190861.
 53. Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *Journal of Alzheimers Disease.* 2015;49(4):1065-74. doi:10.3233/JAD-150686.
 54. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020;143(6):1632-50. doi:10.1093/brain/awaa018.
 55. de Souza LC, Bertoux M, Faria ARV, Corgosinho LTS, Prado ACA, Barbosa IG, et al. The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: a transcultural study. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(12):1861-70. doi:10.1017/S1041610218000443.
 56. Watanabe RGS, Knochenhauer AE, Fabrin MA, Siqueira HH, Martins HF, Oliveira Mello CD, et al. Faux Pas Recognition Test: transcultural adaptation and evaluation of its psychometric properties in Brazil. *Cogn Neuropsychiatry.* 2021;26(5):3321-34. doi:10.1080/13546805.2021.
 57. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2010;74(20):1591-7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e04070.
 58. Lima-Silva TB, Bahia VS, Cecchini MA, Cassimiro L, Guimarães HC, Gambogi LB, et al. Validity and Reliability of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS) for the Progression and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(3):220-5. doi:10.1097/WAD.0000000000000246.
 59. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2000;6(4):460-8. doi:10.1017/s1355617700644041.
 60. Suhonen NM, Hallikainen I, Hanninen T, Jokelainen J, Krüger J, Hall A, et al. The Modified Frontal Behavioral Inventory (FBI-mod) for Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration, Alzheimer's Disease, and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(4):1241-51. doi:10.3233/JAD-160983.
 61. Konstantinopoulou E, Aretouli E, Ioannidis P, Karacostas D, Kosmidis MH. Behavioral disturbances differentiate frontotemporal lobar degeneration subtypes and Alzheimer's disease: evidence from the Frontal Behavioral Inventory. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(9):939-46. doi:10.1002/gps.3907.
 62. Milan G, Lamenza F, Iavarone A, Galeone F, Lorè E, Falco C, et al. Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(4):260-5. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00934.x.
 63. Boutoleau-Bretonniere C, Evrard C, Hardouin JB, Rocher L, Charriau T, Etchary-Bouyx F, et al. DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2015;5(3):503-16. doi:10.1159/000440859.
 64. Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, Hardouin JB, Pallardy A, Courtemanche H, et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):1735-45. doi:10.3233/JAD-201088.
 65. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol.* 2018;9:692. doi:10.3389/fneur.2018.00692.
 66. Parente MAMP, Baradel RR, Fonseca RP, Pereira N, Carthery-Goulart MT. Evolution of language assessment in patients with acquired neurological disorders in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(3):196-206. doi:10.1590/S1980-57642014DN83000002.
 67. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houllier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):240-6. doi:10.1136/jnnp.2010.207183.
 68. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(2):204-15. doi:10.1136/jnnp-2020-323520.
 69. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):661-76. doi:10.1016/S1474-4422(17)30159-X.
 70. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Dement Neuropsychol* 2015;9(3):219-29. doi:10.1590/1980-57642015DN93000003.
 71. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):145-56. doi:10.1016/S1474-4422(19)30394-1.
 72. Ramos EM, Dokuru DR, Van Berlo V, Wojta K, Wang Q, Huang AY, et al. Genetic screening of a large series of North American sporadic and familial frontotemporal dementia cases. *Alzheimers Dement.* 2020;16(1):118-30. doi:10.1002/alz.12011.
 73. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2732-49. doi:10.1093/brain/aww191.

Diagnóstico do comprometimento cognitivo vascular: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Breno José Alencar Pires Barbosa^{1,2,3}, José Ibiapina Siqueira Neto⁴, Gilberto Sousa Alves⁵, Felipe Kenji Sudo⁶, Claudia Kimie Suemoto⁷, Fernanda Tovar-Moll⁶, Jerusa Smid³, Lucas Porcello Schilling^{8,9,10}, Marcio Luiz Figueredo Balthazar¹¹, Norberto Anízio Ferreira Frota^{12,13}, Leonardo Cruz de Souza¹⁴, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁵, Paulo Caramelli¹⁴, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁶, Sonia Maria Dozzi Brucki³, Ricardo Nittrini³, Elias Engelhardt¹⁷, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{18,19}

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

²Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

³Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

⁵Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina I, São Luís MA, Brasil.

⁶Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁷Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Geriatria, São Paulo SP, Brasil.

⁸Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

⁹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁰Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹¹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹²Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹³Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁴Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁵Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁶Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁷Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Neurologia Deolindo Couto e Instituto de Psiquiatria, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

¹⁸Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

Correspondente: Breno José Alencar Pires Barbosa; E-mail: brenojb@gmail.com.

Conflito de interesses: JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen and Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo da Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação no conselho consultivo dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão de atividades de treinamento nos laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; BJAPB, JISN, GSA, FKS, CKS, FTM, NAFF, FACV, SMDB, EE, MLFC: There is no conflict of interest to declare.

Recebido em 10 de agosto de 2021; Recebido em sua forma final em 08 de dezembro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. Desde a publicação das últimas recomendações para o diagnóstico e tratamento da Demência Vascular pela Academia Brasileira de Neurologia em 2011, avanços significativos ocorreram na terminologia e critérios diagnósticos. O presente manuscrito é resultado do consenso entre especialistas indicados pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (2020-2022). O objetivo foi atualizar as recomendações práticas para a identificação, classificação e diagnóstico do Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV). As buscas foram realizadas nas plataformas MEDLINE, Scopus, Scielo e LILACS. As recomendações buscam fornecer uma ampla revisão sobre o tema, então sintetizar as evidências para o diagnóstico do CCV não apenas para neurologistas, mas também para outros profissionais de saúde envolvidos na avaliação e nos cuidados ao paciente com CCV, considerando as diferentes realidades dos níveis de atenção à saúde (primário, secundário e terciário) no Brasil.

Palavras-chave: Demência Vascular; Disfunção Cognitiva; Infarto Cerebral; Acidente Vascular Cerebral.

DIAGNOSIS OF VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. Since the publication of the latest recommendations for the diagnosis and treatment of Vascular Dementia by the Brazilian Academy of Neurology in 2011, significant advances on the terminology and diagnostic criteria have been made. This manuscript is the result of a consensus among experts appointed by the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology (2020-2022). We aimed to update practical recommendations for the identification, classification, and diagnosis of Vascular Cognitive Impairment (VCI). Searches were performed in the MEDLINE, Scopus, Scielo, and LILACS databases. This guideline seeks to provide a comprehensive review and then synthesize the main practical guidelines for the diagnosis of VCI not only for neurologists but also for other professionals involved in the assessment and care of patients with VCI, considering the reality different levels of health care (primary, secondary and tertiary) in Brazil.

Keywords: Dementia Vascular; Cognitive Dysfunction; Cerebral Infarction; Stroke.

INTRODUÇÃO

O Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV) é o termo utilizado para englobar todo espectro de alterações na cognição relacionados direta ou indiretamente à doença cerebrovascular¹. Trata-se de um constructo proposto por Vladimir Hachinski (1994), com o objetivo de assinalar casos associados à “doença cerebrovascular” (DCV) de modo precoce e abrangente² e substituir parcialmente o conceito que o antecedeu, o de “Demência Vascular” (DV), proposto por Carlo Loeb³. O CCV identifica e engloba todas as formas e níveis de gravidade de comprometimento cognitivo, constituindo um contínuo de apresentações clínico-patológicas, desde um estágio assintomático – o “cérebro-em-risco” (DCV-R) até o quadro de demência – a DV, passando por um estágio intermediário de dificuldades clínicas que não chega a alcançar critério para caracterizar um quadro de demência, inicialmente designado de estágio “pré-demência”^{2,4}, que recebeu o nome “Comprometimento Cognitivo Vascular Não-Demência” (CIND ou CCV-ND)^{5,6} ou “Comprometimento Cognitivo Leve Vascular” (CCLV)⁷⁻⁹. Deste modo, o espectro sintomático da condição compreende o CCV-ND / CCLV e o CCV-DV (ou DV).

Desde a publicação das últimas recomendações para o diagnóstico e tratamento da Demência Vascular pela Academia Brasileira de Neurologia em 2011¹⁰⁻¹² houve significativos avanços na área. Diversos grupos se debruçaram sobre a terminologia e critérios diagnósticos^{1,9-15}. Novos marcadores de neuroimagem estrutural e funcional permitiram o entendimento da heterogeneidade de apresentações clínicas do CCV a partir dos mecanismos

de compensação de redes neurais¹⁶. Destacam-se ainda contribuições de grupos brasileiros e latino-americanos para a área, que serão destacados ao longo do texto.

O presente artigo busca trazer uma revisão ampla e em seguida sintetizar as principais orientações práticas para o diagnóstico do CCV não apenas para os neurologistas generalistas, mas também aos demais profissionais envolvidos na avaliação e nos cuidados de pacientes com prejuízos cognitivos e DCV, considerando a realidade dos diferentes níveis de atenção (primário, secundário e terciários) em saúde no Brasil e América Latina.

MÉTODOS

O presente artigo é resultado do consenso entre especialistas designados pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (2020-2022). O objetivo do estudo é atualizar as recomendações práticas para a identificação, classificação e diagnóstico do CCV. Atualmente existem diversas diretrizes e consensos atualizados sobre o tema – muitos dos quais citados e discutidos ao longo do texto, então não foi nosso objetivo realizar nova revisão sistemática ou classificação exaustiva das evidências.

Foram realizadas buscas nas bases MEDLINE, Scopus, Scielo e LILACS até junho 2021, utilizando os descritores “comprometimento cognitivo vascular” ou “demência vascular”. Selecionamos majoritariamente artigos publicados nos últimos 10 anos, mas não foram descartadas publicações relevantes mais antigas. Foram revisados artigos em Inglês, Português e Espanhol.

Revisamos ainda a lista de referências dos artigos levantados quanto a fontes relevantes. Artigos de revisão também foram incluídos quando necessário.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A prevalência do CCV é muito complexa para se estimar, seja por fatores geográficos que implicam em sociedades muito heterogêneas, seja por enorme variação de critérios usadas para o diagnóstico, seja por diferentes métodos complementares utilizados na investigação, mas também pela escassez de estudos, sobretudo no Brasil e nos países de baixa e média renda^{17,18}. Apesar da falta de critérios diagnósticos padronizados, dificultando a determinação da sua prevalência e de seus fatores de risco (FR), a DV é aceita como a segunda maior causa de demência em idosos, podendo variar entre 8-45% dos casos^{19,20}.

Estudos com amostras pós- acidente vascular cerebral (AVC) detectaram quadros de CCV-ND em 24 a 70% dos casos^{21,22}. Considerando que a DV costuma acometer até um terço dos indivíduos que sofreram AVC, constata-se que o segmento CCV-ND apresenta prevalência maior que os quadros demenciais²³. Um estudo brasileiro avaliou 172 pacientes com AVC isquêmico após 1 ano do ictus, com 12,2% dos casos preenchendo critério para DV provável²⁴. Outro estudo estimou que aproximadamente 5% dos indivíduos acima de 65 anos apresentavam CCV, com 2,4% no estágio de CCV-ND e 1,5% no de DV⁶. De modo semelhante, estudos de revisão mostraram que a prevalência de CCLV oscilava entre 21 e 30%, acometendo 24-75% em casos de ictus identificável e 4-19% naqueles em que o ictus não havia sido relatado²⁵. A elevada prevalência do CCV-ND/CCLV ressalta a importância desta etiologia de demência, sobretudo considerando que o diagnóstico precoce e tratamento dos FR para CCV pode prevenir, estabilizar ou evitar o desenvolvimento da DV^{19,26-28}. Um estudo clinicopatológico do Biobanco para Estudos em Envelhecimento da Universidade de São Paulo descreveu uma prevalência de DV de 35%, considerando apenas a presença de infartos crônicos para o diagnóstico neuropatológico, aumentando para 49% quando a presença de doença de pequenos vasos moderada a grave foi incluída nos critérios neuropatológicos para DV²⁹. Deve ser lembrado que formas mistas de patologia vascular associada à doença neurodegenerativa [p.ex., DCV + doença de Alzheimer (DA)], também se encontram incluídas no constructo CCV, com participação importante na prevalência total do CCV^{19,30,31}. A possibilidade de as formas mistas terem sua evolução atenuada e/ou retardada através de medidas preventivas é outro aspecto de grande relevância^{2,19,3}.

Os FR são os mais diversos. Classicamente se dividem em sociodemográficos e características clínicas, aspectos de neuroimagem e características da DCV. Encontramos entre os FR não modificáveis idade avançada, sexo, etnia e aspectos genéticos (CADASIL, CARASIL, VLDL-R, APOE ε-4, HERNS, FABRY, dentre outros). Entre os FR metabólicos e cardiovasculares clássicos, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), fibrilação atrial (FA), AVC prévio, síndrome metabólica, obesidade, intolerância à glicose, homocisteína elevada, estenose carotídea e hiperuricemia. Entre os FR tóxicos, temos uma maior prevalência de alcoolismo, tabagismo e finalmente causas diversas como baixa escolaridade, sedentarismo, dieta inadequada, apneia do sono e depressão³³.

MECANISMOS E FISIOPATOLOGIA

As lesões cerebrais vasculares compreendem as modalidades isquêmicas (infartos, microinfartos, lacunas, hiperintensidades da substância branca, espaços perivasculares alargados) e hemorrágicas (infartos hemorrágicos, hemorragias cerebrais e microhemorragias), que se apresentam de modo variável, não havendo uma lesão neuropatológica única para a caracterização do CCV, assim como não há critérios amplamente aceitos em relação à localização e quantidade necessária de lesões para o diagnóstico neuropatológico de CCV³⁴⁻³⁷. Diversos eventos neuropatológicos parecem contribuir para a ocorrência de DCV, entre eles, perda da integridade da substância branca com consequente desconexão entre áreas estratégicas para as redes cognitivas¹⁶, alterações da cascata de coagulação³⁸, dos oligodendrócitos³⁹, modificações das células endoteliais⁴⁰, com alterações na perfusão sanguínea cerebral.

A presença de lesões à neuroimagem deve ser interpretada dentro do contexto clínico. Para ocasionarem expressão de sintomas, diversas características básicas devem ser atendidas, como extensão, localização e número de lesões. Além disso, outros fatores podem influenciar o desfecho clínico das lesões, tal como a diáquise, os mecanismos de compensação e a reserva cognitiva⁴¹⁻⁴³.

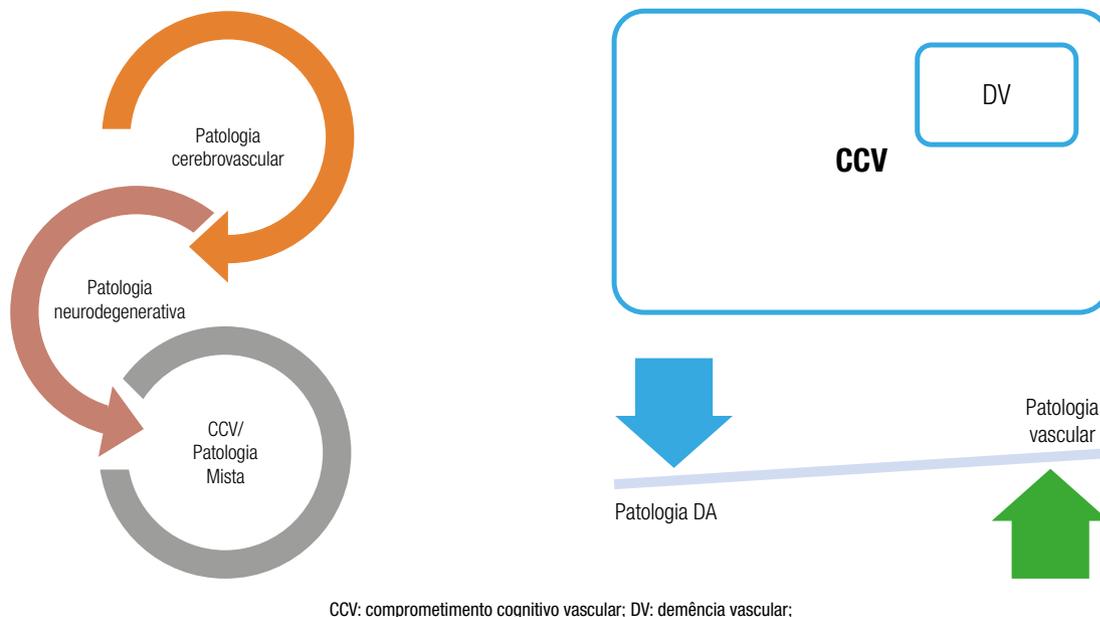
Os parâmetros de localização, extensão e número de lesões foram examinados para o CCV-ND e a DV por diversos autores. As lesões situadas em regiões límbicas-paralímbicas e/ou em áreas associativas heteromodais e/ou em determinadas estruturas subcorticais e/ou em suas conexões tendem a produzir quadros especialmente relevantes de CCV^{44,45}. Deste modo, costumam ser clinicamente salientes as lesões nos territórios da artéria cerebral anterior (acometendo região pré-frontal), da artéria cerebral média (áreas associativas

do lobo parietal, parieto-temporal, têmporo-occipital) e da artéria cerebral posterior (região inferotemporal, hipocampo, núcleos do tálamo [anterior, medial dorsal])⁴⁵⁻⁴⁷. Quanto à substância branca, constituída em parte por feixes longos intra-hemisféricos, devem ser destacadas as vias frontossúbcorticais (circuitos fronto-estriado-pálido-tálamo-frontais), subjacentes à função executiva. Danos a estes tratos são frequentes nos quadros de CCV, mesmo em fases precoces⁴⁸. Deve ainda ser lembrado que, independentemente de sua localização, lesões da substância branca em qualquer localização, comprometem a função frontal⁴⁹.

Entretanto, a extensão e o número de lesões detectáveis foram aspectos comparativamente menos analisados. Os mais recentes critérios para CCV apontaram para necessidade de menor carga vascular (menor número de lesões) para o diagnóstico de apresentações sem demência^{1,9,14,50}. É importante lembrar que as hiperintensidades de substância branca (HSB) não têm

constituição homogênea, podendo se apresentar em diferentes graus de alteração tecidual, com rarefação variada. Esse aspecto foi descrito em estudos de histopatologia e por tensor de difusão^{51,52}.

Considerando os estudos patológicos disponíveis observa-se que a definição de um limiar neuropatológico para considerar a lesão como causa de alteração cognitiva na DV se mostra tarefa difícil^{53,54}, o mesmo podendo ser dito em relação ao CCV como um todo. Além disso, as evidências que se acumularam nas últimas décadas apontam que DV isolada é bem menos prevalente que CCV misto, produto de lesões degenerativas do tipo DA e DCV⁵⁵. As alterações de DCV de qualquer estágio podem também encontrar-se associadas à desordens neurodegenerativas, como DA, constituindo quadros mistos (como DCV+DA)^{23,56}, assim como outras condições (Degeneração Lobar Frontotemporal, Demência com Corpos de Lewy) (Figura 1 A e B)¹.



CCV: comprometimento cognitivo vascular; DV: demência vascular;

Figura 1 A e B. Relação entre comprometimento cognitivo vascular e demência, adaptado⁹⁹. O CCV se refere a qualquer grau de declínio cognitivo relacionado à patologia cerebrovascular, desde as fases pré-clínicas (cérebro em risco), passando pelo CCLV e demência. O CCV pode ser causa isolada do declínio cognitivo ou, em algum grau, coexistir com patologia neurodegenerativa como a DA. O termo Demência Vascular se refere ao subgrupo de pacientes cujo declínio cognitivo é de natureza majoritariamente cerebrovascular.

O ESPECTRO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

O cérebro em risco

As alterações em substância branca – em especial as lesões puntiformes, bilaterais e simétricas, localizadas

nas regiões periventriculares e nas porções profundas do subcórtex – são achados comuns à neuroimagem de idosos cognitivamente saudáveis⁵⁷. Embora altamente prevalentes nas faixas etárias mais avançadas, as HSB aparentes nas sequências T2 e FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) da ressonância magnética não

constituem modificações cerebrais próprias do processo de envelhecimento normal⁵⁸. De fato, associam-se fortemente à presença de FR vascular, como doenças metabólicas, tabagismo, entre outros⁵⁹.

Ademais, segundo metanálises, a ocorrência de HSB elevaria o risco para demência na ordem de 73-84%^{59,60}. Com isso, a observação de que estas alterações cerebrais precedem a instalação das alterações cognitivas e comportamentais sugere a existência de uma *fase pré-clínica* do CCV, analogamente ao proposto em relação à DA⁶¹ (Figura 2).

Neste sentido, todavia, dada a alta frequência de lesões de origem cerebrovascular na população idosa, faz-se ainda necessário discriminar o risco para declínio cognitivo atribuído a cada marcador, tais como: o tipo de alteração à neuroimagem (HSB, lacunas, microhemorragias, dilatação de espaço perivascular, angiopatia amiloide entre outros), a carga lesional, a velocidade de reincidência de danos e a “carga alostática” (que mede os efeitos cumulativos de FR vascular). A ideia de que intervenções terapêuticas já amplamente disponíveis poderiam atuar na prevenção primária do quadro sintomático justifica a importância de mais estudos para a definição deste estágio^{62,63}.

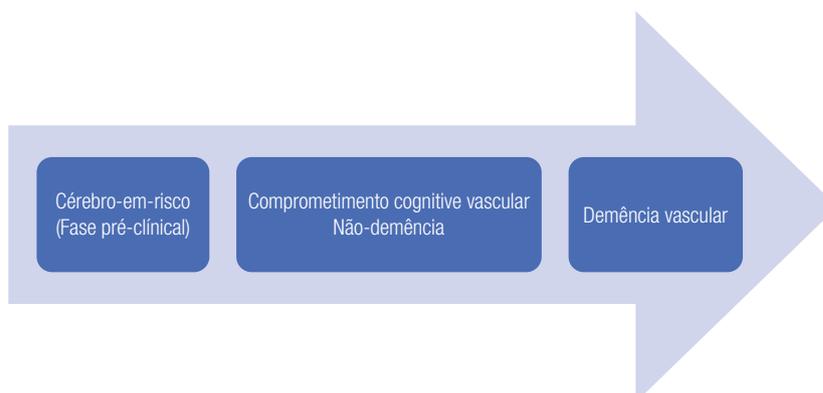


Figura 2. O espectro do comprometimento cognitivo vascular.

Comprometimento cognitivo vascular não-demência (CCV-ND / CCLV)

Este estágio corresponde ao segmento sintomático mais leve do espectro do CCV, com presença de comprometimento cognitivo, cujo nível não atinge os critérios para definir demência, sendo nomeado como CCV-ND^{5,6} ou CCLV⁷⁻⁹. Por sua vez, a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais (DSM-5) apresentou uma nova nomenclatura, que foi seguida pela 11ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-11)^{15,64}. Nestas publicações, os quadros com característica de DV foram designados como “Transtorno Neurocognitivo Vascular Maior”, enquanto aqueles com características de CCV-ND/CCLV foram referidos como “Transtorno Neurocognitivo Vascular Leve”^{15,64}.

Estes quadros representam risco elevado para declínio cognitivo adicional e demência⁶⁵. Estudos longitudinais com tempo de seguimento de dois a sete anos identificaram taxas de progressão de CCV-ND para DV na ordem de 22 a 58%⁶⁶⁻⁶⁹. Por outro lado, demonstrou-se que muitos desses casos podem evoluir com melhora (8-45% dos casos) ou estabilização (38-74% dos casos), com parte destes mostrando piora do desempenho

cognitivo e funcional, embora dentro do estágio CCV-ND (30-34% dos casos)⁶⁶⁻⁶⁹.

Ademais, o risco de progressão para demência pode variar entre indivíduos classificados como CCV-ND. De acordo com o DSM-5, a magnitude de alterações em testagem cognitiva correspondente aos quadros patológicos não-demenciais é de 1 a 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média de grupos normativos¹⁵. Um estudo longitudinal distinguiu três níveis de gravidade dentro da faixa deste estágio: CCV-ND leve (déficits cognitivos na ordem de -1 DP abaixo da média em relação a dados normativos), CCV-ND moderado (déficits cognitivos de -1,5 DP abaixo da média em relação a dados normativos) e CCV-ND acentuado (déficits cognitivos de -2 DP abaixo da média em relação a dados normativos), considerando a idade e a escolaridade da amostra. Demonstrou-se que as chances para evoluir para quadro de demência aumentariam com a gravidade das alterações cognitivas entre indivíduos com CCV-DV⁶⁹.

Outrossim, o desempenho cognitivo pode variar em função do número de FR vascular apresentados, sendo que os casos com maior número dos mesmos apresentaram piores performances⁷¹⁻⁷². A Tabela 1 apresenta os principais critérios para o diagnóstico do CCLV.

Tabela 1. Critérios diagnósticos do comprometimento cognitivo vascular – não demência (CCV-ND).

Critérios	Descrição
Zhao et al., 2010 ⁴⁹	CCVND (VCIND) comprometimento cognitivo em ≥ 1 domínio AVDs mantidas não atende aos critérios aceitos para o diagnóstico de demência
VCCID Gorelick et al., 2011 ⁹	CCLV (VaMCI) inclui os 4 subtipos propostos para o CCL (MCI): amnésico, amnésico + outros domínios, não-amnésico domínio único e não-amnésico domínios múltiplos a classificação do CCLV deve ser baseada em testes cognitivos e no mínimo 4 domínios cognitivos devem ser avaliados: executiva/atenção, memória, linguagem e funções visuoespaciais. a classificação deve ser baseada na presunção de declínio da função cognitiva em comparação a uma linha de base anterior e comprometimento em ≥ 1 domínio cognitivo AIVDs podem ser normais ou levemente comprometidas (independente de sintomas motores/sensoriais)
VASCOG Sachdev et al., 2014 ¹⁴	TCV leve (mild VCD) Evidência de declínio cognitivo significativo em > 1 domínio em comparação ao nível prévio de performance Deficiência cognitiva entre 1 e 2 dp abaixo da média (ou entre o 3º e 16º percentil) (comparado a indivíduos de idade, sexo, instrução e perfil sociocultural semelhantes) as deficiências fronto-executivas encontram-se presentes de modo mais provável AIVDs preservadas (o indivíduo embora ainda independente, realiza tarefas com esforço maior e recorre a estratégias de compensação)
VICCCS Skrobot et al., 2018 ¹	CCV leve (mild VCI) comprometimento em ≥ 1 domínio cognitivo ABVDs ou AIVDs mantidas ou com comprometimento leve (independente de sintomas motoras/sensoriais)
Proposta Consenso ABN 2021	CCV-ND comprometimento cognitivo em ≥ 1 domínio cognitivo Deficiência cognitiva entre 1 e 2 dp abaixo da média (ou entre o 3º e 16º percentil) ABVDs mantidas (independente de sintomas motores/sensoriais) AIVDs preservadas (embora com esforço maior + estratégias de compensação)

VCCID: Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia; VASCOG: International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders; VICCCS: Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study; VCIND: vascular cognitive impairment non dementia; VaMCI: vascular mild cognitive impairment; AVD: atividades de vida diária; ABVDs = atividades básicas de vida diária; AIVDs: atividades instrumentais de vida diária; CCL: comprometimento cognitivo leve; CCLV: comprometimento cognitivo leve vascular; mild VCD: mild vascular cognitive disorder; dp: desvios padrão.

Demência vascular (DV) e sua classificação

Segundo critérios vigentes a fase de DV é definida quando ocorre déficit cognitivo clinicamente relevante em pelo menos um domínio cognitivo (mais de um pode estar acometido) com prejuízo grave de atividade instrumentais (ou básicas) de vida diária (AIVDs/ABVDs)^{1,9,14}. O estabelecimento do limiar para “prejuízo grave” da funcionalidade pode ser difícil de definir, na medida em que a perda funcional pode não se dar apenas pelo declínio cognitivo ou de comportamento, mas por interferência de prejuízos motores ou sensoriais. A Tabela 2 resume os principais critérios para o diagnóstico da DV.

Pacientes diagnosticados com DV devem ser classificados quanto à patologia subjacente (Tabela 3, Figura 3) e quanto ao nível de probabilidade, mais bem descritos na seção de diagnóstico a seguir. Uma relação temporal objetiva de até seis meses entre o evento cerebrovascular

e o declínio cognitivo só é necessária para a forma demência pós-AVC (*post-stroke dementia*).

Além das síndromes acima descritas, outros autores descrevem síndromes relacionadas à DV^{73,74}. Dentre elas, merecem destaque a doença dos pequenos vasos relacionada à Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC) e causas genéticas. Frequentemente lembrada como causa de fator de risco para a hemorragia intracraniana, a AAC frequentemente se associa à patologia DA nos estudos de autópsia⁷⁵. Mesmo na ausência de sangramentos, pode determinar prejuízo cognitivo significativo. A neuroimagem permite classificar os distintos padrões de AAC, como microsangramentos lobares, hemorragia intraparenquimatosa lobar, siderose superficial cortical, HSB, hemorragia subaracnóidea de convexidade e espaços perivasculares alargados⁷⁴.

Dentre as síndromes genéticas, destacamos a Arterio-angiopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos

Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) relacionada a mutações no gene *NOTCH3*. A mutação leva ao acúmulo de material osmofílico granular na parede do músculo liso vascular. Apresenta-se como DV de início precoce, com marcada lentificação de processamento, disfunção executiva e déficit atencional, além de depressão, cefaleia e história familiar positiva. A ressonância do crânio pode mostrar

uma alta carga de lesão de substância branca com infartos subcorticais e envolvimento dos polos temporais. A forma recessiva da doença (arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia – CARASIL) está relacionada a mutações no gene *HTRA1* e deve ser lembrada na presença de alopecia e espondilose associada aos achados acima⁷⁴.

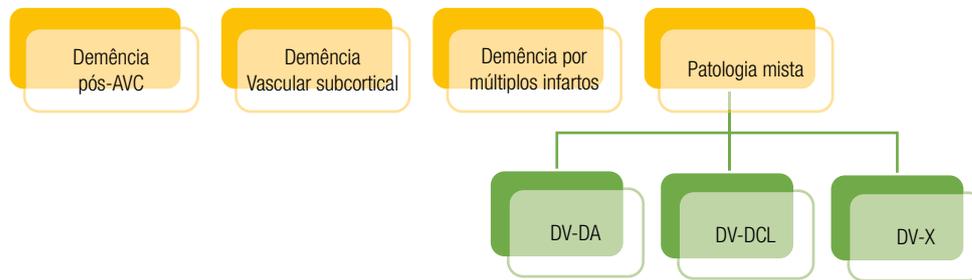
Tabela 2. Critérios Diagnósticos do Comprometimento Cognitivo Vascular – Demência (DV)

Critérios	Descrição
VCCID Gorelick et al., 2011 ⁹	DV (VaD) O diagnóstico da DV deve ser baseado na presunção de declínio da função cognitiva em comparação a uma linha de base anterior e comprometimento em ≥ 2 domínios cognitivos suficientes para afetar as atividades de vida diária. O diagnóstico da DV deve ser baseado em testes cognitivos e no mínimo 4 domínios cognitivos devem ser avaliados: executiva/atenção, memória, linguagem e funções visuoespaciais. Os déficits nas AVDs devem ser independentes das sequelas motoras/sensoriais do evento vascular.
VASCOG Sachdev et al., 2014 ¹⁴	Demência (major VCD) Evidência de declínio cognitivo significativo em > 1 domínio em comparação ao nível prévio de performance Deficiência cognitiva > 2 dp abaixo da média (ou abaixo do 3º percentil) (comparado a indivíduos de idade, sexo, instrução e perfil sociocultural semelhantes) as deficiências fronto-executivas encontram-se presentes de modo mais provável Suficiente para interferir na independência (pelo menos requer ajuda para AIVDs, ex. tarefas complexas como manejo de finanças ou medicações)
VICCCS Skrobot et al., 2018 ¹	CCV maior / DV (major VCI, VaD) comprometimento em ≥ 1 domínio cognitivo prejuízo significativo de AIVDs ou ABVDs (independente de sintomas motores/sensoriais)
Proposta Consenso ABN 2021	CCV- demência (DV) Comprometimento cognitivo em ≥ 1 domínio cognitivo Deficiência cognitiva > 2 dp abaixo da média (ou abaixo do 3º percentil) Prejuízo significativo de AIVDs ou AVDs (independente de sintomas motores/sensoriais)

VCCID: Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia; VASCOG: International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders; VICCCS: Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study; VaD: Vascular Dementia; major VCD: major vascular cognitive disorder; CCV: comprometimento cognitivo vascular; AVD: atividades de vida diária; ABVDs: atividades básicas de vida diária; AIVDs: atividades instrumentais de vida diária; dp: desvios padrão.

Tabela 3. Principais formas de CCV maior / Demência Vascular, adaptado de¹.

Classificação	Descrição
Demência pós-AVC	Presença de déficit cognitivo novo, súbito ou subagudo até 6 meses após AVC isquêmico ou hemorrágico. Pode ser decorrente de diversos padrões cerebrovasculares (ex. Múltiplos infartos cortico-subcorticais, lesões estratégicas, demência vascular subcortical etc). A relação temporal entre o evento vascular e o declínio cognitivo diferencia esta forma de DV.
Demências mistas	Termo amplo que engloba fenótipos de declínio cognitivo combinados entre CCV e doenças neurodegenerativas (ex. CCV-DA, CCV-DCL etc). Recomenda-se especificar qual a patologia subjacente suspeita, evitando-se o termo menos específico “demência mista”.
Demência vascular isquêmica subcortical	A doença cerebrovascular de pequenos vasos é a principal causa neste grupo, principalmente por infartos lacunares e lesão de substância branca. Engloba os fenótipos descritos como Doença de Binswanger e o estado lacunar.
Demência por múltiplos-infartos corticais	Grupo caracterizado pela presença de múltiplos infartos corticais e sua provável contribuição para a demência
Nível de certeza	Possível – termo mais adequado se neuroimagem indisponível Provável – na presença de TC ou RM compatíveis. A RM é o método de escolha.



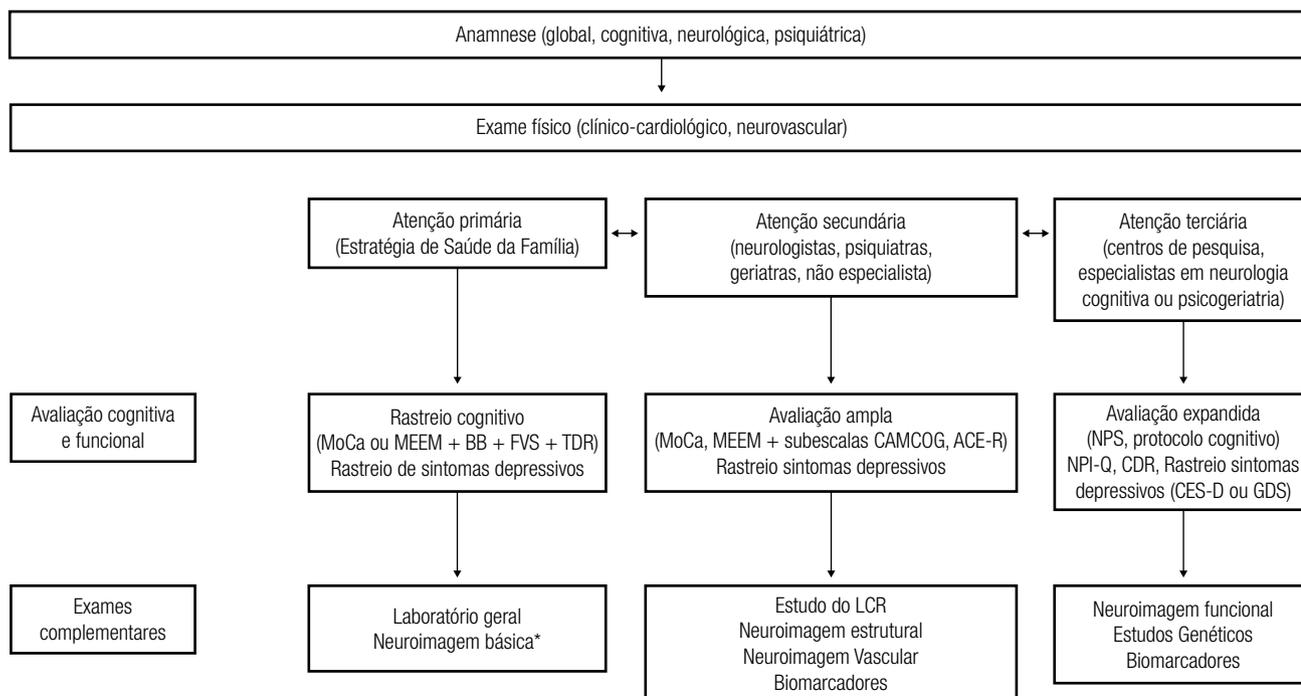
DV: demência vascular; DCL: Doença com Corpos de Lewy.

Figura 3. Classificação das formas de demência vascular segundo o VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study) (1). Cada forma será ainda estratificada em possível e provável (Tabela 3). As formas mistas podem ocorrer em todas as síndromes acima, devendo ser detalhadas quanto à síndrome neurodegenerativa suspeita (DV-DA e DV-DCL foram utilizadas como exemplo, com X denotando outras possíveis associações).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DO CCV

As manifestações clínicas compreendem comprometimento cognitivo, declínio funcional, sintomas neuropsiquiátricos, manifestações neurológicas e disfunção autonômica, em proporções e associações variáveis, de acordo com o tipo, localização, número e extensão das lesões^{10,11}.

Visando estabelecer o diagnóstico deve ser seguido um protocolo detalhado, que inclui diversas etapas, como anamnese (clínica, cognitiva, neurológica, psiquiátrica), exame físico (clínico-cardiológico, neurológico), avaliação neuropsicológica (rastreio, avaliação ampla), avaliação funcional, avaliação neuropsiquiátrica, exames complementares (neuroimagem, análises clínicas, entre outros)^{9,23,32} (Figura 4).



MoCa: Montreal cognitive assessment; MEEM: Mini-exame do estado mental; BB: Bateria Breve; FVS: fluência verbal semântica; TDR: teste do desenho do relógio; CAMCOG: Cambridge Cognitive Examination; ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised; NPS: avaliação neuropsicológica; NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; CDR: clinical dementia rating; CES-D: Center for Epidemiologic Studies – Depression; GDS: Geriatric Depression Scale.

Figura 4. proposta de fluxograma para a avaliação e investigação de pacientes com suspeita de CCV / DV. * Neuroimagem básica refere-se pelo menos à Tomografia Computadorizada do Crânio.

Que elementos da história são especialmente importantes na avaliação de pacientes com suspeita de CCV e demência?⁷⁶

É fundamental utilizar a história do paciente para caracterizar déficits cognitivos, gerar um diagnóstico diferencial e determinar a causa da demência. A melhor maneira de fazer isso é identificar sintomas clínicos, neurológicos e psiquiátricos que podem fornecer pistas para a causa das alterações cognitivas e estabelecer a ordem de aparecimento, gravidade e características associadas. É muito importante buscar informações de um familiar/informante confiável, já que a disfunção cognitiva pode prejudicar a capacidade do paciente de relatar com precisão.

Na DV, idealmente a perda de função deveria ser correlacionada temporalmente com eventos cerebrovasculares. Deve ser suspeitada em qualquer paciente com FR cerebrovasculares, mesmo se o exame neurológico não sugerir um AVC. A deterioração de forma gradual pode ser observada. Pode estar presente em pacientes com AVC silencioso, naqueles com vários pequenos AVCs ou ainda com doença cerebrovascular subcortical difusa e grave.

Que métodos os clínicos devem usar para detectar o CCV/DV?

Em primeiro lugar, não existe uma recomendação de avaliar idosos para demência de forma indiscriminada^{77,78}. Quando pacientes mais velhos estão sendo avaliados para demência, os médicos devem usar um instrumento de triagem padronizado, juntamente com uma breve história do paciente obtida de um informante confiável (aquele que tem convivência direta com o paciente).

Instrumentos de triagem

O instrumento de triagem deve ser fácil de usar, altamente sensível, amplamente disponível e apoiado por dados populacionais relevantes para o paciente⁷⁶. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é amplamente utilizado, contribui para o diagnóstico de demência em cenários de baixa prevalência, mas não deve ser usado isoladamente para confirmar ou excluir doença⁷⁸. Para aumento da acurácia diagnóstica em populações de baixa escolaridade, sugerimos que seja associada a aplicação da Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo (BBRC)⁸⁰⁻⁸², que englobe uma fase de interferência com teste fluência verbal semântica (animais) e o teste do desenho do relógio (TDR). As alternativas incluem o Mini-Cog⁸² e a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)⁸⁴.

O Mini-Cog tem o benefício da brevidade e o MoCA tem a melhor sensibilidade, mas menor especificidade⁸⁵. É importante notar que o MoCA foi originalmente desenvolvido para a detecção de CCL e pode ser difícil para pessoas com demência moderada ou avançada,

bem como para populações com baixo nível educacional. Para aqueles cuja função cognitiva prévia foi medida com o MEEM, existe uma ferramenta que determina os escores do MoCA de acordo com os escores correspondentes do MEEM⁸⁶. Uma meta-análise realizada pela Cochrane mostrou que a sensibilidade do Mini-Cog foi de 0,76 e a especificidade de 0,73 para diagnóstico de demência em geral⁸⁷. Há um número limitado de estudos avaliando a precisão do Mini-Cog para o diagnóstico de demência em ambientes de cuidados primários.

Apesar da grande quantidade de instrumentos breves de rastreamento cognitivo, poucos ainda são válidos para pacientes com suspeita de CCV. De acordo com uma revisão sistemática sobre instrumentos de rastreamento para identificar CCV⁸⁸, o MoCA, o MEEM, o Teste Breve de Memória e Função Executiva (*Brief Memory and Executive Test – BMET*) e diferentes versões do TDR são os instrumentos mais amplamente validados. Mas os autores concluíram que o MoCA, tendo como base os estudos disponíveis, é o instrumento mais preciso e confiável, embora esse dado necessite de validação em nossa população. O BMET já possui uma adaptação brasileira⁸⁹.

Instrumentos de avaliação cognitiva no contexto de CCV

Os testes de rastreamento cognitivo usados na avaliação da DA, em particular o MEEM, não são ferramentas ideais para o comprometimento cognitivo vascular. Instrumentos que incluem avaliação de função frontal, executiva e subcortical são preferidos. Modificações de alguns dos testes originalmente desenvolvidos para a DA, como a Versão Vascular da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-Subescala Cognitiva (VADAS-Cog), podem ser úteis⁹⁰. Alguns deles podem ser capazes de diferenciar DA de CCV, mas mesmo quando isso foi feito usando os biomarcadores para eliminar presença de patologia DA (ex. PET amiloide negativo), persiste alguma sobreposição entre as mudanças cognitivas do comprometimento cognitivo vascular e a DA⁹¹. Já existem dados de validação a favor do MoCA^{92,93} e do Exame Cognitivo de Addenbrooke Versão Revisada⁹³, ambos já validados para a população brasileira⁹⁵⁻⁹⁷. Há algumas propostas de protocolos de avaliação cognitiva para detecção/avaliação de CCV/DV publicados nas últimas duas décadas que estão resumidos no Material Suplementar.

No Brasil, uma revisão foi publicada pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva da ABN¹⁰. Neste documento, o painel de especialistas salienta que o padrão das alterações cognitivas é muito variável fazendo com que os protocolos neuropsicológicos devam mostrar sensibilidade para detectar uma ampla gama de domínios, principalmente de função executiva. Os testes selecionados devem atender

aos critérios de frequência e validade, estarem disponíveis gratuitamente, e serem bem conhecidos e sensíveis para detectar declínio cognitivo. Os protocolos devem ser amplos, fáceis de administrar e relativamente breves³². Nas recomendações, encontra-se um protocolo de rastreio para CCV/DV, composto pelo MEEM, teste de fluência verbal semântica (animais) e o TDR¹⁰. Bem como um protocolo mais amplo e de maior duração composto por uma variedade maior de testes (apêndice). Esta versão inclui a escala *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG), que possui estudos de adaptação e validação no Brasil, com seu score global e escores das subescalas^{98,99}.

O *National Institute for Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) e o *Canadian Stroke Network* (CSN) constituíram um grupo de trabalho para definir critérios para CCV²³. Neste documento foram recomendados protocolos de testes para serem empregados em investigações multicêntricas de pacientes com CCV, tendo sido produzido três protocolos separados, um de 60 minutos, um segundo de 30 minutos e um terceiro de cinco minutos (Material Suplementar). O mais longo, de sessenta minutos, foi desenvolvido para estudos que exigem uma divisão

específica das habilidades cognitivas por domínio abrangendo quatro domínios: executivo/ativação, linguagem, visual-espacial e memória. Além disso, os testes foram selecionados para examinar mudanças de comportamento e do humor. Os outros dois protocolos foram selecionados a partir do mais longo para serem usados como instrumentos de triagem clínica para pacientes com suspeita de CCV. O protocolo de cinco minutos foi elaborado para uso potencial por médicos da atenção primária de saúde, enfermeiras e outros profissionais de saúde. O protocolo de cinco minutos também foi projetado para grandes estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos nos quais a sensibilidade e a facilidade de administração são especialmente importantes. Além disso, esse mesmo protocolo de cinco minutos foi desenhado para que, uma vez validado, pudesse ser administrado por telefone. Muitos dos testes incluídos nestes protocolos estão disponíveis para uso no Brasil, especialmente os da versão de 5 minutos que são oriundos do MoCA.

A partir desses dados, este painel recomenda uso de testes para rastreio/avaliação cognitiva para detecção de CCV de acordo com os níveis de atenção à saúde nos quais o paciente se apresenta (Tabela 4).

Tabela 4. Recomendação de rastreio cognitivo no comprometimento cognitivo vascular estratificado por níveis de atenção em saúde.

Nível de saúde	Recomendação de rastreio cognitivo para CCV
Atenção primária	Médicos generalistas e profissionais da Estratégia de Saúde da família podem utilizar instrumentos de rastreio como MoCA, ou alternativamente o MEEM associado ao teste do desenho do relógio e fluência verbal semântica (animais) e rastreio para sintomas depressivos.
Atenção secundária	Médicos especialistas (neurologistas, geriatras e psiquiatras) que recebem pacientes encaminhados da atenção primária podem usar um protocolo mais amplo que inclua os testes de função global (MoCA ou MEEM) associados a subescalas do CAMCOG, ou da bateria Addenbrooke (ACE-R) e rastreio para sintomas depressivos.
Atenção terciária	Médicos especialistas em centros de referência podem utilizar avaliação expandida incluindo além de um protocolo cognitivo, a avaliação de sintomas neuropsiquiátricos (NPI-Q), avaliação da gravidade da demência (CDR), e rastreio de sintomas depressivos (CES-D ou GDS).

Avaliação da funcionalidade

A utilização da escala de “avaliação clínica da demência” (escala CDR-*Clinical Dementia Rating*) traz dificuldades para os casos de natureza vascular, embora estabelecido e validado para tais casos no nosso meio¹⁰⁰. É sabido que o CDR é baseado no comprometimento da memória. Entretanto, outros domínios, como função executiva, são especialmente importantes nos casos vasculares.

Estudo da CCV subcortical (70% de casos com CDR 0,5) mostrou que a soma das caixas “funcionais” (julgamento/solução de problemas, relações comunitárias, lar/passatempos de lazer e cuidados pessoais) (CDR FUNC) da escala do CDR mostrou,

em casos de lesões subcorticais moderadas e graves, correlação com Questionário de Atividades funcionais de Pfeffer (FAQ), CLOX 2, memória de trabalho e abstração¹⁰¹.

Outro estudo, no qual foi utilizada essa escala, definiu CCVL como um estado de CCL do CCV ou estado de CDR 0,5 com DCV. Assim, a avaliação da vida diária torna-se necessária informação de cuidadores, especialmente nos domínios (“caixas”) de “relações comunitárias”, “lar e passatempos” e “cuidados pessoais”²⁵. Assim, pode ser aceito que a escala do CDR poderia ser utilizada, contanto que a soma das caixas funcionais fosse considerada como válida.

Diagnóstico laboratorial

Nenhum exame ou biomarcador laboratorial é específico para CCV. Por outro lado, os exames de rotina podem avaliar comorbidades ou FR para declínio cognitivo. Avaliação do hemograma, sorologias, níveis de glicose, B12, função tireoidiana, renal e hepática é mandatória, conforme detalhado em artigo específico do presente consenso. O perfil metabólico com frações de colesterol e triglicérides é importante. A avaliação dos biomarcadores da DA (beta-amiloide, tau e fosfo-tau) no LCR pode ter papel em casos selecionados quando há dúvida sobre a presença de patologia mista¹⁰². Outras medidas no LCR (proteínas, eletroforese) podem ajudar no diferencial quanto a causas inflamatórias ou sugerir quebra de barreira hemato-encefálica (ex. vasculites ou doenças desmielinizantes), mas não fazem parte da avaliação rotineira dos casos suspeitos de CCV¹⁰³.

Diagnóstico por neuroimagem

A neuroimagem é fundamental para detectar DCV causadora de CCV. A ressonância magnética (RM) se constitui na técnica melhor e mais utilizada para visualizar lesões produzidas por grandes vasos (infartos), lesões decorrentes de doenças de pequenos vasos (HSB, infartos subcorticais pequenos, lacunas, espaços perivasculares alargados, micro-hemorragias cerebrais). Hemorragias cerebrais (lobares, profundas) podem ser bem visualizadas também através da tomografia computadorizada (TC)²⁵.

Atualmente não há critério para definir a carga de lesões vasculares necessária, detectada por neuroimagem, para afirmar a presença de CCLV, faltando um ponto de corte para tal definição¹⁰⁴. Deve se esclarecer que as alterações vistas na neuroimagem convencional (RM, TC) (“alterações visíveis”) não parecem suficientes para explicar a expressão clínica (fenótipo) que se apresenta frequentemente variável, mesmo na presença de sinais semelhantes no FLAIR, que podem representar alterações patológicas heterogêneas⁵². Assim, a presença de aspectos ocultos (“alterações invisíveis”) poderiam contribuir para a expressão clínica, o que pode ser verificado por técnicas mais avançadas, como imagem por tensor de difusão (DTI) ou outras técnicas capazes de identificar áreas de “substância branca de aparência normal”^{51,105}. Além disto, técnicas avançadas de RM com análise de conectividade cerebral estrutural e/ou funcional podem contribuir para possíveis investigações de como alteração de redes mais complexas cerebrais podem explicar a diversidade de apresentações clínicas nestas condições, mesmo em casos com alterações anatômicas em sequências convencionais semelhantes¹⁶, o que pode otimizar a correlação anatômica – clínica no futuro.

Revisão sistemática recente sobre o CCLV (subcortical), analisando estudos que avaliaram as lesões de modo qualitativo (extensão de HSB) e/ou semiquantitativo (número de lacunas), mostrou presença de carga de lesão vascular moderada a acentuada¹⁰⁶.

A aplicação de escalas visuais pode auxiliar o clínico no diagnóstico diferencial, na correlação anatomo-clínica, especialmente com as alterações cognitivas, assim como na monitorização terapêutica¹⁰⁷ (Tabela 5) (Figura 5). Por outro lado, a caracterização da DCV através da neuroimagem também costuma contribuir no tratamento sistêmico do paciente. Lesões da substância branca (WM, do inglês *white matter*) periventriculares (PVWM) e difusas (DWM) podem exibir diferenças quanto à etiopatogenia; por exemplo, uma combinação entre ependimite granular (*ependymitis granularis*) e desmielinização axonal pode se relacionar à PVWM¹¹², enquanto que a gliose da áreas subependimárias (*subependymal gliosis*) combinada à isquemia crônica de pequenos vasos parece contribuir em maior proporção para a ocorrência de DWM¹¹³.

O uso da RM pode oferecer vantagens na observação das PVWH e DWM, através das sequências T2 e FLAIR; por outro lado, tanto a TC quanto a RM parecem identificar infartos corticais e lacunares de maneira semelhante¹⁰⁶. A evidência de hiperintensidades, outrora considerado inespecífico, está fortemente associado tanto com a DCV como com a patologia da DA, sendo o volume de alterações de WM um possível marcador independente de acúmulo da proteína beta-amiloide¹¹⁴.

O achado de lesões por múltiplos infartos pode direcionar a investigação clínica para a ocorrência de coagulopatias, doenças infecciosas e parasitárias, alcoolismo e insuficiência cardíaca¹¹⁵⁻¹¹⁶. Doença perivascular, observadas como microintensidades nas junções córtico-subcorticais, têm sido associadas de maneira independente ao maior risco para declínio cognitivo¹¹⁷. No Brasil e em grande parte da América Latina, a ocorrência elevada de doença vascular isquêmica subcortical costuma se associar ao diagnóstico tardio de HAS, DM e dislipidemia, como demonstrado pelo estudo ELSA¹¹⁸.

Em conclusão, a evolução dos conceitos em CCV desde as fases pré-clínicas até o CCLV e DV torna a avaliação diagnóstica um desafio para a equipe multidisciplinar. O paciente com suspeita de CCV deve ser avaliado desde a atenção primária por profissionais generalistas, cabendo avaliação complementar para os níveis secundários e terciários de forma horizontal conforme a necessidade de instrumentos mais avançados, sobretudo as novas técnicas de neuroimagem.

Tabela 5. Principais escalas visuais em DCV.

Escola [Referência]	Região cerebral [Indicação]	Método [Escore]
Fazekas et al. ¹¹⁴	Hiperintensidades da substância branca periventricular e profunda	Hiperintensidades periventriculares: 0=ausente 1="capuchos" ou revestimento delgado 2=halo liso 3=hiperintensidades periventriculares extensas na substância branca profunda Substância branca profunda: 0=ausente 1=focos puntiformes 2=confluência inicial 3=áreas confluentes grandes
Fazekas modificada (LADIS) ¹¹⁵	Lesões da substância branca profunda e subcortical (DSWM)	0=ausente 1=[leve] lesões puntiformes com diâmetro máximo unitário abaixo de 10 mm e áreas de lesões agrupadas menores que 20 mm 2=[moderado] lesões únicas entre 10-20 mm de diâmetro, áreas de lesões agrupadas com mais que 20 mm de diâmetro, não mais que pontes conectoras entre lesões individuais 3=[grave] lesões únicas ou áreas confluentes de hiperintensidades com 20 mm ou mais de diâmetro
Scheltens et al. ¹¹⁶	PVH, DWMH, hiperintensidades nos gânglios da base e infratentorial	PVH (0-6), WMH (0-24), gânglios da base e infratentorial (ambos 0-24) Total=0 a 84
Escala ARWMC ¹¹⁷	Hiperintensidades dos hemisférios e dos gânglios da base	Lesões da substância branca: 0 =ausência 1= lesões focais 2=lesões confluentes iniciais 3= envolvimento difuso da região inteira Gânglios da base: 0=ausência 1=lesões focais (≥5 mm) 2= >1 lesão focal 3=lesões confluentes Total= 0 a 30

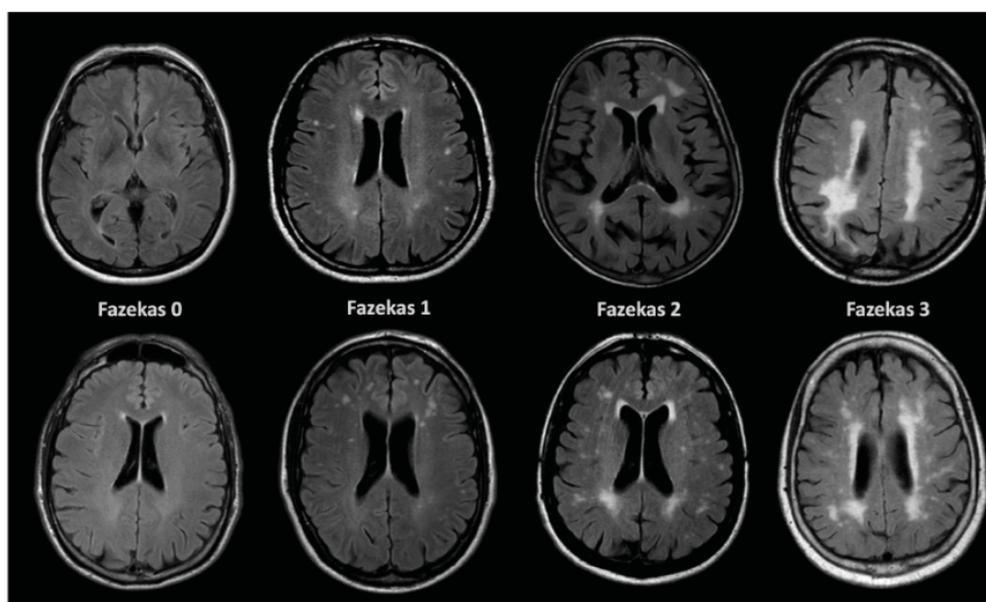


Figura 5. Avaliação das Hiperintensidades de Substância Branca conforme a escala visual de Fazekas¹⁰⁷.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. BJAPB, JISN, GSA, FKS, CKS, FTM, EE, MLFC, JS, LPS: concepção; BJAPB,

JISN, GSA, FKS, CKS, FTM, EE, MLFC: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):280-92. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.007.
- Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia*. 1994;5(3-4):130-2. doi:10.1159/000106709.
- Loeb C. Vascular dementia. In: *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 353-69. (Neurobehavioral Disorders; vol. 2).
- Hachinski P. Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet*. 1992;340(8820):645-8. doi:10.1016/0140-6736(92)92177-h.
- Ebly EM. Cognitive Impairment in the Nondemented Elderly: Results From the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*. 1995;52(6):612-9. doi:10.1001/archneur.1995.00540300086018.
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000;54(2):447-51. doi:10.1212/wnl.54.2.447.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985-92. doi:10.1001/archneur.58.
- 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(8):1981-5. doi:10.1161/01.str.0000024432.34557.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Vascular dementia: Cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part II. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):264-74. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040004.
- Engelhardt E, Tocquer C, André C, Moreira DM, Okamoto IH, Cavalcanti JLS. Vascular dementia: Diagnostic criteria and supplementary exams. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part I. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):251-63. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040003.
- Brucki SMD, Ferraz AC, Freitas GR, Massaro AR, Radanovic M, Schultz RR. Treatment of vascular dementia. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):275-87. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040005.
- Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(6):624-33. doi:10.1016/j.jalz.2016.10.007.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-18. doi:10.1097/WAD.0000000000000034.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5a ed. Washington (DC): APA; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.dsm05.
- Ter Telgte A, Leijssen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387-98. doi:10.1038/s41582-018-0014-y.
- Calli V, Elliott E, Borelli WV, Barbosa BJAP, Bram J, Silva FO, et al. Challenges in the diagnosis of dementia: insights from the United Kingdom-Brazil Dementia Workshop. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(3):201-8. doi:10.1590/1980-57642020dn14-030001.
- Rizzi L, Rosset L, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int*. 2014;2014:908915. doi:10.1155/2014/908915.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- Jørgensen IF, Aguayo-Orozco A, Lademann M, Brunak S. Age-stratified longitudinal study of Alzheimer's and vascular dementia patients. *Alzheimers Dement*. 2020;16(6):908-17. doi:10.1002/alz.12091.
- Stephens S, Kenny RA, Rowan E, Allan L, Kalaria RN, Bradbury M, et al. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(11):1053-7. doi:10.1002/gps.1209.
- Rasquin SMC, Oostenbrugge RJ, Verhey FRJ, Lodder J. Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: a 2-year follow-up Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(5):396-401. doi:10.1159/000109747.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220-41. doi:10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.
- Brucki SMD, Machado MF, Rocha MSG. Vascular Cognitive Impairment (VCI) after non-embolic ischemic stroke during a 12-month follow-up in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2012;6:164-9. doi:10.1590/S1980-57642012DN06030009.
- Meguro K, Dodge HH. Vascular Mild Cognitive Impairment: Identifying Disease in Community-Dwelling Older Adults, Reducing Risk Factors, and Providing Support. The Osaki-Tajiri and Kurihara Projects. Anstey K, Peters R, editors. *J Alzheimers Dis*. 2019;13;70(s1):S293-302. doi:10.3233/JAD-180899.
- Hughes TF, Liu A, Jacobsen E, Rosano C, Berman SB, Chang CCH, et al. Exercise and the Risk of Mild Cognitive Impairment: Does the Effect Depend on Vascular Factors? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021;35(1):30-5. doi:10.1097/WAD.0000000000000410.
- Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT, et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.117.006014.
- World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. 2019 [citado em 26 jul 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>
- Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002267. doi:10.1371/journal.pmed.1002267.
- Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860-8. doi:10.1016/j.bbadis.2015.12.015.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgetta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- Iadecola C, Dering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034.
- Grinberg LT. Vascular dementia: current concepts and nomenclature harmonization. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(3):122-6. doi:10.1590/S1980-57642012DN06030002.
- Skrobot OA, Attems J, Esiri M, Hortobágyi T, Ironside JW, Kalaria RN, et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*. 2016;139(11):2957-69. doi:10.1093/brain/aww214.
- Jellinger KA. Current Pathogenetic Concepts of Vascular Cognitive Impairment. *J Neurol Neuro Sci Disord*. 2016;2(1):10-6. doi:10.17352/jnnsd.000009.
- Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, Nieminen T, Brander A, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020;51(1):170-8. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026170.

37. De Luca C, Virtuoso A, Maggio N, Papa M. Neuro-Coagulopathy: Blood Coagulation Factors in Central Nervous System Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2128. doi:10.3390/ijms18102128.
38. Rajani RM, Williams A. Endothelial cell-oligodendrocyte interactions in small vessel disease and aging. *Clin Sci.* 2017;131(5):369-79. doi:10.1042/CS20160618.
39. Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, Wren JD, Giles CB, Griffin CT, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):555-65. doi:10.1038/s41569-018-0030-z.
40. Engelhardt E, Brown-Séguard: On neural networks and brain localization of functions. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):79-82. doi:10.1590/S1980-57642014DN81000012.
41. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment – a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:1-19. doi:10.3389/fnagi.2013.00017
42. Shin M, Sohn MK, Lee J, Kim DY, Lee SG, Shin YI, et al. Effect of Cognitive Reserve on Risk of Cognitive Impairment and Recovery After Stroke: The KOSCO Study. *Stroke.* 2020;51(1):99-107. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026829.
43. Mesulam MM, editor. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
44. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Moulins R, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiology of Aging.* 2003;24(2):213-9. doi:10.1016/s0197-4580(02)00066-0.
45. Staekenborg SS, Straaten ECW, Flier WM, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Small vessel versus large vessel vascular dementia: Risk factors and MRI findings. *J Neurol.* 2008;255(11):1644-51. doi:10.1007/s00415-008-0944-1.
46. Straaten ECW, Scheltens Ph, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences.* 2004;226(1-2): 9-12. doi:10.1016/j.jns.2004.09.003.
47. Sudo FK, Amado P, Alves GS, Laks J, Engelhardt E. A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):371-80. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040006.
48. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology.* 2004;63(2):246-53. doi:10.1212/01.wnl.0000130530.55104.b5.
49. Zhao QL, Zhou Y, Wang YL, Dong KH, Wang YJ. A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(3):311-9.
50. Gouw AA, Seewann A, Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(2):126-35. doi:10.1136/jnnp.2009.204685.
51. Min ZG, Shan HR, Xu L, Yuan DH, Sheng XX, Xie WC, et al. Diffusion tensor imaging revealed different pathological processes of white matter hyperintensities. *BMC Neurol.* 2021;21(1):128. doi:10.1186/s12883-021-02140-9.
52. McAleese KE, Alafuzoff I, Charidimou A, De Reuck J, Grinberg LT, Hainsworth AH, et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med.* 2016;14(1):129. doi:10.1186/s12916-016-0676-5.
53. Grinberg LT, Heinsen H. Toward a pathological definition of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):136-8. doi:10.1016/j.jns.2010.08.055.
54. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2016;131(5):659-85. doi:10.1007/s00401-016-1571-z.
55. Rockwood K, Davis H, MacKnight C, Vanderp R, Gauthier S, Zuzman A, et al. The Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition: Methods and First Findings. *Can J Neurol Sci.* 2003;30(3):237-43. doi:10.1017/s031716710002663.
56. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
57. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):001140. doi:10.1161/JAHA.114.001140.
58. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81-94. doi:10.1001/jama.2018.3122.
59. Hu HY, Ou YN, Shen XN, Qu Y, Ma YH, Wang ZT, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;120:16-27. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.11.007.
60. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
61. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):961-84. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.001.
62. Azarpazhooh MR, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: A preventable component of dementia. In: Dekosky ST, Asthana S. *Handbook of Clinical Neurology: Geriatric Neurology.* Vol. 167. Amsterdam: Elsevier; 2019. Chapter 20. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00020-0
63. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. 2016 [citado em 18 fev 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
64. Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, Dufouil C, Brayne C. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, not dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther.* 2009;1(1):4. doi:10.1186/alzrt4.
65. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, Cutaia C, Vergani C, Bergamaschini L. Mild Cognitive Impairment Subtypes and Vascular Dementia in Community-Dwelling Elderly People: A 3-Year Follow-Up Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(4):580-6. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00658.x.
66. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology.* 2001;57(4):714-6. doi:10.1212/wnl.57.4.714.
67. Madureira S, Verdelho A, Moleiro C, Santos C, Scheltens P, Gouw A, et al. White Matter Changes and Cognitive Decline in a Ten-Year Follow-Up Period: A Pilot Study on a Single-Center Cohort from the Leukoaraiois and Disability Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(5-6):303-13. doi:10.1159/000447121.
68. Madureira S. Neuropsychological contribution to the study of White Matter Changes: a 10-year longitudinal study [tese na Internet]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2017 [citado em 23 maio 2021]. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/28880/1/ulsd730661_td_Sofia_Madureira.pdf
69. Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential Evolution of Cognitive Impairment in Nondemented Older Persons: Results From the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry.* 2002;159(3):436-42. doi:10.1176/appi.ajp.159.3.436.
70. Kopchak OO, Bachinskaya NY, Pulyk OR. Vascular risk factors and cognitive functions in the patients with cerebrovascular disease. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2250-4.
71. Wiederkehr S, Laurin D, Simard M, Verreault R, Lindsay J. Vascular Risk Factors and Cognitive Functions in Nondemented Elderly Individuals. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(3):196-206. doi:10.1177/0891988709335797.
72. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):89-98. doi:10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
73. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(1):147-64. doi:10.1212/CON.0000000000000684.
74. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol.* 2011;69(2):320-7. doi:10.1002/ana.22112.
75. Oh ES, Rabins PV. Dementia. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):ITC33-48. doi:10.7326/AITC201909030.
76. Ramos AM, Stein AT, Castro Filho ED, Chaves MLF, Okamoto I, Nitri R. Demência do Idoso: diagnóstico na Atenção Primária. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2009.
77. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 [citado em 3 jul 2021]. Evidence Synthesis, No. 189. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554654/>
78. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011145. doi:10.1002/14651858.CD011145.
79. Nitri R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Saueria N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/S0004-282X1994000400001.
80. Nitri R, Bucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol.* 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004.

81. Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, Charchat-Fichman H, Formigoni AP, Carthery-Goulart MT, 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(1):32-6. doi:10.1590/S1980-57642008DN10100006.
82. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-7. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6.
83. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
84. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):529-37. doi:10.1016/j.jalz.2012.10.001.
85. Saczynski JS, Inouye SK, Guess J, Jones RN, Fong TG, Nemeth E, et al. The Montreal Cognitive Assessment: Creating a Crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2370-4. doi:10.1111/jgs.13710.
86. Seitz DP, Chan CC, Newton HT, Gill SS, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a primary care setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD011415. doi:10.1002/14651858.CD011415.pub2.
87. Ghafar MZAA, Miptah HN, O'Caomh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(8):1114-27. doi:10.1002/gps.5136.
88. Gilly Nardy B. Instrumentos de rastreio para o Comprometimento Cognitivo Vascular Subcortical: Revisão da literatura e adaptação do Brief Memory and Executive Test (BMET) ao contexto brasileiro [dissertação na Internet]. Rio de Janeiro (RJ): Pontifícia Universidade Católica do Rio De Janeiro; 2019 [citado em 12 jul 2021]. Disponível em: http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=46464@1
89. Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, Salonen O, Madureira S, Ferro J, et al. Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):73-81. doi:10.1159/000103865.
90. Hong YJ, Yoon B, Shim YS, Han IW, Han SH, Park KH, et al. Do Alzheimer's disease (AD) and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) progress differently? *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(3):415-9. doi:10.1016/j.archger.2013.11.005.
91. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJV, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(6):1290-3. doi:10.1161/STROKEAHA.110.579888.
92. Webb AJS, Pendlebury ST, Li L, Simoni M, Lovett N, Mehta Z, et al. Validation of the Montreal cognitive assessment versus mini-mental state examination against hypertension and hypertensive arteriopathy after transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2014;45(11):3337-42. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006309.
93. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-9. doi:10.1161/STROKEAHA.111.633586.
94. 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(11):1078-85. doi:10.1002/gps.1610.
95. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
96. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):775-81. doi:10.1590/0004-282X20190130.
97. Moreira IFH, Lourenço RA, Soares C, Engelhardt E, Laks J. Cambridge Cognitive Examination: performance of healthy elderly Brazilians with low education levels. *Cad Saude Publica*. 2009;25(8):1774-80. doi:10.1590/S0102-311X2009000800013.
98. Moreira IFH, Bezerra AB, Sudo FK, Alves GS, Ericeira-Valente L, Tiel C, et al. CAMCOG - valores das subescalas em idosos normais com níveis diferentes de escolaridade. Aspectos preliminares. *Rev Bras Neurol* [Internet]. 2013 [citado em 10 nov 2021];48(1):32-6. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2013/v49n1/a3588.pdf>
99. Chaves MLF, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, 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(3):210-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4.
100. Sudo FK, Alves GS, Moreira DM, Laks J, Engelhardt E. Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through cdr's functional subscore (cdr-func): Preliminary results from an outpatient sample. *eNeurologicalSci*. 2016;5:7-10. doi:10.1016/j.ensci.2016.06.001.
101. Flier WM, Skoog I, Schneider JA, Pantoni L, Mok V, Chen CLH, et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18003. doi:10.1038/nrdp.2018.3.
102. Verdelho A, Wardlaw J, Pavlovic A, Pantoni L, Godefroy O, Duering M, et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):5-17. doi:10.1177/23969873211000258.
103. Consoli A, Pasi M, Pantoni L. Vascular mild cognitive impairment: concept, definition, and directions for future studies. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(2):113-6. doi:10.1007/BF03325158.
104. Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L, Pracucci G, Cesari F, Chiti A, et al. Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers-The VMCI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:608013. doi:10.1155/2012/608013.
105. Sudo FK, Alves GS, Tiel C, Ericeira-Valente L, Moreira DM, Laks J, et al. Neuroimaging criteria and cognitive performance in vascular mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(4):394-404. doi:10.1590/1980-57642015DN94000394.
106. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1225-33. doi:10.1136/jnnp-2014-310090.
107. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6. doi:10.2214/ajr.149.2.351.
108. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability – the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):51-62. doi:10.1159/000081050.
109. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12. doi:10.1016/0022-510x(93)90041-v.
110. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22. doi:10.1161/01.str.32.6.1318.
111. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Löffelner M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011;22(2):171-85. doi:10.1007/s00401-011-0851-x.
112. Chowdhury MH, Nagai A, Bokura H, Nakamura E, Kobayashi S, Yamaguchi S. Age-Related Changes in White Matter Lesions, Hippocampal Atrophy, and Cerebral Microbleeds in Healthy Subjects Without Major Cerebrovascular Risk Factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(4):302-9. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.12.010.
113. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, McMillan CT, Erus G, Doshi J, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with pre-clinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:18-27. doi:10.1016/j.dadm.2016.03.001.
114. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N, et al. Heart Failure-Induced Brain Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1609-16. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.022.
115. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Celutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association: Heart and brain interaction in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):199-215. doi:10.1002/ehfj.1100.
116. Passiak BS, Liu D, Kresge HA, Cambrono FE, Pechman KR, Osborn KE, et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019;92(12):e1309-21. doi:10.1212/WNL.00000000000007124.
117. Teixeira MM, Passos VMA, Barreto SM, Schmidt MI, Duncan BB, Beleigoli AMR, et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sci Rep*. 2020;10(1):1596. doi:10.1038/s41598-020-58332-9.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O NINDS e o Stroke Canadian Network desenvolveram um subconjunto de 5 minutos (12 pontos) do MoCA para identificar pacientes com AVC que desenvolveram CCV¹. Como o próprio MoCA, as pontuações totais neste teste de triagem se correlacionaram inversamente com a idade e positivamente correlacionadas com a educação. O Oxford Cognitive Screen é um teste de 15 minutos que tem menos elementos de linguagem do que o MoCA, tornando-o particularmente útil em pacientes com AVC agudo que podem ter déficits de linguagem². A bateria neuropsicológica LADIS foi construída com o objetivo de avaliar o desempenho cognitivo de uma ampla gama de funções em uma coorte de indivíduos com vida independente portadores de alterações da substância branca relacionadas à idade (em inglês, ARWMC – *age related white matter changes*), durante um seguimento de 3 anos³. É um instrumento abrangente, não muito longo, que pode ser administrado em uma única visita. Essa bateria foi escolhida com base na familiaridade dos testes e na validade dos instrumentos para avaliar o declínio das funções cognitivas de pacientes com doença vascular. Junto com instrumentos amplamente conhecidos e validados (MEEM, Teste de Stroop e Testes de trilhas), incluiu a VADAS-Cog⁴, que fornece informações detalhadas sobre o funcionamento cognitivo global e seletivo e incluiu tarefas dependentes do tempo (Evocação tardia, Dígito-símbolo, Extensão de dígitos, Labirinto, Cancelamento de dígito e Fluência verbal) para complementar a avaliação de atenção, velocidade de processamento mental e controle motor. Essas funções cognitivas, juntamente com o funcionamento executivo, são possivelmente mais afetadas por alterações na substância branca⁵. Os autores concluíram que o desempenho neuropsicológico dos pacientes do estudo teve significativa influência da idade e da educação, sendo que maior nível educacional mostrou consistentemente associação com melhor desempenho nas tarefas cognitivas, enquanto a idade avançada foi associada a dificuldades de memória e funções executivas.

O Toscana – Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV) é um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional que visa avaliar preditores da transição de CCV (definido pela presença de lesões da substância branca moderadas a graves) para demência⁶. Uma bateria de testes neuropsicológicos foi desenvolvida com objetivo de ser específica para CCL devido a doença de pequenos vasos (SVD) que permitisse automação e padronização das pontuações resultando em um perfil cognitivo para cada paciente. Para a construção da bateria neuropsicológica CCV-Toscana, foram selecionados testes entre os recomendados para CCV e os protocolos propostos pelo Instituto Nacional para Neurological Disorders and Stroke e a conferência de consenso Canadian Stroke Network sobre padrões de harmonização para CCV⁷. A definição de domínios cognitivos seguiu uma análise confirmatória sobre as dimensões assumidas de forma teórica para a bateria⁸, tendo como resultado quatro domínios cognitivos: memória (avaliada por quatro escores cognitivos), atenção / funções executivas (cinco escores cognitivos), linguagem (dois escores cognitivos) e práxis construtiva. Assim, a bateria inclui dois testes de funcionamento cognitivo global e outros nove testes que cobrem estes domínios cognitivos.

REFERÊNCIAS

- Kennedy RE, Wadley VG, McClure LA, Letter AJ, Unverzagt FW, Crowe M, et al. Performance of the NINDS-CSN 5-minute protocol in a national population-based sample. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(8):856-67. doi:10.1017/S1355617714000733.
- Mancuso M, Demeyere N, Abbruzzese L, Damora A, Varalta V, Pirrotta F, et al. Using the Oxford Cognitive Screen to Detect Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Comparison with the Mini-Mental State Examination. *Front Neurol.* 2018;9:101. doi:10.3389/fneur.2018.00101.
- Madureira S, Verdelho A, Ferro J, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Development of a neuropsychological battery for the Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study (LADIS): experience and baseline data. *Neuroepidemiology.* 2006;27(2):101-16. doi:10.1159/000095381.
- Ferris SH. General measures of cognition. *Int Psychogeriatr.* 2003;15(Suppl 1):215-7. doi:10.1017/S1041610203009220.
- Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M, et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11(Suppl 2):S13-21.
- Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L, Pracucci G, Cesari F, Chiti A, et al. Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers-The VMCI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:608013. doi:10.1155/2012/608013.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke.* 2006;37(9):2220-41. doi:10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.
- Salvadori E, Poggesi A, Pracucci G, Inzitari D, Pantoni L; VMCI-Tuscany Study Group. Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1313-23. doi:10.3233/JAD-141449.

Tabela. Características dos protocolos de avaliação cognitiva em diferentes propostas – testes cognitivos incluídos. Referências no texto.

Bateria LADIS										
	MEEIM	ADAS-Mod	VADAS				Trilhas A B	Stroop		
			Span dígitos WAIS-III	Labirinto	Cancelamento Dígitos	Fluência Verbal				
Funcionamento Mental Global	+	+								
Orientação		+								
Memória		+	+							
Atenção			+	+					+	
Linguagem		+								
Habilidades construcionais		+								
Função executiva			+						+	+
Praxias		+								
Velocidade e controle motor									+	
										+
Bateria CCV-TOSCANA										
	MEEIM	MoCA	Digito-símbolo	Teste de Rey (RAWL) imed – tardio	Pequena história	Figura de Rey-Osterrieth Cópia – Evoc	Fluência Verbal	Trilhas A B	Stroop	Busca visual
Funcionamento Mental Global	+	+								
Orientação										
Memória				++	+					
Atenção + Funções executivas			+					++	+	+
Linguagem										+
Habilidades construcionais						+				

Continua...

Tabela. Continuação.

VCI-VICCCS critérios									
	MEEEM	Boston Naming	Ígito-símbolo	Teste Aprendizado Verbal Hopkins	Tempo de reação simples e com escolha	Figura de Rey-Osterrieth Cópia – Evoc	Fluência Verbal	NPI-Q	CES-D
Funcionamento Mental Global	+								
Orientação									
Memória				+					
Atenção			+			+			
Linguagem		+					+		
Habilidades construcionais						+			
Função executiva			+	+			+		
Velocidade e controle motor					+				
Síntomas depressivos									+
Síntomas neuropsiquiátricos								+	
Protocolo A do Consenso/ABN 2011									
	MEEEM	Teste Desenho Relógio					Fluência Verbal		
Funcionamento Mental Global	+								
Linguagem							+		
Habilidades construcionais		+							
Função executiva							+		

Continua...

Tabela. Continuação.

Protocolo B do Consenso/ABN 2011										
	MEEIM	CAMCOG (global e subescalas)	Span dígitos WAIS-III	Trilhas A B	Boston Naming	Fluência Verbal	Lista de Palavras – CERAD	CLOX	NPI	Escala Cornell Depressão CDR
Funcionamento Mental Global	+	+								
Orientação	+	+								
Memória							+			
Atenção		+	+	+						
Linguagem		+			+	+				
Habilidades construcionais		+								
Função executiva			+	+		+		+		
Praxias		+								
Gnosias		+								
Raciocínio abstrato		+								
Sintomas depressivos										+
Sintomas neuropsiquiátricos									+	
Gravidade										+

Continua...

Tabela. Continuação.

NINDS – Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment (Hachinski et al., 2006)							
Protocolo 30 min							
	MEEIM	Hopkins Verbal Learning test	Digito-simbolo	Trilhas A B	Fluência Verbal	NPI-Q	CES-D
Funcionamento Mental Global	+						
Orientação							
Memória		+					
Atenção			+				
Linguagem					+		
Habilidades construcionais							
Função executiva			+	+	+		
Velocidade e controle motor							
Sintomas depressivos							+
Sintomas neuropsiquiátricos						+	
Protocolo 5 min – Subtestes do MoCA							
	Tarefa de Memória com palavras	Orientação	Fluência Verbal Fonêmica				
Orientação		+					
Memória	+						
Atenção	+		+				
Função executiva			+				

Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Jacy Bezerra Parmera¹, Vitor Tumas², Henrique Ballalai Ferraz³, Mariana Spitz⁴, Maira Tonidandel Barbosa^{5,6}, Jerusa Smid¹, Breno José Alencar Pires Barbosa^{1,7,8}, Lucas Porcello Schilling^{9,10,11}, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar¹², Leonardo Cruz de Souza¹³, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁴, Paulo Caramelli¹³, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹³, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{15,16}, Sonia Maria Dozzi Brucki¹, Ricardo Nitirini¹, Raphael Machado Castilhos¹⁵, Norberto Anízio Ferreira Frota^{17,18}

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

³Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

⁴Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁵Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Belo Horizonte MG, Brasil.

⁶Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Medicina Geriátrica, Belo Horizonte MG, Brasil.

⁷Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

⁸Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

⁹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁰Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹¹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹²Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹³Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁴Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁵Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁶Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁷Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁸Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

Correspondente: Jacy Bezerra Parmera; E-mail: jacy.parmera@hc.fm.usp.br

Conflito de interesses: JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo da Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação no conselho consultivo dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão de atividades de treinamento nos laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pela Biogen; RN: Participação no conselho consultivo da Biogen; JBP, VT, HBF, MS, MTB, BJAPB, FACV, MLFG, SMDB, RMC, NAFF: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 05 de julho de 2021; Recebido em sua forma final em 13 de outubro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. A demência da doença de Parkinson (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL) representam a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas com mais de 65 anos, ocasionando progressivo declínio cognitivo e comprometimento da qualidade de vida. O presente estudo tem como objetivo prover um consenso de especialistas sobre a DDP e DCL, baseado em revisão sistemática da literatura brasileira e revisão não-sistemática de literatura internacional. Ademais, tal estudo visa promover informação e conceder recomendações sobre abordagem diagnóstica, com foco nos níveis de atenção primária e secundária em saúde. Com base nos dados disponíveis, recomendamos que os profissionais realizem pelo menos um breve instrumento cognitivo global, como o Mini-Exame do Estado Mental, contudo de preferência optem pela Avaliação Cognitiva de Montreal e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisado. Observa-se uma carência de instrumentos validados para a avaliação precisa das habilidades funcionais em pacientes brasileiros com DDP e DCL. Além disso, mais estudos focando em biomarcadores com coortes brasileiras também são necessários.

Palavras-chave: Consenso; Doença de Parkinson; Corpos de Lewy; Demência.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. Parkinson's disease dementia (PDD) and dementia with Lewy bodies (DLB) represent the second most common type of degenerative dementia in patients aged 65 years and older, leading to progressive cognitive dysfunction and impaired quality of life. This study aims to provide a consensus based on a Brazilian systematic literature review and a comprehensive international review concerning PDD and DLB. Moreover, we sought to inform and give recommendations about the best diagnostic approaches focusing on the primary and secondary care attention. Based on the available data, we recommend clinicians to perform at least a one brief global cognitive instrument, such as Mini-Mental State Examination, but preferably the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the assessment of PDD. There is a lack of validated instruments for the accurate assessment of functional abilities on Brazilian PD patients. Further studies focusing on biomarkers with Brazilian cohorts are also warranted.

Keywords: Consensus; Parkinson Disease; Lewy Bodies; Dementia.

INTRODUÇÃO

A demência da doença de Parkinson (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL) constituem síndromes clínicas diferentes que compartilham o mesmo substrato patológico, a patologia com corpos de Lewy, em que inclusões neuronais de α -sinucleína (corpos de Lewy) e perda neuronal são identificadas em estudos *post mortem*. Igualmente, tais entidades podem ser denominadas por meio de um termo genérico chamado de doenças com corpos de Lewy, e representam o segundo tipo mais comum de demência degenerativa em pacientes com mais de 65 anos, levando a disfunção cognitiva progressiva, deterioração motora e comprometimento da qualidade de vida^{1,2}.

Apesar de possuírem o mesmo substrato patológico, a doença de Parkinson (DP) e a DCL são classificadas como doenças distintas com base na relação temporal dos sintomas cognitivos e motores. Os critérios atuais de DDP recomendam que o diagnóstico deve ser feito quando a demência se desenvolve no contexto de uma DP bem estabelecida¹. Além disso, o diagnóstico de DCL é realizado, com base nos critérios atuais, quando a demência precede ou coincide dentro de um ano o desenvolvimento de sintomas motores, nomeada a "regra de 1 ano". Embora de certa forma arbitrária, trata-se de uma abordagem empírica que evita erros na prática clínica e esclarece a distinção em pesquisas e estudos clínicos².

A DDP e a DCL demonstram ter um impacto substancial no âmbito psicossocial do paciente, resultando em diminuição da qualidade de vida tanto de pacientes

como de cuidadores. No Brasil, a maioria dos pacientes portadores de DP é assistida em suas residências por familiares, que atuam como cuidadores informais. Tais cuidadores enfrentam cargas crescentes de estresse social e podem desenvolver esgotamento, depressão e ansiedade. Os mais importantes preditores de aumento de sobrecarga e estresse do cuidador são a presença de sintomas cognitivos e comportamentais em pacientes com DP, associados ao tempo de cuidado e à ocorrência de transtornos de humor^{3,4}.

O presente estudo tem como objetivo implementar um consenso de especialistas com base em uma revisão sistemática da literatura brasileira e uma revisão internacional abrangente contendo estudos atualizados e amplamente relevantes sobre a DDP e a DCL. Além disso, propomos um guia clínico com abordagem e recomendações voltadas para a atenção primária e secundária em saúde, no intuito de promover uniformidade e conhecimento na investigação e tratamento dos pacientes com ambas as doenças.

MÉTODOS

Este estudo de consenso foi realizado a partir de reuniões realizadas no período de abril a junho de 2021, a fim de delinear o processo de revisão e redação. O grupo foi constituído por sete membros com experiência nessa área.

Primeiro, realizamos uma revisão sistemática da literatura brasileira sobre epidemiologia, clínica, exames complementares e biomarcadores, assim como acerca de estudos sobre o manejo da DDP e DCL. Uma busca

sistemática da literatura utilizando o programa Start foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, PsycINFO. Para a pesquisa, usamos os termos-chave: ["Parkinson's disease "] OU ["Lewy Body dementia "] OU ["diffuse Lewy Body disease"] E ["dementia "] OU ["mild cognitive impairment "] OU ["cognitive dysfunction"] e (Brazil) usando os idiomas inglês e português, e filtros de estudos humanos. Os critérios de inclusão foram 1) estudos brasileiros referentes a DP e DCL 2) investigação de características cognitivas ou associadas 3) idosos ou adultos com mais de 18 anos. Os critérios de exclusão foram 1) estudos com foco em outros diagnósticos primários cognitivos e relatos de caso.

O grupo do estudo de consenso foi posteriormente dividido em três subgrupos, relativos a assuntos específicos, sendo estes: epidemiologia e fatores de risco; características clínicas e avaliação neuropsicológica; e biomarcadores e manejo, cada um deles encarregado de revisar criticamente a literatura adquirida, com base em critérios de

seleção predefinidos. Além disso, uma ampla pesquisa bibliográfica foi realizada nos artigos encontrados, de modo que referências não captadas pela revisão sistemática pudessem ser adicionadas. Finalmente, adicionamos artigos selecionados pelos membros do consenso.

RESULTADOS

A busca realizada resultou em um total de 732 registros. Após a exclusão inicial, foram selecionados 106 artigos publicados em coortes brasileiras, dos quais mais 60 foram excluídos pelos motivos detalhados na Figura 1.

Ao total, 46 artigos foram selecionados para serem incluídos neste consenso. Para os tópicos em que não havia artigos específicos na literatura brasileira, foram acrescentados 17 estudos, incluindo artigos originais, artigos de revisão e consensos internacionais.

O diagrama de fluxo PRISMA resume o protocolo de revisão na Figura 1.

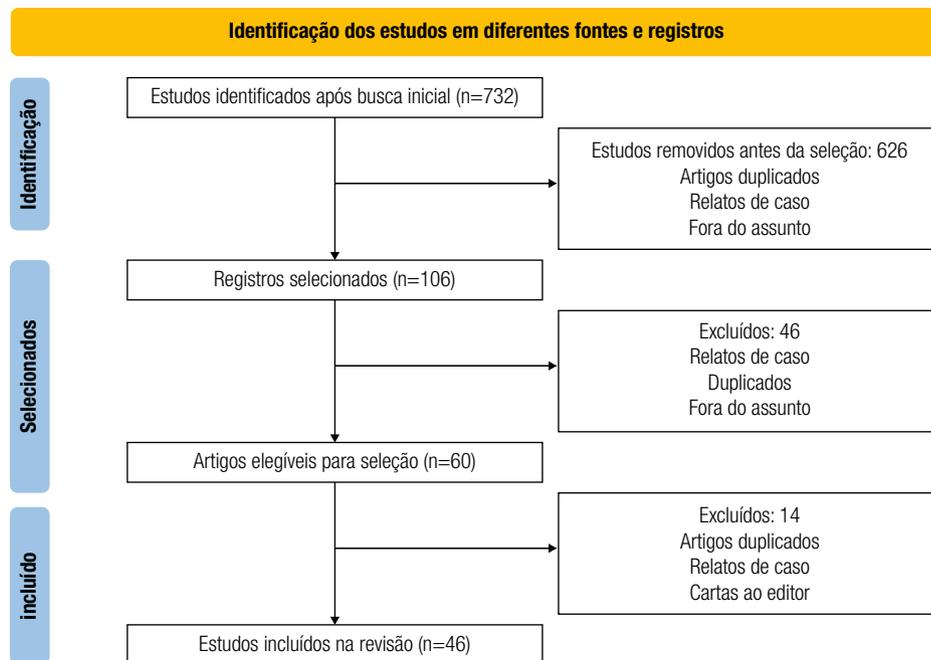


Figura 1. Algoritmo da revisão sistemática, diagrama Prisma.

Epidemiologia

A prevalência de parkinsonismo em estudos de base populacional no Brasil em populações maiores de 60 anos evidenciam prevalência variável entre 7,2%⁵ a 10,6%⁶, com a DP idiopática como etiologia mais frequente. Os estudos observaram aumento progressivo da frequência de parkinsonismo na população com a idade, chegando a 30,4% em indivíduos acima de 95 anos⁶.

A ocorrência de demência foi observada em 15% dos pacientes com parkinsonismo no estudo de Bambuí⁵ e em 56,7% no estudo Pieta⁶. A DDP representa 13,5% dos casos de parkinsonismo com demência⁶, enquanto a DCL é responsável por menos de 5% das etiologias^{7,8}.

Em estudos baseados nas casuísticas de centros terciários, a prevalência dessas duas etiologias varia entre 3,7 a 15%⁹⁻¹³ dos casos de demência. Esses dados

são similares aos observados em estudo neuropatológico prévio, em que a DCL foi responsável por 15% das etiologias de demência, seja de forma isolada ou associada a outras patologias¹⁴. A DCL foi a segunda etiologia neurodegenerativa neste mesmo estudo, e a ocorrência da patologia de corpos de Lewy aumentou o risco de demência com OR de 3,4 (IC95%:1,94-5,97). Tal estudo também observou que o diagnóstico clínico demonstrou alta especificidade, porém baixa sensibilidade¹⁴. Este fato pode justificar a menor prevalência em estudos populacionais.

A ocorrência de demência na DP é comum e sua prevalência aumenta com o tempo de doença, variando de 23% nos primeiros anos da doença a 80% com mais de 15 anos de sintomas¹⁵⁻¹⁷. O conhecimento de quais fatores de risco estão associados à ocorrência de demência em pacientes com DP e as características que diferenciam os pacientes com DCL de outras etiologias são essenciais

para um diagnóstico precoce e uma terapia mais adequada. Esses aspectos serão discutidos nos tópicos a seguir.

Recomendações para o diagnóstico de DDP e DCL

O diagnóstico de demência geralmente é definido por meio de critérios clínicos. Historicamente, os critérios mais utilizados, mesmo para pacientes com DP, eram os das várias versões do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Esse conceito mudou em 2007, quando uma força-tarefa da *Movement Disorders Society* (MDS) desenvolveu critérios diagnósticos específicos para a DDP¹, no qual recomendou procedimentos para operacionalizar o diagnóstico¹⁸. Desde então, esses critérios e procedimentos têm sido os mais utilizados em estudos clínicos, inclusive em estudos brasileiros. Recomendamos o uso desses critérios com algumas adaptações marcadas a seguir com aspas (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios para o diagnóstico de Demência da Doença de Parkinson (DP) provável ou possível¹.

<p>I. Manifestações principais</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de DP de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Londres, <i>Queen Square Brain Bank criteria</i>[*]. 2. Uma síndrome demencial, de início insidioso e de lenta progressão, desenvolvida no contexto de uma DP bem estabelecida, e diagnosticada por meio de anamnese e exames clínico e cognitivo, definida como: <ul style="list-style-type: none"> - Comprometimento de mais de um domínio cognitivo. - Declínio funcional em comparação a um estado pré-mórbido. - Comprometimento funcional de atividades de vida diária, não atribuível a sintomas motores ou autonômicos.
<p>II. Manifestações clínicas associadas.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Características cognitivas: <ul style="list-style-type: none"> - Atenção: desempenho pobre em tarefas atencionais. Pode haver uma flutuação da atenção no mesmo dia ou em dias diferentes. - Funções executivas: dificuldades em tarefas que requerem planejamento, flexibilidade mental, formação de conceitos. Diminuição da velocidade de processamento mental (bradifrenia). - Funções visuais-espaciais: dificuldade de orientação, percepção ou habilidades visuoespaciais. - Memória: dificuldade em tarefas que requerem aprendizado e na evocação espontânea, mas com melhora após uso de pista. - Linguagem: comumente preservada. Pode haver dificuldade de encontrar palavras ou na compreensão de sentenças complexas. 2. Características comportamentais: <ul style="list-style-type: none"> - Apatia: perda da motivação e do interesse, diminuição da espontaneidade. - Alterações na personalidade e no humor, incluindo depressão e ansiedade. - Alucinações: predominantemente visuais, usualmente complexas, bem formadas, de pessoas, animais e objetos. - Delírios: usualmente paranoides (como infidelidade). - Sonolência diurna excessiva.
<p>III. Manifestações que não excluem DDP, mas tornam o diagnóstico incerto.</p> <p>Coexistência de qualquer condição patológica que possa justificar os sintomas cognitivos (por exemplo, doença cerebrovascular grave e evidente na neuroimagem). Intervalo de tempo desconhecido entre os sintomas cognitivos e motores.</p>
<p>IV. Condições ou doenças que causam declínio cognitivo e que tornam o diagnóstico de DDP improvável de ser feito.</p> <p>Sintomas cognitivos e comportamentais aparecem no contexto de outras condições:</p> <p>Estado confusional agudo devido a doenças sistêmicas ou a intoxicação a drogas.</p> <p>Diagnóstico de depressão maior.</p> <p>Preenche critérios de demência vascular provável.</p>

Continua...

Tabela 1. Continuação.

DDP provável
<p>A. Manifestações nucleares devem estar presentes.</p> <p>B. Manifestações clínicas associadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprometimento cognitivo típico de pelo menos dois domínios. - Presença de pelo menos um sintoma comportamental dá suporte ao diagnóstico, mas a ausência desses sintomas não exclui o diagnóstico de DDP. - Não preenche os critérios do grupo III. - Não preenche os critérios do grupo IV.
DDP possível
<p>A. Manifestações nucleares devem estar presentes.</p> <p>B. Manifestações clínicas associadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprometimento cognitivo atípico em pelo menos um domínio, como uma proeminente afasia ou amnésia que não se beneficie de pista e com atenção preservada. - Sintomas comportamentais podem ou não estar presentes. - Não preenche os critérios III - Não preenche os critérios IV

*A regra de um ano entre o início da demência e o parkinsonismo é recomendada.

O “*Fourth Consensus Report of the DLB Consortium*”, por sua vez, refinou recentemente as recomendações sobre o diagnóstico clínico e patológico da DCL¹⁹. Nestes, foram incorporados avanços em biomarcadores e conceitos clínicos recentes para aumentar a sensibilidade diagnóstica. Além disso, houve a clara distinção entre características

clínicas e biomarcadores diagnósticos. Os sinais e sintomas clínicos foram classificados como essenciais ou de suporte, e os biomarcadores foram classificados como indicativos ou de suporte, com base em sua especificidade e na qualidade das evidências disponíveis. Desta feita, recomendamos o uso desses critérios na prática clínica (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios de 2017 para diagnóstico clínico de demência com corpos de Lewy².

Essencial para o diagnóstico de DCL	
Demência definida como um declínio cognitivo progressivo que interfere nas atividades de vida diária. Déficits em atenção, funções executivas e habilidades visuais-espaciais podem especialmente ser proeminentes e de início precoce. Comprometimento de memória significativo e persistente pode não ocorrer nos estágios iniciais, mas usualmente torna-se evidente com a evolução da doença.	
Caraterísticas clínicas principais	Biomarcadores indicativos
<ul style="list-style-type: none"> • Flutuação cognitiva com variações significativas na atenção e no nível de consciência. • Alucinações visuais complexas recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas. • Transtorno comportamental do sono REM, que pode preceder o declínio cognitivo. • Parkinsonismo com apresentação de um ou mais dos sinais cardinais (bradicinesia, rigidez ou tremor de repouso). <p>Observação: As três primeiras manifestações tipicamente ocorrem mais precocemente e são mais persistentes na evolução.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redução na atividade dos receptores pré-sinápticos de dopamina (DAT) em núcleos da base demonstrado por SPECT ou PET. • Cintilografia miocárdica com ¹²³I-MIBG anormal (hipocaptação). • Polissonografia confirmando sono REM sem atonia.
Diagnóstico de DCL provável	
<p>a. Duas ou mais manifestações clínicas principais estão presentes, com ou sem evidência de biomarcadores indicativos ou</p> <p>b. Apenas uma manifestação clínica principal está presente, mas com um ou mais biomarcadores indicativos.</p> <p><i>DCL provável não deve ser diagnosticada com base apenas em biomarcadores.</i></p>	
Diagnóstico de DCL possível	
<p>a. Apenas uma manifestação clínica principal está presente, sem evidência de biomarcadores indicativos ou</p> <p>b. Um ou mais biomarcadores indicativos estão presentes, mas sem apresentar uma manifestação clínica principal.</p>	

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Caraterísticas clínicas de suporte	Biomarcadores de suporte
Hipersensibilidade a agentes antipsicóticos. Instabilidade postural. Quedas repetitivas. Síncope ou outros episódios transitórios de irresponsividade. Grave disfunção autonômica (p.e., constipação, hipotensão ortostática, incontinência urinária). Hipersonia. Hiposmia. Alucinações não-visuais. Delírios sistematizados. Apatia, ansiedade e depressão.	Relativa preservação de estruturas mediais do lobo temporal em exames de RM/TC. Hipometabolismo ou hipoperfusão em lobo occipital em exames de PET ou SPECT, respectivamente. Sinal da ilha do cíngulo no PET-CT. EEG demonstrando atividade posterior com ondas lentas com períodos de flutuação na faixa pré-alfa/teta.

Em relação ao diagnóstico da DP, sugerimos que seja feito utilizando-se critérios diagnósticos validados, podendo ser os critérios diagnósticos do Banco de Cérebro Londres²⁰, ou quaisquer outros critérios de diagnóstico com precisão previamente estabelecida para diagnóstico, como os critérios recentemente propostos pela MDS²¹.

Adicionalmente, sugerimos manter a aplicação da “regra de 1 ano” para fins clínicos e de pesquisa, apesar da controvérsia acerca da DP e DCL serem espectros da mesma doença. De fato, especialistas da MDS propuseram recentemente não usar a “regra de 1 ano” para distinguir DP de DCL, nos atuais critérios da DP da MDS²¹. No entanto, esta abordagem foi criticada por outros especialistas com larga experiência no assunto, não sendo uma abordagem de consenso geral.

Os critérios para comprometimento cognitivo leve (CCL) na DP foram publicados em 2012²², e sugerimos adotá-los ao avaliar a progressão do comprometimento cognitivo em pacientes com DP. Recentemente, os critérios de pesquisa propostos para o diagnóstico prodromático de DCL introduziram três apresentações possíveis para a fase prodromática: CCL, delirium e início psiquiátrico. Sugerimos também a adoção de tais critérios de CCL por DCL¹⁹.

Aspectos Clínicos da DDP e DCL

Notoriamente, dois grandes desafios destacam-se na avaliação da DDP e da DCL. Em relação a DDP, trata-se da previsão e identificação precoce da progressão do declínio cognitivo para demência. Por outro lado, na DCL trata-se provavelmente de estabelecer um diagnóstico diferencial apropriado com a doença de Alzheimer (DA)²³.

A DP caracteriza-se principalmente por sintomas motores clássicos: bradicinesia, tremor de repouso e rigidez plástica. No entanto, ocorrem concomitantemente outras manifestações não-motoras, cujos sintomas são bem conhecidos e predominam na

fase tardia da doença, embora possam ocorrer desde a fase prodromática. Entre estes, a hiposmia, constipação intestinal, depressão e distúrbio comportamental do sono REM (*rapid eye movements*) podem preceder os sinais motores, enquanto a demência, alucinações visuais e sintomas psicóticos prevalecem nos estágios mais avançados da doença^{1,20}. Na DCL, por sua vez, estes mesmos sintomas não-motores costumam estar presentes, contudo o declínio cognitivo é mais precoce e os sintomas motores são mais leves, e podem às vezes não estar presentes. Importante salientar que a demência é essencial para o diagnóstico de DCL.

Em relação à cognição na DDP e DCL, os domínios cognitivos com característico prejuízo são principalmente nas funções de atenção, funções executivas e visuoespaciais. Os sintomas comportamentais como transtornos de humor, alucinações e apatia também são frequentes¹. A maioria dos estudos com coortes brasileiras apresentou o mesmo padrão de comprometimento cognitivo^{24,25}. Em contrapartida, a memória episódica é tipicamente menos afetada e, em geral, os pacientes com CCL por tais doenças têm mais dificuldade na recordação espontânea do que na recordação com pistas em testes de memória (como uma lista de palavras ou imagens). Um estudo prévio que explorou as disfunções visuais-espaciais em pacientes com DP demonstrou que 62,2% não conseguiam copiar o desenho do pentágono²⁶. Ademais, um estudo de Machado et al. sugeriu que a linguagem e a organização visual tendem a acompanhar as habilidades motoras e o desempenho cognitivo geral em pacientes com DCL²⁷. Na DDP, o comprometimento cognitivo frequentemente se correlaciona com estágio da doença mais avançado, idade avançada, baixa escolaridade e depressão, além de pior qualidade de vida^{15,17,28}. Não há comprovada correlação entre fatores de risco cardiovascular e DDP²⁹.

Uma das principais características cognitivas na DCL, assim como na DDP, é a flutuação cognitiva, esta considerada um aspecto “central” nos atuais critérios da DCL. Este quadro é caracterizado por uma flutuação na atenção ou nível de consciência, podendo variar desde episódios de desatenção e confusão mental, com pensamento e comportamento desorganizados, até letargia e sonolência diurna excessiva. Existem algumas diferenças principais nas características clínicas do parkinsonismo entre PD e a DCL. Nesta, o parkinsonismo é mais simétrico do que na PD, o tremor de repouso é menos frequente e há mais instabilidade postural e menor responsividade à levodopa².

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) apresenta uma alta especificidade em sugerir alfa-sinucleinopatia como patologia subjacente. Trata-se de uma parassonia caracterizada pela perda de atonia durante a fase do sono REM. Nos critérios atuais da DCL², o TCSREM foi incluído entre as principais manifestações clínicas. A suspeita clínica ocorre a partir de dados da história clínica e anamnese, na qual o acompanhante costuma descrever que o paciente apresenta vocalizações anormais, comportamento motor aberrante e sonhos vívidos, sendo a confirmação idealmente feita por polissonografia (PSG). Apesar disso, é clinicamente possível usar questionários se a realização da PSG não for possível. Há uma versão em português com um questionário validado de triagem para o TCSREM, especificamente para pacientes com DP, o qual pode ser útil para o diagnóstico de TCSREM em pacientes brasileiros²⁸. Vale salientar que esse sintoma deve ser questionado ativamente, pois o indivíduo pode desenvolver tal transtorno do sono até quinze anos antes de desenvolver demência ou parkinsonismo. Desta forma, é relevante para o diagnóstico clínico e seu consequente tratamento, com isso melhorando a qualidade de vida do paciente.

As alucinações, por sua vez, constituem um dos sinais clínicos que podem se revelar úteis em distinguir DDP/DCL de DA, sendo as características das alucinações em DDP e DCL muito semelhantes. Estas ocorrem cerca de duas vezes mais que as auditivas, sendo na sua maioria complexas e bem formadas. Comumente, são pessoas desconhecidas, mas também podem ser membros da família, partes do corpo, animais ou máquinas^{1,30}. Em geral, os pacientes com DDP parecem ter sintomas psiquiátricos menos frequentes ou menos graves do que os pacientes com DCL. Essas diferenças, entretanto, podem simplesmente refletir a disparidade na gravidade geral da demência^{1,31}.

A depressão, outro sintoma não-motor frequente em pacientes com DP e DCL, pode exacerbar o comprometimento cognitivo e disfunção executiva, especialmente em indivíduos com menor nível educacional³². Outras características clínicas de suporte em DCL são sensibilidade

intensa a agentes antipsicóticos, instabilidade postural, quedas repetidas, síncope ou outros episódios transitórios de irresponsividade; disfunção autonômica grave, hipersonia, hiposmia, alucinações em outras modalidades; delírios sistematizados; apatia, ansiedade e depressão².

Quais procedimentos diagnósticos e testes neuropsicológicos de rastreio devem ser utilizados no diagnóstico e na avaliação na DDP e DCL?

Muitos métodos e instrumentos diferentes podem ser usados para avaliar a cognição em pacientes com DDP e DCL.

Recomendamos a utilização de uma versão adaptada dos procedimentos para operacionalizar os critérios diagnósticos propostos pela MDS para o diagnóstico de DDP¹⁸. Este trabalho sugeriu dois níveis de diagnóstico para DDP. No nível I, o diagnóstico baseia-se na utilização de procedimentos simples e testes cognitivos à beira-leito, que um profissional não especialista pode aplicar facilmente como forma de avaliação cognitiva. Por outro lado, o diagnóstico de nível II exigiria uma avaliação neuropsicológica mais extensa e especializada.

Associadamente, um estudo brasileiro demonstrou que a prevalência de diagnóstico de DDP revelou-se maior quando os procedimentos mais elaborados de nível II foram usados em relação ao nível I (23,8% versus 14,9%). Esse achado apontou que os procedimentos de nível I apresentaram menor sensibilidade, porém maior especificidade do que os de nível II para o diagnóstico de demência¹⁵.

A MDS propôs um procedimento prático para o diagnóstico de nível I de DDP com base em um algoritmo específico. Esses procedimentos revelam-se vantajosos, tanto para a rotina clínica quanto para o contexto de estudos de pesquisa clínica. No entanto, eles requerem algumas adaptações, conforme sugerimos na Tabela 3.

Em relação à avaliação da funcionalidade, não há definição do melhor instrumento de avaliação funcional para abordar o comprometimento por perda cognitiva em pacientes com DP. A maioria dos estudos utilizou instrumentos de avaliação funcional aplicados em outras demências, e não há validação adequada para pacientes com DP. A recomendação principal da MDS propôs um questionário denominado “*pill questionnaire*” como uma ferramenta simples para definir a perda de independência e funcionalidade. Diante disso, consideraríamos sem perda funcional o paciente que pudesse descrever detalhadamente seu esquema medicamentoso de tratamento¹⁸. No entanto, muitos estudos sugeriram que este não se revela suficientemente preciso. Corroborando com esses dados, dois estudos brasileiros sugeriram que o questionário da pílula é menos sensível do que outros instrumentos para detectar comprometimento funcional^{15,33}.

Tabela 3. Algoritmo modificado para o diagnóstico de Demência da Doença de Parkinson (DDP) no nível I¹⁸.

Diagnóstico da Doença de Parkinson*
Os sintomas motores apareceram pelo menos “1 ano antes” do início da demência.
Déficits cognitivos graves o suficiente para impactar atividades funcionais de vida diária.**
Desempenho anormal em alguma escala cognitiva breve global.***
Alterações cognitivas afetam domínios como: atenção, funções executivas, funções visuais-espaciais, memória e linguagem (excluindo afasia proeminente)
Ausência de Depressão maior
Ausência de <i>delirium</i>
Não há outros fatores que façam o diagnóstico incerto ou sugestivo de outras condições (como demência vascular provável).
I. Se todos os itens estiverem presentes, o diagnóstico é DDP provável.
II. Se os item 2, e/ou item 5, e/ou item 6, e/ou item 7, e/ou item 8 não forem confirmados, o diagnóstico é DDP possível.

*Baseado em critério clínico específico; **De acordo com alguma escala da funcionalidade; *** Baseando-se em níveis populacionais, com escores ajustados para escolaridade, e outros fatores (idade, por exemplo), caso necessário.

Estudos prévios avaliando pacientes brasileiros com DDP utilizaram alguns instrumentos para avaliar habilidades funcionais, incluindo o questionário de atividades funcionais de Pfeffer, Avaliação de Incapacidade em Demência (DAD), Questionário de Informante sobre Declínio Cognitivo em Idosos (IQCODE), *Pill Questionnaire*, teste de telefone e Avaliação Direta da Capacidade Funcional (DAFA)^{15,33-37}. Dois estudos avaliaram a precisão do Pfeffer para detectar comprometimento funcional em pacientes com DP^{33,37}. Oliveira et al. propôs que pontuação maior que dois pontos na escala de Pfeffer tinha uma sensibilidade de 23% e uma especificidade de 74% para prever desempenho anormal em um teste cognitivo global³³. Em contrapartida, um estudo prévio de Almeida et al. definiu uma pontuação superior a três como o melhor ponto de corte para uma versão modificada do Pfeffer (mPfeffer) para diagnosticar DDP (sensibilidade de 47% e especificidade de 88%). Nessa versão modificada, os autores suprimiram os itens 5 (fazer um café) e 6 (preparar uma refeição) da forma original, para minimizar os possíveis efeitos dos sintomas motores que afetam a interpretação da avaliação da funcionalidade do paciente³⁷. Neste mesmo estudo, os autores utilizaram o IQCODE como referência para diagnosticar o comprometimento funcional e utilizaram o escore de corte de 3,27, o mesmo definido pela adaptação transcultural da escala de avaliação de incapacidade em demência para pacientes brasileiros com demência da DA³⁷.

Em estudo prévio de Baldivia et al., o DAD avaliou o comprometimento funcional em pacientes com DP e o escore de corte foi de 94,6, o mesmo previamente definido para o diagnóstico de demência da DA em pacientes brasileiros¹⁵. Ademais, um estudo prévio de Breder et al.

utilizou uma versão modificada da DAD para avaliar pacientes com DP. Em vez de avaliar incapacidade, eles avaliaram a dependência para as atividades instrumentais de vida diária (AIVD). Eles definiram como “dependência” se o paciente necessitasse de assistência por mais de 50% do tempo em pelo menos uma das atividades avaliadas. Além disso, o examinador deveria definir se a dependência se devia ao comprometimento cognitivo³⁵. Essa perda de funcionalidade deve ser avaliada com cautela, uma vez que a percepção de informantes próximos pode subestimar o comprometimento. Esse fato foi observado por Oliveira et al. ao demonstrar que os informantes próximos dos pacientes geralmente superestimam suas habilidades instrumentais nas AIVD. Desta feita, é provável que, em alguns pacientes, a avaliação da perda funcional só seja confiável com instrumentos de avaliação direta. Ademais, a avaliação direta das habilidades funcionais pode ser melhor para prever o comprometimento em uma escala cognitiva global do que o uso de questionários³³.

Com base nesses estudos, pode-se concluir que faltam instrumentos validados para a avaliação precisa das habilidades funcionais em pacientes brasileiros com DDP e DCL. Portanto, mais pesquisas com foco nesse contexto são necessárias. Recomendamos que na avaliação cognitiva algum instrumento de avaliação funcional seja usado, e o examinador deve sempre se certificar de que outros sintomas decorrentes da DP, como sintomas motores, não estavam interferindo na capacidade do paciente de realizar as atividades. Para a prática clínica, o uso do “questionário da pílula” parece ser um procedimento interessante de rastreio, mas deve ser complementado pela aplicação de outras avaliações funcionais ou entrevista clínica visando o estado funcional. Para ensaios clínicos

mais específicos, os autores devem definir previamente e estabelecer os métodos usados para avaliar as habilidades funcionais de pacientes com DP.

Com relação à avaliação cognitiva global, sugerimos a utilização de outras escalas cognitivas globais além do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). A MDS propõe que o MEEM deva ser uma ferramenta de avaliação de primeira linha para avaliar comprometimento cognitivo global em DP devido à sua simplicidade e amplo uso na demência. No entanto, estudos anteriores, incluindo algumas coortes brasileiras, demonstram que o MEEM tem menor sensibilidade do que outras escalas para detectar alterações cognitivas em pacientes com DP^{34,35,38}. Além disso, é válido adotar valores de corte do MEEM ajustados para o nível de escolaridade, a partir de estudos normativos realizados na população brasileira, o que se relaciona com maior acurácia para o diagnóstico de DDP^{15,34}. Deve-se igualmente levar em consideração o nível de escolaridade em outras escalas cognitivas.

Além disso, a acurácia diagnóstica depende da qualidade das evidências para dados normativos de escalas cognitivas na população brasileira. Desta feita, uma possível abordagem, embora menos precisa para definir escores de corte para o diagnóstico de DDP, baseia-se em estudos que avaliaram escalas para distinguir entre DP sem demência e DDP. Souza et al. propôs o uso do *interlocking finger test* (ILFT)

para a triagem do diagnóstico de demência em pacientes com DP³⁹. Tal avaliação consiste em um teste simples no qual o paciente é solicitado a imitar quatro gestos bimanuais sem sentido. Eles demonstraram que uma pontuação menor que três (um ponto foi dado para cada gesto) possui 61% de sensibilidade e 85% de especificidade para diagnosticar DDP e, portanto, poderia ser um teste prático à beira do leito para avaliar o comprometimento cognitivo em pacientes com DDP³⁹.

O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e a escala cognitiva de Addenbrooke-revisada (ACE-R) são outros instrumentos cognitivos globais breves que foram utilizados para avaliar a cognição em DP e DCL, ambos já traduzidos e validados em coortes brasileiras⁴⁰⁻⁴². Estudos prévios sugeriram que eles podem ser mais eficazes do que o MEEM para detectar demência em pacientes com DP^{35,36,38,43,44}. No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou a precisão adequada para avaliar CCL por DP⁴³. Ademais, um estudo prévio que avaliou os subtestes do MoCA demonstrou que pode ser difícil sua integral realização por pacientes em DP com baixa escolaridade, contribuindo para a baixa acurácia diagnóstica e afetando a detecção de CCL⁴⁵. A Tabela 4 resume os achados e os pontos de corte aplicados com instrumentos cognitivos globais breves em pacientes com DP em coortes brasileiras.

Tabela 4. Estudos clínicos brasileiros com instrumentos de avaliação global cognitiva breve em demência da Doença de Parkinson.

Estudo	Características da amostra	Diagnóstico de demência	Resultados
Sobreira et al. 2015 ⁴³	79 paciente com DP Mediana de idade: 63 anos(28-81) Escolaridade 6.5 anos (1-20) 36% sexo masculino	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	A área abaixo da curva ROC no teste do MoCA para demência foi 0.86 (95%CI= 0.76-0.95). O melhor ponto de corte para o MoCA diferenciar pacientes com DDP foi < 21 (sensibilidade 94%, especificidade 68%). A área abaixo da curva ROC na escala de ACE-R foi de 0.84 (95%CI= 0.74-0.94). O melhor ponto de corte para a ACE-R para diferenciar pacientes com DDP foi < 76 (sensibilidade 88%, especificidade 68%)
Rocha et al. 2014 ³⁸	70 pacientes com DP Média de idade 64.1 anos (SD= 9.3) Escolaridade média 5.9 anos (SD= 3.4) 57.1% homens	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	A área abaixo da curva ROC para o MEEM foi de 0.88 (95% CI: 0.78-0.97). O melhor ponto de corte para o MEEM diferenciar pacientes com DDP de outros foi ≤ 24 , com sensibilidade de 78.5% e especificidade de 96.4%. A área abaixo da curva ROC para a ACE-R foi de 0.93 (95% CI: 0.86-0.98). O melhor cutoff para ACE-R diferenciar pacientes com DDP de outros pacientes foi ≤ 72 (sensibilidade 89.3%, especificidade 84.6%)

Continua...

Tabela4. Continuação.

Estudo	Características da amostra	Diagnóstico de demência	Resultados
Souza et al, 2016 ³⁹	101 pacientes com DP Média de idade 62.5 anos (SD= 12.1) Escolaridade 5.2 anos (SD= 4.1) 42.5% homens	De acordo com o diagnóstico dos critérios MDS (não informou se nível I ou II)	A área abaixo da curva ROC para o ILFT foi 0.761. O melhor cutoff para o ILFT diferenciar pacientes com DDP de outros foi <3, com sensibilidade de 61% e especificidade de 85%. A área abaixo da curva ROC para o MEEM foi de 0.841. O melhor cutoff para o MEEM diferenciar DDP foi <25, com sensibilidade de 80.5% e especificidade de 73%.
Almeida et al, 2019 ³⁶	89 paciente com DP Média de idade 59 anos Escolaridade média 8.4 anos 53.9% homens	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	O melhor cutoff para a escala do MoCA diferenciar pacientes com DDP e CCL por DP foi <18, com sensibilidade de 85.5% e especificidade de 81.6%.
Camargo et al, 2016 ⁴⁴	50 paciente com DP Média de idade 69.28 (SD= 11.41) Escolaridade média 6.9 anos 64% homens	De acordo com o diagnóstico dos critérios MDS (não informou se nível I ou II)	O MoCA demonstrou área abaixo da curva=0.906 com cutoff ≤19 pontos, com sensibilidade de 87.80% e especificidade de 88.89%. O MEEM demonstrou uma área abaixo da curva de 0.936 com cutoff ≤26 pontos, com especificidade de 66.67% e sensibilidade de 90.24%.

DP: Doença de Parkinson; DDP; demência da Doença de Parkinson; MDS: *Movement Disorders Society*; ILFT: *interlocking finger test*;

Estudos anteriores em coortes brasileiras avaliaram o perfil cognitivo em pacientes com DP utilizando testes neuropsicológicos abrangentes e formais como a Escala de Mattis para avaliação de demência (MDRS), *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG)*, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), Bateria de Avaliação Frontal (FAB), Testes de Fluência Verbal^{27,46} e o *Trail Making Test*⁴⁷. Um estudo prévio que realizou uma bateria neuropsicológica abrangente em pacientes com DP em lista de espera para implantação de estimulação cerebral profunda (ECP) demonstrou comprometimento cognitivo em 56,7% da casuística através da FAB, e em 76,7% pelo MoCA, destacando a importância de uma avaliação cognitiva formal neste grupo específico de pacientes candidatos a tal procedimento⁴⁸. Da mesma forma, um estudo anterior demonstrou que a bateria neuropsicológica do Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer (CERAD) poderia ser eficiente para avaliar déficits cognitivos em pacientes com DP⁴⁹.

Portanto, com base na literatura disponível, recomendamos a realização de pelo menos um instrumento cognitivo breve, como o MEEM, porém sugerimos o uso preferencial do MoCA ou da ACE-R, no intuito de detectar DDP. Como não encontramos estudos ou coortes brasileiras sobre perfis neuropsicológicos

específicos em DCL, incorporamos a mesma sugestão. Além disso, no contexto de um centro terciário e de indicação de outras estratégias de tratamento, como a ECP, uma avaliação neuropsicológica abrangente é mais apropriada, se disponível. Nessa avaliação deve constar, entre outros testes, a escala Mattis.

Investigação complementar e biomarcadores

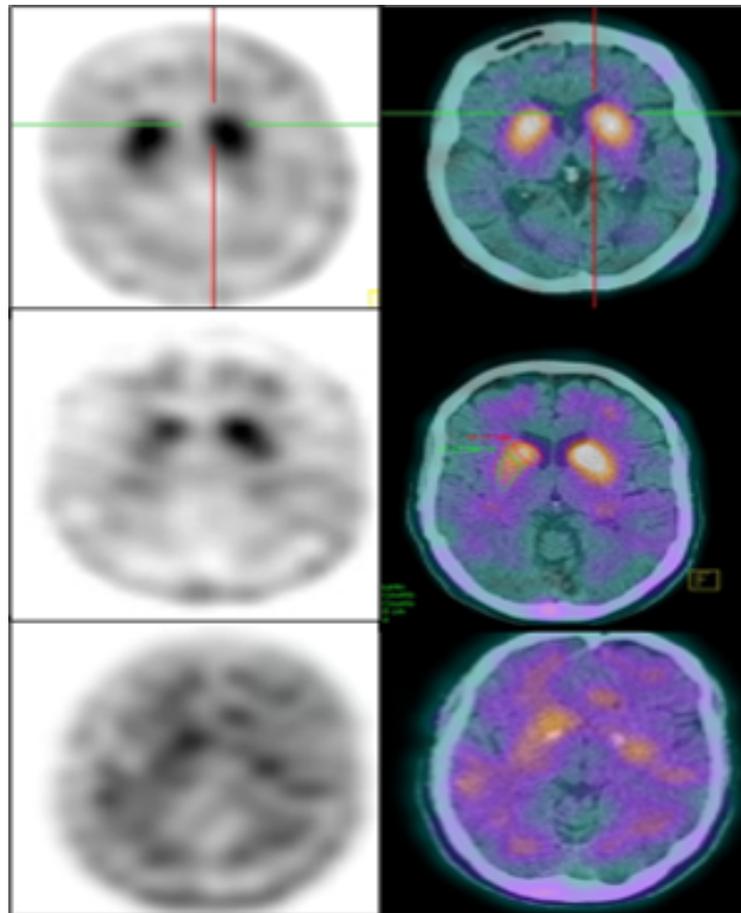
Além da história clínica detalhada e do exame neurológico com instrumentos cognitivos breves, recomendamos o emprego de exames complementares para confirmar o diagnóstico de DDP e DCL. O rastreio laboratorial de rotina é recomendado para excluir outras causas de comprometimento cognitivo. Nós sugerimos os testes laboratoriais listados no artigo 1 dos consensos. Adicionalmente, recomendamos a realização de exames de imagem estruturais, como ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) para excluir outras causas de síndromes demenciais, como demência vascular, acidente vascular cerebral, hidrocefalia de pressão normal e tumores cerebrais.

Os biomarcadores para DDP e DCL não estabelecem a presença de alfa-sinucleína *in vivo*, mas buscam refletir as repercussões do seu processo fisiopatológico. Com relação à DDP, especificamente, os critérios atuais não recomendam estudos estruturais, funcionais e

eletrofisiológicos para fins diagnósticos de rotina na diferenciação entre DP e DDP, devido à falta de especificidade em relação ao diagnóstico¹. Apesar disso, os critérios atuais da MDS para DP²¹ incorporaram testes e alguns exames complementares diagnósticos.

A cintilografia meta-iodo-benzilguanidina (¹²³I-MIBG) consiste em um método de neuroimagem funcional molecular que demonstra denervação simpática miocárdica pós-ganglionar *in vivo*, e, quando esta é documentada, com base nos atuais critérios da MDS, é considerada um critério de suporte para o diagnóstico de DP, devido à alta especificidade >80% para o diagnóstico²¹. Um estudo prévio de Leite et al. identificou denervação miocárdica simpática cardíaca pós-ganglionar em pacientes brasileiros com DP *de novo* sem disautonomia definida clinicamente⁵⁰. Da mesma forma, a cintilografia com ¹²³I-MIBG também é classificada como um biomarcador indicativo nos atuais critérios de DCL, demonstrando boa sensibilidade (69%) e especificidade (87%) para discriminar DCL de DA⁵¹.

Ademais, também pelos novos critérios de DP da MDS, a neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico é considerada um critério de exclusão absoluta para DP. Entretanto, também segundo esses critérios, a imagem dopaminérgica funcional não é necessária para o diagnóstico de DP²¹. Da mesma forma, a captação reduzida do transportador de dopamina nos núcleos da base demonstrada por SPECT ou PET consiste em um biomarcador indicativo para o diagnóstico de DCL, posto que a utilidade do DAT-SPECT em distinguir DCL de DA é bem estabelecida, com 78% de sensibilidade e 90% de especificidade⁵². Vale ressaltar que o DAT-SPECT não faz distinção entre síndromes parkinsonianas degenerativas, como paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, demência frontotemporal com parkinsonismo, entre outras. A Figura 2 mostra imagens de um exame TRODAT-SPECT (radio traçador utilizado no Brasil) em paciente com DP.



Captação do transportador de dopamina demonstrado por imagem de SPECT- TRODAT. Na linha superior, a captação de dopamina é normal em núcleos caudado e putâmen. Na linha média, há captação assimétrica do radio traçador, à direita, em um paciente com Doença de Parkinson. Na linha inferior, mínima captação bilateral observada em paciente com Demência com Corpos de Lewy. (Imagens gentilmente cedidas e reproduzidas com permissão do Centro de Medicina Nuclear – INRAD – HC-FMUSP)

Figura 2. Captação do transportador de dopamina em núcleos da base, demonstrada por SPECT ou PET.

A PSG é outro biomarcador indicativo para o diagnóstico de DCL que visa confirmar a suspeita clínica de TCSREM, demonstrando a perda de atonia na fase REM do sono². Um estudo prévio de Sobreira et al. investigou a associação entre comprometimento cognitivo e a presença de distúrbios do sono em pacientes com DP medidos por PSG, e encontrou uma associação significativa entre o desempenho cognitivo global e o tempo de vigília após o início do sono e o número de mudanças de fase do sono⁵³.

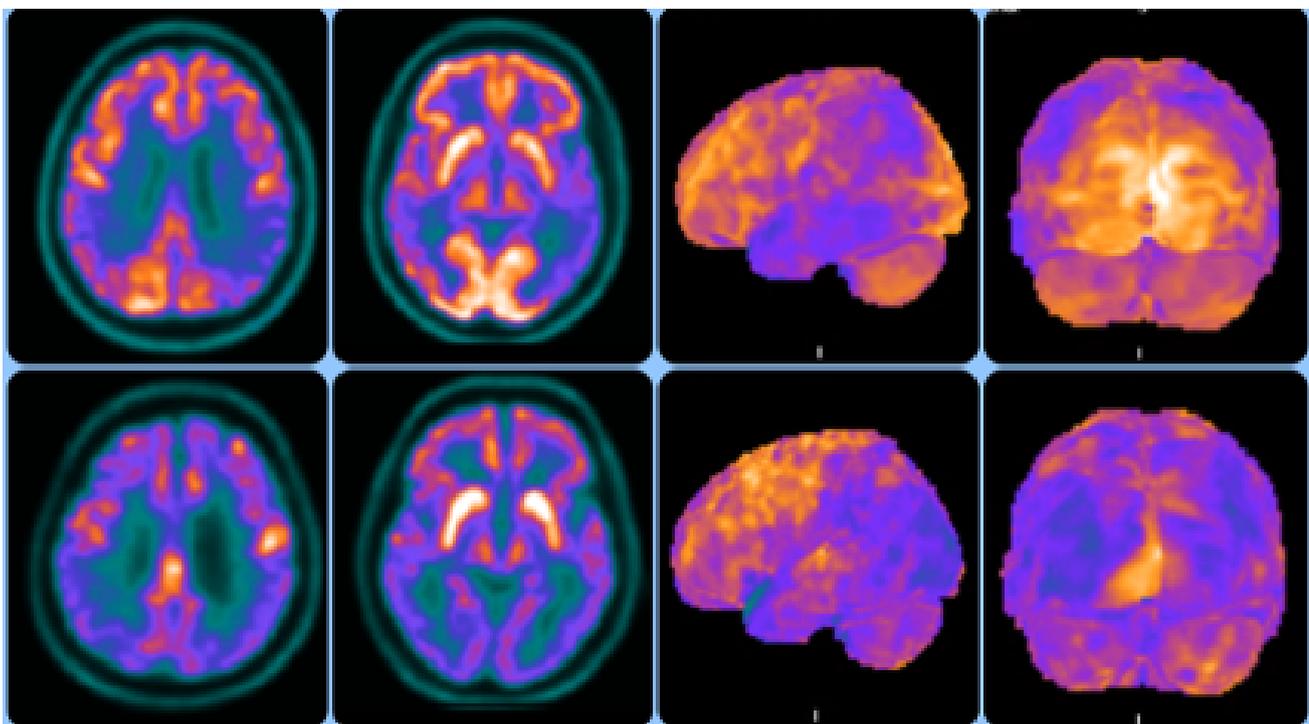
Quanto aos biomarcadores de suporte, foi proposta a característica preservação relativa das estruturas mesiais temporais na TC/RM, ao contrário do observado na DA. No exame de PET ou SPECT cerebral, espera-se, assim como na DA, que haja um hipometabolismo/hipofluxo temporoparietal. Entretanto, diferentemente da DA, há também um característico hipometabolismo/hipofluxo occipital na DCL com preservação relativa do cíngulo posterior: o sinal da “ilha do cíngulo posterior” (Figura 3)⁵⁴. Em relação ao CCL na DP, existe um padrão típico de

hipometabolismo semelhante, principalmente nas regiões posteriores. Portanto, a ausência desse padrão típico levanta a possibilidade de um diagnóstico alternativo, incluindo depressão ou síndrome parkinsoniana atípica⁵⁵.

Além disso, atividade no eletroencefalograma (EEG) de onda lenta posterior proeminente com flutuações periódicas na faixa pré-alfa / teta constitui um biomarcador de suporte no diagnóstico de DCL, sendo útil na distinção entre DCL e DA^{56,57}. Estudos prévios com coortes brasileiras investigaram as mudanças quantitativas no EEG relacionadas ao declínio cognitivo em pacientes com DP, e encontraram amplitude posterior teta e delta aumentada em pacientes com CCL por DP ou DDP^{57,58}, assim como diferenças no padrão do EEG entre DA e DDP^{59,60}.

Recomendação para os níveis de atenção primária e secundária

O fluxograma para a abordagem de pacientes com parkinsonismo e demência é apresentado na Figura 4.



Linha superior: imagens à esquerda em corte axial padrão e à direita em projeção 3D-SSP (software Cortex ID, GE Healthcare): o metabolismo em região occipital é preservado na Doença de Alzheimer, ocorrendo predominantemente em regiões temporoparietais bilaterais. Linha inferior: imagens à esquerda em corte axial padrão e à direita em projeção 3D-SSP (software Cortex ID, GE Healthcare): hipometabolismo occipital tipicamente observado na DCL. Ocorre também preservação relativa da região do cíngulo posterior, denominado sinal da ilha do cíngulo.

(Imagens gentilmente cedidas e reproduzidas com permissão do Centro de Medicina Nuclear, Inrad, HC-FMUSP)

Figura 3. Imagens de [¹⁸F]PET-FDG em Doença de Alzheimer e Demência com Corpos de Lewy (DCL).

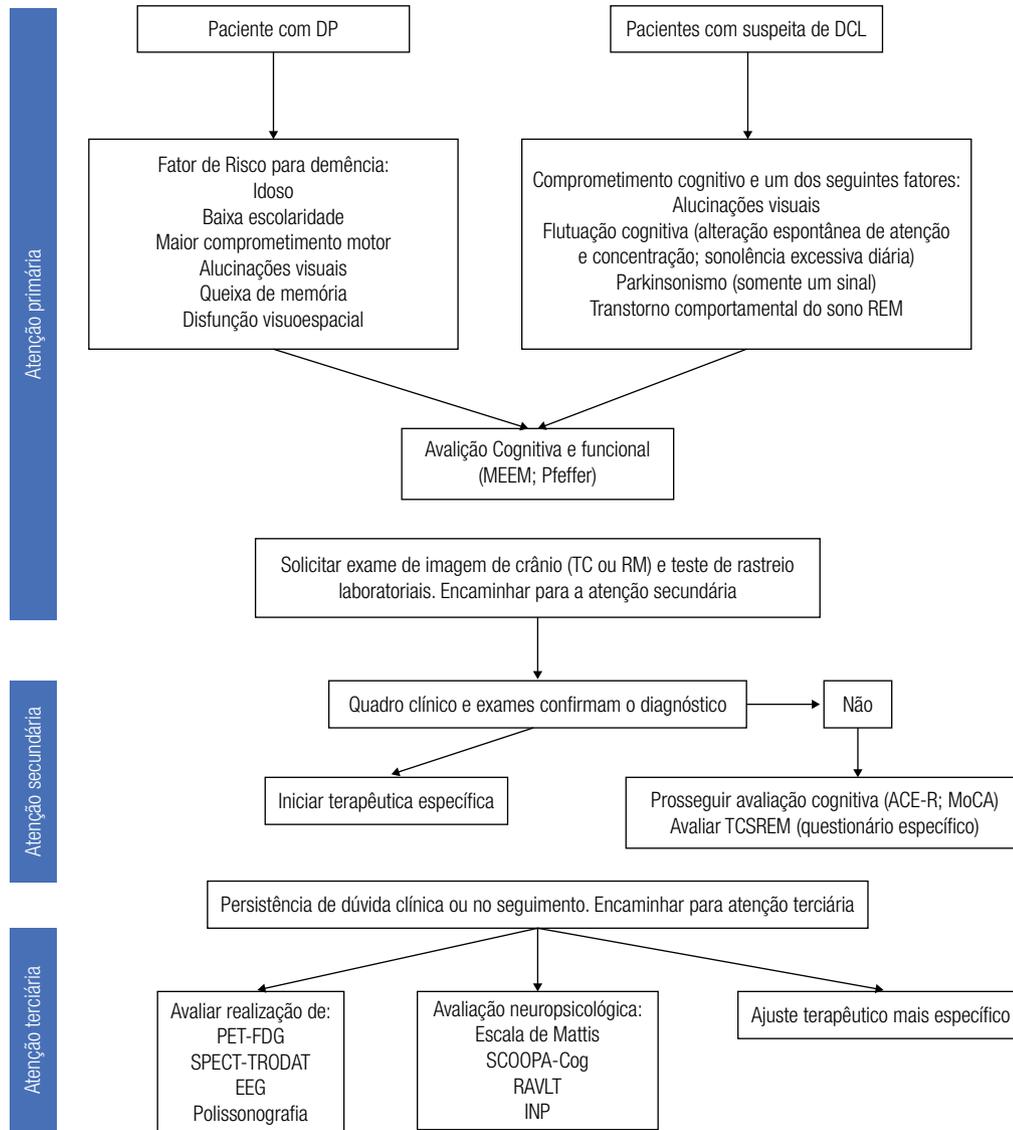


Figura 4. Fluxograma de atendimento para pacientes com parkinsonismo e demência em diferentes níveis de atenção.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. JBP, VT, HBF, MS, MTB, RMC, NAFF, JS, BJAPB, LPS: concepção; JBP, VT, HBF, MS,

MTB, RMC, NAFF: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707. doi:10.1002/mds.21507.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
- Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ziolkowski S, Martinez-Martin P. Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):943-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.005.
- Nascimento ER, Barbosa MA, Brasil VV, Sousa ALL, Amaral GF, Jácomo PJ. Qualidade de vida de quem cuida de portadores de demência com corpos de Lewy. *J Bras Psiquiatr.* 2013;62(2):144-52. doi:10.1590/S0047-20852013000200008
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800-8. doi:10.1002/mds.20806.
- Vale TC, Barbosa MT, Resende EPF, Maia DP, Cunningham MCQ, Guimarães HC, et al. Parkinsonism in a population-based study of

- individuals aged 75+ years: The Pietà study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;56:76-81. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.030.
7. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira ASB, Nitirini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8. doi:10.1097/00002093-200204000-00007.
 8. Bottino CMC, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):291-9. doi:10.1159/000161053.
 9. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann APBJ, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(4):925-9. doi:10.1590/s0004-282x2003000600007.
 10. Souza RKM, Barboza AF, Gasperin G, Garcia HDBP, Barcellos PM, Nishihara R. Prevalence of dementia in patients seen at a private hospital in the Southern Region of Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2019;18:eAO4752. doi:10.31744/einstein_journal/2020AO4752.
 11. Correa Ribeiro PC, Souza Lopes C, Alves Lourenço R. Prevalence of dementia in elderly clients of a private health care plan: A study of the FIBRA-RJ, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(1-2):77-86. doi:10.1159/000345984.
 12. Camargo CHF, Retzlaff G, Justus FF, Resende M. Patients with dementia syndrome in public and private services in southern Brazil. *Dement e Neuropsychol.* 2015;9(1):64-70. doi:10.1590/S1980-57642015DN91000010
 13. Vieira RT, Barros NM, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE. Clinical diagnosis of 80 cases of dementia in a university hospital TT. *J Bras Psiquiatr.* 2013;62(2):139-43. doi:10.1590/S0047-20852013000200007.
 14. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002267. doi:10.1371/journal.pmed.1002267.
 15. Baldívia B, Brucki SMD, Batistela S, Esper JC, Augusto CD, Rocha MSG. Dementia in parkinson's disease: a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(5):733-8. doi:10.1590/s0004-282x2011000600002.
 16. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Letro GH, Bossoni AS, Samara AB. Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3-B):957-9. doi:10.1590/S0004-282X20090006000038.
 17. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;173:120-3. doi:10.1016/j.clineuro.2018.08.018.
 18. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22(16):2314-24. doi:10.1002/mds.21844.
 19. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743-55. doi:10.1212/WNL.00000000000009323.
 20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
 21. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601. doi:10.1002/mds.26424.
 22. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27(3):349-56. doi:10.1002/mds.24893.
 23. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015;386(10004):1683-97. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6.
 24. Barbosa ER, LeFèvre BH, Comerlatti LR, Scaff M, Canelas HM. Neuropsychologic dysfunctions in Parkinson's disease: a study of 64 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 1987;45(2):109-18. doi:10.1590/S0004-282X1987000200003.
 25. Oliveira FF, Machado FC, Sampaio G, Marin SM, Chen ES, Smith MC, et al. Contrasts Between Patients With Lewy Body Dementia Syndromes and APOE-ε3/ε3 Patients With Late-onset Alzheimer Disease Dementia. *Neurologist.* 2015;20(2):35-41. doi:10.1097/nrl.000000000000004.
 26. Pena MCS, Sobreira EST, Souza CP, Oliveira GN, Tumas V, Vale FAC. Visuospatial cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2008;2(3):201-5. doi:10.1590/S1980-57642009DN20300007.
 27. Machado FC, Oliveira FF, Marin SMC, Sampaio G, Bertolucci PHF. Correlates of neuropsychiatric and motor tests with language assessment in patients with lewy body dementia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2020;47(3):75-81. doi:10.1590/0101-60830000000236.
 27. Olchik MR, Ayres A, Ghisi M, Schuh AFS, Rieder CRM. The impact of cognitive performance on quality of life in individuals with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):303-9. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004008.
 28. Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira E, Chagas MHN, Oliveira DS, Rodrigues GR, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ-BR). *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(10):629-37. doi:10.1590/0004-282X20200125.
 29. Schelp AO, Mendes-Chiloff CL, Bazan R, Paduan VC, Pioltini AB. Metabolic syndrome and dementia associated with Parkinson's disease: impact of age and hypertension. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(2):114-8. doi:10.1590/S0004-282X2012000200008.
 30. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(2):184-91. doi:10.1002/1099-1166(200102)16:2<184::aid-gps304>3.0.co;2-k.
 31. Oliveira FF, Machado FC, Sampaio G, Marin SMC, Naffah-Mazzacoratti MG, Bertolucci PHF. Neuropsychiatric feature profiles of patients with Lewy body dementia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105832. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105832.
 32. Kummer A, Harsányi E, Dias FMV, Cardoso F, Caramelli P, Teixeira AL. Depression impairs executive functioning in parkinson disease patients with low educational level. *Cogn Behav Neurol.* 2009;22(3):167-72. doi:10.1097/WNN.0b013e3181b278f9.
 33. Oliveira GSR, Bressan L, Balarini F, Jesuino e Silva RSJ, Brito MMCM, Foss MP, et al. Direct and indirect assessment of functional abilities in patients with parkinson's disease transitioning to dementia. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(2):171-7. doi:10.1590/1980-57642020dn14-020011.
 34. Oliveira GN, Souza CP, Foss MP, Tumas V. An analysis of the cognitive items of the movement disorders society checklist for the diagnosis of dementia in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1260-3. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.005.
 35. Breder R, Leite MAA, Pinto JA, Cavalcante IP, Pessoa BL, Neves MAO. Low Sensitivity of the Mini-Mental State Examination for Cognitive Assessment of Brazilian Patients with Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(6):311-5. doi:10.1177/0891988717731826.
 36. Almeida KJ, Sá Carvalho LCL, Holanda Monteiro THOD, Gonçalves Júnior PCJ, Campos-Sousa RN. Cut-off points of the Portuguese version of the Montreal Cognitive Assessment for cognitive evaluation in Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(2):210-5. doi:10.1590/1980-57642018dn13-020010.
 37. Almeida KJ, Macêdo LP, Lopes JLLMJ, Bor-Seng-Shu E, Campos-Sousa RN, Barbosa ER. Modified Pfeffer Questionnaire for Functional Assessment in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(5):261-6. doi:10.1177/0891988717720298.
 38. Rocha MSG, Bassetti EM, Oliveira MO, Kuark RGB, Estevam NM, Brucki SMD. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson's disease patients with low educational level. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):20-5. doi:10.1590/S1980-57642014DN81000004.
 39. Souza CP, Oliveira GN, Foss MP, Tumas V. The interlocking finger test in patients with Parkinson's disease and healthy subjects. *J Clin Neurosci.* 2016;29:145-8. doi:10.1016/j.jocn.2015.09.026.
 40. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25(2):72-6. doi:10.1097/WNN.0b013e318259594b.
 41. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitirini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
 42. Apolinario D, Santos MF, Sassaki E, Pegoraro F, Pedrini AVA, Cestari B, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(7):893-9. doi:10.1002/gps.4866.
 43. Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, Sobreira-Neto MA, Chagas MHN, Foss MP, et al. Screening of cognitive impairment in patients with parkinson's disease: Diagnostic validity of the Brazilian versions of the montreal cognitive assessment and the addenbrooke's cognitive examination-revised. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):929-33. doi:10.1590/0004-282X20150156.
 44. Camargo CHF, Tolentino ES, Bronzini A, Ladeira MA, Lima R, Schultz-Pereira GL, et al. Comparison of the use of screening tools for evaluating cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):344-50. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004015.

45. Tumas V, Borges V, Ballalai-Ferraz H, Zabetian CP, Mata IF, Brito MMC, et al. Some aspects of the validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for evaluating cognitive impairment in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):333-8. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004013.
46. Sobreira EST, Pena MCS, Silva Filho JH, Souza CP, Oliveira GN, Tumas V, et al. Executive cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(3):206-10. doi:10.1590/S1980-57642009DN20300008.
47. Olchik MR, Ghisi M, Freiry AM, Ayres A, Schuh AFS, Rieder CRM, et al. Comparison trail making test between individuals with parkinson's disease and health controls: Suggestions of cutoff point. *Psychol Neurosci*. 2017;10(1):77-82. doi:10.1037/pne0000076.
48. Machado FA, Rieder CR, Hilbig A, Reppold CT. Neuropsychological profile of Parkinson's disease patients selected for deep brain stimulation surgery. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):296-302. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004007.
49. Camargo CHF, Bronzini A, Tolentino ES, Medyk C, Schultz-Pereira GL. Can the CERAD neuropsychological battery be used to assess cognitive impairment in parkinson's disease? *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(3):145-9. doi:10.1590/0004-282X20180003.
50. Leite MAA, Nascimento OJM, Pereira JS, Amaral C, Mesquita CT, Azevedo JC, et al. Cardiac 123I-MIBG uptake in De novo Brazilian patients with Parkinson's disease without clinically defined dysautonomia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):430-4. doi:10.1590/0004-282X20140042.
51. Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with lewy bodies: A multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120540. doi:10.1371/journal.pone.0120540.
52. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):305-13. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1.
53. Sobreira EST, Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Chagas MHN, Fernandes RMF, Eckeli AL, et al. Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):248-53. doi:10.1111/pcn.12819.
54. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol*. 2000;162(2):247-56. doi:10.1006/exnr.2000.7342.
55. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1201-1217. doi:10.1111/ene.13728.
56. Schumacher J, Taylor JP, Hamilton CA, Firbank M, Cromarty RA, Donaghy PC, et al. Quantitative EEG as a biomarker in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):82. doi:10.1186/s13195-020-00650-1.
57. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Letro GH, Bossoni AS. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):168-72. doi:10.1177/155005940904000309.
58. Pereira JS, Pimentel MLV, Gomes PLH. Distúrbios cognitivos na doença de Parkinson: correlações eletrencefalográficas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(1):11-5. doi:10.1590/S0004-282X1995000100002.
59. Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittencourt PRM. Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease: a prospective controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54(1):50-6. doi:10.1590/S0004-282X1996000100009.
60. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Carvas PN, Machado ECFA. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(10):1970-4. doi:10.1016/j.clinph.2013.05.001.

Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Paulo Caramelli¹, Valeska Marinho², Jerson Laks^{3,4}, Marcus Vinicius Della Coletta⁵,
Florindo Stella^{6,7}, Einstein Francisco Camargos^{8,9}, Jerusa Smid¹⁰,
Breno José Alencar Pires Barbosa^{10,11,12}, Lucas Porcello Schilling^{13,14,15},
Marcio Luiz Figueredo Balthazar¹⁶, Norberto Anízio Ferreira Frota^{17,18}, Leonardo Cruz de Souza¹,
Francisco Assis Carvalho Vale¹⁹, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{20,21}, Sonia Maria Dozzi Brucki¹⁰,
Ricardo Nitri¹⁰, Helen Bedinoto Durgante²², Paulo Henrique Ferreira Bertolucci²³

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Centro para Doença de Alzheimer, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁴Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁵Universidade do Estado do Amazonas, Manaus AM, Brasil.

⁶Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Campus de Rio Claro SP, Brasil.

⁷Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento e Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociências, São Paulo SP, Brasil.

⁸Hospital Universitário de Brasília, Centro de Medicina do Idoso, Brasília DF, Brasil.

⁹Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Brasília DF, Brasil.

¹⁰Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

¹¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

¹²Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

¹³Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁴Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁵Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁶Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas SP, Brasil.

¹⁷Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁸Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁹Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

²⁰Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

²¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

²²Universidade Federal de Pelotas, Pelotas RS, Brasil.

²³Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil

Correspondente: Paulo Caramelli; E-mail: caramelli@ufmg.br.

Conflito de interesses: PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos patrocinados pelos laboratórios Novo Nordisk e Roche. Atividades de consultoria para os laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; VM: Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Biogen, Sandoz e Torrent; JS: Participação como palestrante em simpósios patrocinados pelo laboratório Roche; LPS: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios EMS e Torrent; PHFB: Atividades de consultoria para os laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk, e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Atividades de consultoria para o laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios patrocinados pela Biogen; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório; JL, MVDC, FS, EFC, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, HBD: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 20 de fevereiro de 2022; Recebido em sua forma final em 27 de abril de 2022; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. Atualmente não há tratamento curativo para as demências neurodegenerativas ou para a demência vascular, mas algumas intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem contribuir para aliviar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. As abordagens terapêuticas atuais são baseadas na etiologia, no perfil dos sintomas e no estágio da demência. Neste artigo apresentamos recomendações sobre os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos da demência devida à doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo vascular, demência frontotemporal, demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy.

Palavras-chave: Demência; Tratamento Farmacológico; Comportamento; Cognição.

TREATMENT OF DEMENTIA: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. There is currently no cure for neurodegenerative or vascular dementias, but some pharmacological and non-pharmacological interventions may contribute to alleviate symptoms, to slow disease progression and improve quality of life. Current treatment approaches are based on etiology, symptoms' profile and stage of dementia. In this manuscript we present recommendations about the pharmacological and non-pharmacological treatments of dementia due to Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, frontotemporal dementia, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies.

Keywords: Dementia; Drug Therapy; Behavior; Cognition.

INTRODUÇÃO

Estima-se que em 2050 cerca de 152 milhões de pessoas terão demência, ou um novo caso a cada três segundos, sendo a maioria em países de baixa e média renda (PBMR). Atualmente, cerca de dois terços das pessoas com demência vivem em PBMR¹, somados a uma alta estimativa de casos não diagnosticados – no Brasil aproximadamente 800.000 pessoas – segundo dados recentes².

A demência é uma das principais causas de incapacidade em idosos, com impactos significativos na autonomia e qualidade de vida (QV) das pessoas com demência e suas famílias. As doenças neurodegenerativas e as doenças cerebrovasculares são as principais causas de demência, sendo a doença de Alzheimer (DA) responsável por mais de metade dos casos³. No Brasil, a DA esteve entre as 10 principais causas de morte em 2019⁴. Outras causas degenerativas incluem a demência frontotemporal (DFT), a demência da doença de Parkinson (DP) (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL).

Atualmente não existe cura para as demências neurodegenerativas ou vasculares, mas algumas intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem contribuir para aliviar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a QV⁵. As abordagens de tratamento são baseadas na etiologia, no perfil dos sintomas e no estágio da demência. Neste artigo, apresentamos informações e recomendações dos tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para a demência devida à DA, comprometimento cognitivo vascular (CCV), DFT, DDP e DCL.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA DEVIDA À DA

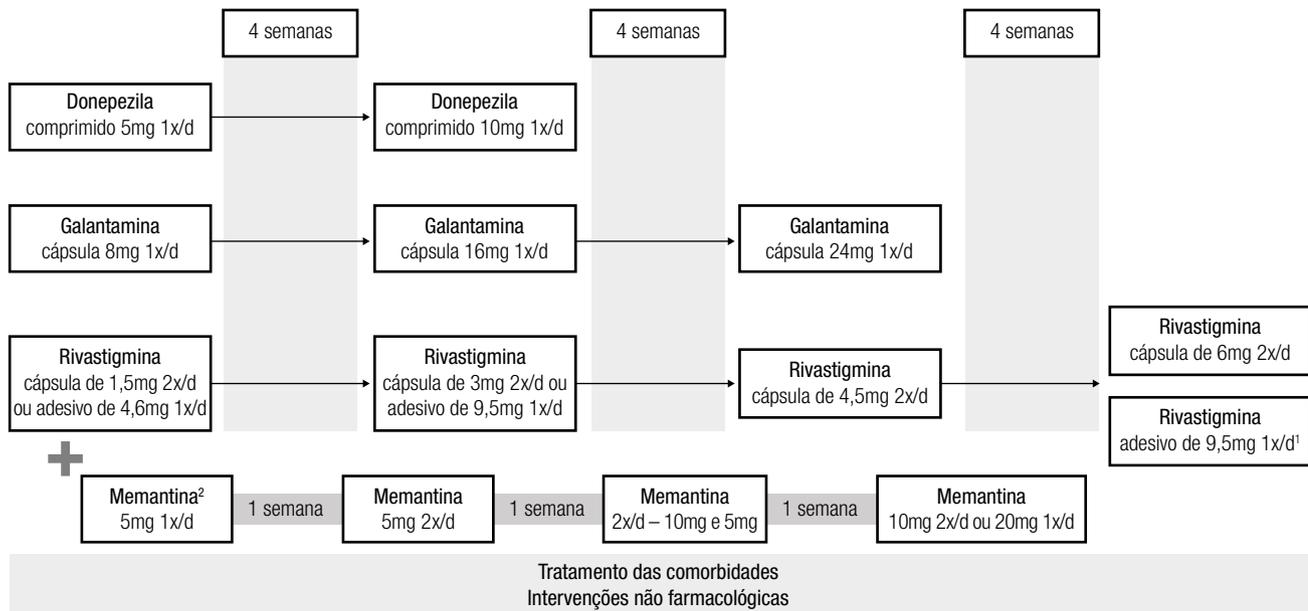
Tratamento farmacológico

Na DA, a degeneração dos neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal precede as manifestações clínicas,

implicando em déficit precoce na atividade colinérgica nos estágios leve a moderado de demência da DA⁶. Os inibidores da colinesterase (ChEI) donepezila, galantamina e rivastigmina inibem a enzima ChE e aumentam a disponibilidade de acetilcolina no cérebro. Esses medicamentos são aprovados para o tratamento da demência leve e moderada da DA, mas também mostraram efeitos em estágios de demência grave⁷. Na demência da DA moderada a grave, a combinação de ChEI com o antagonista do receptor NMDA glutamatérgico memantina é recomendada.

Embora os efeitos do ChEI e da memantina sejam modestos, há evidências de melhora dos sintomas da doença ou progressão mais lenta, quando comparado ao placebo. Os benefícios clínicos podem ser observados nos domínios cognitivo, comportamental e funcional^{5,7}. Apesar das informações conflitantes, há evidências de que todos os ChEI podem reduzir a mortalidade na DA e a galantamina pode reduzir o risco de conversão para demência grave⁸.

Ao prescrever esses medicamentos, deve-se deixar claro desde o início para as pessoas com demência e seus familiares/cuidadores que os efeitos clínicos esperados são geralmente modestos, às vezes caracterizados apenas por estabilização ou piora mais lenta. O tratamento deve começar com a dosagem mais baixa para evitar eventos adversos (EAs) e ser aumentado pelo menos a cada quatro semanas para os ChEI e a cada semana para a memantina. Em relação aos ChEI, é importante atingir as doses terapêuticas, ou seja, 5-10mg para donepezila, 16-24 mg para galantamina, 6-12mg para rivastigmina oral e 9,5mg para adesivo de rivastigmina (também está disponível adesivo de 13,3mg e pode ser prescrito em situações específicas). Idealmente, a dose mais alta dentro da faixa terapêutica de cada medicamento deve ser almejada, pois o potencial de benefícios clínicos é maior. O regime de dose do tratamento farmacológico na demência da DA é ilustrado na Figura 1.



¹Se for atingida melhora ou estabilização, deve-se adiar a dose mais alta do adesivo de rivastigmina; ²A memantina é indicada para o tratamento de demência moderada ou grave da DA.

Figura 1. Visão geral do tratamento farmacológico da demência devida à DA.

Os EAs comuns de ChEI são náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e insônia. Estes sintomas são menos prováveis de ocorrer se a medicação for tomada após uma refeição. Recomenda-se que a donepezila seja tomada à noite, antes de dormir, mas se ocorrerem insônia ou pesadelos, pode ser tomada de manhã. EAs menos comuns, porém mais graves, são bradiarritmia e síncope. Os efeitos e a duração do tratamento variam de um caso a outro. Mesmo que haja um efeito positivo, ele pode ser perdido após algum tempo. Não há estudos que comprovem a superioridade de um ChEI sobre os demais, embora existam especificidades quanto aos mecanismos de ação e frequência/tipos de EAs. A mudança para outro ChEI é encorajada, principalmente quando não há evidência de benefício clínico após alguns meses de acompanhamento ou quando há EAs que não cessam. Com a progressão para demência moderada, está indicada a associação com memantina^{5,9,10}. A memantina costuma ser bem tolerada; os EAs mais comuns são sonolência, tontura e cefaleia^{5,7}.

Questões práticas para prescrição e interrupção de ChEI e memantina

- Os ChEI aumentam o tônus vagal e são contraindicados em pacientes com bradicardia ou arritmia cardíaca (mais especificamente, bloqueio atrioventricular > 1º grau). Deve-se ter cautela quando qualquer um dos três medicamentos ChEI é utilizado em combinação com medicamentos que induzem bradicardia ou alteram a condução

atrioventricular (por exemplo, betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio);

- Deve-se ter precaução na prescrição de ChEI a indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma;
- Interrupção ou troca (no caso de ChEI) deve ser considerada quando não houver benefício clínico ou na ocorrência de EAs relevantes;
- Evitar interrupções abruptas de ChEI ou memantina;
- No caso de EAs com doses maiores, pode-se considerar a redução da dose, observando se há diminuição dos EAs, bem como alteração dos sintomas cognitivos, funcionais ou neuropsiquiátricos;
- Descontinuar a medicação na ausência de benefício clínico ou se os EAs persistirem.

Tratamento farmacológico dos sintomas neuropsiquiátricos

Os sintomas neuropsiquiátricos podem preceder os sintomas cognitivos na DA, tornando-se mais comuns na segunda metade do estágio da demência leve, aumentando ao longo do estágio moderado e geralmente diminuindo no estágio grave.

Ensaio clínico que abordam especificamente os sintomas neuropsiquiátricos na DA mostraram resultados desapontadores. Os benefícios dos ChEI tendem a favorecer sintomas neuropsiquiátricos específicos, como depressão, ansiedade, disforia e apatia¹¹. Para a depressão, que pode estar presente em mais da metade dos pacientes com DA, há alguma evidência para a indicação de sertralina ou

mirtazapina como as melhores opções antidepressivas¹². Um ensaio clínico recente, no entanto, observou uma tendência de aumento da mortalidade com mirtazapina usada para tratar agitação na demência da DA¹³.

A agressividade é um sintoma neuropsiquiátrico comum que pode contribuir para a agitação e, ao mesmo tempo, para o aumento da sobrecarga do cuidador. O tratamento inclui tanto intervenções farmacológicas como não farmacológicas (veja a próxima sessão). Drogas específicas para DA (ou seja, ChEI e memantina) podem ter efeitos modestos, mas significativos sobre esses sintomas e, mesmo que haja um bom efeito inicial, ele pode ser perdido após algum tempo. Dada a ausência de tratamento farmacológico aprovado para sintomas neuropsiquiátricos na demência devida à DA, uma sequência de medicamentos pode ser considerada para o tratamento da agitação e da agressividade¹⁴. De acordo com esse algoritmo¹⁴, o tratamento de primeira linha seriam os antipsicóticos atípicos, sendo a primeira escolha a risperidona, seguida de aripiprazol ou quetiapina. Se esses medicamentos falharem ou ocorrerem EAs, a carbamazepina pode ser tentada. Em caso de nova falha, a próxima etapa seria o citalopram, seguido de gabapentina e prazosina. O citalopram é uma boa opção terapêutica para a agitação. Os benzodiazepínicos devem ser evitados na demência devida à DA.

Outro sintoma neuropsiquiátrico comum é o transtorno do sono. O primeiro passo para um tratamento bem-sucedido do transtorno do sono na DA é perguntar por que e como isso acontece. Um transtorno do sono pode ser consequência de uma inversão do ciclo sono-vigília e, neste caso, a higiene do sono e intervenções não farmacológicas podem ser úteis. Para dor ou outro desconforto, a origem deve ser abordada; questões relacionadas à “síndrome do pôr-do-sol”, sono fragmentado ou dificuldade em iniciar o sono devem ser abordadas. O sono pode ser interrompido por delírios e alucinações, quando um antipsicótico, particularmente com efeitos sedativos (por exemplo, quetiapina), pode ser útil. Não há evidências de que hipnóticos ou mirtazapina tenham efeitos positivos. A trazodona pode melhorar o sono, embora os efeitos sejam geralmente modestos¹⁵. Um estudo brasileiro recente mostrou que o uso a curto prazo (ou seja, 14 dias) de zopiclona ou zolpidem pode ser clinicamente útil no tratamento da insônia na demência da DA¹⁶.

Delírios e alucinações podem estar presentes em até um terço dos pacientes com DA e indicam pior prognóstico, com aumento da incapacidade funcional e maior mortalidade. O tratamento desses sintomas neuropsiquiátricos inclui evitar antipsicóticos típicos, devido a EAs e piora da cognição. Há evidência de efeito modesto dos ChEI, mas muitas vezes há necessidade de uso de antipsicóticos, e neste caso a evidência é mais forte para risperidona e

olanzapina, enquanto para quetiapina a evidência é escassa. Estudos com brexpiprazol estão em andamento, mas evidências de eficácia e segurança não foram definitivamente estabelecidas até o momento¹⁷. Embora alguns estudos sugiram que os canabinoides possam ter efeitos potencialmente positivos em doenças neurodegenerativas, não há evidências atuais para apoiar seu uso clínico na demência¹⁸.

Tratamento farmacológico para condições relacionadas à DA

A DA pode ter complicações associadas. O parkinsonismo pode estar presente em 9% a 70%, dependendo do estágio da doença. Existem diferenças com a DP típica, sendo o tremor leve ou ausente e geralmente apresentando bradicinesia e rigidez simétricas desde o início. A levodopa pode ser tentada, mas a resposta é menos provável do que com a DP.

Entre 10% e 20% dos pacientes com DA terão pelo menos uma convulsão. Anticonvulsivantes mais recentes (por exemplo, lamotrigina ou levetiracetam) são as primeiras opções para o tratamento da epilepsia nesses casos¹⁹.

Tratamentos não farmacológicos para DA: sintomas cognitivos

Terapia de Estimulação Cognitiva (CST)

Tratamento recomendado de acordo com *National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom*²⁰ para estimular a linguagem, a memória, as funções executivas; aprovado pela *Alzheimer's International Association* e usado em muitos países²¹. O CST demonstrou melhorar a cognição, QV, sintomas neuropsiquiátricos em pessoas com demência em PBMR^{22,23}. O CST e seu manual de implementação foram adaptados para uso no Brasil²⁴ e a intervenção mostrou-se viável e benéfica para melhorar o humor em um ensaio clínico recente²⁵.

Programa de reabilitação cognitiva multicomponente/multidisciplinar (MCRP)

O MCRP inclui reabilitação cognitiva, estimulação e terapia assistida por computador, treinamento físico, fisioterapia, leitura e jogos. Este programa pode diminuir os sintomas depressivos e melhorar os indicadores de QV de pessoas com demência/cuidadores. No entanto, os efeitos do MCRP na cognição são questionáveis^{23,26}.

Orientação para a realidade

A estimulação neurosensorial para reorientar as atividades diárias pode melhorar a cognição e a adesão ao tratamento farmacológico na demência da DA leve a moderada^{27,28}. Os resultados para sintomas neuropsiquiátricos são inconclusivos²⁹.

Tratamentos não farmacológicos para DA: sintomas neuropsiquiátricos

Para aumentar a chance de sucesso com um tratamento não farmacológico é imprescindível uma abordagem individualizada que considere:

- Quando e como o sintoma neuropsiquiátrico começou? (Houve um gatilho?)
- Como evoluiu? (Existem sintomas associados?)
- Como terminou?
- Quais são os fatores associados de piora e melhora?

Intervenções psicossociais/psicoeducativas

São abordagens em grupo ou individuais para informar o manejo e o cuidado da demência, incluindo estimulação emocional e social de pessoas com demência e seus cuidadores. Abordagens psicoeducacionais e cognitivo-comportamentais multicomponentes baseadas em tecnologia ou presenciais (reenquadramento cognitivo, automonitoramento, técnicas de gerenciamento de humor, treinamento baseado em *mindfulness*) podem melhorar os sintomas neuropsiquiátricos (agitação, inquietação, ansiedade, transtornos do sono), retardando a progressão do comprometimento cognitivo. Adicionalmente, podem beneficiar a confiança do cuidador, a autoeficácia, a sobrecarga, a depressão, os níveis de estresse e a QV das pessoas com demência e seus familiares/cuidadores³⁰⁻³³. Práticas de Psicologia Positiva são recomendadas para a promoção da saúde mental de indivíduos com demência/cuidadores de acordo com o Grupo de Trabalho de Mensuração Psicossocial da *Alzheimer's Association*³³ e a força tarefa Europeia de Saúde Social *INTERDEM*^{34,35}.

Terapia de reminiscência (RT)

A RT é uma intervenção em grupo para recordar memórias autobiográficas. É usada para demência leve a moderada com evidências modestas para melhorar os sintomas depressivos, humor, cognição²² e bem-estar³⁶. No entanto, a falta de embasamento teórico e sistematização metodológica tornam questionáveis os efeitos da RT³⁷.

Musicoterapia (MT)/dança

Foram encontrados efeitos positivos significativos da MT na memória³⁸, emocional/humor²² e sintomas neuropsiquiátricos²⁷. A dança também pode levar a efeitos benéficos na cognição e na saúde mental²⁰.

Intervenções físicas/relacionadas ao estilo de vida

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a acupuntura parecem melhorar as funções cognitivas, enquanto a acupuntura, o exercício e a terapia de luz apresentaram potencial para melhorar o desempenho

funcional²² e a cognição^{39,40}. O exercício a longo prazo melhora o fluxo sanguíneo, o volume do hipocampo, a neurogênese e também os sintomas neuropsiquiátricos⁴¹. Terapia ocupacional (técnicas de redução de erros)⁴² e fisioterapia^{43,44} tendem a melhorar o funcionamento e retardar o declínio físico; os resultados são inconclusivos para a melhoria da cognição. Intervenções precoces direcionadas a fatores de risco modificáveis no estilo de vida (hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sedentarismo, alto consumo de álcool, tabagismo, isolamento social), condições clínicas (perda auditiva e depressão) e ingestão deficiente de nutrientes, podem funcionar como medidas de proteção para reduzir o risco de DA^{1,10,45,46}.

TRATAMENTO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO VASCULAR

Os princípios gerais de abordagem e tratamento do CCV são os mesmos da demência da DA. Eles abrangem o tratamento de comorbidades, incluindo sintomas neuropsiquiátricos, fornecer informações e apoio a pessoas com demência e cuidadores, e manter a independência.

Prevenção primária e secundária

A equipe multidisciplinar deve focar principalmente no controle dos principais fatores de risco para novos eventos cerebrovasculares e comprometimento cognitivo. Embora reconheçamos fatores de risco para demência pós-acidente vascular cerebral (AVC), como baixa escolaridade e diabetes mellitus⁴⁷, os fatores para o próprio AVC são conhecidos e controláveis há muito tempo, incluindo tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia (notadamente níveis elevados de colesterol LDL)⁴⁸.

No entanto, nas últimas décadas vários estudos propuseram medir o peso desses fatores de risco no aparecimento de novos AVCs, na cognição e na funcionalidade pós-AVC, com resultados muitas vezes conflitantes. Com base nessas observações, recomendamos:

- Controle da pressão arterial: Há fortes evidências de que o aumento dos níveis de pressão arterial está associado ao AVC⁴⁸. Ainda não há estudos que confirmem o impacto do controle da pressão arterial no agravamento do comprometimento cognitivo. O controle intensivo da pressão arterial (pressão sistólica de 120 versus 140 mmHg) não mostra redução na incidência de demência (todas as etiologias). Em idosos frágeis, com sintomas de hipotensão ortostática e risco aumentado de quedas, deve-se individualizar as metas de pressão arterial para evitar sintomas de hipotensão;
- Controle glicêmico: Fortes evidências indicam que o aumento dos níveis de glicose no sangue está

associado ao AVC⁴⁸. No entanto, não há evidências de que o controle glicêmico rigoroso em idosos previna eventos cardiovasculares. Estudos mostraram que o controle rigoroso da glicemia em idosos foi associado a maior fragilidade e mortalidade, sem benefício na evolução da demência^{49,50}. Os valores glicêmicos de jejum aceitáveis em indivíduos com CCV devem estar em torno de até 150 mg/dL e pós-prandial < 180 mg/dL, assim como os alvos de hemoglobina glicada devem ser menos rigorosos (por exemplo, < 8%)⁵¹;

- Agentes antiplaquetários: há fortes evidências para apoiar o uso desses agentes para prevenção secundária de AVC não embólico, seja ácido acetilsalicílico (81 a 100mg/dia) ou clopidogrel (75mg/dia)⁵². Nos casos de CCV sem evidência de AVC prévio, a terapia deve ser individualizada⁵³, principalmente em indivíduos com risco significativo de quedas. Nos últimos anos, não foram publicados estudos que comprovem os benefícios dos antiagregantes na evolução do CCV⁵⁴;
- Estatinas: As estatinas são de interesse na prevenção secundária da doença cerebrovascular devido aos seus efeitos hipolipemiantes e pleiotrópicos na função vascular, que se combinam para inibir a aterosclerose. Há boas evidências de que as estatinas administradas tardiamente a pessoas em risco de doença vascular não previnem o declínio cognitivo ou a demência⁵⁵. Para pessoas com CCV e histórico de AVC isquêmico (não embólico), o uso de estatinas deve seguir as recomendações de prevenção secundária com análise de risco individual. O uso de estatinas em idosos e indivíduos com fatores de risco vascular não é recomendado com o único propósito de prevenção primária ou tratamento de demência;
- Intervenções multidisciplinares: Em uma revisão sistemática de 15 estudos prospectivos com mais de 30.000 indivíduos sem demência, o envolvimento em pelo menos uma atividade física de intensidade mínima a moderada foi associado a uma redução de 35% no risco relativo de declínio cognitivo em um a 12 anos de acompanhamento⁵⁶. Em outro estudo com 639 idosos sem incapacidade e com alterações da substância branca cerebral, a atividade física reduziu o risco de déficits cognitivos e funcionais, independentemente da gravidade das alterações da substância branca ou de outros fatores de risco⁵⁷. Assim, a prática de atividade física de intensidade leve a moderada deve ser fortemente recomendada a todos os indivíduos no nível de atenção primária como forma de prevenção primária e secundária

de CCV. Por outro lado, as evidências de que a reabilitação física reduz a perda cognitiva pós-AVC ainda são insuficientes⁵⁸;

- Dieta e suplementos: Uma dieta equilibrada – rica em vegetais e frutas – impacta muitos sistemas orgânicos. Uma revisão sistemática com metanálise recente demonstrou que a alta adesão à dieta mediterrânea reduziu o risco de declínio cognitivo global em idosos sem demência⁵⁹. O uso de suplementos vitamínicos e minerais só deve ser indicado em casos de insuficiência. Não é recomendado o uso de suplementos vitamínicos para prevenção ou tratamento de CCV.

Tratamento farmacológico

ChEI e memantina

O tratamento farmacológico comumente prescrito no CCV, principalmente demência vascular, baseia-se principalmente na prescrição de ChEI e memantina. Esses medicamentos são usados rotineiramente para tratar declínio cognitivo, alterações de funcionalidade e sintomas neuropsiquiátricos. No entanto, ensaios clínicos controlados randomizados mostraram eficácia limitada desses medicamentos.

Estudos randomizados e controlados por placebo demonstram pouca eficácia de ChEI na demência vascular pura^{60,61}. Há um benefício cognitivo estatisticamente significativo, mas clinicamente leve, para funções cognitivas, principalmente velocidade de processamento e funções executivas⁶². Em geral, há leve atenuação do declínio cognitivo em relação ao placebo⁶¹. Alguns estudos relatam resultados favoráveis quanto ao desempenho funcional, mas o ganho não é consistente. A melhora dos sintomas neuropsiquiátricos, quando presentes, também é limitada. Por outro lado, agitação foi observada como EA dos ChEI, assim como com a memantina^{63,64}.

Os resultados favoráveis dos ChEI parecem mais evidentes na demência mista (vascular + DA) em comparação com a demência vascular ‘pura’⁶⁵. A galantamina é aprovada no Brasil para tratamento de demência leve a moderada com DA com doença cerebrovascular significativa concomitante e mostrou efeitos positivos na velocidade cognitiva e na QV de indivíduos com demência mista em um ensaio clínico controlado no país⁶⁶. Possíveis benefícios dos ChEI na demência mista, embora limitados, são atribuídos à redução da depleção colinérgica causada pela DA concomitante^{60,65,66}. Não há dados suficientes sobre diferenças na eficácia dos ChEI, bem como da memantina, entre demência vascular por infartos múltiplos e demência vascular subcortical^{64,67-69}. O início do tratamento com ChEI em pacientes com demência grave não é recomendado.

Dentre os EAs de ChEI já descritos acima, bradicardia e hipotensão arterial são as principais condições associadas que requerem atenção especial em pacientes com demência vascular^{62,65,67-71}.

Na prática clínica atual, a memantina é comumente adicionada a ChEI em indivíduos com demência vascular moderada ou grave. No entanto, os benefícios da memantina são muito limitados ou controversos para controlar os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos, bem como para retardar o declínio cognitivo ou funcional⁶¹. Por esse motivo, a droga não foi aprovada para o tratamento da demência vascular. Os poucos estudos randomizados e controlados por placebo relatam que a memantina é bem tolerada e que a sonolência tem sido o EA de maior preocupação⁷².

Tratamento de sintomas neuropsiquiátricos em CCV

Em geral, os sintomas neuropsiquiátricos no CCV são semelhantes aos observados na DA, e o tratamento é semelhante^{14,73-75}. As intervenções não farmacológicas incluem terapia ocupacional, estimulação cognitiva, arteterapia, envolvimento em atividades de interação social, atividade física e apoio psicológico para pessoas com demência e cuidadores.

Em relação às intervenções farmacológicas, as recomendações gerais seguem os comentários feitos acima (seção DA), a saber, evitar benzodiazepínicos, prescrever antipsicóticos em doses baixas e por períodos estritamente necessários, antidepressivos para depressão, ansiedade, pânico e agitação leve e anticonvulsivantes quando indicados.

O tratamento farmacológico de pacientes com demência vascular deve ser monitorado regularmente quanto a sinais e sintomas cardiovasculares.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL (VARIANTES COMPORTAMENTAIS E DE LINGUAGEM)

A demência frontotemporal (DFT) engloba diferentes síndromes clínicas associadas à deterioração progressiva do comportamento/personalidade ou transtornos de linguagem, e é considerada a segunda causa mais frequente de demência de início precoce⁷⁶.

Tratamento da demência frontotemporal variante comportamental

A síndrome clínica associada a alterações comportamentais e de personalidade denominada variante comportamental (DFTvc) é a apresentação clínica mais comum e critérios diagnósticos específicos estão disponíveis para uso clínico⁷⁷.

Não há tratamentos aprovados para DFTvc, nem medicamentos modificadores da doença ou tratamentos sintomáticos para melhorar os sintomas mais

perturbadores. Há apenas poucos estudos e com amostras pequenas que mostraram benefícios de abordagens farmacológicas sintomáticas⁷⁸.

Considerando que não existem tratamentos específicos, os cuidados devem se concentrar no manejo dos sintomas comportamentais e da incapacidade e na redução da sobrecarga do cuidador, que é alta na DFTvc. Em recente estudo brasileiro com 20 indivíduos com DFTvc e 30 indivíduos com DA, Lima-Silva et al. encontraram que os indivíduos com DFTvc apresentavam níveis mais elevados de sintomas neuropsiquiátricos e que seus cuidadores apresentavam níveis mais elevados de sofrimento do que os cuidadores de pessoas com DA. Além disso, o sofrimento e a sobrecarga do cuidador de pessoas com DFTvc foram relacionadas ao comprometimento cognitivo e funcional⁷⁹.

O manejo multidisciplinar pode ser necessário durante todo o processo da doença, mas isso não é estabelecido especificamente para o tratamento da DFTvc. A equipe multidisciplinar pode oferecer uma abordagem de assistência mais abrangente e parece ser uma ferramenta essencial para lidar com outras doenças degenerativas⁸⁰. No entanto, as necessidades na DFTvc podem ser mais específicas e estudos sobre seu manejo devem ser realizados. Aconselhamento social, financeiro e psicológico podem ser necessários para abordar questões específicas e mais conhecimento sobre esses tópicos deve ser obtido para ajudar na organização de serviços. Por exemplo, o surgimento de problemas de deglutição durante a progressão da demência pode exigir avaliação especializada. Problemas com velocidade inadequada de alimentação, passividade, tosse e engasgos desde os estágios leves e após o agravamento do declínio cognitivo e comportamental foram relatados recentemente e acrescentam informações sobre necessidades específicas de tratamento⁸¹.

Em relação às abordagens farmacológicas, uma revisão sistemática recente reuniu informações com o objetivo de identificar intervenções farmacológicas que poderiam ser usadas para tratar os comportamentos mais problemáticos em DFTvc. Trieu et al.⁷⁸ encontraram 23 estudos (11 ensaios clínicos randomizados, oito estudos abertos, um estudo de prova de conceito e três séries de casos) envolvendo uma amostra de 573 indivíduos. Dezesesseis dos 23 estudos utilizaram intervenções farmacológicas, resultando em benefícios, medidos pelo Inventário Neuropsiquiátrico, para trazodona, citalopram, rivastigmina, paroxetina, que melhoraram sintomas como desinibição, hiperoralidade e depressão.

Dois revisões^{82,83} publicadas por autores brasileiros relatam que a maioria dos estudos tem amostras pequenas, curta duração do tratamento e medidas não uniformes na avaliação da eficácia e tolerabilidade.

Portugal et al.⁸² realizaram uma revisão sistemática e relataram melhores resultados para medicamentos com ação serotoninérgica, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina-ISRS (paroxetina, citalopram, fluvoxamina) e trazodona para tratar sintomas comportamentais, mas não cognição. Os autores sugerem que o uso de ISRS como primeira alternativa parece ser a melhor prática de prescrição até que melhores dados sobre estratégias baseadas em evidências estejam disponíveis.

Em uma revisão narrativa com o objetivo de orientar a prática clínica, Gambogi et al.⁸³ realizaram uma pesquisa na literatura sobre o tratamento da DFTvc. De acordo com a classe de drogas, ChEI e memantina não possuem ações terapêuticas significativas. Antidepressivos (ISRS e trazodona) melhoraram os sintomas comportamentais com melhor tolerabilidade; os antipsicóticos reduziram a agitação (quetiapina, risperidona, aripiprazol), comportamentos impróprios (risperidona e aripiprazol) e pontuações no Inventário Neuropsiquiátrico (olanzapina) em séries de casos não controlados e em relatos clínicos. No entanto, questões de mortalidade relacionadas ao uso de antipsicóticos em demência, riscos cardiovasculares e EAs motores limitam seu uso na DFTvc. Psicoestimulantes para apatia e anticonvulsivantes para comportamentos anormais foram investigados, mas devem ser usados com cautela devido aos EAs. Em uma abordagem focada no sintoma, os autores sugerem ISRS ou trazodona como a primeira opção para desinibição, comportamentos compulsivos/perseverativos, comportamentos estereotipados e hiperoralidade. Os psicoestimulantes podem ser uma opção para a apatia e os antipsicóticos devem ser usados com cuidado e reservados para lidar com comportamentos desafiadores e perigosos.

Em resumo, vários estudos de baixa qualidade focados no tratamento sintomático para DFTvc e nenhum tratamento específico provou ser eficaz até o momento. ChEI e memantina não devem ser utilizados por não terem ação terapêutica significativa. ISRS ou trazodona parecem ser a melhor prática para o manejo de problemas comportamentais como primeiro passo, e o uso de antipsicóticos de segunda geração deve ser reservado para o manejo de manifestações psicóticas, comportamentos problemáticos ou perigosos.

Tratamento das afasias progressivas primárias

O diagnóstico de afasia progressiva primária (APP) é caracterizado por síndromes clínicas que apresentam perda insidiosa e progressiva das habilidades de linguagem associadas a doenças neurodegenerativas. As três variantes diferem na apresentação anatômica, fenotípica e na patologia subjacente⁸⁴.

A APP variante não fluente/agramática (APPnf) está associada à atrofia do lobo frontal esquerdo, ínsula e áreas motoras suplementares, e dificuldades progressivas de fala, que demanda cada vez mais esforço de produção, não fluente, com déficits sintáticos, erros gramaticais e omissões. A variante semântica da APP (APPvs) está associada à atrofia do lobo temporal anterior esquerdo e fala fluente com déficits na recuperação lexical, nomeação e compreensão de palavras. A APP variante logopênica (APPvl) tem como substrato patológico subjacente a DA na maioria dos casos e está associada à atrofia temporal/parietal posterior esquerda e à lentidão de fala, com longas pausas para encontrar palavras, anomia e déficits de repetição⁸⁴.

Até o momento, não existem agentes modificadores de doença aprovados para essas síndromes de linguagem associadas a doenças neurodegenerativas. Os tratamentos sintomáticos com o objetivo de melhorar os transtornos da linguagem demonstraram melhorar as habilidades de nomeação oral e escrita⁸⁵. As terapias de treinamento de linguagem melhoram a precisão da nomenclatura para itens treinados em acompanhamento de curto e longo prazo e são consideradas o tratamento padrão para APP^{85,86}.

Existem pouquíssimos estudos sobre o tratamento da APP no Brasil e na América Latina, com amostras pequenas, demonstrando a falta de informações locais sobre terapias de linguagem em APP⁸⁷. Não obstante, informações relevantes foram coletadas por uma revisão sistemática brasileira organizada por Carthery-Goulart et al.⁸⁸. Os autores sintetizaram a literatura sobre estratégias baseadas em evidências para reabilitação de linguagem na APP, e os tratamentos comportamentais da linguagem classificados em intervenções com foco no comprometimento e em intervenções funcionais. As recomendações sugerem, como opção prática, o uso de terapias com foco em nomeação e em recuperação lexical na APPvs. Em relação à APPnf e APPvl, o pequeno número de estudos limita as conclusões sobre a melhor opção terapêutica para tais variantes⁸⁸.

Enquanto a intervenção direcionada ao comprometimento tem como objetivo a melhora ou o retardo da progressão de déficits específicos de linguagem e fala, as intervenções funcionais se concentram na comunicação, incluindo modificações ambientais. Os componentes-chave das intervenções funcionais baseiam-se na construção de estratégias de comunicação e na prática das estratégias com um parceiro de comunicação. No entanto, a frequência e dosagem de tais intervenções usando resultados rigorosos é uma necessidade não atendida até o momento⁸⁹.

A manutenção dos ganhos da terapia, na ausência de treinamento contínuo, é mais evidente no curto prazo do que no longo prazo em todas as variantes de APP e é influenciada pela duração do tratamento e pela frequência das sessões. A generalização para itens não tratados varia de acordo com cada subtipo de APP e ocorre mais frequentemente na APPnf e na APPvl do que na APPvs⁹⁰.

As terapias de linguagem geralmente se concentram no aprimoramento de habilidades em atividades ou tarefas treinadas e esse treinamento pode limitar os benefícios aos domínios praticados^{86,88}. Revisões recentes mostraram que a estimulação cerebral não invasiva combinada com terapias de linguagem propiciaram melhora na precisão de nomeação oral e escrita para itens treinados e não treinados^{85,86}.

Como orientação prática, intervenções cognitivo-linguísticas direcionadas ao comprometimento e visando à remediação e melhora dos sintomas parecem ser a melhor prática. Nesse sentido, um estudo brasileiro recente investigou os efeitos a curto e médio prazo de quatro programas de treinamento direcionados aos déficits de linguagem e fala em 18 indivíduos com APP (diferentes subtipos) realizados durante quatro meses (duas sessões semanais). Todos os casos melhoraram o desempenho em itens treinados durante a fase ativa do tratamento. Benefícios clínicos estatisticamente significativos foram observados em 13 indivíduos, enquanto para cinco, os resultados foram mantidos. No entanto, a generalização para itens não treinados ou para outras tarefas foi observada apenas em dois indivíduos⁹¹.

TRATAMENTO DA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON E DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

DDP e DCL são transtornos neurodegenerativos que compartilham algumas características comuns, como depleção dopaminérgica e distúrbios do movimento⁹². Inclusões de corpos de Lewy em todo o córtex resultam na tríade típica da síndrome demencial na DCL: demência, alucinações visuais complexas e parkinsonismo. A DDP, por sua vez, inicia-se com uma síndrome disexecutiva^{93,94}.

A DCL pode apresentar parkinsonismo mais tardiamente no curso da doença; alucinações visuais complexas aparecem precocemente, juntamente com *delirium* sem outras causas clínicas, enquanto os primeiros sintomas da DP são focados em bradicinesia assimétrica, tremor e rigidez muscular⁹⁵. Queixas de memória não são os primeiros sintomas em DCL ou DDP, como é comum na demência da DA e no CCV. A DDP geralmente se apresenta como síndrome disexecutiva frontal^{95,96}.

A identificação da doença que está causando a demência é importante para identificar os medicamentos que devem e que não devem ser prescritos quando ocorrem sintomas neuropsiquiátricos. Os antipsicóticos devem ser evitados na DCL, pois há hipersensibilidade à síndrome neuroléptica maligna e estas medicações podem agravar o parkinsonismo, independentemente da dose prescrita. Quando existe psicose na DDP, a levodopa e outras drogas antiparkinsonianas devem ser reavaliadas, antes de prescrever qualquer antipsicótico para lidar com os sintomas comportamentais e de humor^{97,98}.

Os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos na DDP e na DCL são tratados com rivastigmina, o único ChEI aprovado para essas indicações^{98,99}. A memantina parece estar associada a alguma melhora nos aspectos comportamentais, mas estudos não relataram benefícios sobre a cognição nesses indivíduos^{98,99}. A memantina não foi aprovada para tratamento da DDP ou da DCL.

Quanto ao tratamento de sintomas e síndromes neuropsiquiátricas, a regulação dos estímulos deve ser tentada antes da utilização de qualquer medicação. A estimulação excessiva, ou a falta de estimulação adequada, podem piorar a orientação e o comportamento. A iluminação do quarto, exercício físico, estimulação cognitiva, um ambiente calmo e a manutenção do estado clínico podem ajudar a controlar os problemas comportamentais antes do emprego de medicação¹⁰⁰. Mesmo que alguma medicação seja necessária, todas essas medidas devem ser adotadas.

O diagnóstico clínico, diferenciando DDP de DCL, pode ser um desafio, mesmo para o especialista, pois as duas condições parecem ser espectros diferentes de uma mesma família patológica, diferenciando-se principalmente pelo curso clínico.

A distribuição cortical e subcortical dos corpos de Lewy levará a diferentes apresentações clínicas. Embora pareça algo teórico, essa distinção é essencial em alguns detalhes do manejo medicamentoso inerente a cada situação. Critérios diagnósticos para DDP e DCL foram publicados anteriormente^{96,97}.

Espectro das doenças com corpos de Lewy

Devido às características inerentes da DDP e da DCL, vários estudos de correlação clínico-patológica incluem as duas condições como espectros diferentes de um mesmo processo patológico. No presente consenso, consideramos as duas doenças sob esse ponto de vista, ou seja, diferentes acometimentos de um substrato patológico comum. Na DDP, o acúmulo de corpos de Lewy concentra-se principalmente em áreas subcorticais, enquanto na DCL o processo patológico afeta áreas corticais (Figura 2)¹⁰¹⁻¹⁰³.

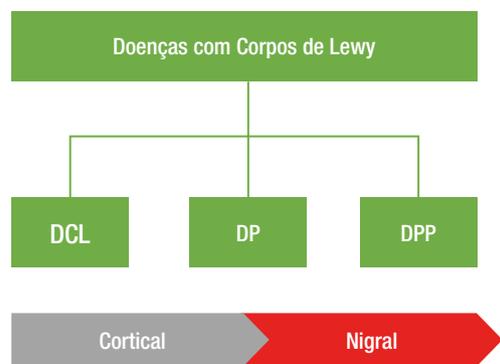


Figura 2. Padrão de distribuição topográfica dos corpos de Lewy na demência com corpos de Lewy (DCL), na doença de Parkinson (DP) e na demência associada à doença de Parkinson (DDP).

Manejo da DCL

Não há tratamento modificador da doença específico para DCL. Intervenções não farmacológicas e farmacológicas podem ser empregadas no manejo sintomático. Não há intervenções não farmacológicas específicas na DCL^{100,104}.

Sintomas motores

A levodopa é a droga de escolha para tratar os sintomas motores. A titulação lenta é importante para alcançar alguma resposta motora com EAs psiquiátricos mínimos. A resposta à levodopa na DCL pode ser limitada, principalmente nos estágios mais avançados, devido à predominância de sintomas não responsivos à levodopa. Os agonistas dopaminérgicos não são recomendados devido ao risco de agravamento das alucinações. Anticolinérgicos são contraindicados^{97-99,105,106}.

Sintomas neuropsiquiátricos

O uso de antipsicóticos deve ser feito de forma muito criteriosa, devido à alta sensibilidade desses pacientes, com reações paradoxais importantes¹⁰⁷. Antipsicóticos típicos são contraindicados. Antipsicóticos atípicos, especificamente quetiapina e clozapina, podem ser usados, sempre sob supervisão cuidadosa, para detectar reações adversas^{97,99,108}. Destaca-se que a clozapina pode causar neutropenia em cerca de 3% dos casos, o que exige monitoramento semanal do hemograma nas primeiras 18 semanas de tratamento.

Em relação aos ChEI, principalmente a rivastigmina, além dos benefícios cognitivos, vários estudos têm demonstrado efeitos positivos nos sintomas neuropsiquiátricos, principalmente alucinações visuais,

delírios e apatia. É fundamental estar ciente de que a retirada do ChEI, por qualquer motivo, está associada à deterioração cognitiva^{99,109-111}.

CONCLUSÕES

Embora os tratamentos atuais para as demências neurodegenerativas e vasculares sejam apenas sintomáticos, várias terapias baseadas em evidências estão disponíveis e podem trazer benefícios para as pessoas com demência e seus cuidadores. O clínico deve combinar as melhores opções farmacológicas com as melhores intervenções não farmacológicas disponíveis, levando em consideração a etiologia subjacente, o perfil dos sintomas e a gravidade da síndrome demencial, bem como a história clínica e pessoal de cada indivíduo.

É importante informar as pessoas com demência e suas famílias sobre os potenciais benefícios esperados do tratamento geral, bem como os possíveis EAs dos medicamentos prescritos. O acompanhamento regular é fundamental (idealmente a cada três ou quatro meses no início do tratamento, e a cada seis meses posteriormente) para avaliar os efeitos clínicos e se são necessários ajustes (por exemplo, dosagem do medicamento, intervenções farmacológicas e não farmacológicas adicionais).

Considerando que os efeitos dos tratamentos disponíveis são modestos e que não existem terapias medicamentosas específicas aprovadas até o momento, a prevenção da demência é um princípio fundamental. Vários fatores de risco modificáveis foram identificados e o estilo de vida e intervenções clínicas (por exemplo, controle adequado da hipertensão e diabetes, atividade física regular, dietas específicas, atividades de estimulação cognitiva) devem ser recomendados para adultos de meia-idade e idosos para reduzir o risco de comprometimento cognitivo e demência, contribuindo assim para mitigar os impactos pessoais, socioeconômicos e de saúde pública desses transtornos devastadores.⁴⁵

AGRADECIMENTOS

PC, JL, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. PC, VM, JL, MVDC, FS, EFC, JS, BJAPB, LPS, HBD, PHFB: concepção; PC, VM, JL, MVDC, FS, EFC, HBD, PHFB: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e596-603. doi:10.1016/S2214-109X(19)30074-9.
- Nakamura AE, Opaleye D, Tani G, Ferri CP. Dementia underdiagnosis in Brazil. *Lancet*. 2015;385(9966):418-9. doi:10.1016/S0140-6736(15)00153-2.
- Nitrini R, Bottino CM, Albalá C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-30. doi:10.1017/S1041610209009430.
- Institute of Health Metrics [homepage na Internet]. Brazil. 2018 [citado em 22 ago 2022]. Disponível em: <http://www.healthdata.org/brazil>
- Engelhardt E, Brucki SMD, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC. Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(4):1104-12. doi:10.1590/S0004-282X2005000600035.
- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol*. 2000;163(2):495-529. doi:10.1006/exnr.2000.7397.
- Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(2):177-84. doi:10.1016/j.jalz.2010.03.016.
- Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L, Wilmo A, Nordström P, Eriksson M. Long-term effects of cholinesterase inhibitors on cognitive decline and mortality. *Neurology*. 2021;96(e):2220-30. doi:10.1212/WNL.0000000000001832.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 8 dez 2017;1:201.
- Pais M, Martinez L, Ribeiro O, Loureiro J, Fernandez R, Valiengo L, et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: New definitions and challenges. *Braz J Psychiatry*. 2020;42(4):431-41. doi:10.1590/1516-4446-2019-0735.
- Vale FAC, Corrêa Neto Y, Bertolucci PHF, Machado JCB, Silva DJ, Allam N, et al. Treatment of Alzheimer's disease in Brazil: II. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):189-97. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030006.
- He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):901-9. doi:10.1177/02698811211030181.
- Banerjee S, High J, Stirling S, Shepstone L, Swart AM, Telling T, et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1487-97. doi:10.1016/S0140-6736(21)01210-1.
- Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, et al. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. *J Psychopharmacol*. 2018;32(5):509-23. doi:10.1177/0269881117744996.
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(12):1565-74. doi:10.1016/j.jagp.2013.12.174.
- Louzada LL, Machado FV, Quintas JL, Ribeiro GA, Silva MV, Mendonça-Silva DL, et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(2):570-9. doi:10.1038/s41386-021-01191-3.
- Caraci F, Santagati M, Caruso G, Cannavò D, Leggio GM, Salomone S, et al. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-686. doi:10.12688/f1000research.22662.1.
- Brucki SMD, Adoni T, Almeida CMO, Andrade DC, Anghinah R, Barbosa LM, et al. Cannabinoids in Neurology – Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(4):354-69. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0432.
- Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramer MG, et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1805-20. doi:10.1111/ene.14412.
- York Health Economics Consortium. NICE: Overview of Systematic Reviews of Non-pharmacological Interventions for Dementia [Internet]. Final Report. Heslington: University of York; 2017 [citado em 22 ago 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/evidence/appendix-o-yhec-report-pdf-174697045530>
- Aguirre E, Spector A, Orrell M. Guidelines for adapting cognitive stimulation therapy to other cultures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1003-7. doi:10.2147/CIA.S61849.
- Meyer C, O'Keefe F. Non-pharmacological interventions for people with dementia: A review of reviews. *Dementia (London)*. 2020;19(6):1927-54. doi:10.1177/1471301218813234.
- Stoner CR, Lakshminarayanan M, Durgante H, Spector A. Psychosocial interventions for dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review of effectiveness and implementation readiness. *Aging Ment Health*. 2021;25(3):408-19. doi:10.1080/13607863.2019.1695742.
- Bertrand E, Naylor R, Laks J, Marinho V, Spector A, Mograbi DC. Cognitive stimulation therapy for Brazilian people with dementia: examination of implementation issues and cultural adaptation. *Aging Ment Health*. 2019;23(10):1400-4. doi:10.1080/13607863.2018.1488944.
- Marinho V, Bertrand E, Naylor R, Bomilcar I, Laks J, Spector A, et al. Cognitive stimulation therapy for people with dementia in Brazil (CST-Brazil): Results from a single blind randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(2):286-93. doi:10.1002/gps.5421.
- Madureira BG, Pereira MG, Avelino PR, Costa HS, Menezes KKP. Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cad Saude Coletiva*. 2018;26(2):222-32. doi:10.1590/1414-462x201800020446.
- Cammisuli DM, Danti S, Bosinelli F, Cipriani G. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(1):57-64. doi:10.1016/j.eurger.2016.01.002.
- Carrion C, Folkvord F, Anastasiadou D, Aymerich M. Cognitive therapy for dementia patients: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1-2):1-26. doi:10.1159/000490851.
- Chiu H-Y, Chen P-Y, Chen Y-T, Huang H-C. Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018;86:20-8. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.06.008.
- Alves GS, Casali ME, Veras AB, Carrilho CG, Bruno Costa E, Rodrigues VM, et al. A systematic review of home-setting psychoeducation interventions for behavioral changes in dementia: some lessons for the COVID-19 Pandemic and post-pandemic assistance. *Front Psychiatry*. 2020;11:577871. doi:10.3389/fpsy.2020.577871.
- Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, et al. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):175. doi:10.1186/s12877-018-0864-6.
- Piersol CV, Canton K, Connor SE, Giller I, Lipman S, Sager S. Effectiveness of interventions for caregivers of people with Alzheimer's Disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017;71(5):7105180020p1-p10. doi:10.5014/ajot.2017.027581.
- Shim M, Tilley JL, Im S, Price K, Gonzalez A. A systematic review of mindfulness-based interventions for patients with mild cognitive impairment or dementia and caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2021;34(6):528-54. doi:10.1177/0891988720957104.
- Gaugler JE, Bain LJ, Mitchell L, Finlay J, Fazio S, Jutkowitz E & Alzheimer's Association Psychosocial Measurement Workgroup. Reconsidering frameworks of Alzheimer's dementia when assessing psychosocial outcomes. *Alzheimers Dement*. 2019;5:388-97. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.008>.
- Drões RM, Chattat R, Diaz A, Gove D, Graff M, Murphy K. Social health and dementia: a European consensus on the operationalization of the concept and directions for research and practice. *Aging Ment Health*. 2017;21(1):4-17. doi:10.1080/13607863.2016.1254596.
- Oksnebjerg L, Diaz-Ponce A, Gove D, Moniz-Cook E, Mountain G, Chattat R, et al. Towards capturing meaningful outcomes for people with dementia in psychosocial intervention research: a pan-European consultation. *Health Expect*. 2018;21(6):1056-65. doi:10.1111/hex.12799.
- Arroyo-Anlló EM, Díaz-Marta JP, Chamorro Sánchez J. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Pensam Psicol*. 2012;10(1):107-27.
- Moreira SV, Reis Justi FR, Moreira M. Can musical intervention improve memory in Alzheimer's patients? Evidence from a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(2):133-42. doi:10.1590/1980-57642018dn12-020005.

39. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):181. doi:10.1186/s12877-019-1175-2.
40. Wang LY, Pei J, Zhan YJ, Cai YW. Overview of meta-analyses of five non-pharmacological interventions for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:594432. doi:10.3389/fnagi.2020.594432.
41. Meng Q, Lin MS, Tzeng IS. Relationship between exercise and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Front Neurosci*. 2020;14:131. doi:10.3389/fnins.2020.00131.
42. Smallfield S, Heckenlaible C. Effectiveness of occupational therapy interventions to enhance occupational performance for adults with Alzheimer's Disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *Am J Occup Ther*. 2017;71(5):7105180010p1-p9. doi:10.5014/ajot.2017.024752.
43. Marques CLS, Borgato MH, Moura Neto E, Bazan R, Luvizutto GJ. Physical therapy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Fisioter Pesqui*. 2019;26(3):311-21. doi:10.1590/1809-2950/18037226032019.
44. Zhu XC, Yu Y, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Physiotherapy intervention in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(1):163-74. doi:10.3233/JAD-141377.
45. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020;16(7):1078-94. doi:10.1002/alz.12123.
46. Moreira SC, Jansen AK, Silva FM. Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients: a systematic review of randomized controlled trial. *Dement Neuropsychol*. 2020;14(3):258-82. doi:10.1590/1980-57642020cdn14-030008.
47. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18. doi:10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
48. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-95. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
49. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
50. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):969-77. doi:10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
51. Costa e Forti A, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
52. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. doi:10.1161/STR.000000000000024.
53. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44-71. doi:10.1161/STR.0000000000000116.
54. Davis KAS, Bishara D, Molokhia M, Mueller C, Perera G, Stewart RJ. Aspirin in people with dementia, long-term benefits, and harms: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(7):943-54. doi:10.1007/s00228-021-03089-x.
55. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007514. doi:10.1002/14651858.CD007514.pub3.
56. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Int Med*. 2011;269(1):107-17. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.
57. Verdelho A, Macdureira S, Ferro JM, Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke*. 2012;43(12):3331-5. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661793.
58. Gillespie DC, Bowen A, Chung CS, Cockburn J, Knapp P, Pollock A. Rehabilitation for post-stroke cognitive impairment: an overview of recommendations arising from systematic reviews of current evidence. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):120-8. doi:10.1177/0269215514538982.
59. Coelho-Júnior HJ, Trichopolou A, Panza F. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101395. doi:10.1016/j.arr.2021.101395.
60. Brucki SMD, Ferraz AC, Freitas GR, Massaro AR, Radanovic M, Schultz RR. Treatment of vascular dementia. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(4):275-87. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040005.
61. Smith EE, Barber P, Field TS, Ganesh A, Hachinski V, Hogan DB, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD) 5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12056. doi:10.1002/trc2.12056.
62. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):310-8. doi:10.1016/S1474-4422(08)70046-2.
63. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34(10):2323-30. doi:10.1161/01.STR.0000091396.95360.E1.
64. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33(7):1834-9. doi:10.1161/01.str.0000020094.08790.49.
65. 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(9314):1283-90. doi:10.1016/S0140-6736(02)08267-3.
66. Caramelli P, Laks J, Palmieri AL, Nitirini R, Chaves ML, Forlenza OV, et al. Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):411-7. doi:10.1590/0004-282x201400055.
67. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, Straaten EC, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2561-74. doi:10.1185/03007990802328142.
68. Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010;41(6):1213-21. doi:10.1161/STROKEAHA.109.570077.
69. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Pizzolato G. Different responses to rivastigmine in subcortical vascular dementia and multi-infarct dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(2):167-76. doi:10.1177/1533317507312558.
70. Auchus A, Brashear HR, Salloway S, Korczyn A, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007;69(5):448-58. doi:10.1212/01.wnl.0000266625.31615.f6.
71. Narasimhalu K, Effendy S, Sim C, Lee JM, Chen I, Hia SB, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(4):217-24. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x.
72. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):297-305. doi:10.1097/00004850-200211000-00005.
73. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyley AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6. doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501.
74. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(1):83-90. doi:10.1017/S1041610218000534.
75. Oliveira LF, Camargos EF, Martini LLL, Machado FV, Novaes MRGC. Use of psychotropic agents to treat agitation and aggression in Brazilian patients with Alzheimer's disease: A naturalistic and multicenter study. *Psychiatry Res*. 2021;295:113591. doi:10.1016/j.psychres.2020.113591.
76. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev of Psychiatry*. 2013;25(2):130-7. doi:10.3109/09540261.2013.776523.
77. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77. doi:10.1093/brain/awr179.
78. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn Behav Neuro*. 2020;33(1):1-15. doi:10.1097/WNN.0000000000000217.

79. Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric symptoms, caregiver burden and distress in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):268-75. doi:10.1159/000437351.
80. Wyllie MA, Shnall A, Onyike CU, Huey ED. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):230-6. doi:10.3109/09540261.2013.776949.
81. Marin SMC, Mansur LL, Oliveira FF, Marin LF, Wajman JR, Bahia VS, et al. Swallowing in behavioral variant frontotemporal dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(1):8-14. doi:10.1590/0004-282X20200060.
82. Portugal MG, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2011;33(1):81-90. doi:10.1590/s1516-44462011000100016.
83. Gambogi LB, Guimarães HC, Souza LC, Caramelli P. Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(3):331-8. doi:10.1590/1980-57642021dn15-030004.
84. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
85. Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:498-525. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.12.003.
86. Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of noninvasive brain stimulation (tDCS or TMS) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: an exploratory meta-analysis. *Brain Sci*. 2020;10(9):597. doi:10.3390/brainsci10090597.
87. Beber BC, Brandão L, Chaves MLF. A warning to the Brazilian Speech-Language Pathology and Audiology community about the importance of scientific and clinical activities in primary progressive aphasia. *CoDAS*. 2015;27(5):505-8. doi:10.1590/2317-1782/20152015081.
88. Carthery-Goulart MT, Silveira AC, Machado TH, Mansur LL, Parente MAMP, Senaha MLH, et al. Nonpharmacological interventions for cognitive impairments following primary progressive aphasia: A systematic review of the literature. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):122-31. doi:10.1590/S1980-57642013DN70100018.
89. Volkmer A, Spector A, Meitanis V, Warren JD, Beeke S. Effects of functional communication interventions for people with primary progressive aphasia and their caregivers: A systematic review. *Aging Ment Health*. 2020;24(9):1381-93. doi:10.1080/13607863.2019.1617246.
90. Cadório I, Lousada M, Martins P, Figueiredo D. Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): A systematic review. *Int J Lang Commun Disord*. 2017;52(5):543-60. doi:10.1111/1460-6984.12310.
91. Machado TH, Carthery-Goulart MT, Campanha AC, Caramelli P. Cognitive intervention strategies directed to speech and language deficits in primary progressive aphasia: practice-based evidence from 18 cases. *Brain Sci*. 2021;11(10):1268. doi:10.3390/brainsci11101268.
92. Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22(Suppl 1):S144-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.034.
93. Burn DJ. Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(6):572-9. doi:10.1097/01.wco.0000247607.34697.a2.
94. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):5. doi:10.1186/s13024-019-0306-8.
95. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(4):615-50. doi:10.1007/s00702-017-1821-9.
96. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707. doi:10.1002/mds.21507.
97. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
98. Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Latest treatment options for Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1797-810. doi:10.1517/14656566.2014.936848.
99. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(8):731-42. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582.
100. Connors MH, Quinto L, McKeith I, Brodaty H, Allan L, Bamford C, et al. Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2018;48(11):1749-58. doi:10.1017/S0033291717003257.
101. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, Parisi JE, Fujishiro H, Dickson DW, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2012;27(1):72-8. doi:10.1002/mds.24003.
102. Ohma E, Ikuta F. Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol*. 1976;34(4):311-9. doi:10.1007/BF00696560.
103. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
104. Rongve A, Aarsland D. Management of Parkinson's disease dementia: practical considerations. *Drugs Aging*. 2006;23(10):807-22. doi:10.2165/00002512-200623100-00004.
105. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(1):32-44. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00216.x.
106. Gauthier S. Pharmacotherapy of Parkinson disease dementia and Lewy body dementia. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:135-9. doi:10.1159/000197892.
107. Garcia-Platack S, Kramberger MG. Parkinson disease and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):261-70. doi:10.1177/0891988716654985.
108. Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M. Parkinson's disease dementia and Lewy body disease. *Semin Neurol*. 2019;39(2):274-82. doi:10.1055/s-0039-1678579.
109. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):157-69. doi:10.1016/S1474-4422(19)30153-X.
110. Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, Aarsland D. New therapeutic strategies for Lewy body dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):68. doi:10.1007/s11910-017-0778-2.
111. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD006504. doi:10.1002/14651858.CD006504.pub2.

Manejo das demências em fase avançada: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Sonia Maria Dozzi Brucki¹, Ivan Aprahamian^{2,3,4}, Wyllians Vendramini Borelli⁵,
Victor Calil da Silveira^{6,7}, Ceres Eloah de Lucena Ferretti¹, Jerusa Smid¹,
Breno José Alencar Pires Barbosa^{1,8,9}, Lucas Porcello Schilling^{10,11,12},
Márcio Luiz Figueiredo Balthazar¹³, Norberto Anízio Ferreira Frota^{14,15},
Leonardo Cruz de Souza¹⁶, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁷, Paulo Caramelli¹⁶,
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁸, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{19,20},
Ricardo Nitrini¹, Rodrigo Rizek Schultz^{21,22}, Lilian Schafirovits Morillo²³

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

²Faculdade de Medicina de Jundiaí, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Geriatria, Grupo de Investigação sobre Multimorbidade e Saúde Mental no Envelhecimento, Jundiaí SP, Brasil.

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Psychiatry, Groningen, The Netherlands.

⁴Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Serviço de Geriatria, Laboratório de Investigação Médica em Envelhecimento, São Paulo SP, Brasil.

⁵Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

⁶Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁷Hospital Glória D'Or, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

⁸Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

⁹Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

¹⁰Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹¹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

¹²Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

¹³Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

¹⁴Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁵Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹⁶Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁷Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁸Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

²⁰Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

²¹Associação Brasileira de Alzheimer, São Paulo SP, Brasil.

²²Universidade Santo Amaro, Departamento de Neurologia, São Paulo SP, Brasil.

²³Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas, Serviço de Geriatria, São Paulo SP, Brasil.

Correspondente: Sonia Brucki; E-mail: sonia.brucki@gmail.com.

Conflito de interesses: JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo da Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo do laboratório Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação nos conselhos consultivos dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pela Biogen; RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; SMDB, IP, WVB, VC, CELF, BUAPB, NAFF, FACV, MLFC, RRS, LSM: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 08 de agosto de 2021; Recebido em sua forma final em 04 de outubro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



RESUMO. A doença de Alzheimer (DA) e outras demências neurodegenerativas têm um curso progressivo com comprometimento da cognição, capacidade funcional e comportamento. A maioria dos estudos enfocou a DA. A demência grave está associada ao aumento da idade, maior morbimortalidade e aumento dos custos de cuidados. É fundamental reconhecer que a demência grave é o período mais longo de progressão, com o paciente vivendo muitos anos nesta fase. É a fase mais heterogênea do processo, com diferentes habilidades e expectativa de vida. Esta diretriz de prática concentra-se na demência grave para melhorar o manejo e o cuidado nessa fase da demência. Como um longo período no continuum da demência, as abordagens não farmacológicas e farmacológicas devem ser consideradas. Intervenções multidisciplinares (fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição, enfermagem, entre outras) são essenciais, além de educacionais e de apoio aos cuidadores.

Palavras-chave: Demência; Cuidados Paliativos; Comportamento; Cognição.

MANAGEMENT IN SEVERE DEMENTIA: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. Alzheimer's disease (AD) and other neurodegenerative dementias have a progressive course with impairment of cognition, functional capacity, and behavior. Most studies have focused on AD. Severe dementia is associated with increased age, higher morbidity-mortality, and rising costs of caring. It is fundamental to recognize severe dementia is the longest period of progression, with patient living for many years in this stage. It is the most heterogeneous phase in the process, with different abilities and life expectancy. This practice guideline is focused on severe dementia to improve management and care in this stage of dementia. As a long period in the continuum of dementia, non-pharmacological and pharmacological approaches should be considered. Multidisciplinary interventions (physical therapy, speech therapy, nutrition, nursing, and others) are essential, besides educational and support to the caregivers.

Keywords: Dementia; Palliative Care; Behavior; Cognition.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) e outras demências neurodegenerativas têm um curso progressivo com comprometimento da cognição, capacidade funcional e comportamento. A maioria dos estudos enfocou a DA. A demência grave está associada ao aumento da idade, maior morbimortalidade e aumento dos custos de cuidados. Estágios graves podem representar 70 a 80% dos gastos totais^{1,2}. As demências degenerativas têm piora lenta e progressiva, no estágio grave o paciente apresenta maior dependência para todas as atividades básicas da vida diária e incapacidade para atividades instrumentais de vida diária.

Cerca de um terço a 60% das pessoas com demência (PCD) e 90% dos indivíduos residentes em instituições de longa permanência estão em estágio moderado a tardio³⁻⁵.

A progressão da demência está associada a uma dependência progressiva dos cuidadores, com perda da capacidade de autocuidado nas atividades básicas da vida diária. Normalmente, os pacientes com DA grave apresentam pontuações inferiores a dez no Mini-Exame Mental (MEEM) e moderadamente grave com 10 a 15⁵. A demência grave pode causar complicações como imobilidade, distúrbios de deglutição, desnutrição e fragilidade. Essa situação pode aumentar o risco de pneumonia, que foi encontrada como uma causa comum de morte em PCD⁵⁻⁹.

É fundamental reconhecer que a demência grave é o período mais longo de progressão, com o paciente vivendo muitos anos nesta fase. É a fase mais heterogênea do processo, com diferentes habilidades e expectativa de vida⁷. Cerca de 17% das PCD com mais de 75 anos vivem em um estágio muito grave de demência⁸.

Esta diretriz de prática concentra-se na demência grave para melhorar o manejo e o cuidado nessa fase da demência. Como um longo período no continuum da demência, as abordagens não farmacológicas e farmacológicas devem ser consideradas. Intervenções multidisciplinares (fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição, enfermagem, entre outras) são essenciais, além de educacionais e de apoio aos cuidadores. Pode ser usado por profissionais de centros de atenção primária, secundária e terciária.

ESTADIAMENTO DA DEMÊNCIA GRAVE

Existem muitas situações e estágios diferentes de demência grave. Um paciente acamado com disfagia é diferente de um paciente dependente e deambulador, mas comunicativo e sem disfagia. O *Clinical Dementia Rating* (CDR) permite classificar a gravidade da DA e outras demências em uma escala de cinco pontos de 0 (normal) a 3 (estágio grave)¹⁰. A pontuação final é obtida após entrevistas com PWD e com o informante. Os domínios avaliados são memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos comunitários, casa e hobbies, autocuidado. O estudo de validade em português foi feito por Chaves et al.¹¹.

O Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer de atividades de vida diária (ADCS-ADL sev) é uma boa medida de AVD que se correlaciona fortemente com a cognição e a gravidade da demência na DA moderada a grave. Os escores variam de 0 a 54 pontos, divididos em 19 itens¹².

Uma escala simples que permite graduar a gravidade e a progressão da deficiência durante o acompanhamento é a Escala de Deterioração Global (GDS)¹³. Essa escala possui sete estágios globais, da normalidade ao comprometimento grave; estágio 6 representa grave e estágio 7 representa demência muito grave¹³.

O Estágio de Avaliação Funcional (FAST) avalia o declínio do normal (estágio 1) para o estágio grave

(estágio 7); o último é subdividido em sete situações (A a G) (Quadro 1)¹⁴.

Na demência avançada, observamos prejuízo nas atividades diárias básicas; A escala de Katz é uma escala muito utilizada para medir o desempenho nas seguintes atividades: tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se, continência e alimentação; caracterizando demência grave. Na Tabela 1, todos os instrumentos estão resumidos.

Quadro 1. Estágio de Avaliação Funcional (FAST).

Estágio (FAST)	Características
1	Sem dificuldades objetivas ou subjetivas
2	Queixa subjetiva para onde se encontram objetos. Dificuldade subjetivas no trabalho.
3	Dificuldades no trabalho observadas por colegas. Dificuldades para ir a locais menos conhecidos. Diminuição na capacidade de organização.
4	Dificuldades em tarefas complexas. E.g. cuidar das finanças, planejar um jantar ou preparar uma refeição mais elaborada, fazer compras.
5	Requer auxílio na escolha do traje adequado.
6a	Requer auxílio para vestir-se
6b	Requer auxílio para tomar banho adequadamente.
6c	Requer auxílio com as atividades mecânicas da toailete (e.g. puxar a descarga, enxugar-se).
6d	Incontinência urinária
6e	Incontinência fecal
7a	Fala restrita a cerca de meia dúzia de palavras inteligíveis ou menos por dia ou durante uma entrevista.
7b	Habilidade de fala restrita à aproximadamente a uma única palavra inteligível num dia ou no curso de uma entrevista.
7c	Perda da capacidade de andar sem assistência
7d	Perda da capacidade de sentar-se sem auxílio.
7e	Perda da capacidade de sorrir.
7f	Perda da capacidade de manter independentemente a cabeça ereta.

Tabela 1. Instruments for the evaluation of severe dementia.

Teste	Medida	Escore	Respondido por	Comentário
SMMSE	Cognição global	0-30 pontos	Paciente	Bom para medida de cognição
CDR	Estado global Domínios: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, afazeres comunitários, de casa e hobbies, cuidados pessoais	0 sem demência 0.5 questionável 1 leve 2 moderada 3 grave	Cuidador e paciente	Bom para acompanhamento
SIB	Cognição global	0-100 pontos (<63 comprometimento grave)	Paciente	Permite a avaliação de pacientes graves
ADCS-ADL	Atividades de vida diária (AVD) 19 AVDs em demência moderada a grave	0-54 pontos	Cuidador	Permite a avaliação de pacientes graves a muito graves
FAST	Funcionalidade	1-7	Profissional de saúde	Estágios 6-7: divididos pela progressão de incapacidade

AVALIAÇÃO COGNITIVA

A avaliação cognitiva na demência avançada é relevante para medir o manejo e intervenções farmacológicas e não farmacológicas. O instrumento mais utilizado na avaliação cognitiva breve na demência é o MEEM. Já para o estágio moderado-tardio, pudemos observar um efeito chão, com poucas modificações ao longo do tempo abaixo de 10 pontos. Neste ponto, devemos considerar outros testes. O GDS descrito acima poderia ser um instrumento de avaliação cognitiva, mas uma avaliação mais detalhada e objetiva poderia ser feita com MMSE-grave (SMMSE) ou *Severe Impairment Battery* (SIB)^{15,16}.

O SIB, composto por 40 questões, avalia nove áreas da cognição: interação social, memória, orientação, linguagem, atenção, práxis, habilidade visuoespacial, construção e orientação para nomear. As pontuações variam de 0 a 100¹⁵.

O SMMSE é um teste breve que requer treinamento mínimo e nenhum material especial, embora com influência dos níveis de escolaridade. As pontuações variam de 0 a 30; os itens são divididos em conhecimento autobiográfico, função executiva, linguagem, fluência verbal e ortografia^{16,17} (Tabela 1).

Se houver apenas um médico monitorando o estado cognitivo, ele pode fazer as mesmas perguntas para observar a progressão da deterioração, como idade, data de nascimento, nome dos filhos ou cônjuge, preferência alimentar ou time de futebol.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS COMPORTAMENTAIS E PSICOLÓGICOS DA DEMÊNCIA

Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD) compreendem manifestações neuropsiquiátricas além das cognitivas, atingindo entre 60 e 90% as pessoas com demências¹⁸. BPSD incluem um amplo espectro de condições: apatia, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, psicose, agitação, agressão, perambulação e manifestações motoras, desinibição e muitos outros. Geralmente, a prevalência de BPSD aumenta com a gravidade da doença, embora os estudos epidemiológicos neste tópico incluam principalmente tamanhos de amostra pequenos, especialmente entre aqueles com DA^{18,19}. Além disso, as formas graves de BPSD como delírios, alucinações, agitação, agressão e condições motoras aberrantes são mais comuns na demência moderada a grave²⁰. Vários desfechos adversos foram associados ao BPSD, como prejuízo cognitivo e funcional, estresse do cuidador, admissão em instituição de longa permanência e mortalidade²¹⁻²⁵. No entanto, os resultados foram pouco explorados em formas graves de demência.

A ocorrência e manutenção de BPSD depende de três fatores, a saber: do paciente (por exemplo, fome, dor, condições médicas agudas), do cuidador (por exemplo, estresse, falta de educação ou habilidades de comunicação) e do ambiente (por exemplo, sub/superestimulação, falta de rotina, falta de atividades). Consequentemente, é racional e baseado em evidências que a primeira etapa do tratamento do BPSD inclua medidas não farmacológicas²⁶. Revisão sistemática e meta-análise apontam para um tamanho de efeito pelo menos equivalente ao das drogas psicotrópicas e é mais seguro²⁶. Porém, na prática clínica, as medidas não farmacológicas não são totalmente implementadas por diversos motivos econômicos e culturais. Este tópico específico será mais bem explorado na próxima sessão. Na prática clínica, recomenda-se observar os sintomas da BPSD em diferentes horários, com diferentes cuidadores e em diferentes ambientes. Além disso, o uso de instrumentos de medição BPSD, como o Inventário Neuropsiquiátrico (incluindo a versão clínica ou NPI-C) ou o BEHAVE-AD também são recomendáveis devido a múltiplos sintomas simultâneos e às vezes complexos.

Após as medidas não farmacológicas ou concomitantemente com as mesmas, por razões de segurança ou gravidade da BPSD, o uso de tratamento farmacológico é possível e comum. Em geral, as taxas de resposta a diferentes classes de medicamentos são heterogêneas e de pequeno efeito terapêutico. A evidência geral aponta para um pequeno número de drogas psicotrópicas com melhora razoável do BPSD. Recomendamos que esses medicamentos sejam prescritos em baixas doses e evite, se possível, a polifarmacoterapia. A Tabela 2 resume nossa recomendação baseada em consenso de especialistas para o uso de medicação psicotrópica em BPSD associada à DA.

O uso de inibidores da colinesterase e memantina para o comprometimento cognitivo tem uma pequena melhora nos estágios iniciais e moderados da DA de acordo com uma recente revisão sistemática e meta-análise²⁷. Os tamanhos dos efeitos são pequenos e os benefícios referidos por familiares e cuidadores podem equivaler a um efeito placebo. Os benefícios dessas drogas para demência grave são questionáveis, mas podem existir e, portanto, a decisão de mantê-los ou retirá-los deve ser ponderada²⁷. Na DA moderada a grave, uma força de evidência de baixa a insuficiente sugeriu que, para aqueles que recebem os inibidores da colinesterase, a adição de memantina em comparação com o placebo, melhorou inconsistentemente a cognição e a impressão clínica global. No entanto, a evidência é questionável e merece uma exploração mais aprofundada em ensaios clínicos. Os inibidores das colinesterases e a memantina também contribuem para pequenas melhorias

do BPSD, especialmente nos estágios iniciais e moderados da DA e envolvendo apatia, ansiedade e sintomas depressivos. Essa evidência é resumida em três revisões sistemáticas com metanálise²⁸⁻³⁰. Em geral, o médico assistente pode considerar a prescrição e maximizar os inibidores da colinesterase e a memantina para a função cognitiva e BPSD antes de considerar outra medicação psicotrópica. No entanto, enfatizamos que as evidências são insuficientes para recomendar a favor ou contra essa posição.

Citalopram e risperidona mostraram evidências favoráveis para agitação na DA. O citalopram melhorou a agitação moderada entre 10-30 mg por dia³¹. Outros agentes antidepressivos, como sertralina e trazodona, mostraram melhora na agitação³². No entanto, limitações potenciais devem ser enfatizadas, pois menos pacientes com DA grave foram incluídos, e ocorreu desempenho cognitivo e intervalo QT prolongado com citalopram 30mg³¹. O S-CitAD em andamento, que avalia o escitalopram para agitação, pode apresentar melhor segurança e perfil cognitivo. A risperidona, principalmente em doses baixas (0,5-1 mg), e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como classe, melhoraram a agitação na demência em uma revisão sistemática e meta-análise³²⁻³⁴.

A evidência para o uso de antipsicóticos para BPSD é limitada até mesmo para agitação e agressividade. Os dados de uma revisão sistemática mostraram que o aripiprazol foi o antipsicótico mais seguro e eficaz em comparação ao placebo e foi associado à melhora nos resultados do NPI, da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) e do Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (CMAI)³⁵. A quetiapina melhorou os resultados no BPRS, e a risperidona foi associada à melhora nos resultados no CMAI. As diferenças entre os antipsicóticos atípicos não foram significativas para eficácia, morte ou eventos adversos cardiovasculares³⁵.

A apatia é um BPSD comum, especialmente na demência em estágio inicial. Há meta-análise (amostra pequena de 3 estudos) favorecendo o uso de metilfenidato para reduzir esse sintoma na Escala de Avaliação de Apatia³⁶. No entanto, a apatia é parte do fenótipo da demência mais grave e o declínio cognitivo geral somado a outros BPSD incômodos neste estágio resulta em um tratamento farmacológico questionável direcionado à apatia.

O uso de antidepressivos para o tratamento da depressão em BPSD não é recomendado com base na falta de eficácia na resposta ou redução da sintomatologia depressiva de acordo com uma revisão sistemática e meta-análise³⁷. Benzodiazepínicos, anticonvulsivantes e canabidióis não são recomendados para controle farmacológico de BPSD devido à sua falta de eficiência ou reações adversas, incluindo declínio cognitivo. Finalmente, dextrometorfano-quinidina e prazosina apresentaram evidências de melhora da agitação na DA^{38,39} e a pimavanserina mostrou redução da psicose na DA⁴⁰. No entanto, esses três agentes não estão disponíveis no Brasil.

A recomendação geral do tratamento da disfunção cognitiva e BPSD está resumida no Quadro 2. Em conclusão, o conjunto das evidências atuais mostram um baixo grau de certeza para a prescrição de inibidores da colinesterase e memantina na demência grave. O uso de agentes como IRSS, risperidona e aripiprazol para agitação, agressividade e psicose também mostraram um efeito pequeno ou incerto quando se considera a demência grave. Medidas não farmacológicas envolvendo atividades de vida diária e rotinas de cuidados, alimentação adequada, controle da dor, musicoterapia, fisioterapia e educação e apoio do cuidador parecem ser mais seguras e eficazes⁴¹. O uso de agentes farmacológicos devem consistir em monoterapia, em pequenas doses e por um curto período de tempo para controlar o BPSD em questão (Tabela 2).

Quadro 2. Recomendação geral do tratamento não farmacológico e farmacológico da disfunção cognitiva e comportamental e sintomas psicológicos da demência (BPSD) na demência de Alzheimer grave.

1. Considere a suspensão dos inibidores da colinesterase e da memantina na demência grave se houver ausência de benefício claro na cognição ou BPSD
2. Educação e apoio aos cuidadores
3. Rotina bem estabelecida de cuidados e atividades diárias
4. Se possível, considere a musicoterapia e qualquer forma de atividade física
5. Investigue as causas das flutuações cognitivas ou BPSD
6. Considere o controle da dor antes de prescrever um agente psicotrópico
7. Se houver agitação ou agressão, considere citalopram, sertralina ou trazodona
8. Se a agitação ou agressão persistir com os antidepressivos, considere antipsicóticos como risperidona, aripiprazol ou quetiapina
9. Sempre reavalie a retirada de psicotrópicos para BPSD após o controle dos sintomas

Tabela 2. Recomendação consensual sobre o uso de psicotrópicos em sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD) específicos associados à demência de Alzheimer avançada.

BPSD	Varição de dose sugerida*	Efeitos colaterais	
Agitação ou agressividade	Citalopram**	10-20mg/dia, dose única	
	Sertralina	50-100mg/dia, dose única	
	Trazodona***	25-100mg/dia, dose única ou dividida	
	Risperidona	0,25-1mg/dia, dose única	náuseas, diarreia, dor de cabeça, risco aumentado de quedas
Psicose	Risperidona	1-3mg/day, dose única	efeitos colaterais extrapiramidais, ganho de peso, anormalidades metabólicas, hiperprolactinemia
	Quetiapina	100-200mg/day, dose única ou dividida	sonolência, ganho de peso, anormalidades metabólicas
	Aripiprazol	10-30mg/day, dose única	náuseas, ganho de peso, dor de cabeça, sonolência, acatisia

*As doses são recomendadas com base em ensaios clínicos e experiência pessoal, tendo em consideração as propriedades farmacológicas destes agentes; **Pode considerar o escitalopram devido à melhor segurança e perfil cognitivo. Também é mais comumente prescrito no Brasil do que o citalopram; ***Embora tenha menor nível de evidência em comparação a outros agentes, esse medicamento apresenta um bom equilíbrio entre segurança e eficácia na prática clínica. A formulação de liberação prolongada é melhor durante o dia para evitar sonolência.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Comunicação não verbal

“Talvez seja a parte mais importante do cuidado. Porque leva à reflexão, porque proporciona a manifestação da natureza humana, presente em cada um dos profissionais envolvidos no cuidado. É a empatia mais profunda e a necessidade de demonstrar afeto, carinho e, acima de tudo, respeito pelo outro. Pegar nas mãos de alguém que pode ter sua mente perdida, em outra dimensão talvez, tocar de leve na pele fina de um corpo já debilitado, olhar profundamente em seus olhos e deixar que os sentimentos presentes nessa troca de olhares conduzam à compreensão do que é preciso fazer. É o encontro do humano e da bioética, um sentimento de leveza e também de certeza de que a tarefa está sendo cumprida com o respeito e a dignidade que todo ser humano merece”. Ceres EL Ferretti.

A literatura é muito rica em trabalhos que discutem abordagens não farmacológicas para sintomas psicológicos e comportamentais na demência - BPSD, que surgem com a evolução de diferentes síndromes demenciais^{42,43}. No entanto, infelizmente, ainda faltam estudos que discutam as possibilidades e eficácia dessas abordagens na demência grave, ou mesmo a dificuldade de conceituar e tratar adequadamente as pessoas com demência grave⁴⁴⁻⁴⁶. Alguns comportamentos são mais prevalentes na fase inicial, outros na fase intermediária e alguns na fase grave. Esta última fase sinaliza uma possível combinação de fatores intrínsecos ao paciente (comorbidades), ao cuidador (estresse) e extrínsecos (ambientais), e que requer avaliação e conduta multi e interdisciplinar para tomar a melhor decisão, caso a caso⁴⁷.

O reconhecimento das necessidades e acompanhamento dos pacientes com demência grave que tiveram alta do serviço de atenção secundária, teoricamente, pode ser feito nas unidades básicas de saúde pelo médico de família e por equipe multiprofissional, previamente treinada por especialistas. Porém, ainda existem dificuldades entre os profissionais que atuam neste setor, relacionadas aos conhecimentos que levam ao diagnóstico, ao tratamento farmacológico e não farmacológico, principalmente nas fases leve e grave⁴⁸.

Devido aos problemas nos setores de saúde, econômico e social no Brasil e à necessidade de apoio biopsicossocial, notadamente, neste momento de grave crise de sanitária⁴⁹, centros de referência e assistencial têm criado projetos que visam minimizar o impacto social direto, e custos indiretos de cuidadores de PCD^{50,51}. Esses projetos estão em consonância com a maioria das diretrizes de reuniões de consenso internacionais de associações⁵²⁻⁵⁷, universidades^{58,59} e comitês científicos^{57,60}.

Todos os consensos de especialistas discutem a necessidade de programas psicoeducacionais e sugerem recomendações que contribuam para a educação dos cuidadores sobre modelos sistematizados e adequados para os diversos transtornos comportamentais, a grande lacuna, entretanto, ainda é a abordagem da fase grave. Conhecer as causas das SCPD presentes nesta fase é o objetivo, e resolvê-las, ou melhor, preveni-las⁶¹. O ponto de partida é a compreensão das possíveis barreiras sociais e mais individualmente familiares à construção e prática desses modelos, aqueles que visam reduzir esses comportamentos e, conseqüentemente,

o conforto e a qualidade de vida dos pacientes com demências graves e seus cuidadores⁶².

Modelos de Avaliação

No Brasil, o modelo de enfermagem no cuidado à demência inclui todas as fases da evolução da doença⁶³. O protocolo tem se mostrado útil em seu objetivo principal, que é avaliar o paciente e seu cuidador. Composto por duas fases, paciente e cuidador, se concentra em modelos de atenção centrados no paciente, em combinação com o modelo de atenção centrado no cuidador⁶⁴.

Revisão de Kales (2015)⁵⁸, apresenta um interessante modelo conceitual de fatores que precisam ser avaliados e que levam à reflexão sobre a união de disciplinas que combinam diferentes áreas do conhecimento como neurologia, geriatria, psiquiatria e gerontologia em uma visão multidisciplinar (Figura 1). A mesma revisão apresenta o projeto “DICE - Descrever, Investigar, Criar e Avaliar” proposto pela Universidade de Michigan em parceria com o Centro de Pesquisa da Doença de Alzheimer da Universidade John Hopkins e o Centro

para Cuidados Inovadores no Envelhecimento com diretrizes para alcançar a identificação de necessidades para a prática do cuidado⁵⁸.

Como mencionado acima, não há consenso sobre a definição de demência grave, às vezes confundida com demência moderada, porém, há consenso em estudos sobre as possíveis causas que dão origem a comportamentos comuns, como agitação, apatia, alucinações, delírios, choro “desmotivado”, medo, ansiedade, corpo contraído, resistência ao cuidado, entre outros^{58,62}.

Vários estudos relatam que a maioria dos fatores responsáveis pela presença de SPCD na demência grave tem origem nas comorbidades do paciente, falta de conhecimento e estresse dos cuidadores e do ambiente. A incapacidade de se comunicar verbalmente pode levar aos comportamentos da mesma forma que o rápido reconhecimento de qualquer mudança no padrão de comportamento usual do paciente pode impedir que o SPCD progrida, e interfira em sua qualidade de vida e de seu cuidador (Tabela 3)^{58,65}.

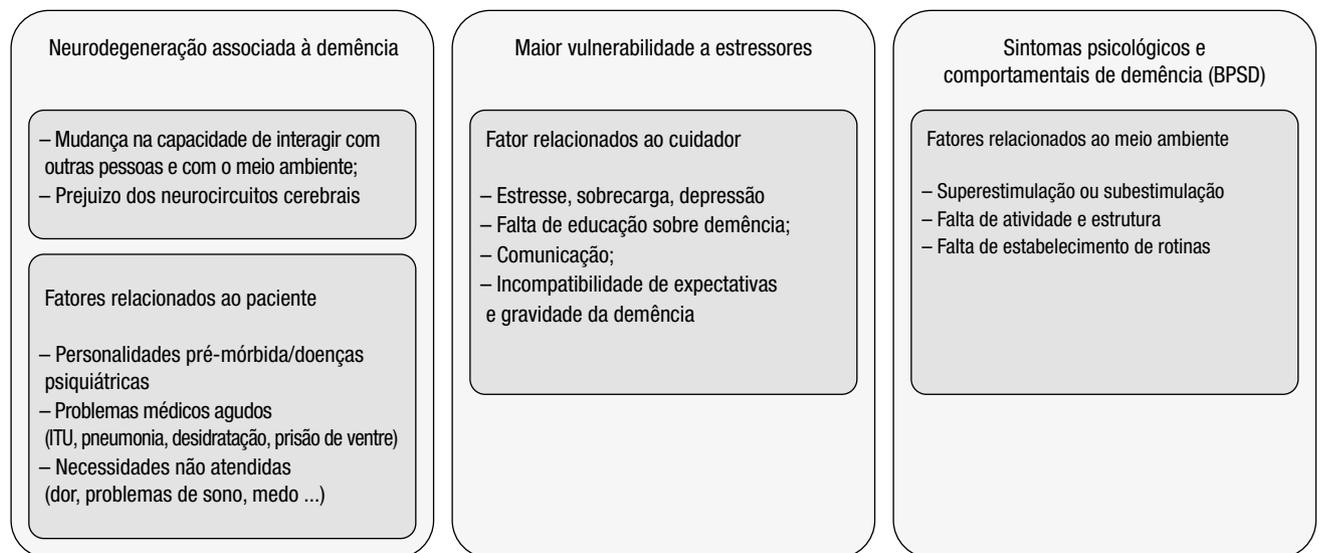


Figura 1. Descrição do modelo DICE, modelo conceitual de diferentes interações que resultam em BPSD. Adaptado de Kales (2015)⁵⁸.

Tabela 3. Recomendações de reconhecimento e tratamento para sintomas psicológicos e comportamentais na demência severa.

Adaptado de Kales (2015)⁵⁸.

No paciente	No cuidador	No ambiente	Recomendações
Dor	Falta de conhecimento Educação em saúde Falta de educação em demência	Mau posicionamento Barulho excessivo Movimentos bruscos	Treinamento do cuidador Educação em saúde Identificação e eliminação de fatores causais no paciente e no ambiente Promoção de conforto físico Informações ao médico responsável e membros da equipe de saúde Eliminação de barulho excessivo Mobilização gentil do paciente

Continua...

Table 3. Continuação.

No paciente	No cuidador	No ambiente	Recomendações
Infecção do Trato Urinário - ITU	Falta de conhecimento Estresse	Higiene inadequada	Treinamento do cuidador Educação em saúde Otimização da hidratação fracionada (1,5-2L / dia) ou a critério médico Dupla incontinência Medidas de hygiene do corpo e do ambiente
Infecção respiratória	Falta de conhecimento	Ambiente escuro, fechado ou sujo Temperatura fria	Treinamento do cuidador Medidas preventivas Exercícios passivos
Constipação	Falta de conhecimento	Higiene e segurança adequadas no banheiro, privacidade	Treinamento para medidas de higiene e educação em saúde ao cuidador; Abordagem médica e nutricional Hidratação fracionada
Recusa ao cuidado	Comunicação e condutas inadequadas	Adaptação e cuidados com o ambiente	Treinamento do cuidador e educação em saúde O cuidador precisa ter cuidado com todos os estímulos e abordagens feitas ao paciente
Distúrbios do sono	Falta de reconhecimento em relação à dor, fome, frio, calor, mobilização no leito Problemas de sono anteriores	Observação Mudança no padrão de comportamento do paciente	Treinamento e educação em saúde Adequação de estímulos ambientais sonoros Avaliação médica

*Todos os cuidadores devem ser treinados em todas as atividades propostas pela equipe de saúde, para consentimento e compreensão da importância de cada intervenção proposta. Elaborado por Ferretti (2021).

Comorbidades em pacientes com demência avançada

De modo geral, idosos e, particularmente aqueles portadores de demência, são excluídos dos ensaios clínicos de intervenção farmacológica e literatura médica é escassa em dados de qualidade em relação às fases avançadas das demências, uma vez que o foco das diretrizes e estudos randomizados, controlados e de intervenção são voltados para fases pré-mórbidas, muito leve e leve das demências^{66,67}.

Apesar de já ter sido aventada, no passado, a possibilidade de os pacientes com DA serem mais saudáveis⁶⁸, as evidências atuais apontam o contrário: a prevalência significativamente maior do número de comorbidades e de medicamentos em uso dentre os PCD⁶⁹⁻⁷³.

Doenças clínicas impactam a qualidade de vida, por exemplo, com piora na mobilidade, e a sobrevida dos pacientes independentemente da demência, tanto em indivíduos institucionalizados como os que permanecem na comunidade, elevam o número de buscas a salas de emergência, internações hospitalares e os gastos em saúde^{69,70}.

Idosos com demência têm três vezes mais chance de apresentarem quatro ou mais doenças crônicas concomitantes e os gastos anuais por paciente com demência chegam a ser 3,3 vezes maiores do que em

idosos sem essa enfermidade e estas comorbidades impactam a sobrevida ao longo dos anos^{74,75} (Tabela 4).

Tabela 4. Condições associadas à maior mortalidade entre os sujeitos.

Número de diagnósticos
Sexo masculino
Idade
Infecções pulmonares
Parkinsonismo
Acidente Vascular Encefálico prévio
Fibrilação Atrial
Malignidade

Quanto à gravidade da demência, os resultaram apontaram para uma taxa de sobrevida em 2 anos significativamente menor entre os pacientes mais dependentes, independente do número de comorbidades. Existe correlação positiva entre número de comorbidades e gravidade da demência de modo independente, mas não o impacto da interação entre ambas; as fases mais avançadas concorrem com maior gasto em saúde⁷³.

Schubert et al. ressaltam a possibilidade que a menor busca em diagnosticar e tratar comorbidades em PCD em nível ambulatorial possa ser uma das condições responsáveis por seu agravamento com necessidade de procura por unidades avançadas de atendimento, o que poderia ser evitado se um olhar menos niilista fosse aplicado^{72,76,77} (Quadro 3).

Quadro 3. Condições crônicas mais frequentemente associadas em pacientes com demência.

• Insuficiência cardíaca
• Hipertensão arterial
• Diabetes mellitus
• Neoplasias
• Insuficiência renal
• Doenças arteriais cerebral e coronariana
• Fibrilação atrial
• Doenças pulmonares

Demência nas comorbidades

Como referido anteriormente, a presença de demência impacta diretamente a sobrevida dos indivíduos de forma independente da presença de comorbidades⁷⁵. A demência diminui a sobrevida após infarto agudo do miocárdio, com maior descompensação renal, maior índice de edema agudo de pulmão, revelando a demora em serem levados ao hospital, e tinham menor prescrição de antiagregantes plaquetários e betabloqueadores na alta hospitalar⁷⁷. A presença de demência também predisse maior mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca⁷⁸.

A coexistência frequente entre Demência Avançada e síndrome da Fragilidade poderia ser um dos caminhos a explicar, ao menos parcialmente, o pior prognóstico das comorbidades entre os PCD⁷⁹. Como é de conhecimento, apesar de a definição da Fragilidade ainda ser tema de debate na literatura médica atual, os indivíduos frágeis, sobretudo idosos, apresentam menor reserva funcional dos órgãos e sistemas fisiológicos e menor capacidade de fazer frente a desafios e sobrecarga orgânicos, tendo maior dificuldade em manter a homeostase quando diante de doenças agudas, intervenções de qualquer sorte, diagnósticas ou terapêuticas⁸⁰.

O manejo das comorbidades em demência, por outro lado, encontra diversas dificuldades independente do exposto até aqui: a começar por fazer diagnóstico nesses indivíduos que, pelo progressivo prejuízo de linguagem, memória e crítica. A eficiência no reporte de seus sintomas

e queixas é menor; menos valorizadas ou comentadas e dependentes de um terceiro nem sempre atento ou com acurácia (o cuidador). Também a adesão às orientações medicamentosas e não-farmacológicas é errática e variável, por pacientes e cuidadores^{69,81}. Além disso, uma vez não diagnosticados e abordados com um plano de cuidados adequado em nível ambulatorial, tais enfermidades se complicam e os pacientes terminam por serem levados às salas de emergência, enfermarias e Unidades de Terapia Intensiva, muitas vezes com tratamentos desproporcionais ao seu estado avançado de doença^{69,81}.

Dessa maneira, muitas vezes, apesar de apresentarem número alto de comorbidades, os dementados têm menor probabilidade de terem seus problemas de saúde diagnosticados e tratados, incluindo aqueles que possam ter impacto direto na sua funcionalidade como as alterações sensoriais auditivas e visuais⁷¹. Muitas vezes, pela simples menção ao diagnóstico de Demência, principalmente se avançada, ainda que moderadamente, tais indivíduos são privados de tratamentos proporcionais benéficos (Schubert et al) por discriminação baseada no diagnóstico, podendo, esses pacientes, não ter expectativa de sobrevida para obter o benefício de determinado procedimento, mas viver o suficiente para experimentar suas complicações, que impõem, por vezes, sofrimento que poderia ter sido evitado^{72,82}.

A redução na expectativa de sobrevida deve limitar a realização de tratamentos que não possam promover melhoria sintomática ou na qualidade de vida dos pacientes e, tratamentos preventivos primários devem ser repensados à luz do prognóstico, buscando evitar o uso desnecessário de medicamentos e a polifarmácia; o controle de doenças como Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus, dislipidemia e demais medidas de prevenção secundária devem respeitar as diretrizes atuais, que indicam metas menos rígidas para os muito idosos e aqueles com menor expectativa de sobrevida⁸³.

Comorbidades da demência

As fases mais avançadas das demências, especialmente as fases terminais, concorrem com o aumento de condições mórbidas como infecções pulmonares por aspiração brônquica ou outras, imobilismo, disfagia, infecções do trato urinário e pele, lesões por pressão, quedas, desnutrição e problemas odontológicos variados⁸⁴.

Manter a dignidade da pessoa humana, independente de seu estado cognitivo, tratar e prevenir complicações reversíveis levando em consideração valores individuais e familiares e estabelecer, o mais precocemente possível, um plano de cuidados condizentes com estes e com os melhores conhecimentos técnico-científicos, são os pilares do tratamento de indivíduos portadores de

qualquer diagnóstico, incluindo a demência, quaisquer que sejam a etiologia, a condição socioeconômica ou a fase em que se encontra o indivíduo enfermo^{81,82,84,85}.

Câncer e demência

Ambos têm a prevalência aumentada com a idade e levam a necessidades de cuidado em saúde bastante complexas e a piores resultados do que aqueles sem essas comorbidades⁸⁶. As estimativas de prevalência da associação entre as duas enfermidades variam na literatura, estima-se que 7.5% dos indivíduos acima dos 75 anos vivendo com ambos os diagnósticos^{86,87}. Pessoas vivendo com esse duplo diagnóstico têm menor probabilidade de receber rastreamento, estadiamento, tratamento curativo e adequado manejo de dor do que os pacientes com câncer sem demência^{86,87}. Além disso, têm diagnósticos tardios, menor taxa de sobrevivência após o diagnóstico, apresentando maior número de comorbidades dos que os que vivem com câncer ou demência de forma isolada⁸⁷.

Demência é pouco identificada nos serviços oncológicos, frequentemente seus portadores recebem limitadas opções terapêuticas; as equipes de oncologia sentem-se inseguras quanto ao manejo desses pacientes uma vez que a demência carrega consigo maior complexidade na tomada de decisões; por fim, os estudos salientam a importância do papel da família na promoção de maior sucesso no tratamento e manejo das doenças oncológicas em pacientes com demência⁸⁶.

Em pacientes em fases muito avançadas das demências, rastreamento e medidas muito invasivas para o diagnóstico e o tratamento das doenças oncológicas não têm lugar. Ainda assim, é preciso que se estabeleça um plano de cuidados de modo a garantir qualidade no fim de vida das pessoas que envelheceram com essas duas enfermidades: manejo da dor, prevenção de complicações evitáveis, apoio à família.

Abordagem da dor em demência avançada

Entre idosos com demência, a prevalência de dor estimada é de 32-53%, sendo maior entre aqueles portadores de doenças reconhecidamente causadoras de Dor, como Osteoartrites, Fraturas, Doença Arterial Periférica e Câncer e, nos que vivem em ILPIs, pode chegar a 83%. Nenhum estudo demonstrou que processo demencial afeta a sensibilidade dolorosa; antes, o que está afetada é a capacidade do indivíduo com demência em reportar o que esteja sentindo⁸⁸.

O auto-relato é considerado o padrão-ouro no diagnóstico da dor. Nos pacientes com demência há um inaceitável sub-diagnóstico e dor sub-tratada⁸⁸⁻⁹⁰. Entre idosos institucionalizados, ¼ dos que se queixavam

diariamente de dor, não tinham prescritos quaisquer tipos de analgésicos, também entre aqueles com fratura de quadril e demência a analgesia com opioides era reduzida em um terço da dose, portanto, insuficiente^{89,91}.

A dor não tratada manifesta-se através de sintomas secundários nos pacientes com demência, tais como, alterações do sono, agitação, depressão, emagrecimento e diminuição da mobilidade⁹⁰. Sabe-se que a agitação em PCD e dor é melhor controlada com analgésicos do que com neurolépticos, principalmente em demência moderada-avançada. Também com redução da agressividade e dor, sem piora da cognição com a analgesia^{91,92}.

No sentido de otimizar a avaliação da dor em PWD e, portanto, sua identificação, foi desenvolvida escala específica de dor para PCD graves, posteriormente validada em nosso idioma⁹⁰. O instrumento (PAINAD) consiste em avaliar 5 itens: Respiração; Vocalização negativa; Expressão Facial; Linguagem Corporal e Consolabilidade, observando o paciente por 5 minutos em diferentes situações do dia-a-dia: repouso, em atividades prazerosas, momentos de cuidado; 30 minutos após medicação analgésica. Pode ser utilizado pela equipe multiprofissional, após treinamento sem complexidade impeditiva.

Assim, avaliar e tratar dor em pacientes com demência avançada é um desafio que deve ser enfrentado e, sempre que suspeitada através de suas manifestações já mencionadas, a dor deve ser abordada e tratada.

Saúde bucal

Pessoas com demência apresentam os mesmos problemas bucais que a população geral. Boa saúde bucal influencia positivamente a saúde global, a dignidade e a autoestima dos indivíduos, sua integração social e a nutrição de forma geral. Estudos demonstram os efeitos dos problemas bucais em pacientes com demência com dificuldade de mastigação por elementos dentários faltantes e consequente recusa alimentar, alterações de comportamento como retraimento e agressividade por dor – como previamente comentado, entre outros. As condições de manutenção da saúde oral podem estar comprometidas pela natureza da demência e de sua gravidade, funcionamento social e aspectos comportamentais, adesão aos cuidados com a cavidade oral e a habilidade de cuidadores em substituí-los nesses cuidados⁹³ (Tabela 5).

A saúde global e o conforto são intimamente ligados à saúde bucal em estágios terminais de doenças neurodegenerativas (Tabela 6)⁹⁴. As doenças bucais pioram o conforto geral, são causa de dor, afetam a cognição e o comportamento, a qualidade e expectativa de vida de pessoas com demência. Pneumonias Aspirativas têm seu risco elevado na presença de fatores bucais como a má higiene, dentes em más condições tanto

coronal como cervical, doença periodontal e a presença de micróbios em saliva, ao passo que uma cavidade oral limpa e saudável reduz, significativamente, a ocorrência de pneumonia aspirativa^{95,96}.

O papel dos cuidadores na saúde bucal dos pacientes com demência avançada é central. Depende, quase que exclusivamente deles, a qualidade do cuidado na higiene e a percepção dos problemas que possam surgir. Estudos têm demonstrado o precário entendimento da importância da saúde bucal e problemas como a resistência dos pacientes, por vezes com comportamentos agressivos, complicam ainda mais a adesão dos cuidadores a esses encargos e a educação, motivação e a oferta de estratégias efetivas de cuidado aos cuidadores foi associada à melhora da higiene oral dos pacientes com demência grave⁹⁷. Visitas regulares ao dentista, educação dos cuidadores e acesso a locais de atendimento em centros-dia, ambulatoriais e no domicílio são estratégias que podem garantir a melhor saúde bucal desses pacientes, com os benefícios na saúde global, qualidade de vida e até em maior expectativa de sobrevida.

Tabela 5. As principais alterações vistas na cavidade oral de PCD são.

- Higiene precária
- Gingivites com acúmulos de placas bacterianas, cálculos e sangramento
- Cáries
- Fraturas com raízes remanescentes com infecção eventual
- Úlceras, hiperplasia gengival e falta de paladar pelo uso de psicotrópicos frequentemente utilizados para controle sintomáticos nesses pacientes.

Tabela 6. Fatores que influenciam negativamente a saúde bucal⁹⁸.

- A gravidade da demência
- História odontológica prévia – cuidados e doenças
- Capacidade de receber / consentir cuidados de higiene oral pelo cuidador ou equipe odontológica
- Conhecimento do paciente ou seu cuidador acerca da importância da saúde bucal
- Falta de motivação do paciente / cuidador
- Impactos de medicações na cavidade oral (xerostomia)
- Falta de informação em como acessar equipes
- Grau de conhecimento / treinamento das equipes de saúde bucal a respeito da demência e do envelhecimento
- Falta, por parte das equipes, da elaboração de estratégias e planos de cuidado de longo prazo.
- Escassez de locais de atendimento apropriado para cirurgias dentais de pequeno / médio porte, centros-dia e domiciliares.

CUIDADOS NUTRICIONAIS NA DEMÊNCIA AVANÇADA

Desnutrição na demência avançada

Com o agravamento da demência, dificuldades na alimentação se tornam cada vez mais comuns e trazem consequências importantes, como desnutrição e perda de peso, que, por sua vez, estão associados a progressão mais rápida do comprometimento cognitivo⁹⁸. Por isso, todas as PCD devem ser rastreadas rotineiramente para problemas nutricionais. Diversos instrumentos podem ser utilizados para identificar pacientes desnutridos, como o *Mini Nutritional Assessment* (MNA) e o *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST)^{99,100}. O uso de uma avaliação não-estruturada é também uma boa alternativa, principalmente quando há limitação de tempo, como costuma ocorrer em consultas de atenção primária no Brasil. Essa avaliação deve incluir medidas antropométricas (peso, altura e Índice de Massa Corporal) e perguntas sobre o consumo de alimentos e líquidos, hábitos alimentares e comportamentos alimentares adversos. Exames laboratoriais também devem ser utilizados para refinar a avaliação nutricional, incluindo hemograma completo, eletrólitos, vitamina B12, ureia e creatinina, glicose, albumina e ferritina.

Indivíduos com demência avançada podem apresentar comportamentos alimentares adversos que podem contribuir com a má nutrição, como recusa alimentar, perambulação e agitação¹⁰¹. Embora haja pouca evidência de que intervenções para modificar o ambiente durante as refeições sejam benéficas para melhorar o consumo de alimentos e líquidos, o emprego de tais medidas deve ser considerado, uma vez que essas medidas têm baixo risco de efeitos adversos e podem trazer melhora na qualidade de vida¹⁰²⁻¹⁰⁴. As intervenções sugeridas estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4. Medidas para melhorar o ambiente de alimentação na demência avançada.

Não se apresse; a qualidade da interação entre paciente e cuidador aumenta o consumo alimentar
Ofereça alimentos que o paciente goste
Se possível, o mesmo cuidador deve sempre ser responsável por assistir as refeições do paciente
Tente manter um ambiente agradável, com iluminação otimizada e música do gosto do paciente
Embora seja útil manter uma rotina, é recomendável esperar até que a pessoa esteja calma antes de oferecer alimentos e líquidos
Use talheres coloridos, com cores contrastantes
Considere oferecer lanches e pequenas refeições com regularidade

Suplementos nutricionais orais (SNO) podem ser usados para aumentar a oferta de macronutrientes e evitar desnutrição em idosos, incluindo pessoas com demência avançada. Como mostrado em meta-análise, SNO podem levar a ganho de peso em PCD, com poucos efeitos adversos gastrointestinais. É importante notar, porém, que não há evidência suficiente para afirmar que SNO reduzem mortalidade ou deterioração cognitiva entre PCD¹⁰⁵.

Disfagia na demência avançada

Disfagia orofaríngea é um problema comum e sério na demência avançada, que pode tanto contribuir para a desnutrição como aumentar o risco de infecções respiratórias e até de morte¹⁰⁶. Na verdade, microaspiração já pode ser vista mesmo em fases mais precoces da demência e pode até passar despercebida por pacientes e cuidadores¹⁰⁷. Por isso, fonoaudiólogos devem participar dos cuidados das PCD desde fases precoces da doença, mesmo na ausência de queixas de deglutição. O instrumento mais importante para o diagnóstico de disfagia no dia a dia é o *Clinical Swallow Evaluation* (CSE), que inclui questionários de problemas de deglutição e um exame motor e sensitivo das estruturas orais envolvidas na formação do bolus^{108,109}. Em situações mais específicas (por ex. para refinar o diagnóstico de aspiração), pode ser necessário dispor de métodos mais sofisticados, como estudos videofluoroscópicos de deglutição (VFSS) e avaliação endoscópica por fibra óptica da deglutição (FEES)¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

O uso de espessantes para mudar a consistência de líquidos oferecidos a pacientes com demência avançada pode ser útil para mitigar as consequências da disfagia. Em 2018, uma meta-análise concluiu que espessar os líquidos oferecidos a pacientes com demência avançada pode ter efeito positivo imediato na deglutição e pode reduzir a incidência de pneumonia no período de 3 meses¹¹¹. O estudo notou, porém, que os benefícios a longo prazo são incertos, devido à pobreza de evidência¹¹¹. Também não há evidência suficiente para recomendar alguma espessura específica (i.e., néctar ou mel) sobre a outra¹¹². Posicionar o queixo para baixo enquanto o pacienteingere líquidos é outra intervenção útil na disfagia e pode ser tão efetiva quanto espessamento de líquidos para reduzir a incidência de pneumonia, principalmente em indivíduos com disfagia mais leve^{112,113}.

Gastrostomia na demência avançada

O uso ou não uso de alimentação por gastrostomia (GTT) é um dos tópicos mais controversos no manejo de demência avançada. A decisão de não inserir uma GTT é frequentemente mal interpretada por cuidadores como uma recomendação para retirar todos os tipos de cuidado, o que pode comprometer o tratamento

vigente e prejudicar a confiança no profissional de saúde. Notadamente, tais recomendações são baseadas principalmente em estudos observacionais e não em ensaios randomizados, dado que estes não estão disponíveis, por razões éticas^{114,115}.

A maior parte da evidência disponível sugere que alimentação por GTT não é benéfica e pode até ser prejudicial na demência avançada. O uso da GTT não parece melhorar mortalidade em indivíduos com demência avançada¹¹⁶⁻¹¹⁸, pode levar a níveis mais altos de desconforto¹¹⁹ e suas complicações são responsáveis por quase metade de todas as visitas ao pronto-socorro de pacientes com demência avançada¹²⁰. Alimentação por GTT também parece aumentar o risco de desenvolver úlcera de pressão e não é útil para ajudar a curar úlceras existentes^{121,122}. Por fim, dieta enteral por GTT não reduz a sobrecarga do cuidador¹²¹ e não causa percepção de um melhor cuidado de fim de vida entre os familiares de indivíduos com demência avançada¹²³. A evidência atual, contudo, não deixa claro se esses resultados adversos são relacionados ao uso tardio da GTT e se pacientes em fases menos graves de demência avançada poderiam se beneficiar dessa via alimentar^{117,124}.

A decisão de não indicar alimentação por GTT na demência avançada é ética e baseada na evidência científica atual, mas não deve ser vista como uma forma universal de abordar o assunto. Essa discussão deve incluir a família e, sempre que possível, o paciente, e deve levar em consideração seus valores sociais, culturais e religiosos. Em outras palavras, a decisão quanto ao uso ou não de GTT deve ser individualizada. Sempre que o uso de GTT não for indicado, alimentação oral assistida é encorajada. O conceito de “apenas alimentação confortável”¹²⁵ é útil nessas situações: nesses casos, a alimentação deve ter o conforto como único objetivo, i.e., focando na satisfação e a interrompendo sempre que trazer desconforto.

CUIDADOS DE FIM DE VIDA NA DEMÊNCIA

Pessoas com demência avançada podem somar a maioria dos pacientes vivendo com demência no Brasil. Entretanto, estimativas confiáveis são ainda impossíveis dada a falta de dados epidemiológicos e do perfil dessa população. Pacientes com demência avançada apresentam um perfil de baixa renda associado à alta demanda da doença, frequentemente sem a assistência de cuidadores formais¹²⁶. O cuidado da pessoa com demência é essencialmente fornecido por membros familiares no Brasil¹²⁷, o que contrasta com países europeus com sistema público de saúde, como o Reino Unido¹²⁸. Consequentemente, características

únicas do povo brasileiro e do seu sistema de saúde de dimensões continentais demandam recomendações adaptadas para o cuidado de fim de vida apropriado para pessoas com demência.

Cuidado de fim de vida, ou cuidado paliativo, é uma estratégia terapêutica para manter a qualidade de vida da pessoa através do alívio do seu desconforto e estresse, gerados por uma condição que limite a vida. Alguns passos são detalhados neste subtópico para auxiliar, particularmente, profissionais generalistas e médicos da atenção primária: (1) para identificar com precisão o momento de definir os cuidados de fim de vida, (2) para planejar as próximas etapas com o próprio paciente e com seus membros familiares, e (3) para proporcionar assistência física e mental para os pacientes com doença demencial terminal.

Identificar o momento do cuidado de fim de vida

O reconhecimento de indivíduos com demência em estágio avançado da doença é fundamental para fornecer estratégias adequadas. No Brasil, quase 80% dos indivíduos com demência não foram diagnosticados¹²⁹. Uma sensação precisa e sensível que esquecimento pode não ser unicamente associado ao processo de envelhecimento é o primeiro passo para fornecer o cuidado adequado para pacientes com demência. Idealmente o momento de discutir cuidado paliativo é tão cedo quanto a demência é diagnosticada, focando nos desejos do paciente. Membros da família são essencialmente envolvidos em deliberar as decisões quando os indivíduos não conseguem tomar decisões complexas¹³⁰.

Médicos da rede primária devem ter uma alta suspeição de demência mesmo em pacientes sem queixas cognitivas¹³¹. Uma vez que o declínio cognitivo foi identificado, a próxima etapa é definir o estágio. As características clínicas são variadas no estágio grave, incluindo mutismo, via oral prejudicada, grave distúrbios de marcha. Internações hospitalares recorrentes ou frequente demanda de assistência médica são sinais precoces de doença e estágio terminal, especialmente envolvendo diagnóstico de câncer, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Profissionais de saúde da rede primária devem prestar atenção ao estado mental de pacientes também em visita domiciliar, visto que muitos indivíduos recebem assistência em casa sem o seguimento apropriado¹³².

Planejar a abordagem para o paciente e a família

O sistema de saúde público brasileiro tem uma grande infraestrutura para fornecer abordagem interdisciplinar para famílias e pacientes em demência em estágio de fim de vida. Instalações da rede primária são estrategicamente

localizadas próximas à comunidade local, o que aumenta a confiança e acesso aos cuidados de saúde. Entretanto, sabe-se que a maioria das instalações públicas da rede primária não possuem psicólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos ou assistentes sociais.

Assim que o diagnóstico de demência em fim de vida é estabelecido, a próxima prioridade é discutir a abordagem interdisciplinar para fornecer assistência ideal para o paciente. Apenas uma minoria de adultos tem acesso a instituições de longa-permanência¹³³, embora o cuidado interdisciplinar é essencial para diminuir os desconfortos associados ao fim de vida. O cuidado amplo deve ser implementado por aqueles que tem acesso a fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia e fonoaudiologia pela rede privada.

Para a maioria dos pacientes com acesso limitado a esses serviços, alguns pontos devem ser discutidos. Primeiramente, membros da família devem aumentar a consciência dos cuidados de fim de vida imediatamente após o diagnóstico. Por exemplo, aumentar o senso de comunidade, alcançar políticas locais e aumentar a voz a nível nacional. Instituições filantrópicas, como a Associação Brasileira de Alzheimer (ABraz), podem fornecer informação sobre instituições de longa-permanência locais ou serviços de baixo custo, embora eles frequentemente tenham ações regionais limitadas. As demandas espirituais também devem ser atendidas em todos os níveis de cuidado, e o planejamento deve ser feito com o líder do culto no momento do diagnóstico, se for desejo do paciente¹³⁴.

Proporcionar assistência física e mental para o paciente (e para o cuidador)

Diferentes níveis de cuidado devem ser considerados na assistência da pessoa com demência terminal¹³⁵. A estrutura de saúde relativamente fraca para doenças terminais obriga as famílias a estabelecer um plano de cuidado para pessoas com demência. Todo a equipe da rede primária deve realizar discussões de planejamento em tempo oportuno, incluindo estratificação do cuidado demandado tanto pelo paciente (quando cognitivamente apto a tomar decisões), quanto pelo cuidador¹³⁶.

Idealmente, um plano de cuidado deve ser criado quando o paciente é identificado com demência em fim de vida. O nível de entendimento e julgamento de um paciente devem ser avaliados para determinar os desejos do paciente; quando não for possível, a decisão deve ser compartilhada com o familiar ou cuidador. Pacientes com demência em estágios finais de vida se beneficiam de níveis de cuidados divididos em 5 estágios e abrangem cuidado intensivo, com procedimentos invasivos, até cuidados de suporte e medidas de conforto isoladas^{137,138}. O nível

de cuidado deve levar em consideração os desejos do paciente em permitir procedimentos invasivos em geral, incluindo entubação orotraqueal, cateterização de acesso central, ressuscitação cardiopulmonar e admissão em unidade intensiva (Tabela 7). O cuidado deve ser individualizado e realizado conjuntamente com a família.

Educação para os cuidadores e para os membros da família é um ponto fundamental que deve ser amplamente discutido. Instruções como recursos disponíveis de informações sobre demência em fim de vida, onde buscar ajuda, quando buscar assistência (ou quando levar à emergência), o que é esperado e o que não é. O médico assistente pode proporcionar cuidado de fim de vida adequado, incluindo manejo adequado da dor, agitação/agressão, risco de aspiração e necessidade de alimentação por sonda, dispneia e pneumonia¹³⁹.

A saúde mental dos cuidadores também deve ser abordada. Geralmente um membro da família,

os cuidadores frequentemente apresentam estresse psicológico associado a sobrecarga de cuidador^{140,141}. Assistência ao cuidador deve ser focada em proporcionar melhor qualidade de vida para a família inteira. Evitar estresse psicológico deve ser uma prioridade, e nós devemos sugerir que o cuidador faça escalas com outros cuidadores (outros membros da família ou com auxílio de um cuidador em tempo parcial). Linhas telefônicas especiais para saúde mental estão sendo progressivamente implementadas para auxiliar aqueles com necessidades especiais no Brasil¹⁴², especialmente importantes após a pandemia COVID-19¹⁴³.

Em suma, demência em fim de vida demanda estratégias únicas e individualizadas que devem ser reconhecidas pelo médico assistente. Identificação precoce, planejamento conjunto com as famílias, associado ao estadiamento do nível de cuidado solicitado, são pontos cruciais no cuidado de demência adequado.

Tabela 7. Plano antecipado de cuidado e tratamento. Os níveis de cuidado devem levar em conta: desejo de transferência para leito crítico, intubação e massagem cardíaca.

Plano expresso pelo paciente	Termo em prontuário	Plano de cuidado	Níveis de cuidado
Ter a minha vida preservada mediante todos os cuidados e medidas possíveis e indicadas.	Cuidado intensivo pleno	Cuidado em UTI, incluindo intubação e massagem cardíaca	
Ter a minha vida preservada, mas sem uso de medidas caso meu coração deixe de bater. Eu aceito a transferência para a UTI e desejo receber todos os cuidados intensivos indicados, incluindo intubação. Porém, não concordo com uso de técnicas de reanimação caso meu coração deixe de bater.	Cuidado intensivo sem reanimação cardiopulmonar	Cuidado em UTI completo. <u>Exclui:</u> desfibrilação e massagem cardíaca.	Cuidado crítico: - Tentativa de prolongar a vida por meio de medidas de suporte artificial oferecidos em ambiente de UTI. - Essas ordens em geral não são utilizadas em caso de evolução natural para fim de vida.
Ter a minha vida preservada, mas sem uso de medidas caso meu coração deixe de bater. Eu aceito transferência para UTI e desejo receber os cuidados intensivos indicados, mas não concordo com o uso de técnicas de reanimação caso meu coração deixe de bater.	Cuidado intensivo sem intubação ou reanimação cardiopulmonar	Cuidado em UTI, incluindo O2 suplementar de alto fluxo, ventilação não-invasiva. <u>Exclui</u> intubação e massagem cardíaca.	
Tratamento de causas reversíveis, mas sem utilização de medidas de suporte artificial à vida. Se eu apresentar alguma condição reversível, desejo receber o tratamento disponível, desde que não sejam usados procedimentos invasivos (intubação traqueal, massagem cardíaca). Gostaria de receber esses cuidados na enfermaria em que estou, se possível.	Cuidado Avançado em enfermaria	Tratamento em enfermaria, incluindo tratamento de causas reversíveis. <u>Exclui</u> instituir intubação ou massagem cardíaca e transferência à unidade de terapia intensiva.	Cuidado em internação: - Medidas de suporte artificial à vida não serão iniciadas se o seu coração parar de bater ou se você parar de respirar (p.e. massagem cardíaca e intubação)
Entender a morte como evento natural e esperado, com cuidados para aliviar o sofrimento. Eu desejo receber os cuidados para aliviar a dor e outros sintomas. Gostaria de receber esses cuidados na unidade em que estou, se possível.	Cuidado básico em enfermaria	Manejo exclusivo de sintomas e medidas de conforto.	

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

São inúmeras as questões éticas e legais que surgem e evoluem em relação ao estágio e à gravidade das doenças neurodegenerativas. Esses transtornos comprometem o bem-estar psicológico e o comportamento dos pacientes com impacto em sua qualidade de vida, além de fisicamente e emocionalmente prejudiciais às famílias. As demências geram perda da autonomia e incapacidade para a tomada de decisão, pilares da ética médica e que sustentam o gerenciamento das abordagens em medicina, sejam elas diagnósticas ou terapêuticas¹⁴⁴.

Em fase avançada, os pacientes com demência apresentam incompetência para conduzirem os próprios cuidados¹⁴⁵. O planejamento antecipado de cuidados (PAC) é caracterizado por ser um processo dinâmico fundamentado por um diálogo entre o indivíduo, pessoas próximas e profissionais de saúde e que dizem respeito às preferências futuras sobre seu tratamento médico. Embora referindo-se à demência avançada e contemplando intenções favoráveis, ele não consegue prever todos os cenários possíveis para a tomada de decisão mais adequada. Os pacientes têm características próprias, e as doenças têm cursos diferentes, sendo o futuro imprevisível¹⁴⁶.

Ao longo dos últimos anos diversos países implementaram leis regulamentando cuidados destinados à atenção ao morrer. Sem dúvida alguma, há muita controvérsia, principalmente no sentido de abreviar-se a vida do paciente, e a eutanásia é abordada em debates calorosos, porém muito timidamente no Brasil. Em pacientes com demência avançada a situação torna-se mais complexa por haver uma incompetência do doente na tomada de decisão e de informar seus sentimentos e sofrimento¹⁴⁷.

A literatura sobre demência avançada é significativamente reduzida, havendo poucos estudos com indicadores fidedignos e diretrizes para serem seguidas e nos guiarem nesse momento de inúmeras dúvidas e incertezas. A carência de evidências científicas predispõe a prescrição de terapias agressivas e sem preocupação com a sua insignificância, principalmente em doenças intercorrentes, como a falta de resultados demonstrando a eficácia da nutrição artificial e da hidratação. Nesse sentido, e com o propósito de evitarmos procedimentos incompatíveis com a dignidade da vida humana, precisamos avançar em conceitos como quais critérios prognósticos de sobrevivência poderiam ser utilizados; e questionamentos sobre como avaliar sofrimento e qualidade de vida nessa população especial, e por quanto tempo os medicamentos disponíveis poderiam de fato prolongar a vida¹⁴⁸.

Nesse sentido, nos recordarmos da máxima hipocrática de “*primum non nocere*”, ou seja, acima de tudo não faça mal, é sempre um juízo apropriado¹⁴⁵.

É indispensável a realização de uma reflexão sobre o desenvolvimento de tecnologias que prolongam a vida. Pode haver uma falsa percepção de que isso tenha sido acompanhado de uma melhora na qualidade de vida. Viver por mais tempo não necessariamente significa de que tenha sido com adequada qualidade de vida, sendo observado mais frequentemente justamente o contrário¹⁴⁹. Portanto, quando questionadas, as pessoas afirmam que viver com qualidade de vida é mais relevante do que viverem por mais tempo, mas as medidas adotadas em muitos serviços assistenciais podem não ser compatíveis com esse desejo. Viver sem um mínimo de qualidade é inaceitável para uma considerável parcela da população cognitivamente competente.

Na demência em fase avançada a reanimação cardiopulmonar e outras medidas de sustentação da vida podem parecer fúteis e devem ser avaliadas criteriosamente de acordo com os desejos anteriores dos pacientes. A recusa alimentar e disfagia são manifestações tardias e dilemas éticos incômodos para os médicos que cuidam de idosos. A decisão de inserir alimentação por via alternativa é complexa e dependente de um entendimento multidimensional¹⁴⁴.

Na terminalidade, nossa abordagem deve ser proporcional às necessidades do paciente e baseada nos princípios da bioética. Uma perspectiva bioética que estude a vida não apenas do ponto de vista biológico, mas também biográfico, com a manutenção da vida como um direito e não como uma obrigação¹⁴⁹.

Capacidade de tomada de decisão

eticamente, o rastreio e a avaliação de indivíduos para habilidades como a capacidade de tomada de decisão (CTD) devem ser centradas no paciente e fundamentadas numa avaliação funcional, e não em expectativas previstas por um instrumento ou escala e suas análises quantitativas. Na demência, a representação do tomador de decisão substituto (TDS) o autoriza a ter conversas francas com a finalidade de prever e documentar o desejo do paciente previamente à sua incapacidade. Mesmo quando um TDS é nomeado para o fornecimento de um consentimento ou recusa legalmente eficaz, isso não torna as preferências do paciente eticamente irrelevantes¹⁵⁰.

Em conformidade com a questão da CTD as consequências legais devem ser compreendidas, pois o médico é o responsável pelo paciente e sempre será solicitado quando necessário a fornecer relatórios com informações atestando oficialmente a doença, bem como uma breve descrição das condições do paciente dentro das expectativas. Uma dessas situações é a possibilidade de procedimento de tutela para indivíduos com demência, privando-os de capacidade jurídica para tomar decisões e gerir o seu patrimônio. No Brasil, cuja determinação

judicial de incapacidade é uma instituição legal prevista na legislação, nota-se um reduzido volume de pacientes interditados em fase avançada da demência. A intenção principal do processo de interdição é proteger o indivíduo com uma deficiência significativa do ponto de vista jurídico. Os processos tutelares, interdição na linguagem jurídica brasileira, são regulados pelo Código de Processo Civil. Isso significa que no Brasil há significativa carência de responsabilidade legal em demência avançada, provavelmente

resultando em inúmeras medidas impróprias e que não refletem a real necessidade e interesse do paciente¹⁵¹.

Tópicos para lidar com dilemas éticos nos estágios avançados de doenças crônicas como as demências

O conceito chamado de “quatro tópicos de Jonsen” trata-se uma abordagem prática e estrutura usada por muitos comitês de ética para resolver dilemas éticos clínicos(Quadro 5)^{144,145,151,152}.

Quadro 5. Tópicos relacionados à bioética.

<p>Indicações médicas benefícios X malefícios / favorecimento do paciente Refere-se à prática de fazer o bem, beneficiando o próximo, e contra atos que possam ser maléficis, contribuindo para que os profissionais da saúde optem por tratamentos disponíveis e examinem como cada alternativa eleva a possibilidade de sucesso e o favorecendo do paciente.</p>	<p>Preferências do paciente aplica o princípio da autonomia / honrar e respeitar desejos do paciente Aplica o princípio ético da autonomia e examina as crenças e preferências previamente expressas ou presumidas do paciente. Tem a finalidade de honrar e respeitar os desejos do paciente tanto quanto possível, mas dentro dos limites aceitáveis. Na demência avançada se sustentaria através de uma diretiva antecipada de vontade (DAV), havendo a necessidade de um TDS como um familiar ou amigo para poder ajudar no processo de tomada de decisão. Na ausência de uma DAV é fundamental a solicitação da presença de um TDS. Isso ocorrendo, permite-se determinar como o paciente gostaria de se cuidado se fosse capaz de tomar uma decisão, sor. Envolveria sua moral, esperanças, aspirações, valores, princípios e espiritualidade. Logo, a sensibilidade dos responsáveis é primordial quanto a essa deliberação, o que atualmente no Brasil é praticamente a regra.</p>
<p>Qualidade de vida Dignidade / segurança e conforto Os diversos tratamentos disponíveis devem impactar numa melhor qualidade de vida (QV). Dimensionar QV é complexo e único para cada indivíduo, mesmo com o auxílio do julgamento de familiares deve-se atentar para não se prolongar a vida com sofrimento. Dignidade, segurança e conforto devem prevalecer.</p>	<p>Características contextuais ação de fatores socioeconômicos / preferências políticas e religiosas Os diversos tratamentos disponíveis devem impactar numa melhor qualidade de vida (QV). Dimensionar QV é complexo e único para cada indivíduo, mesmo com o auxílio do julgamento de familiares deve-se atentar para não se prolongar a vida com sofrimento. Dignidade, segurança e conforto devem prevalecer.</p>

Em conclusão, a abordagem geral para pacientes com demência avançada é, como pode ser visto acima, bastante complexa. O leque de informações, as dificuldades no diagnóstico, as peculiaridades nos tratamentos e a obrigatoriedade de inclusão dos familiares nas tomadas de decisão impõem um cuidado amplo e frequente para garantir a esses indivíduos o melhor atendimento baseado nas melhores evidências e, na sua falta, nas melhores. experiência e bom senso disponíveis. Para tanto, sugere-se que os pacientes e seus cuidadores sejam avaliados de perto, no mínimo a cada três ou quatro meses, visando manter a melhor funcionalidade e o máximo conforto possíveis, e que os seguintes aspectos recebam atenção. O cuidado respeitoso, pautado nas melhores evidências, nos valores

individuais e familiares e na busca pelo esclarecimento das dúvidas remanescentes, deve nortear a prática médica perante o paciente e seus entes queridos.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. SMDB, IA, WVB, VC, CELF, RRS, LSM, JS, BJAPB, LPS: concepção; SMDB, IA, WVB, VC, CELF, RRS, LSM: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Wimo A, Ljunggren G, Winblad B. Costs of dementia and dementia care: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(8):841-56. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199708)12:8<841::AID-GPS652>3.0.CO;2-R.
- Ferretti C, Sarti FM, Nitrini R, Ferreira FF, Brucki SMD. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. *PLoS ONE*. 2018;13(3):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0193209.
- Canadian Study of Health and Aging. Study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J*. 1994;150:899-913.
- Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2006;8(3):158-59. doi:10.4088/pcc.v08n0306.
- Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer's disease. *Can Med Assoc J*. 2008;179(12):1279-87. doi:10.1503/cmaj.070804.
- Feldman HH, Woodward M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(6suppl3):S10-7. doi:10.1212/WNL.65.6_suppl_3.S10.
- Volicer L. Management of Alzheimer's Disease and End-of-life issues. *Clin Geriatr Med*. 2001;17(2):377-91. doi:10.1016/S0749-0690(05)70074-4.
- Voisin T, Vellas B. Diagnosis and treatment of patients with Severe Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2009;26:135-44. doi:10.2165/0002512-200926020-00005.
- Arrighi HM, Neumann PJ, Lieberburg IM, Townsend RJ. Lethality of Alzheimer's disease and its impact on nursing home placement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):90-5. doi:10.1097/WAD.0b013e31819fe7d1.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-14. doi:10.1212/wnl.43.11.2412-a.
- Chaves MLF, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, et al. Validity of clinical dementia rating scale for the detection and staging dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-17. doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4.
- Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D, Ferris S. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(4):446-53. doi:10.1017/S1355617705050502.
- Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ, Crook T. The Global deterioration scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9): 1136-39. doi:10.1176/ajp.139.9.1136.
- Reiberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):653-59.
- Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart AA, Miller VJ, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess*. 1990;2(3):298-303. doi:10.1037/1040-3590.2.3.298.
- Harrel LE, Marson D, Chatterjee A, Parrish JA. The Severe Mini-Mental State Examination: a new neuropsychological instrument for the bedside assessment of severely impaired patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14(3):168-75. doi:10.1097/00002093-200007000-00008.
- Wajman JR, Bertolucci PHF. Comparison between neuropsychological evaluation instruments for severe dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3b): 736-40. doi:10.1590/S0004-282X2006000500007.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):708-14. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.708.
- Fossey J, Ballard C, Juszcak E, James I, Alder N, Jacoby R, Howard R. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *Br Med J*. 2006;332(7544):756-61. doi:10.1136/bmj.38782.575868.7C.
- Selbaek G, Kirkevoid Ø, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(9):843-49. doi:10.1002/gps.1749.
- Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Šaltytė BJ, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(1),103-13. doi:10.1017/S1041610217001879.
- Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol*. 2012;3(73):1-21. doi:10.3389/fneur.2012.00073.
- Toot S, Swinson T, Devine M, Challis D, Orrell M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(2),195-208. doi:10.1017/S1041610216001654.
- Kamiya M, Sakurai T, Ogama N, Maki Y, Toba K. Factors associated with increased caregivers' burden in several cognitive stages of Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(52):45-55. doi:10.1111/ggi.12260.
- Brånsvik V, Granvik E, Minthon L, Nordström P, Nägga K. Mortality in patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a registry-based study. *Aging Ment Health*. 2021;25(6):1101-9. doi:10.1080/13607863.2020.1727848.
- Brodady H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169(9):946-53. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11101529.
- Fink HA, Linskens EJ, MacDonald R, Silverman PC, McCarten JR, Talley KMC, et al. Benefits and Harms of Prescription Drugs and Supplements for Treatment of Clinical Alzheimer-Type Dementia. *Ann Intern Med*. 2020;172(10):656-68. doi:10.7326/M19-3887.
- Kennedy RE, Cutter GR, Fowler ME, Schneider LS. Association of Concomitant Use of Cholinesterase Inhibitors or Memantine With Cognitive Decline in Alzheimer Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):1-10. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4080.
- Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, Chou KR. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0183586.
- Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):101-9. doi:10.1136/jnnp-2014-308112.
- Trinh NH, 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(2):210-6. doi:10.1001/jama.289.2.210.
- Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(7):682-91. doi:10.1001/jama.2014.93.
- Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2011;26(3):169-83. doi:10.1177/1533317511402051.
- Ehrhardt S, Porsteinsson AP, Munro CA, Rosenberg PB, Pollock BG, Devanand DP, et al. Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Alzheimers Dement*. 2019;15(11):1427-36. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.4946.
- Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hillmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1445-56. doi:10.1111/bcp.13604.
- Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):1-14. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0828.
- Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012197. doi:10.1002/14651858.CD012197.pub2.
- Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(3):725-33. doi:10.3233/JAD-161247.
- Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, Porsteinsson AP, Mintzer JE, Scharre DW, et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(12):1242-54. doi:10.1001/jama.2015.10214.
- Wang LY, Shofer JB, Rohde K, Hart KL, Hoff DJ, McFall YH, et al. Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(9):744-51. doi:10.1097/JGP.0b013e3181ab8c61.
- Ballard C, Youakim JM, Coate B, Stankovic S. Pimavanserin in Alzheimer's Disease Psychosis: Efficacy in Patients with More Pronounced Psychotic Symptoms. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):27-33. doi:10.14283/jpad.2018.30.
- Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(1):83-90. doi:10.1017/S1041610218000534.

43. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):66. doi:10.1007/s11920-019-1049-5.
44. Reese TR, Thiel DJ, Cocker KE. Behavioral Disorders in Dementia: Appropriate Nondrug Interventions and Antipsychotic Use. *Am Fam Physician.* 2016;94(4):276-82.
45. Vellas B, Gauthier S, Allain H, Andrieu S, Aquino J-P, Berrut G, et al. Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade severe. *Presse Med* 2005;34(20):1545-55. doi:10.1016/S0755-4982(05)84221-6.
46. Rongen S, Krammers C, O'mahony D, Feuth TB, Rikkert MGMO, Ahmed AIA. Potentially inappropriate prescribing in older patients admitted to psychiatric hospital. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(2):137-45. doi:10.1002/gps.4302.
47. McGilton KS, Rochon E, Sidani S, Shaw A, Ben-David BM, Saragosa M, et al. Can we help care providers communicate more effectively with persons having dementia living in long-term care homes? *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2017 Feb;32(1):41-50. doi:10.1177/1533317516680899.
48. Hickey JV. *Neurological and Neurosurgical Nursing.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1-816.
49. New hope for advancing neuropalliative care. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):409. doi:10.1016/S1474-4422(21)00142-3.
50. Tsolaki M, Papaliagkas V, Anogeianakis G, Bernabei R, Emre M, Frolich L, et al. Consensus statement on dementia education and training in Europe. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(2):131-35. doi:10.1007/s12603-009-0238-z.
51. Costa GD, Santos OG, Oliveira MAC. Knowledge, attitudes, and qualification needs of primary health care professionals in the care of dementia. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(Suppl 3):1-9. doi:10.1590/0034-7167-2020-0330.
52. Keng A, Brown EE, Rostas A, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH, et al. Effectively Caring for Individuals with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia During the Covid-19 Pandemic. *Front Psychiatry.* 2020;11:1-9. doi:10.3389/fpsy.2020.573367.
53. Ferretti C, Nitrini R, Brucki SMD. Virtual Support in Dementia: A possible viable strategy for caregivers. *Front Neurol.* 2021;12:1-7. doi:10.3389/fneur.2021.662253.
54. Egan KJ, Pinto-Bruno AC, Bighelli I, Berg-Weger M, van Straten A, Albanese E, et al. Online Training Support Programs Designed to Improve Mental Health and Reduce Burden Among Caregivers of People With Dementia: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(3):200-6. doi:10.1016/j.jamda.2017.10.023.
55. Reus VI, Forchtmann LJ, Eyley E, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry.* 2016;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501.
56. National Institute for Health and Care Excellence. *Dementia: A NICE. Supporting people with dementia and their carers in health and social care.* Leicester (UK): British Psychological Society; 2012: 1-392.
57. International Psychogeriatric Association [Internet]. Milwaukee (WI): IPA; 2015 [citado 23 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.ipa-online.org/>
58. American Geriatrics Society and American Association for Geriatric Psychiatry. Consensus Statement on Improving the Quality of Mental Health Care in U.S. Nursing homes: management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(9):1287-98. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51415.x.
59. American Medical Association, American Academy of Neurology Institute and American Psychiatric Association. *Dementia management quality measurement set update [Internet].* Chicago (IL): American Medical Association; 2018 [citado 23 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.aan.com/siteassets/home-page/policy-and-guidelines/quality/quality-measures/2018-dementia-management-measures.pdf>
60. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R, et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16(8):1182-95. doi:10.1002/alz.12105.
61. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Br Med J.* 2015;350:1-16. doi:10.1136/bmj.h369.
62. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-Analysis of Non-Pharmacological Interventions for Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *Am J Psychiatry.* 2012;169(9):946-53. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11101529.
63. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396:413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
64. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *Conferência Clínica. J Bras Psiquiatr.* 2007;56(2):83-7. doi:10.1590/S0047-20852007000200002.
65. Eisenmann Y, Golla H, Schmidt H, Voltz R, Perrar KM. Palliative Care in Advanced Dementia. *Front Psychiatry.* 2020;11:1-13. doi:10.3389/fpsy.2020.00699.
66. Ferretti CEL. *Intervenções de Enfermagem nas Doenças Neurodegenerativas.* In: Koizume MS, Diccini S (orgs). *Enfermagem em Neurociência: Fundamentos para a prática clínica.* São Paulo (SP): Atheneu; 2006: 1-672.
67. Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(8):66. doi:10.1007/s11920-019-1049-5.
68. de Vugt ME, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I, et al. Do caregiver management strategies influence patient behavior? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(1):85-92. doi:10.1002/gps.1044.
69. Abreu W, Tolson D, Jackson GA, Staines H, Costa N. The relationship between frailty, functional dependence, and healthcare needs among community-dwelling people with moderate to severe dementia. *Health Soc Care Community.* 2018;27(3):642-53. doi:10.1111/hsc.12678.
70. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Prognostic Factors in Very Old Demented Adults: A Seven-Year Follow-Up From a Population-Based Survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc.* 1988;46(4):444-52. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb02464.x.
71. Allen RS, Thorn BE, Fisher EF, Gerstle J, Quarles K, Bourgeois MS, et al. Prescription and Dosage of Analgesic Medication in Relation to Resident Behaviors in the Nursing Home. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):534-8. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51164.x.
72. Bauer K, Schwarzkopf L, Graessel E, Holle R. A claims data-based comparison of comorbidity in individual with and without dementia. *BMC Geriatrics.* 2014;14(10):1-13. doi:10.1186/1471-2318-14-10.
73. Bynum JP, Rabins PV, Weller W, Niefeld M, Anderson GF, Wu AW. The Relationship Between a Dementia Diagnosis, Chronic Illness, Medical Expenditures and Hospital use. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(2):187-94. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52054.x.
74. Cintra, MTG, Rezende, NA; Torres, HOG. Advanced Dementia in a sample of Brazilian elderly: Sociodemographic and morbidity analysis. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(8):735-41. doi:10.1590/1806-9282.62.08.735.
75. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings J, Marin D, Neumann P. Prevalence and Impact of Medical Comorbidity in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(3):173-7. doi:10.1093/geron/57.3.m173.
76. Downs M, Small N, Froggatt K. Person-centred Care for People with Severe Dementia. In: Burns A, Winblad B (orgs). *Severe Dementia.* New York: Wiley; 2007: 1-260.
77. Fiske J, Griffiths J, Jamieson R, Manger D. Guidelines for oral health care for long-stay patients and residents. *Gerodontology.* 2008;17(1):55-64. doi:10.1111/j.1741-2358.2000.00055.x.
78. Fulton AT, Rhodes-Kropf J, Corcoran AM, Chau D, Castillo EH. Palliative Care for Patients With Dementia in Long-Term Care. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(2):153-70. doi:10.1016/j.cger.2011.01.002.
79. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, Rosa-Neto K, Soucy JP. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(6Suppl5):1-8. doi:10.1017/s0317167100015183.
80. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of Dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16(2):103-8. doi:10.1097/0002093-200204000-00007.
81. Herrman N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *Can Med Am J.* 2008;179(12):1279-87. doi:10.1503/cmaj.070804.
82. Hill JW, Futterman R, Duttagupta S, Mastey V, Lloyd JR, Fillit H. Alzheimer's disease and related dementias increase costs of comorbidities in managed Medicare. *Neurology.* 2002;58(1):62-70. doi:10.1212/WNL.58.1.62.
83. Horgas AL, Elliott A, Marsiske M. Pain Assessment in Persons with Dementia: Relationship between Self-report and Behavioral Observation. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):126-32. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02071.x.
84. Husebo B, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *Br Med J.* 2011;343:1-11. doi:10.1136/bmj.d4065.
85. Hyland K, Fiske J, Matthews N. Nutritional and dental health management in Parkinson's disease. *J Community Nurs.* 2000;14(1):28-32.

86. James PA, Oparil S, Carter BL, Williams CC, Handler J, Lackland DT, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults – Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
87. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting Mortality Among Hospitalized Patients for Heart Failure – derivation and variation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290(19):2581-87. doi:10.1001/jama.290.19.2581.
88. Lyketos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. 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(7):561-73. doi:10.1097/01.JGP.0000221334.65330.55.
89. McWilliams L, Farrell C, Grande G, Keedy J, Swarbrick C, Yorke J. A systematic review of the prevalence of comorbid cancer and dementia and its implication for cancer-related care. *Aging Ment Health*. 2017;22(10):1254-71. doi:10.1080/13607863.2017.1348476.
90. Manchery N, Subbiah GK, Nagappan N, Premnath P. Are oral health education for carers effective in the oral hygiene management of elderly with dementia? A systematic review. *Dent Res J*. 2020;17(1):1-9.
91. Mitchell SL. Advanced Dementia. *N Engl J Med*. 2015;372:2533-40. doi:10.1056/NEJMcp1412652.
92. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manag*. 2000;19(4):240-8. doi:10.1016/S0885-3924(00)00113-5.
93. Reisberg B, Wegiel J, Franssen E, Kadiyala S, Auer S, Souren L, et al. Clinical Features of Severe Dementia: Staging. In: Burns A, Winblad B (orgs). *Severe Dementia*. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2006: 1-260.
94. Schubert CC, Bustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity Profile of Dementia Patients in Primary Care: Are They Sicker? *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(1):104-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00543.x.
95. Sloan, FA, Trogon JG, Curtis LH, Schulman KA. The Effect of Dementia on Outcomes and Process of Care for Medicare Beneficiaries Admitted with Acute Myocardial Infarction. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(2):173-81. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52052.x.
96. Surr C, Griffiths AW, Kelley R, Ashley L, Cowdell F, Henry A, et al. Navigating cancer treatment and care when living with comorbid dementia: an ethnographic study. *Support Care Cancer*. 2021;29:2571-79. doi:10.1007/s00520-020-05735-z.
97. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):557-89. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49113.x.
98. Fiske J, Frenkel H, Griffiths J, Jones V; British Society of Gerodontology; British Society for Disability and Oral Health. Guidelines for the development of local standards of oral health care for people with dementia. *Gerodontology*. 2006;23 Suppl 1:3-32. doi:10.1111/j.1741-2358.2006.00140.x.
99. van Dijk PTM, Dippell DWJ, Meulen JHP, Habbema JDF. Comorbidity and Its Effects on Mortality in Nursing Home Patients with Dementia. *J Nerv Ment Dis*. 1996;184(3):180-7. doi:10.1097/00005053-199603000-00007.
100. Volicer L, McKee A, Hewitt S. Dementia. *Neurol Clin*. 2001;19(4):867-85. doi:10.1016/S0733-8619(05)70051-7.
101. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD). *Scale J Am Med Dir Assoc*. 2003;4:9-15. doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7.
102. Wolf-Klein GP, Silverstone F, Brod MS, Levy A, Foley CJ, Terotto V, Breuer J. Are Alzheimer Patients Healthier? *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(3):219-24. doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb01804.x.
103. Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1-15. doi:10.1016/j.cger.2010.08.009.
104. Zhu CW, Consentino S, Ornstein KA, Gu Y, Andrews H, Stern Y. Interactive Effect of Dementia Severity and Comorbidities on Medical Expenditures. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):301-15. doi:10.3233/JAD-161077.
105. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: A longitudinal analysis. *J American Geriatr Soc*. 1998;46(10):1223-7. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb04537.x.
106. Hanson LC, Ersek M, Lin FC, Carey TS. Outcomes of feeding problems in advanced dementia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(10):1692-7. doi:10.1111/jgs.12448.
107. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol Series A Biolog Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366-72. doi:10.1093/gerona/56.6.m366.
108. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: Prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" ("MUST") for adults. *British J Nutr*. 2004;92(5):799-808. doi:10.1079/bjn20041258.
109. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73. doi:10.1016/j.clnu.2015.09.004.
110. Herke M, Fink A, Langer G, Wustmann T, Watzke S, Hanff AM, et al. Environmental and behavioural modifications for improving food and fluid intake in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD011542. doi:10.1002/14651858.CD011542.pub2.
111. Liu W, Cheon J, Thomas SA. Interventions on mealtime difficulties in older adults with dementia: A systematic review. *Int J Nurs Studies*. 2014;51(1):14-27. doi:10.1016/j.ijnurstu.2012.12.021.
112. Abdelhamid A, Bunn D, Copley M, Cowap V, Dickinson A, Gray L, et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2016;16(1):26. doi:10.1186/s12877-016-0196-3.
113. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Nutrition and dementia: A review of available research. Chertsey: Compass group, 2014.
114. Espinosa-Val MC, Martín-Martínez A, Graupera M, Arias O, Elvira A, Cabré M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Complications of Oropharyngeal Dysphagia in Older Patients with Dementia. *Nutrients*. 2020;12(3):1-15. doi:10.3390/nu12030863.
115. Özsüreki C, Arslan SS, Demir N, Çalıřkan H, Şengül Ayçiçek G, Kılınc HE, et al. Timing of Dysphagia Screening in Alzheimer's Dementia. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(3):516-24. doi:10.1002/jpen.1664.
116. Alagiakrishnan K, Bhanji RA, Kurian M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: A systematic review. *Archives Gerontology Geriatrics*. 2013;56(1):1-9. doi:10.1016/j.archger.2012.04.011.
117. Boccardi V, Ruggiero C, Patriti A, Marano L. Diagnostic Assessment and Management of Dysphagia in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(4):947-55. doi:10.3233/JAD-150931.
118. Egan A, Andrews C, Lowit A. Dysphagia and mealtime difficulties in dementia: Speech and language therapists' practices and perspectives. *Int J Lang Commun Disord*. 2020;55(5):777-92. doi:10.1111/1460-6984.12563.
119. Flynn E, Smith CH, Walsh CD, Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database System Rev*. 2018;9(9):CD011077. doi:10.1002/14651858.CD011077.pub2.
120. Robbins J, Gensler G, Hind J, Logemann JA, Lindblad AS, Brandt D, et al. Comparison of 2 interventions for liquid aspiration on pneumonia incidence: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):509-18. doi:10.7326/0003-4819-148-7-200804010-00007.
121. Saconato M, Chiari B, Lederman H, M, Gonçalves M, I. R. Effectiveness of Chin-tuck Maneuver to Facilitate Swallowing in Neurologic Dysphagia. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(1):13-7. doi:10.1055/s-0035-1564721.
122. Ijaopo EO, Ijaopo RO. Tube feeding in individuals with advanced dementia: a review of its burdens and perceived benefits. *J Aging Res*. 2019;7272067. doi:10.1155/2019/7272067.
123. Orlandoni P, Jukic Peladic N, Cherubini A. Enteral nutrition in advanced dementia: An unresolved dilemma in clinical practice. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(2):191-4. doi:10.1007/s41999-020-00292-4.
124. Murphy LM, Lipman TO. Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia. *Arch Intern Med*. 2003;163(11):1351-3. doi:10.1001/archinte.163.11.1351.
125. Ribeiro Salomon, AL, Novaes MR. Outcomes of enteral nutrition for patients with advanced dementia: A systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(2):169-77. doi:10.1007/s12603-014-0517-1.
126. Sanders, DS, Carter MJ, D'Silva J, James G, Bolton RP, Bardhan KD. Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: A worse outcome in patients with dementia. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1472-5. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02079.x.
127. Pasman HRW, Onwuteaka-Philipsen BD, Kriegsman DMW, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G. Discomfort in nursing home patients with severe dementia in whom artificial nutrition and hydration is forgone. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1729-35. doi:10.1001/archinte.165.15.1729.
128. Givens JL, Selby K, Goldfeld KS, Mitchell SL. Hospital transfers of nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):905-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03919.x.
129. Cintra MTG, Rezende NA, Torres HO, Cintra MTG, Rezende NA, Torres OG. Advanced dementia in a sample of Brazilian elderly: Sociodemographic and morbidity analysis. *Rev Assoc Méd Bras*. 2016;62(8):735-41. doi:10.1590/1806-9282.62.08.735.

130. Teno JM, Gozalo P, Mitchell SL, Kuo S, Fulton AT, Mor V. Feeding Tubes and the Prevention or Healing of Pressure Ulcers. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):697–701. doi:10.1001/archinternmed.2012.1200.
131. Teno JM, Mitchell SL, Kuo SK, Gozalo PL, Rhodes RL, Lima JC, et al. Decision-making and outcomes of feeding tube insertion: A five-state study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):881–6. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03385.x.
132. Goldberg LS, Altman KW. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: A critical review. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1733-9. doi:10.2147/CI.A.S53153.
133. Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort Feeding Only: A Proposal to Bring Clarity to Decision-Making Regarding Difficulty with Eating for Persons with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(3):580–4. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02740.x.
134. Azevedo LVDS, Calandri IL, Slachevsky A, Graviotto HG, Vieira MCS, Andrade CB, et al. Impact of Social Isolation on People with Dementia and Their Family Caregivers. *J Alzheimers Dis.* 2021;81(2):607-17. doi:10.3233/JAD-201580.
135. Bamford C, Lee R, McLellan E, Poole M, Harrison-Dening K, Hughes J, et al. What enables good end of life care for people with dementia? A multi-method qualitative study with key stakeholders. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):302. doi:10.1186/s12877-018-0983-0.
136. Borelli VW, Augustin MC, Oliveira PBF, Reggiani LC, Bandeira-de-Mello RG, Schumacher-Schuh AF, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Dementia Associated with Increased Psychological Distress in Caregivers During the COVID-19 Pandemic. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(4):1705-12. doi:10.3233/JAD-201513.
137. Cintra MT, Rezende NA, Torres HO. Advanced dementia in a sample of Brazilian elderly: Sociodemographic and morbidity analysis. *Rev Assoc Méd Bras.* 2016;62(8):735-41. doi:10.1590/1806-9282.62.08.735.
138. Citko J, Moss AH, Carley M, Tolle S. The National POLST Paradigm Initiative. *J Palliat Med.* 2011;14(2):241-2. doi:10.1089/jpm.2010.9730.
139. Dezorzi LW, Raymundo MM, Goldim JR, Oliveira CAV. Spirituality in the continuing education of healthcare professionals: An approach to palliative care. *Palliat Support Care.* 2019;17(6):662-7. doi: 10.1017/S1478951519000117.
140. Durgante H, Contreras ML, Backhouse T, Mavrodaris A, Ferreira MG, Paulo DLV, et al. Challenges in dementia care: comparing key issues from Brazil and the United Kingdom. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(3):216-22. doi:10.1590/1980-57642020dn14-030003.
141. Harzheim E, Gonçalves MR, Umpierre RN, Silva Siqueira AC, Katz N, Agostinho MR, et al. Telehealth in Rio Grande do Sul, Brazil: Bridging the Gaps. *Telemed E-Health.* 2016;22(11):938-44. doi:10.1089/tmj.2015.0210.
142. Hickman SE, Keevern E, Hammes BJ. Use of the physician orders for life-sustaining treatment program in the clinical setting: a systematic review of the literature. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(2):341-50. doi:10.1111/jgs.13248.
143. Marcucci FCI, Cabrera MAS, Perilla AB, Brun MM, Barros, EML, Martins VM, Rosenberg JP, Yates P. Identification and characteristics of patients with palliative care needs in Brazilian primary care. *BMC Palliative Care.* 2016;15(1), 1-10. doi:10.1186/s12904-016-0125-4.
144. Nakamura AE, Opaleye D, Tani G, Ferri CP. Dementia underdiagnosis in Brazil. *Lancet.* 2015;385(9966):418-9. doi:10.1016/S0140-6736(15)60153-2.
145. Nitirini R, Barbosa MT, Brucki SMD, Yassuda MS, Caramelli P. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. *J Global Health.* 2020;10(1):1-10. doi:10.7189/jogh.10.010362.
146. Sampson EL, Candy B, Davis S, Gola AB, Harrington J, King M, et al. Living and dying with advanced dementia: A prospective cohort study of symptoms, service use and care at the end of life. *Palliat Med.* 2017;32(3):668-81. doi:10.1177/0269216317726443.
147. Schafirovits-Morillo L, Suemoto CK. Severe dementia: A review on diagnoses, therapeutic management and ethical issues. *Dement Neuropsychol.* 2010;4(3):158-64. doi:10.1590/S1980-57642010DN40300003.
148. Viana BM, Bicalho MAC, Moraes EN, Romano-Silva MA. Twenty-four-year demographic trends of a Brazilian long-term care institution for the aged. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(2):174.e1-6. doi:10.1016/j.jamda.2014.11.012.
149. Wittmann-Vieira R, Goldim JR. Bioética e cuidados paliativos: tomada de decisões e qualidade de vida. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(3):334–9. doi:10.1590/S0103-21002012000300003.
150. Low JA, Ho E. Managing ethical dilemmas in end-stage neurodegenerative diseases. *Geriatrics.* 2017;2(1):1-7. doi:10.3390/geriatrics2010008.
151. Passmore MJ, Ho A, Gallagher R. Behavioral and psychological symptoms in moderate to severe Alzheimer's disease: a palliative care approach emphasizing recognition of personhood and preservation of dignity. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(1):1-13. doi:10.3233/JAD-2012-111424.
152. Piers R, Albers G, Gilissen J, De Lepelleire J, Steyaert J, van Mechelen W, et al. Advance care planning in dementia: recommendations for healthcare professionals. *BMC Palliat Care.* 2018;17(1):88. doi:10.1186/s12904-018-0332-2.
153. Cipriani G, Di Fiorino M. Euthanasia and other end of life in patients suffering from dementia. *Leg Med.* 2019;40:54-9. doi:10.1016/j.jlegalmed.2019.07.007.
154. Congedo M, Causarano R, Alberti F, Bonito V, Borghi L, Colombi L, et al. Ethical issues in end of life treatments for patients with dementia. *Eur J Neurol.* 2010;17:774-9. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02991.x.
155. Fontaneda AJD, Sainz MIL. Problemas éticos y legales en la demencia severa. El derecho a morir en paz. *Rev Esp Ger Gerontol.* 2009;44(2):43-7. doi:10.1016/j.regg.2009.06.011.
156. Allen W. Medical ethics issues in dementia and end of life. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(6):31. doi:10.1007/s11920-020-01150-7.
157. Bello DVME, Schultz RR. Dementia and legal determination of capacity. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2017;75(6):349-53. doi:10.1590/0004-282X20170061.
158. Toh HJ, Low JA, Lim ZY, Lim Y, Siddiqui S, Tan L. Jonsen's four topics approach as a framework for clinical ethics consultation. *Asian Bioeth.* 2018;10(1):37-51. doi:10.1007/s41649-018-0047-y.