

As diversas faces da síndrome demencial: como diagnosticar clinicamente?

The several faces of dementia syndrome: How to diagnose clinically?

Luís Henrique Tieppo Fornari¹, Larissa Pacheco Garcia¹, Arlete Hilbig²,
Liana Lisboa Fernandez³

¹ Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

² Médica Neurologista. Doutora em Clínica Médica pela UFRGS. Professora Adjunta da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

³ Médica Neurologista. Mestre em Gerontologia Biomédica. Doutora em Biologia Celular e Molecular. Professora Assistente da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

RESUMO

Objetivos: a presente revisão descreve aspectos clínicos relacionados às diferentes síndromes demenciais, objetivando tornar comum, no meio médico, o conhecimento das nuances que permeiam o diagnóstico diferencial dessas afecções. **Fonte de Dados:** foi realizada uma revisão da literatura através das bases de dados Medline, Ovid e Scopus até outubro de 2009, assim como de livros-texto. Artigos com enfoque na fisiopatogenia e na patologia não foram priorizados, tendo em vista os objetivos deste estudo. **Síntese dos Dados:** este artigo revisa aspectos de algumas síndromes demenciais reversíveis e irreversíveis, como Doença de Alzheimer e Demência Vascular, enfocando principalmente as características clínicas e diagnósticas que as tornam entidades distintas. **Conclusões:** a literatura sugere que o processo diagnóstico das síndromes demenciais assenta-se fundamentalmente na clínica, priorizando uma avaliação rigorosa do estado mental. Entretanto, a avaliação por neuroimagem e exames laboratoriais tem participação considerável em determinar a causa subjacente ao quadro demencial, revelando peculiaridades que podem nortear o diagnóstico diferencial. Diagnosticar diferentes etiologias é importante para o prognóstico e conduta terapêutica específica.

Descritores: DEMÊNCIA/diagnóstico; DOENÇA DE ALZHEIMER; DEMÊNCIA VASCULAR; DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL; DOENÇA POR CORPOS DE LEWY; DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

ABSTRACT

Aims: This review describes the clinical aspects related to different dementia syndromes, aiming to become common in the medical field, the knowledge of the nuances that permeate the differential diagnosis of these disorders. **Data Source:** A review of literature published up to October 2009 was conducted on Medline, Ovid, and Scopus databases, as well as on textbooks. Articles that focused on the pathogenesis and pathology were not prioritized, given the objectives of this study. **Summary of the Findings:** This article reviews some aspects of reversible and irreversible dementia syndromes, such as Alzheimer's disease and Vascular Disease, focusing on the clinic and diagnostic features that make them distinct entities. **Conclusions:** The literature suggests that the diagnostic process of dementia syndromes is based mainly on clinical practice, prioritizing a rigorous assessment of mental status. However, neuroimaging evaluation and laboratory tests have considerable input in determining the underlying cause of dementia, revealing peculiarities that can guide the differential diagnosis. The diagnosis of different etiologies is important to the prognosis and the specific therapeutic approach.

Keywords: DEMENTIA/diagnosis; ALZHEIMER DISEASE; DEMENTIA, VASCULAR; FRONTOTEMPORAL DEMENTIA; LEWY BODY DISEASE; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

LIANA LISBOA FERNANDEZ
Rua Cel. Bordini, 675/204
CEP 90440-001, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51)3332-5983
E-mail: llfernandez@pluigin.com.br

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida e controle da natalidade, o envelhecimento populacional tornou-se fato, trazendo consigo uma maior prevalência de doenças crônico-degenerativas, dentre elas as síndromes demenciais. A prevalência média de demência acima dos 65 anos de idade varia entre 2,2% na África, 5,5% na Ásia, 6,4% na América do Norte, 7,1% na América do Sul e 9,4% na Europa.¹ Um recente estudo colaborativo reafirmou a prevalência média das síndromes demenciais na América Latina em 7,1%, porém acrescentou um novo dado: esse continente apresenta prevalência mais elevada de demência entre indivíduos relativamente mais jovens (entre 65 e 69 anos) quando comparado às regiões desenvolvidas. Uma possível explicação para isso é a associação entre baixa reserva cognitiva e baixo nível educacional nos países latino-americanos, causando, portanto, sinais clínicos de demência mais precoces nessa população.² Almeida et al.,³ do Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Universidade Federal de Minas Gerais, recentemente ratificaram a Doença de Alzheimer (DA) como a síndrome demencial mais prevalente e estimaram em 12% a prevalência de epilepsia em pacientes com demência, considerando todas as síndromes demenciais.

A definição de demência, segundo a quarta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV) da *American Psychiatric Association*, inclui a presença de declínio de memória associado ao déficit de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnosias, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo. Por ser uma condição adquirida, distingue-se do retardo mental e, por sua persistência, distingue-se do *delirium*.⁴

O diagnóstico sindrômico de demência está diretamente associado à avaliação cognitiva e funcional do indivíduo. Para a análise cognitiva global, o *Mini-Mental State Examination* é o teste recomendado, tendo importante papel quanto ao rastreamento.⁵ Avaliações mais específicas das funções cognitivas podem ser obtidas mediante testes breves, de fácil e rápida aplicação pelo clínico, como os de memória (evocação tardia de listas de palavras ou de figuras, por exemplo), os de fluência verbal (número de animais em um minuto) e o desenho do relógio. Para avaliação funcional recomenda-se o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE), o questionário de Pfeffer ou a escala Bayer de atividades da vida diária. Um exame neurológico minucioso,

aliado a exames laboratoriais e de neuroimagem, complementam a avaliação clínica inicial.⁶

Na literatura encontram-se inúmeras classificações propostas para as síndromes demenciais. Uma classificação comumente adotada é a que distingue dois grupos: o grupo das demências degenerativas (ou primárias), o qual inclui a DA, a Demência por Corpos de Lewy (DCL) e a Demência Fronto-temporal (DFT), dentre outras; e o grupo das demências não-degenerativas (ou secundárias), o qual abrange inúmeros subtipos, destacando-se a Demência Vascular (DV), as Demências Priônicas, as Demências Hidrocefálicas, as demências por lesões expansivas intracranianas e as Demências Toxicometabólicas.⁷ Na presente revisão, optamos por outra classificação, que julgamos ser a mais didática, encontrando respaldo em estudos prévios. Distinguimos abaixo dois grupos bastante heterogêneos: o das demências irreversíveis, grupo que engloba demências degenerativas, além da demência vascular e mista; e o das demências reversíveis, grupo que representa parte das demências não-degenerativas ou secundárias.⁸

DEMÊNCIAS IRREVERSÍVEIS

O grupo das demências irreversíveis inclui todas as demências degenerativas primárias, além da DV e da Demência Mista (DM). Esse grupo de doenças caracteriza-se por ser mais frequente e apresentar curso progressivo. Com exceção da DV, nenhuma das demais demências irreversíveis é comprovadamente passível de prevenção; porém, diagnosticá-las precocemente é dever do clínico e, portanto, o enfoque da nossa discussão.

Doença de Alzheimer

A DA é a síndrome demencial mais prevalente, perfazendo de 60 a 80% dentre as síndromes demenciais. É tipicamente uma doença de idosos, raramente ocorrendo antes dos 60 anos e, embora atualmente estejam disponíveis tratamentos específicos que podem modular o curso da doença e amenizar os sintomas, não há cura: a doença progride inexoravelmente.⁹

Geralmente, o primeiro sintoma da DA é a perda de memória episódica para eventos recentes. O déficit de memória evolui insidiosamente e progride lentamente ao longo do tempo, comprometendo também a memória semântica (vocabulário, por exemplo) e a memória de trabalho ou operacional (de um número de telefone, por exemplo), as quais estavam inicialmente preservadas. O declínio de outras funções cognitivas pode surgir concomitantemente ou posteriormente à amnésia.

O comprometimento da linguagem tende a ocorrer precocemente ao longo da evolução da doença.

Inicialmente com afasia motora, a qual se manifesta por anomia (incapacidade em nomear pessoas e objetos que são corretamente percebidos) circunlocações (tentativas em lembrar a palavra que termina em descrições ou associações relacionadas) e parafrásias (substituição de fonemas ou palavras), progride para afasia sensitiva, gerando dificuldades na compreensão e nas habilidades visuo-espaciais (manifestada inicialmente pela dificuldade de deambular em ambientes não familiares). Em contrapartida, o declínio da função executiva (manifesto por pobre julgamento e planejamento e franca dificuldade em completar tarefas), a apraxia (dificuldade em realizar tarefas motoras aprendidas) e as manifestações psiquiátricas, surgem tardiamente. A agitação, a agressividade, o vaguear e os sintomas psicóticos são obstáculos ao manejo clínico.^{8,10} O curso da doença pode ser medido por escalas que avaliam o estado mental como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e o *Clinical Dementia Rating* (CDR). Estudos demonstram que, em média, o paciente com DA diminui de 3 a 3,5 pontos anualmente na escala do MMSE.¹¹ Quanto ao CDR, 65% dos indivíduos com DA leve (CDR 0,5) acompanhados por 2 anos aumentaram seu escore CDR, um indício do progressivo declínio funcional e cognitivo característico da doença.¹² Outros estudos demonstram que a sobrevida média do paciente após o diagnóstico é de três a oito anos, sendo as infecções, a desnutrição e a desidratação responsáveis pelo óbito dos pacientes. Em um estudo conduzido na cidade de Nova Iorque, nos Estados Unidos, a etnia hispânica, além de comorbidades como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, foram sugeridas como fatores capazes de reduzir a sobrevida nos indivíduos com DA.¹³

O diagnóstico de DA é baseado primariamente em características clínicas assentadas na anamnese e em um exame neurológico detalhado que priorize o exame das funções cognitivas. Porém, tal diagnóstico clínico tramita apenas na esfera da possibilidade e da probabilidade: o diagnóstico definitivo é obtido apenas após análise histopatológica de materiais de autópsia. Engana-se, no entanto, quem menospreza a acurácia diagnóstica clínica, uma vez que estudos mostram uma correlação entre o diagnóstico clínico e anatomopatológico de 87%.¹⁴ O papel dos exames complementares, tais como exames laboratoriais e de neuroimagem, é unicamente excluir outras hipóteses diagnósticas. Os critérios diagnósticos para DA provável são os preconizados pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e pelo *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS – ADRDA) e incluem: (1) síndrome demencial estabelecida por avaliação

clínica, testes padronizados de avaliação do estado mental e testes neuropsicológicos confirmatórios; (2) início entre 40 e 90 anos; (3) deficiência em duas ou mais áreas cognitivas; (4) ausência de distúrbios da consciência causando os déficits cognitivos; (5) ausência de outra doença que possa ser a responsável pelos sintomas.¹⁵ Pacientes com suspeita de DA podem ser submetidos à neuroimagem proporcionada pela tomografia computadorizada ou pela ressonância nuclear magnética, pois elas permitem um diagnóstico diferencial entre causas cerebrovasculares, estruturais (neoplasias encefálicas, hematoma subdural crônico, por exemplo) e atrofia regional sugestivas de demência fronto-temporal. Na DA, a neuroimagem revela lesões de substância branca e atrofia focais ou generalizadas. No entanto, esses achados são inespecíficos. Estudos demonstram que a redução do volume do hipocampo está relacionada à DA, porém tal achado não apresenta especificidade suficiente para ser considerado um critério diagnóstico, uma vez que idosos normais podem apresentar atrofia hipocampal.¹⁶ A tomografia por emissão de pósitron (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) revelam áreas de metabolismo reduzido e hipoperfusão. Exames laboratoriais são importantes para excluir causas secundárias, tais como deficiência de vitamina B12 e hipotireoidismo.

A análise histopatológica, o método diagnóstico de certeza, revela perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas intensas, tanto em nível hipocampal quanto neocortical.¹⁷ No entanto, a DA caracteriza-se histopatologicamente por duas lesões principais, os depósitos extracelulares de proteína beta-amilóide (placas neuríticas ou senis) e os emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada.¹⁸

Demência Vascular

A DV é uma síndrome demencial que ocorre no contexto da heterogênea doença cerebrovascular. A prevalência dessa síndrome é de 10 a 20% entre as síndromes demenciais, sendo, no ocidente, a segunda causa de demência.⁸ Sonnen et al.¹⁹ demonstraram que 33% da população de risco atribuível para demência apresentava microinfartos cerebrais, corroborando a elevada prevalência das alterações patológicas que permeiam essa síndrome demencial.

Fisiopatologicamente, a doença pode ser causada por acidentes vasculares encefálicos (AVE), os quais produzem amplos infartos arteriais (corticais e/ou subcorticais), constituindo-se em importantes fatores de risco²⁰. Reitz et al.,²¹ através do *Rotterdam Study*,

concluíram que a incidência de AVE associa-se a mais do que o dobro do risco para o desenvolvimento subsequente de demência, independentemente da função cognitiva prévia. Além dessa etiologia, a DV pode ser causada por: (1) infartos cerebrais subclínicos “silenciosos”, tais como os infartos lacunares (ou *état lacunaire*), de localização subcortical, na distribuição de pequenas artérias penetrantes, afetando núcleos da base, tálamo, cápsula interna, bem como cerebelo e tronco encefálico; (2) isquemia subcortical crônica progressiva (ou *Binswanger's disease*), acometendo pequenas artérias que vascularizam a substância branca periventricular; (3) demência por multi-infartos e (4) infarto único estratégico (tálamo, giro angular esquerdo, núcleo caudado). A angiopatia cerebral amiloide e a angiopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) são condições também relacionadas à DV. Benisty et al.²² encontraram escores no MMSE mais baixos entre indivíduos com lesões lacunares talâmicas, independentemente do impacto cognitivo das hiperdensidades de substância branca.

Há essencialmente dois padrões distintos de características clínicas: (1) síndrome cortical e (2) síndrome subcortical. As manifestações da primeira dependem do local anatômico da lesão, podendo incluir disfunção executiva, afasia, apraxia, agnosia, heminegligência (dificuldade de percepção dos estímulos sensoriais localizados no hemiespaço contralesional), confusão, déficit visuo-espacial e amnésia anterógrada. Apresenta início abrupto ou insidioso e deterioração em etapas. A síndrome subcortical é determinada pelo rompimento de circuitos córtico-corticais e suas características clínicas incluem sinais motores focais, ataxia, histórico de quedas, paralisia pseudobulbar, mudanças de humor e personalidade, disfunções cognitivas (como déficit leve de memória) e perda da função executiva.¹⁰ A influência da DV instaurada após AVE isquêmico na sobrevivência de indivíduos acompanhados por 12 anos foi estudada por Melkas et al.²³, que concluíram que a sobrevivência dos indivíduos que desenvolveram demência pós-AVE foi menor (5,1 anos) quando comparada à dos indivíduos que não a desenvolveram (8,8 anos).

Ao contrário da DA, não há critérios clínicos unificados para diagnóstico da DV. O fato de muitos declínios cognitivos acompanharem-se de preservação de memória também dificulta o diagnóstico. A abordagem inicial prioriza sempre a clínica. Os exames de neuroimagem revelam áreas de infarto cortical ou subcortical, bem como lesões de substância branca (leucoaraiose) subcorticais, resultantes de isquemia.^{7,8,10} Os critérios diagnósticos sugeridos para DV são: (1) síndrome demencial clínica e neuropsicologicamente

confirmada; (2) sinais neurológicos focais (hemiparesia, ataxia, hemianopsia) ou alterações neuropsicológicas focais (como afasia e heminegligência); (3) lesão vascular evidenciada por neuroimagem; (4) relação entre demência e doença vascular encefálica estabelecida em até três meses após o AVE ou deterioração cognitiva abrupta com progressão em etapas.²⁴

Demência Mista

Entre as condições clínicas de DV e DA, ocorre a DM, cuja denominação imprecisa expressa um espectro de associações. A sobreposição existente entre essas duas síndromes demenciais diz respeito às comorbidades, bem como aos fatores de risco e patogênese compartilhados. Até o momento, não há consenso em afirmar que as alterações neuropatológicas condizentes com DA predisponham à doença cerebrovascular, ou que a doença cerebrovascular desencadeie o início da DA, uma vez que alguns pesquisadores acreditam que cada entidade se desenvolva independentemente da outra. Em séries de autópsias, a doença vascular foi encontrada em 34 a 50% dos indivíduos com DA.²⁵ A apresentação mais comum de DM é a de um paciente com sintomas e características clínicas típicas de DA que sofre piora abrupta, acompanhada por sinais clínicos de AVE. Essa forma de DM foi chamada de demência pré-AVE e sua detecção pode ser auxiliada pelo uso do IQCODE e pela entrevista com parentes ou cuidadores.⁸ Recorre-se outras vezes, com fins diagnósticos, ao escore isquêmico de Hachinski (Quadro 1), o qual é útil em diferenciar DA e DV de multi-infartos. Pontuação menor ou igual a 4 é sugestiva de DA; maior ou igual a 7 é sugestiva de DV; 5 e 6 sugerem DM.²⁶

Quadro 1. Escore Isquêmico de Hachinski*.

Achado	Pontos
Início abrupto	2
Progressão em etapas	1
Curso flutuante	2
Confusão noturna	1
Preservação relativa da personalidade	1
Depressão	1
Queixas somáticas	1
Labilidade emocional	1
História de hipertensão	1
História de acidentes vasculares cerebrais	2
Evidência de aterosclerose associada	1
Sintomas neurológicos focais	2
Sinais neurológicos focais	2
Pontuação ≤4 é sugestiva de Doença de Alzheimer; ≥7 é sugestiva de Demência Vascular; 5 e 6 sugerem Demência Mista.	

*Adaptado de Hachinski et al., 1975.²⁶

Demência Fronto-Temporal

A DFT é uma entidade heterogênea caracterizada por atrofia do lobo frontal e temporal na ausência de DA. Clinicamente, manifesta-se relativamente cedo (por volta dos 57 anos), sendo rara depois dos 75 anos.^{27,28} Há três fenótipos clínicos distintos para a DFT. A forma de apresentação mais comum é a DFT comportamental (variante frontal), a qual se caracteriza por progressivas mudanças comportamentais e de personalidade que incluem comportamento social anormal, padrão de alimentação não usual e comportamentos ritualizados. Ao contrário da DA, tais sintomas surgem precocemente, a despeito de testes cognitivos normais ou minimamente anormais ao início.^{29,30} A doença de Pick apresenta este padrão de acometimento. Kipps et al.³¹ demonstraram recentemente a franca dificuldade dos sujeitos portadores de DFT comportamental em reconhecer determinadas expressões emocionais, como o sarcasmo, em outros indivíduos. A segunda variante da DFT manifesta-se sob a forma de uma afasia de fluência em estágios iniciais, havendo dificuldade para encontrar a palavra certa, porém a compreensão de seu significado encontra-se preservada. O comportamento e a interação social estão frequentemente inalterados até estágios tardios da doença, quando o paciente torna-se mudo. A terceira forma de apresentação é conhecida como variante temporal da DFT ou demência semântica. Caracteristicamente manifesta-se sob a forma de uma afasia progressiva, havendo dificuldade para nomear objetos e compreender palavras (o que reflete a predominância de disfunção no lobo temporal esquerdo), além de reconhecer objetos e faces (refletindo uma disfunção temporal direita). Chan et al.³² propuseram a distinção de uma quarta variante de DFT, cuja peculiaridade é o comprometimento inicial do lobo temporal direito. Os sujeitos acometidos, diferentemente dos indivíduos com demência semântica, apresentaram alterações cognitivas (amnésia episódica, prosopagnosia) e comportamentais (desinibição social, agressividade) características. Em adição a esses fenótipos clínicos, soma-se o fato de que alguns pacientes desenvolvem síndromes de declínio motor, as quais podem preceder ou seguir a síndrome demencial. Tais déficits motores incluem doença do neurônio motor (esclerose lateral amiotrófica), paralisia supranuclear progressiva e degeneração córtico-basal.³³ Mendez et al.³⁴ relatam baixa frequência de sintomas psicóticos (tais como ilusões, alucinações e paranóia) em pacientes portadores de DFT.

Tal como dito anteriormente, o diagnóstico alicerça-se nas nuances clínicas de cada doença manifesta por

demência. Um exame do estado mental detalhado faz-se necessário, uma vez que os testes cognitivos podem não apontar anormalidades. Reflexos primitivos podem estar presentes, tais como o de sucção e o de preensão palmar. A neuroimagem pode fornecer evidências de DFT por mostrar padrões típicos de atrofia afetando os lobos frontais, as áreas periaquedutais, e/ou os lobos temporais, dependendo da variante clínica.³⁵

A patogênese da DFT permanece pouco elucidada. Estudos de autópsias, neuroimagem e líquido cefalorraquidiano consistentemente apontam para uma deficiência serotoninérgica, a qual parece ser pós-sináptica.³⁶ O déficit desse neurotransmissor tem sido associado a anormalidades comportamentais. Os achados neuropatológicos subjacentes mais comuns nas degenerações lobares fronto-temporais, com ou sem doença do neurônio motor associada, são as inclusões ubiquitina-positivas, tau-negativas. A proteína TDP-43, codificada pelo gene TARDBP, foi identificada como a principal proteína patológica das degenerações lobares fronto-temporais ubiquitina-positivas, tau-negativas (com ou sem doença do neurônio motor), demonstrando-se que apenas a presença de TDP-43 anormal já é suficiente para causar neurodegeneração.^{37,38} A doença de Pick, em contrapartida, exemplifica a existência de outros subtipos histológicos, caracterizando-se pela presença de corpos intracelulares tau-positivos.

Demência por Corpos de Lewy

Muitos distúrbios parkinsonianos podem associar-se com demência, tais como a Doença de Parkinson primária, a DA com parkinsonismo e a DCL. Caracterizada por inclusões citoplasmáticas da proteína alfa-sinucleína, a qual se deposita em neurônios corticais e do tronco encefálico, a DCL é a causa mais comum de demência com parkinsonismo notável, representando a terceira causa mais frequente de demência em estudos de autópsia.³³ Em países desenvolvidos, representa a segunda causa mais comum dentre as demências neurodegenerativas.³⁹

Clinicamente, a DCL manifesta-se através de uma síndrome demencial gradualmente progressiva, onde ocorrem: (1) flutuações da função cognitiva em questão de minutos ou horas; (2) alucinações visuais vívidas, persistentes e recorrentes; e (3) parkinsonismo rígido-acinético, de distribuição simétrica. A memória permanece preservada nas fases iniciais, sendo mais prejudicadas as habilidades visuo-espaciais, a atenção e a função executiva. Com a evolução do quadro, tais particularidades desaparecem, resultando em maior dificuldade no diagnóstico diferencial. Podem-se adicionar ao quadro clínico quedas de repetição,

síncope, sensibilidade a medicações neurolépticas (exacerbação de sintomas parkinsonianos), delírios, alucinações não visuais, depressão e disfunções comportamentais do sono REM (*rapid eyes movement*).⁸ Há estudos atuais relacionando DCL a disfunções autonômicas. Mizukami et al.⁴⁰ demonstraram uma resposta ventilatória à hipercapnia muito reduzida nesses indivíduos, os quais apresentavam concomitantemente prejuízos na variabilidade da frequência cardíaca, baixo consumo de (123)I-metaiodobenzilguanidina na cintilografia miocárdica e hipotensão ortostática.

Para o diagnóstico de probabilidade, duas das três manifestações acima enumeradas devem ocorrer. Se os sinais de demência precedem o parkinsonismo em aproximadamente um ano, DCL é o diagnóstico mais provável. Em contrapartida, caso o parkinsonismo preceda a síndrome demencial em mais de um ano, a DP passa a ser o foco das atenções.³³

DEMÊNCIAS POTENCIALMENTE REVERSÍVEIS

Demências reversíveis são incomuns na prática clínica, apresentando frequência de 0 a 23%.⁴¹ São consideradas importantes do ponto de vista diagnóstico, uma vez que o tratamento pode suprimir a deterioração intelectual. Salientamos, entretanto, que apenas uma minoria dos pacientes demenciados melhoram após o tratamento do fator potencialmente reversível, sendo uma exceção a recuperação completa.⁴² Suas principais causas encontram-se citadas no Quadro 2.

Demência induzida por medicamentos

Pacientes idosos são frequentemente muito sensíveis aos efeitos colaterais de medicamentos. Drogas comumente relacionadas a quadros demenciais incluem analgésicos, sedativos, ansiolíticos, antipsicóticos,

anticolinérgicos e esteróides. A lista de medicamentos em uso pelo paciente deve ser averiguada na avaliação de uma síndrome demencial e, se possível, o número de medicações ou a dosagem das mesmas devem ser reduzidos.⁴³

Demência por deficiência de vitamina B12

A prevalência de deficiência de vitamina B12 na população geral situa-se em torno de 20%⁴⁴, ocorrendo em 12% dos indivíduos acima de 60 anos.⁴⁵ Sua frequência mostra-se notadamente elevada em pacientes com DA e DV.⁴⁶ É caracterizada por disfunção cognitiva global, lentificação mental, perda de memória e dificuldade de concentração, podendo ocorrer polineurites (principalmente sensoriais), ataxia e parestesias.⁴⁷ As manifestações psiquiátricas são proeminentes e incluem depressão, mania e quadros psicóticos com alucinações auditivas e visuais.⁴⁵

Estudos recentes demonstraram a ocorrência de atrofia cerebral progressiva associada com níveis séricos de vitamina B12 entre 800 e 160 pmol/l e apontaram dois possíveis mecanismos através dos quais a deficiência de vitamina B12 pode interferir na cognição. Uma das possibilidades está na associação entre níveis baixos de B12 e elevação da concentração de homocisteína, ocasionando neurotoxicidade.^{48,49} A hipótese mais aceita, entretanto, refere-se ao fato de a deficiência de vitamina B12 correlacionar-se à deficiência de S-adenosilmetionina, ocasionando falha nas reações de metilação no sistema nervoso central.^{48,50}

Na avaliação laboratorial observa-se anemia megaloblástica (volume corpuscular superior a 100 fl) e baixos níveis séricos de cobalamina (em geral, inferiores a 200 pg/ml ou 148 pmol/l).⁵¹ A ocorrência de hipersegmentação de neutrófilos sugere o diagnóstico de deficiência de B12, particularmente em pacientes

Quadro 2. Causas de demência potencialmente reversível.

Condições Neurológicas	Infecções Neurológicas e Inflamações	Condições Metabólicas	Outras
Hidrocefalia de pressão normal Hematoma subdural Abscesso ou empiema intracranianos Tumores do sistema nervoso central	Encefalite Meningite Neurossífilis Vasculite cerebral Doença de Lyme Doença de Whipple Sarcoidose	Hipo/hipertireoidismo Encefalite de Hashimoto Hipo/hiperparatituitarismo Hipercalcemia Doença de Cushing Doença de Addison Hipoglicemia Deficiência de vitaminas Insuficiência respiratória crônica Doença renal crônica Insuficiência hepática crônica Doença de Wilson	Depressão Epilepsia Drogas e toxinas Abuso de álcool Apnéia do sono Encefalite límbica

Adaptado de Tripathi et al., 2009.⁴¹

com sintomas neurológicos, mesmo na ausência de anemia. Níveis séricos de ácido metilmalônico e homocisteína podem ser testados a fim de confirmar o déficit vitamínico, apresentando maior sensibilidade que os níveis séricos de cobalamina.⁴⁷

Demência relacionada ao hipotireoidismo

Endocrinopatias crônicas podem resultar em disfunção cognitiva similar à da DA. Hipotireoidismo é particularmente comum em idosos, com uma frequência que varia de 0,5 a 5% nos casos de hipotireoidismo franco e de 15 a 20% nos casos de hipotireoidismo subclínico. A apresentação clínica tende a ser atípica, com sintomas neuropsiquiátricos e déficit cognitivo ocorrendo em aproximadamente 60% dos pacientes.⁵²

Encontram-se associadas ao hipotireoidismo alterações sistêmicas como pele seca, aumento ponderal, intolerância ao frio, edema, bradicardia e hipotermia, bem como manifestações neurológicas similares à demência subcortical, como bradipsiquismo, desorientação, bradicinesia, desatenção, dificuldade de abstração e expressão verbal, lentidão no processamento de informações visuais e na solução de problemas complexos, apatia, depressão, perda de memória e hiporreflexia.⁸ Já o hipotireoidismo subclínico ocorre com a elevação da tireotrofina (TSH) associada a níveis séricos normais de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), sendo geralmente assintomático, embora alguns pacientes refiram pelo menos um sintoma de hipotireoidismo franco.⁵² A correlação entre a ocorrência de hipotireoidismo subclínico e o desenvolvimento posterior de depressão, déficit cognitivo e demência permanece controversa.⁵³⁻⁵⁵

O diagnóstico pode ser revelado a partir da anamnese e do exame físico detalhados, além da avaliação dos níveis séricos de TSH, T3 e T4. Deve-se observar que níveis normais de TSH não excluem a ocorrência de hipotireoidismo central, cujo surgimento não é raro em idosos.⁵⁶

Hidrocefalia de pressão normal

A hidrocefalia de pressão normal (HPN) caracteriza-se pela tríade clássica (também chamada tríade de Hakim) demência, ataxia e incontinência urinária. A hidrocefalia associa-se a diferentes combinações ou graus de cada um desses sintomas, sendo geralmente necessária a ocorrência de ataxia mais um sintoma para o diagnóstico ser considerado.⁵⁷ A HPN pode ser idiopática ou secundária a condições que interfiram na absorção líquórica, como meningite ou hemorragia subaracnóide. O déficit cognitivo, geralmente frontal e

subcortical, é frequentemente leve e de início insidioso, e é tipicamente precedido por distúrbio de marcha e incontinência urinária.⁵⁸ Ocorrem apatia, impulsividade, euforia, perda leve a moderada de memória, confusão, bradipsiquismo e tremores apendiculares. A associação com doença cerebrovascular ocorre em 60% dos pacientes.⁵⁷ Nas etapas avançadas podem ocorrer sinais de hiper-reflexia e espasticidade.⁵⁹

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética mostram alargamento dos ventrículos laterais sem aumento da proeminência dos sulcos corticais, sinais de reabsorção transependimária do líquido cefalorraquidiano e ausência de atrofia cortical.^{58,60} A punção lombar revela pressão de abertura normal ou baixa e, quando efetuada monitorização da pressão intracraniana, podem-se detectar aumentos intermitentes da pressão ou a presença de ondas B.⁶¹ A presença de sintomatologia recente (surgimento há menos de um ano), a ausência de atrofia cerebral e a melhora transitória dos sintomas após remoção de 30 a 50 ml de líquido cefalorraquidiano, são fatores preditores de bom prognóstico em relação ao tratamento da HPN com derivação ventricular.^{57,62}

Demências relacionadas a neoplasias do sistema nervoso central

Neoplasias de curso crônico e indolente (meningeomas, por exemplo), localizadas nos lobos frontal e temporal ou situadas em torno do corpo caloso, podem dar origem a síndromes demenciais em até 4% dos casos. A demência pode cursar juntamente com alterações de personalidade características de síndrome frontal, como apatia, irritabilidade, labilidade emocional e desinibição. Nos casos de localização temporal, a diminuição da memória é a característica mais frequente. O diagnóstico é realizado por estudos de neuroimagem.⁵⁹

Declínio cognitivo relacionado à depressão (Pseudodemência)

A depressão é o distúrbio psiquiátrico mais frequente no idoso, sendo comumente associada a declínio cognitivo, gerando confusão com o diagnóstico dos estágios iniciais da demência irreversível.⁶³ Tanto a depressão quanto a demência causam lentificação do processamento de informações, apatia, irritabilidade, descuido pessoal, dificuldades com concentração e memória e mudanças na personalidade. Além disso, a depressão pode ser um sintoma precoce da demência e, não raramente, ambas as situações coexistem.⁶⁴

O diagnóstico de depressão estabelece-se mediante a aplicação de escalas de avaliação (como

Escala de Beck, Escala de Hamilton e Escala de Depressão Geriátrica) e dos critérios diagnósticos do DSM-IV.^{65,66,67}

Devido ao fato de os sintomas depressivos coexistirem com a síndrome demencial, o estabelecimento de uma relação temporal entre o declínio de memória e o surgimento da depressão torna-se importante. Caso as alterações cognitivas tenham se dado antes do quadro de depressão e persistam independentemente do tratamento desta, a síndrome demencial deve ser considerada. Demais causas de alterações de humor e memória, como hipotireoidismo, devem ser excluídas.⁶⁸

CONCLUSÕES

A revisão da literatura sugere fortemente que o processo diagnóstico das síndromes demenciais assenta-se fundamentalmente na prática clínica, exigindo anamnese e exame físico completos, assim como testes cognitivos e neuropsicológicos padronizados. A avaliação por neuroimagem e exames laboratoriais tem participação considerável em determinar a causa subjacente ao quadro demencial, revelando peculiaridades que podem nortear o diagnóstico diferencial. Reitera-se, no entanto, que o diagnóstico definitivo para demências degenerativas necessita de análise histopatológica de materiais de autópsia. Tal fato não desmerece a prática clínica, cuja acurácia diagnóstica mostrou-se elevada.

O diagnóstico das diferentes etiologias é importante para o prognóstico e para a escolha da terapêutica específica. Muitas demências não degenerativas são passíveis de tratamento que objetive a reversão do quadro. Em relação às demências degenerativas, há propostas terapêuticas que podem modular o seu curso, caracteristicamente irreversível à luz do conhecimento médico atual.

REFERÊNCIAS

1. Lopes MA, Bottino CMC. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiq*. 2002;60:61-9.
2. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int. Psychogeriatr*. 2009;21:622-30.
3. Almeida MA, Fonseca SR, Santos APB, et al. Epilepsia e demência em uma amostra de pacientes idosos acompanhados em serviço terciário. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2009;15:61-4.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington: APA; 1994.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry*. 1975;12:189-98.
6. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:720-7.
7. Vale FAC. Diagnóstico diferencial das demências I: demências degenerativas vs. outras demências (ou demências secundárias). *Alzheimer Hoje*, São Paulo, 2005;5(2):13-8.
8. Gallucci NJ, Tamellini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiquiatr*. 2005;32:119-30.
9. LoGiudice D. Dementia: an update to refresh your memory. *Intern Med J*. 2002;2:535-40.
10. Mega MS. Differential diagnosis of dementia: clinical examination and laboratory assessment. *Clin Cornerstone*. 2002;4:53-65.
11. Han L, Cole M, Bellavance F, et al. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:231-47.
12. Nourhashemi F, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. A 2-year follow-up of 233 very mild (CDR 0.5) Alzheimer's disease patients (REAL.FR cohort). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:460-5.
13. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, et al. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*. 2008;71:1489-95.
14. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45:461-6.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
16. Van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006;66:236-8.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-59.
18. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease and related disorders. *Neurol Clin*. 2000;18:847-64.
19. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007;62:406-13.
20. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1264-8.
21. Reitz C, Bos MJ, Hofman A, et al. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2008;39:36-41.
22. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:478-83.
23. Melkas S, Oksala NK, Jokinen H, et al. Poststroke dementia predicts poor survival in long-term follow-up: influence of prestroke cognitive decline and previous stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:865-70.
24. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
25. Kalra RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13(Suppl. 3):s115-23.
26. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32:632-7.

27. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1803-9.
28. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2004;56:399-406.
29. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology.* 2006;67:1752-6.
30. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol.* 2006;59:952-62.
31. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, et al. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain.* 2009;132:592-603.
32. Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain.* 2009;132:1287-98.
33. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demências? *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24:7-10.
34. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, et al. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:206-11.
35. Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, et al. Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2005;62:1402-8.
36. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006;66:17-22.
37. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in fronto-temporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130-3.
38. Liscic RM. Frontotemporal dementias: update on recent developments in molecular genetics and neuropathology. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60:117-22.
39. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004;3:19-28.
40. Mizukami K, Homma T, Aonuma K, et al. Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* 2009;65:614-7.
41. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry.* 2009;51:252-5.
42. Mery CV, Gonzalez-Hernandez J. Utilidad de los exámenes complementarios en el diagnóstico de las demencias, revisión sistemática: Parte 1: Neuroimágenes. *Rev Chil Neuro-psiquiatr [Internet].* 2008;46 [citado 2010 Mar 17]:55-62. Disponível em: <http://www.scielo.cl/pdf/rchnp/v46n1/art07.pdf>
43. Scott KR. Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother* 2007;7:407-22.
44. Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Sci Med.* 2005;15:74-8.
45. Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171:251-9.
46. Köseglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem.* 2007;40:859-63.
47. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Rev Bras Patol Med Lab.* 2005;41:323-34.
48. Smith D, Refsum H. Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(suppl):707s-11s.
49. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett.* 2006;580:2994-3005.
50. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology.* 2008;71:826-32.
51. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Vitamin B12 and folate depletion in cognition: a review. *Neurol India.* 2004;52:310-8.
52. Freitas MC, Campolina AG, Ribeiro RL. Comparação de função cognitiva e depressão em pacientes hipotireoideos subclínicos com eutireoideos e hipotireoideos em tratamento, acima de 65 anos. *Rev Bras Clin Med.* 2009;7:89-94.
53. Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, et al. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:1013-22.
54. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, et al. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50:e68-73.
55. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44:21-8.
56. Wardle C, Squire C. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet.* 2001;357:1013-4.
57. Shprenger D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure 'hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8:371-6.
58. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol.* 2009;66:485-93.
59. Senties-Madrid H, Estañol-Vidal B. Demencias reversibles y demencias tratables. *Rev Neurol.* 2006;43:101-12.
60. Donoso Sepulveda A. Deterioro y demencia: orientación para médicos no especialista. *Cuad Neuropsicol.* 2007;1: 115-26.
61. Petersen RC, Mokri B, Laws ER. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology.* 1985;35:307-11.
62. Mattei TA, Aguiar PH, Mattei JA, et al. Current trends in diagnosis and therapeutics of normal pressure hydrocephalus. *J Bras Neurocir.* 2005;16:20-4.
63. Osorio R, García de Lózar B, Ramos I, et al. Executive function in patients with late onset depression. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37:196-9.
64. Ganguli M. Depression, cognitive impairment and dementia: why should clinicians care about the web of causation? *Indian J Psychiatry.* 2009;51:s29-34.
65. Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep.* 1974;34:1184-6.
66. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
67. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.
68. Wilkins CH, Mathews J, Sheline YI. Late life depression with cognitive impairment: evaluation and treatment. *Clin Interv Aging.* 2009;4:51-7.