



# DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO E PRINCIPAIS DEMÊNCIAS

Diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial e tratamento



**Hospital**  
Vila Franca de Xira

# SUMÁRIO

## 1. Conceitos

- Declínio cognitivo com a idade;
- Défice cognitivo ligeiro;
- Demência.

## 2. Diagnóstico

- Anamnese;
- Exame físico;
- Exames complementares de diagnóstico.

## 3. Diferentes tipos de demência: Diagnóstico diferencial

## 4. Tratamento

# DECLÍNIO COGNITIVO COM A IDADE

## Critérios de diagnóstico NIMH - Crook *et al.* 1986

### Critérios de inclusão

- A. Declínio cognitivo reportado pelo próprio ou por familiar
- B. Início gradual e persistente pelo menos seis meses
- C. O distúrbio é caracterizado por dificuldades em qualquer das seguintes áreas:  
memória e aprendizagem, atenção e concentração, pensamento, linguagem ou função visuoespacial
- D. **Alteração na performance nos testes cognitivos estabelecidos para adultos jovens saudáveis, mas adequados para a população padrão da mesma idade**

### Critérios de exclusão

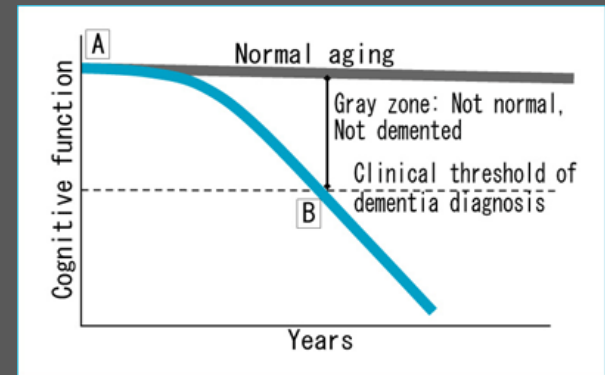
- A. Distúrbios psiquiátricos
- B. *Delirium*
- C. Substâncias psicoativas

Lentidão nas tarefas cognitivas, ↓ atenção e dificuldade na consolidação memória a longo prazo

# DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO

## Critérios de diagnóstico – Peterson *et al.* 1999

- ✓ Déficit de memória isolado;
- ✓ Pontuação anormal nos testes de memória para a faixa etária ( $1 \leq \text{Desvio padrão} \leq 2$ );
- ✓ Normalidade no desempenho intelectual geral;
- ✓ Sem limitações nas actividades da vida diária;



25% não desenvolvem demência em 10 anos.

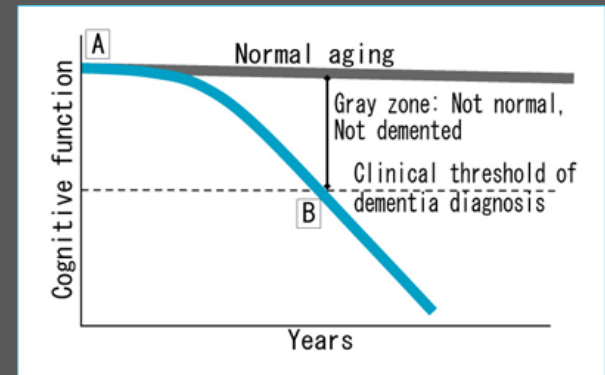
**Grupo heterogéneo**

10-15% desenvolvem demência anualmente;

# DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO

## Subtipos de DCL – Peterson *et al*, 2004

- ✓ Amnésico – domínio único
- ✓ Amnésico – multidomínio
- ✓ Não amnésico – domínio único
- ✓ Não amnésico – multidomínio



Amnésico



D. Alzheimer

NÃO Amnésico



- Alt das funções executivas

- Alt da cap. Visuo-espacial

DFT; DV

D. Corpus  
Lewy

# DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO

## Um conceito em evolução

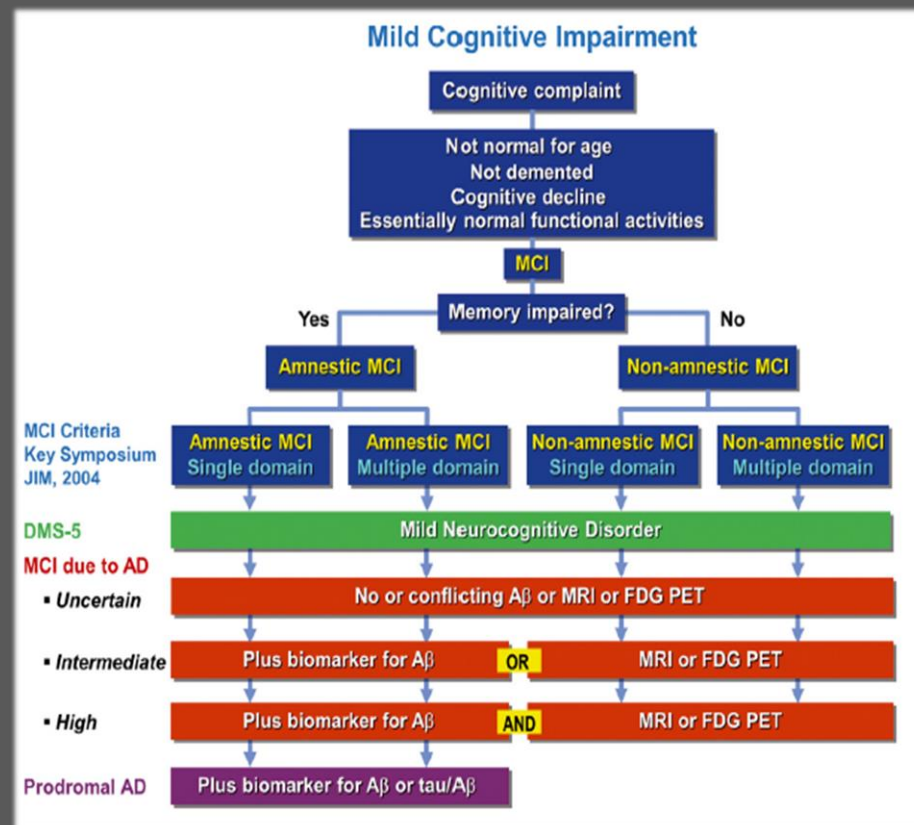
### Critérios da NIA-AA (Albert *et al*, 2011)

- Evidência de processo fisiopatológico sugestivo de DA:

- ✓ **Nível elevado:** presença de biomarcadores de patologia beta-amiloide e de lesão neuronal;
- ✓ **Nível intermédio:** presença de apenas 1 biomarcador;
- ✓ **Nível baixo:** sem evidência de biomarcadores.

### IWG - Dubois *et al* (2010 e 2014)

- **Doença de Alzheimer prodromal** – com presença de biomarcadores positivos



# DEMÊNCIA

## Síndrome clínico

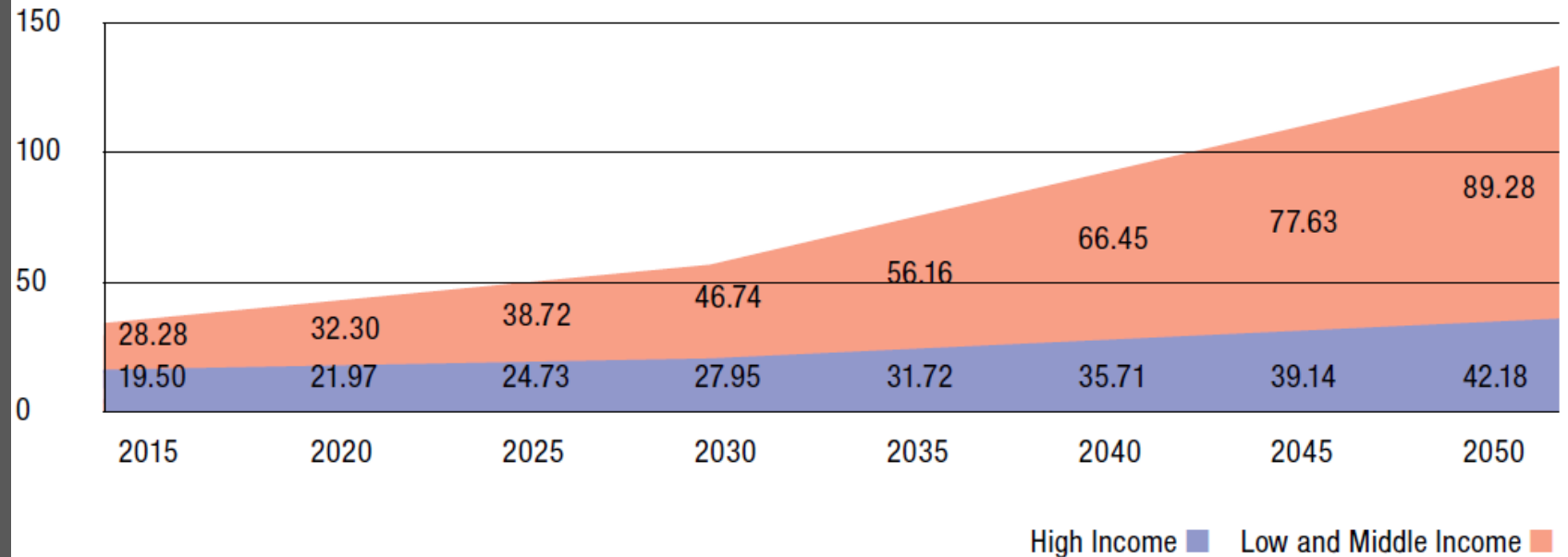
Classificações usadas: DSM-IV, ICD-10, NINCDS-ADRDA, McKhann (2011)

Sintomas cognitivos e/ou neuropsiquiátricos que:

- ✓ Causam interferência nas atividades da vida diária;
- ✓ Constituem um declínio (em comparação com um nível pré mórbido);
- ✓ Não são explicados por *delirium* ou qualquer outra patologia psiquiátrica major;
- ✓ Diagnóstico do declínio cognitivo feito por: anamnese do doente e cuidador e observação neurológica (MMSE e/ou avaliação neuropsicológica);
- ✓ O declínio cognitivo e/ou comportamental consiste num envolvimento de pelo menos 2 dos seguintes domínios:
  - Memória, linguagem, funções executivas, capacidade visuoespacial, alterações da personalidade ou comportamento.

# Epidemiologia

The growth in numbers of people with dementia (millions) in high income (HIC) and low and middle income countries (LMIC)

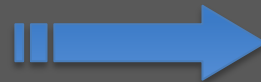


2015

- Prevalência 46 milhões
- Incidência 9,9 milhões/ano



1 novo caso em  
cada 3,2 segundos



2050

- Prevalência 131.5 milhões

A prevalência mundial de demência duplicará a  
cada 20 anos

# DIAGNÓSTICO

## ANAMNESE



- Chave do diagnóstico e da distinção entre os vários tipos de demência!
- Essencial entrevistar familiares informados!
- Deverá incluir:
  - as características demográficas: idade e escolaridade
  - antecedentes pessoais de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas
  - história familiar
  - intervenções farmacológicas
- Excluir outros sintomas associados
- Reconstituir o perfil de instalação e evolução do quadro clínico

# DIAGNÓSTICO

## ANAMNESE



- Alterações cognitivas
  - sinal inicial: perda de memória recente.
  - dificuldades na orientação temporal e espacial
  - dificuldade em evocar nomes e reconhecer pessoas
  - compromisso da abstracção e planeamento, ↓ iniciativa
  - alterações da escrita, cálculo, linguagem...
  - ausência de capacidade crítica
- Compromisso funcional
  - dificuldades no desempenho nas AVD e mais complexas (desempenho social e profissional, finanças, compras...)
- Manifestações psiquiátricas
  - apatia ou agitação, variações do humor
  - alterações da personalidade
  - desinibição social e sexual
  - comportamento obsessivo e ritualista

# DIAGNÓSTICO

## EXAME FÍSICO E NEUROLÓGICO

- Manifestações cognitivas e psicológicas
- Ausência de sinais focais ou outras alterações
- Importante excluir:
  - alterações na fundoscopia e campos visuais
  - oftalmoplegia
  - reflexos bulbares
  - sinais piramidais ou cerebelosos
  - sinais extra-piramidais
  - reflexos primitivos



# DIAGNÓSTICO

## AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Objectivos:
  - detectar os doentes com deterioração cognitiva;
  - confirmar o diagnóstico, caracterizar os seus défices e estabelecer perfis cognitivos que possibilitem uma classificação nosológica;
  - vigiar a evolução e avaliar a eficácia dos tratamentos.
- MMSE – orientação, memória, atenção e cálculo, linguagem, capacidade construtiva

### Cut-off:

- analfabeto:  $\leq 15$
- 1-11 anos de escolaridade:  $\leq 22$
- > 11 anos escolaridade:  $\leq 27$
  
- 0-2 anos:  $\leq 22$
- 3-6 anos:  $\leq 24$
- $\geq 7$  anos:  $\leq 27$

Aplicação: 5-10 min

Pontuação: 0-30

Progressão na DA:  $\downarrow$  3-4 pontos/ano

**Mini-Mental State Examination (MMSE)**

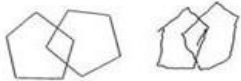
Maximum Score	Score	
5	( 5 )	<b>ORIENTATION</b> What is the year (2001) (season) (date) (day) (month)? Where are we: (State) (County) (town or city) (hospital) (floor).
3	( 3 )	<b>REGISTRATION</b> Name 3 common objects (eg. "apple," "table," "penny"). Take 1 second to say each. Then ask the patient to repeat all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record. Trials:
5	( 4 )	<b>ATTENTION AND CALCULATION</b> Spell "world" backwards. The score is the number of letters in correct order (D _ L _ R _ O _ W _ L _).
3	( 2 )	<b>RECALL</b> Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer. [Note: recall cannot be tested if all 3 objects were not remembered during registration] <i>door chair</i>
2	( 2 )	<b>LANGUAGE</b> Name a "pencil," and "watch." (2 points)
1	( 1 )	Repeat the following, "No ifs, ands, or buts." (1 point)
3	( 3 )	Follow a 3-stage command. "Take a paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (3 points)
1	( 1 )	Read and obey the following: Close your eyes. (1 point)
1	( 1 )	Write a sentence. (1 point)
1	( 1 )	Copy the following design. (1 point)

**Score Ranges**

24-30	Normal
18-23	Mild dementia
10-17	Moderate dementia
<10	Severe dementia

Total Score: 29/30

No construction problem.



Adapted from Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12: 129-138.

(Guerreiro, 1994)

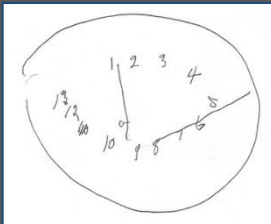
(Morgado, 2011)

# DIAGNÓSTICO

## AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

### Teste do relógio

Avalia múltiplos domínios cognitivos



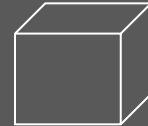
### Sequência de Luria

Função frontal executiva



### Teste cubo

Capacidade construtiva



MoCA test: detecção de défice cognitivo ligeiro e demência em fase ligeira com níveis elevados de escolaridade

## AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

- Bateria mais completa de testes cognitivos que avaliam todas as áreas cognitivas e inclui uma avaliação psicológica
- Diferentes protocolos (ex. Bateria de Lisboa para avaliação de Demência –BLAD)

### Útil nos seguintes casos:

- Em casos de Déficit cognitivo ligeiro e fases ligeiras de demência
- Diagnóstico diferencial em casos mais atípicos

# DIAGNÓSTICO



## EXCLUIR CAUSAS POTENCIALMENTE REVERSÍVEIS

### ANÁLISES



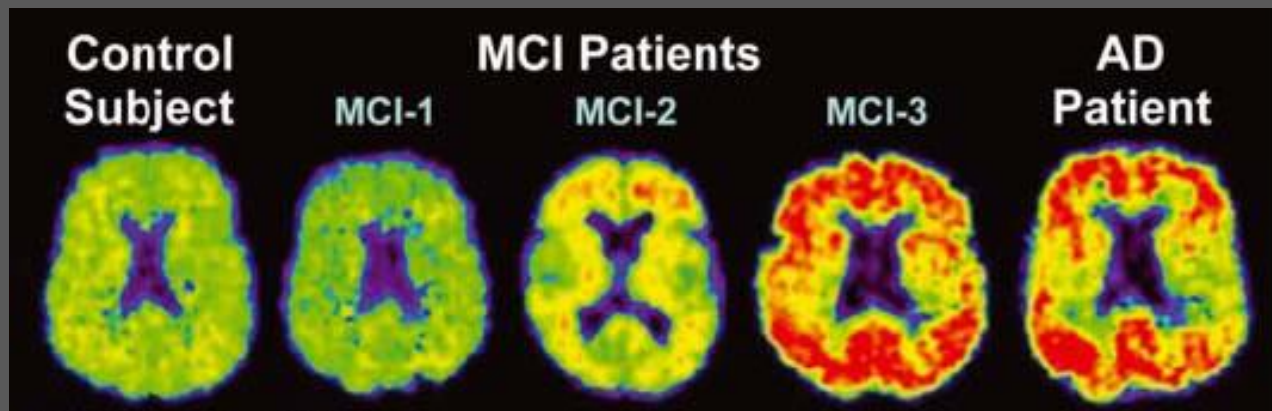
Exame	Indicação
Hemograma	Todos os doentes
Bioquímica (Fç hepática, renal e ionograma)	Todos os doentes
VS	Todos os doentes
Vit B12 e Ac. fólico	Todos os doentes
Função tiroideia (TSH, T3 e T4 livres)	Todos os doentes
Serologia da sífilis	Todos os doentes
PCR	Suspeita de infeção
Doseamentos farmacológicos	Suspeita de iatrogenia
HIV Auto-imunidade Marcadores tumorais	Contexto epidemiológico, jovens, evolução subaguda ou rapidamente progressiva, deterioração do estado geral



# DIAGNÓSTICO

## INVESTIGAÇÃO ADICIONAL

- **Punção lombar:** Doentes jovens, imunodeprimidos, com neoplasia ou doenças inflamatórias sistêmicas. Quadros demenciais rapidamente progressivos (<1 ano de evolução);  
Biomarcadores de DA: Proteínas tau total e fosfo-tau e  $\beta$ -amilóide
- **Estudo genético:** D. Alzheimer de inicio precoce (<5% casos);  
D. Fronto-temporal;
- **SPECT/PET cerebral:** Diferenciação da D. Alzheimer em casos menos típicos.

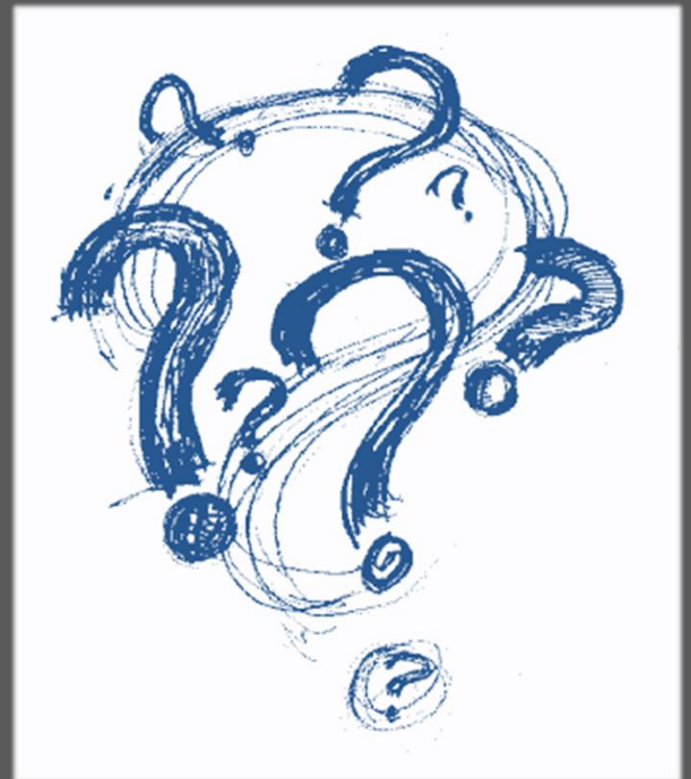


# Dúvidas ?

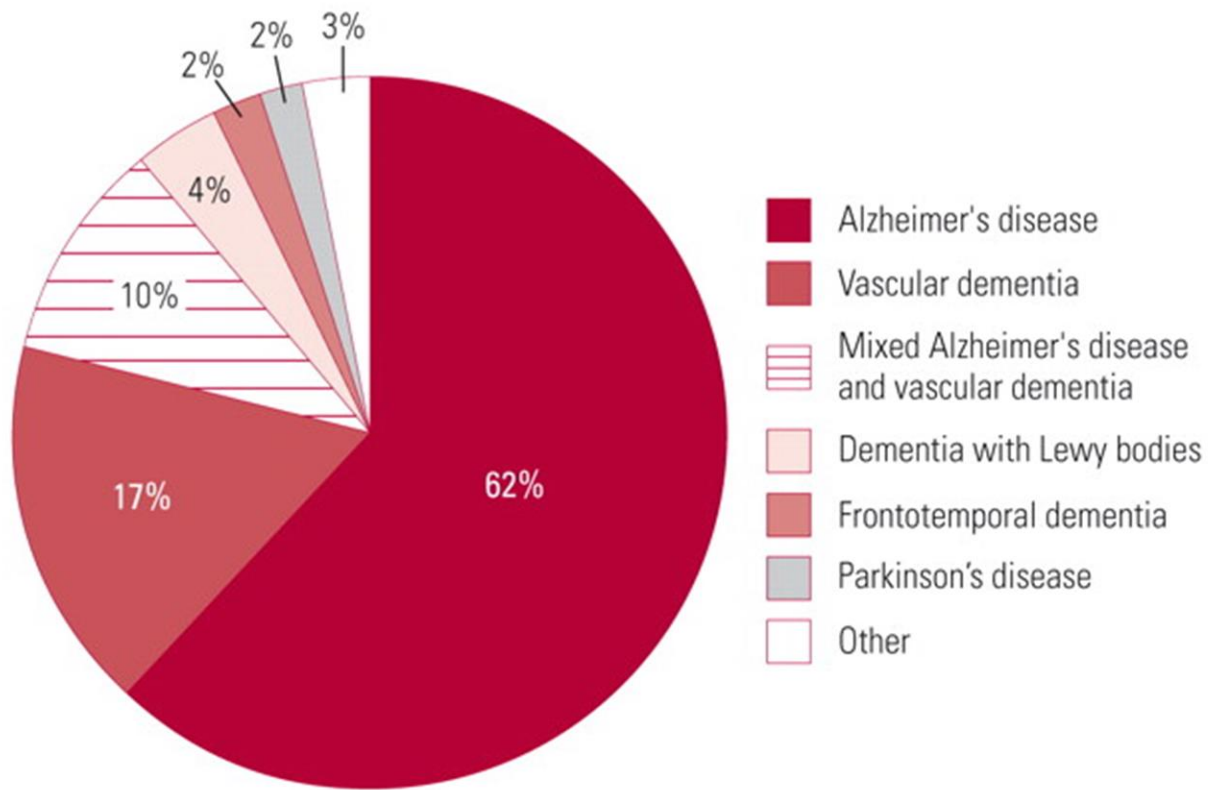
## 1. Conceitos

- Declínio cognitivo com a idade;
- Défice cognitivo ligeiro;
- Demência.

## 2. Diagnóstico



# VÁRIOS TIPOS DE DEMÊNCIA

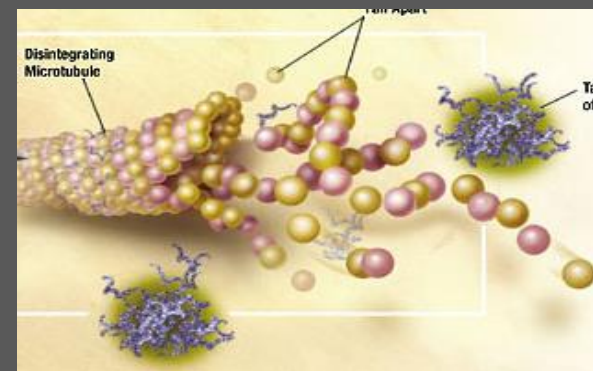
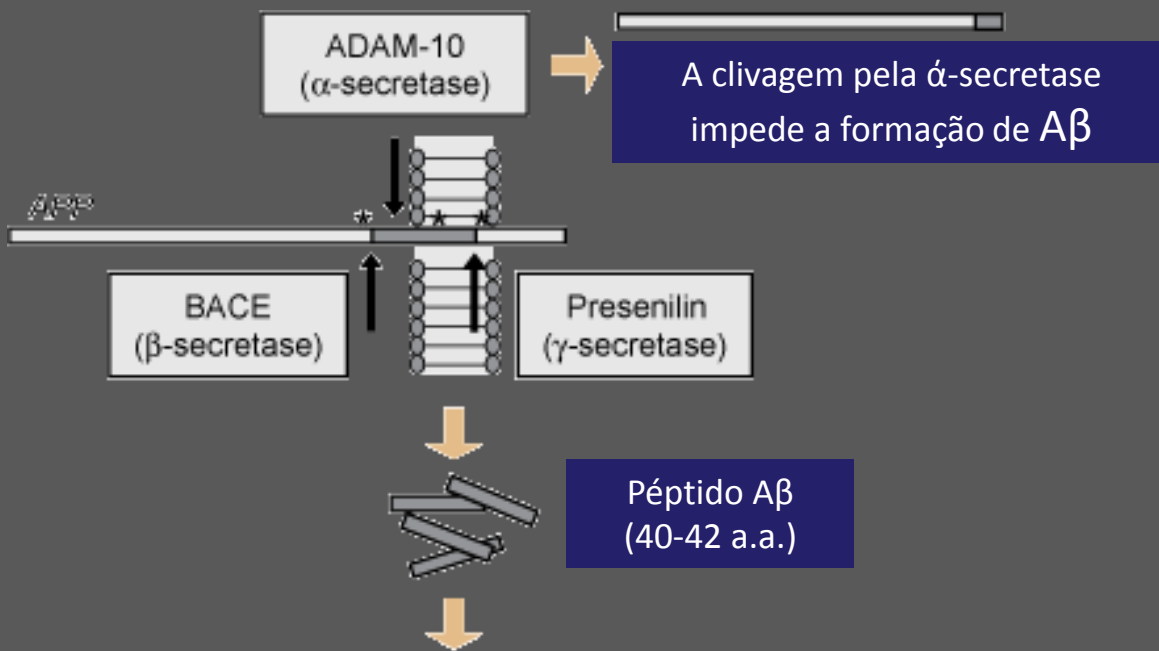


# VÁRIOS TIPOS DE DEMÊNCIA

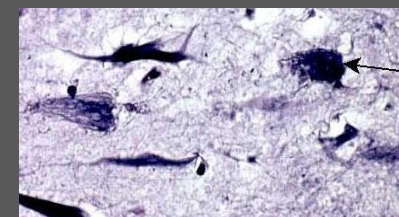
1. DEMÊNCIA DE ALZHEIMER
2. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL
3. DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY
4. DEMÊNCIA VASCULAR

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## FISIOPATOLOGIA



Placas Neuríticas

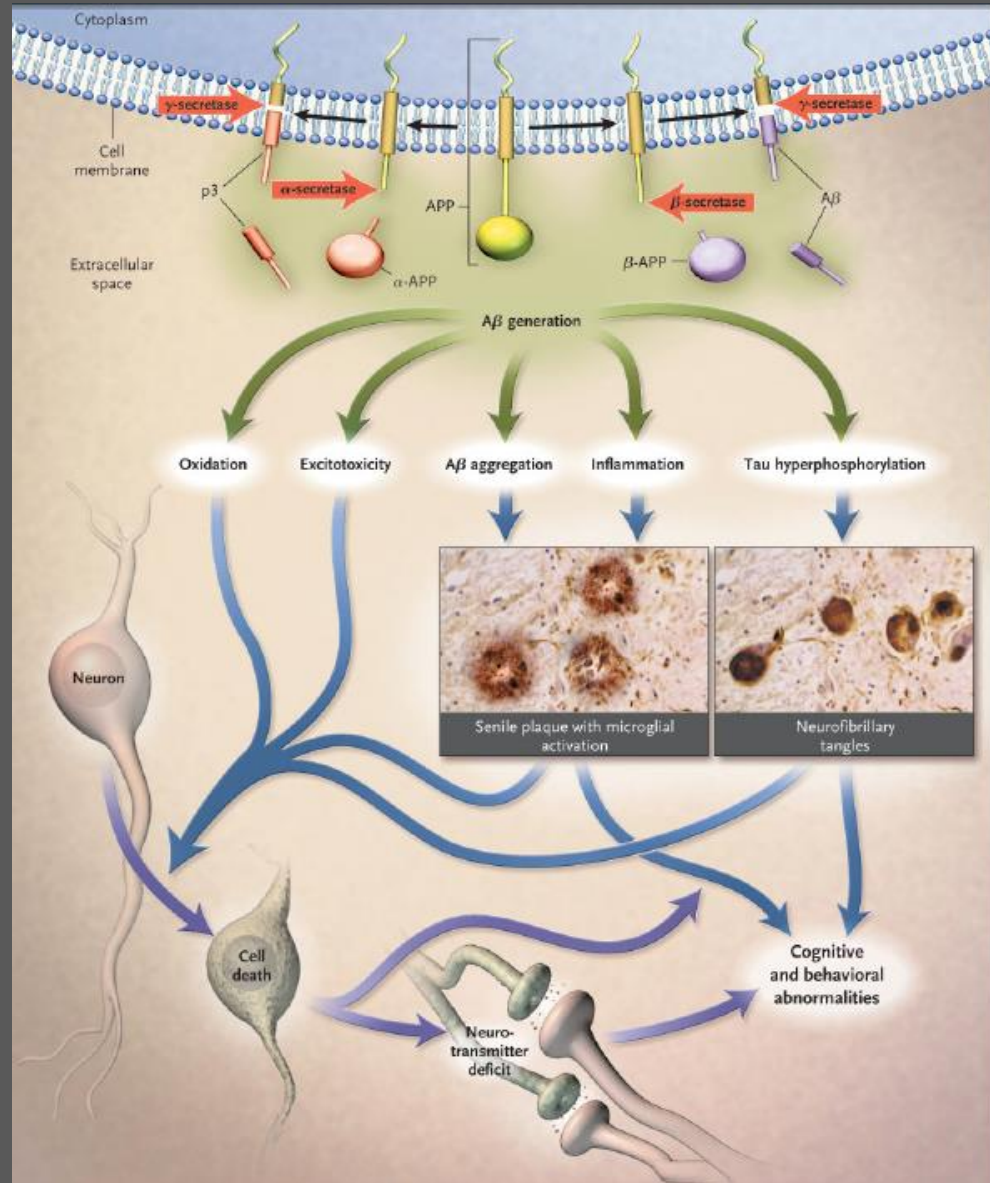


Tranças Neurofibrilares

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## FISIOPATOLOGIA

↑↑↑ Heterogeneidade fisiopatológica



# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER



# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

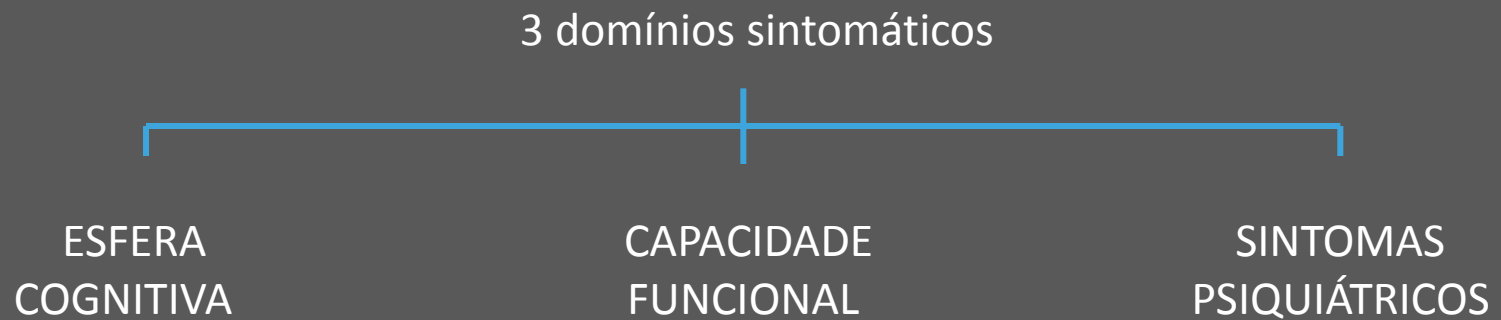
## FACTORES DE RISCO

- Idade – factor de risco isolado mais importante
- História familiar +
- Polimorfismo da ApoE
  - $\xi 4$  – aumento do risco dose dependente
  - $\xi 2$  – protector
- Baixa escolaridade/reserva cognitiva
- FRV e s. metabólico (HTA, DM, obesidade, sedentarismo)
- Depressão
- Outros (TCE, apneia do sono)

**NÃO modificáveis**

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO - HISTÓRIA



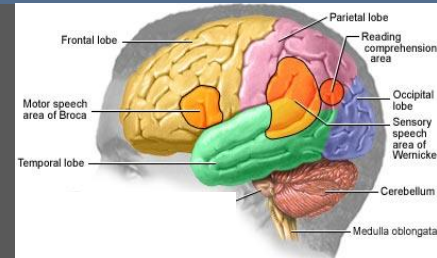
Colheita de informações numa perspectiva cronológica e com especial atenção aos sintomas mais precoces → mais importante para DD

Perfil de instalação e de evolução do quadro → fundamental DD

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO - HISTÓRIA

### ESFERA COGNITIVA



Hipocampo → L. Temporal → L. Parietal → L. Frontal

#### Fase Inicial

↓ memória recente  
(beneficia pouco com pistas literais  
ou semânticas)

Desorientação Temporal

Anomia  
Discalculia

↓ iniciativa,  
julgamento,  
planeamento

#### Fase Intermédia

↓ memória remota  
(factos importantes)

Desorient Espacial

↓ fluência do discurso

Distractibilidade fácil

Anosagnosia

> disfunção executiva  
(dificuldade na resolução de  
problemas, planeamento)



#### Fase Terminal

↓↓↓ memória remota  
(não reconhecem familiares)

mutismo

↓↓↓ todas  
modalidades cognitivas

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO - HISTÓRIA

### CAPACIDADE FUNCIONAL

#### Fase Inicial

Dificuldade em tarefas  
complexas

(desempenho profissional e social,  
administração de finanças, compras)

#### Fase Intermédia

Dificuldade em actividades mais  
simples

(AVD como tarefas domésticas, hobbies,  
vestuário, cuidados de higiene)

#### Fase Terminal

Total dependência nas  
AVD

Incontinência urinária  
e intestinal


Mioclonias, Epilepsia

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO - HISTÓRIA

## SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

### ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

- Depressão (30%)
  - Alt do Sono – insónia
  - Ansiedade
- 
- Delírio (75%)  
(traição, roubo, paranoia)
  - Erros de percepção
  - Alucinações (30 → 50%)

### ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO

- Agitação (75%)
- Agressividade verbal/física (20 → 50%)
- Acatísia
- Deambulação
- Sintomas motores repetitivos
- Desadequação social



# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO – EXAME NEUROLÓGICO



- Sinais de outras causas de demência
- Sinais directamente relacionados com DA

### Fase Inicial

- ✓ reflexos primitivos
- ✓ paratonia
- ✓ agrafestesia

### NORMAL - anos

### Fase Tardia

- ✓ sinais extrapiramidais: rigidez, bradicinésia, alt marcha
- ✓ mioclonias (tardias-5-10%)

### Pensar em diagnóstico alternativo se:

- |                       |   |                         |
|-----------------------|---|-------------------------|
| ✓ mioclonias precoces | → | ✓ D. Creutzfeldt-Jacob  |
| ✓ defeito CV          | → | ✓ Demência vascular?    |
| ✓ hemiparésia         | → | ✓ D. Binswanger?        |
| ✓ alt marcha          | → | ✓ Hidrocefalia de P NL? |
| ✓ alt equilíbrio      | → | ✓ PSP?                  |

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- MMSE

Orientação

Memória

Atenção e Cálculo

Linguagem (oral, escrita, leitura)

Capacidade construtiva

NÃO avalia funções executivas!

Aplicação: 5-10 min

Pontuação: 0-30

Progressão na DA: ↓ 3-4 pontos/ano

### Cut-off:

- analfabeto: ≤ 15
- 1-11 anos de escolaridade: ≤ 22
- > 11 anos escolaridade: ≤ 27

(Guerreiro, 1994)

- 0-2 anos: ≤ 22
- 3-6 anos: ≤ 24
- ≥ 7 anos: ≤ 27

(Morgado, 2011)

- ✓ Documentação do defeito cognitivo
- ✓ Estadiamento da doença
- ✓ Avaliar necessidade de aval NP formal
- ✓ Documentar resposta à terapêutica

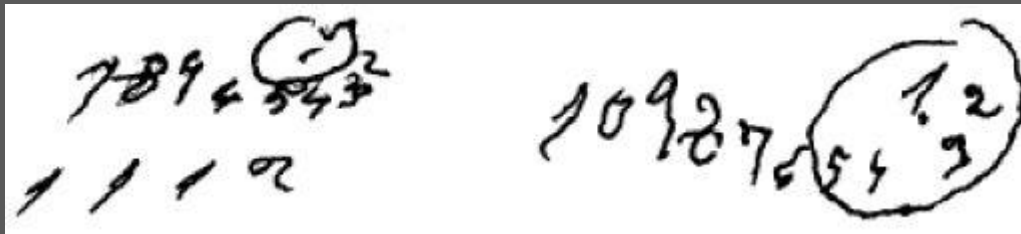
# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

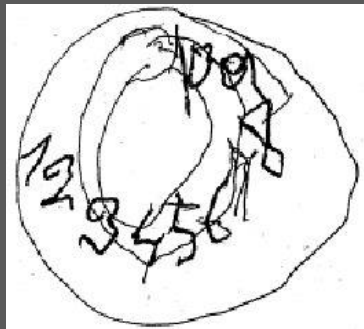
- Teste do Relógio

Aplicação: 1-2 min

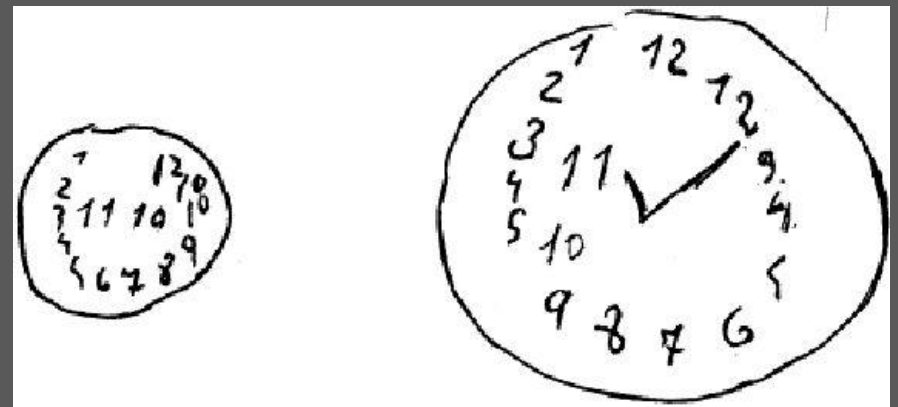
Avalia múltiplos domínios cognitivos



(MMSE=11)



(MMSE=14)

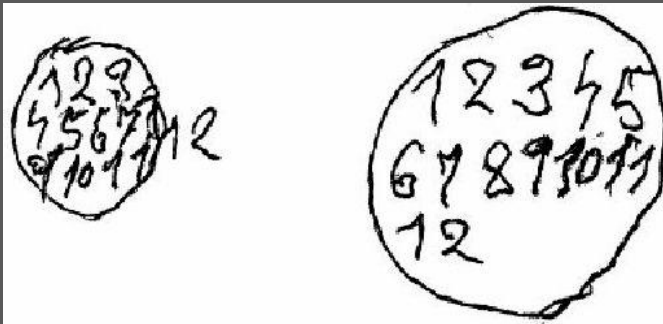


(MMSE=12)

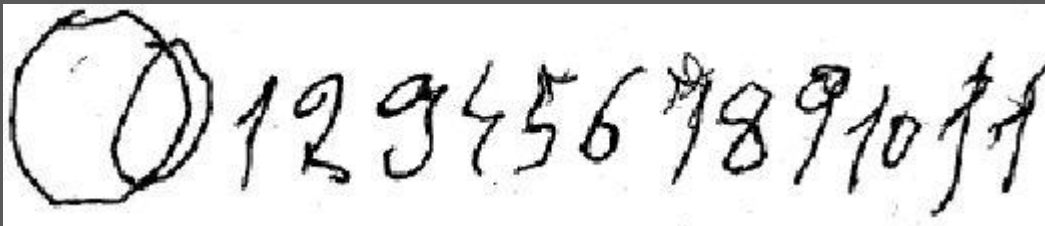
# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Teste do Relógio



Estrutura anômala com números alinhados horizontalmente e sem ponteiros (MMSE=15)

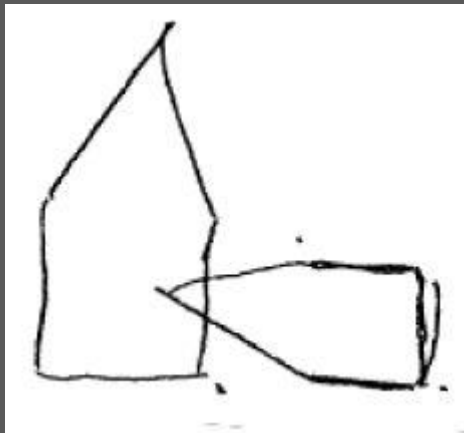
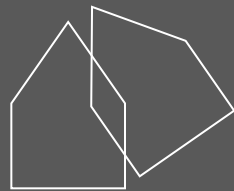


Nºs fora do mostrador (MMSE=15)

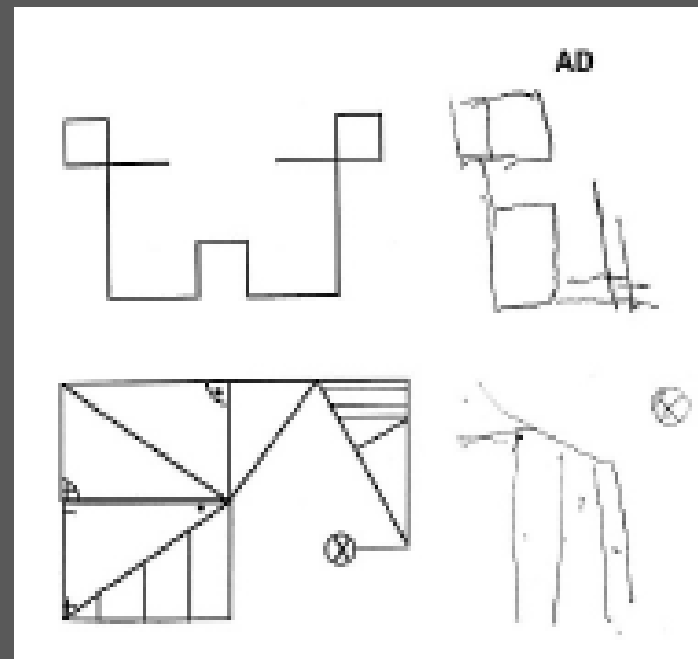
# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Cópia de Figuras Complexas



Fase ligeira



# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

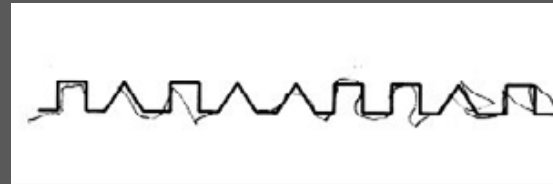
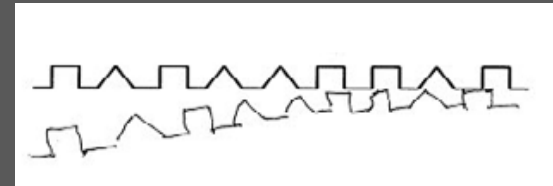
## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Sequência de Luria



Aplicação: 1-2 min

Função frontal executiva



Fenómeno  
*closing-in*

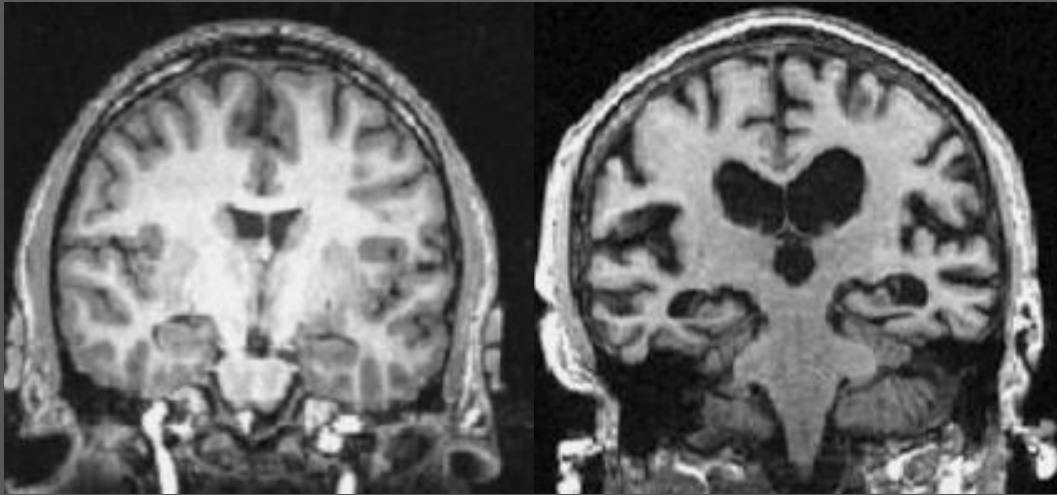
# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## EXAMES COMPLEMENTARES

RM-CE

Controlo NL

DA

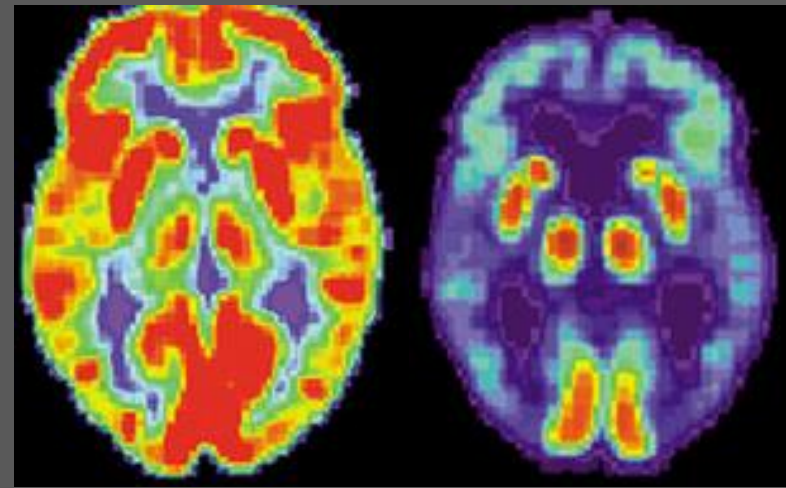


- Atrofia cortical
- Atrofia dos hipocampos

PET

Controlo NL

DA



- Hipoperfusão temporo-parietal

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## EXAMES COMPLEMENTARES

### PUNÇÃO LOMBAR

- Biomarcadores :  $\uparrow$  proteína tau;  $\uparrow$  proteína fosfo-tau e  $\downarrow$  péptido beta-amiloide 42

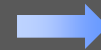
### EEG

- Alterações correlacionam-se com a gravidade
- DA é factor de risco para Epilepsia, > fase tardia

pode ser  
NORMAL



lentificação  
 $\downarrow$  actividade  $\alpha$



$\uparrow$  actividade  $\theta$   $\rightarrow$  ritmo  
dominante



NÃO permite o DD nas fases iniciais  
de demência!

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

### Critérios de Diagnóstico - DSM-IV - 1994

- Início insidioso com declínio progressivo da função cognitiva resultando em disfunção social ou ocupacional em relação a um nível prévio superior
- Alteração da memória recente e de pelo menos um dos seguintes domínios cognitivos:
  - Afasia
  - Apraxia
  - Agnosia
  - Funções Executivas (planeamento, organização, sequenciação, abstracção)
- Os défices cognitivos não se atribuem a outras doenças neurológicas, psiquiátricas, tóxicas, metabólicas ou sistémicas
- Defeitos cognitivos que não ocorrem apenas no contexto de *delirium*

### Critérios de Diagnóstico - NINCDS-ADRDA - 1984

#### DA provável

- Defeito em um ou mais domínios cognitivos
- Deterioração progressiva da memória e outras funções cognitivas
- Nível de consciência preservado
- Início entre os 40 e os 90 anos
- Ausência de outra doença cerebral ou sistémica que justifique os sintomas

#### DA possível

- início, apresentação ou evolução clínica atípicos
- Presença de outra doença capaz de induzir demência

#### DA definitiva

- Critérios clínicos para DA provável
- Diagnóstico histopatológico por autópsia ou biópsia

## DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO

Critérios de Diagnóstico → CLÍNICOS!

Mas... não inclui doentes em estadios precoces que seriam os que mais beneficiariam da terapêutica

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## NOVOS CRITÉRIOS - Dubois *et al.* (2007)

### Inclui biomarcadores:

- Alt estruturais na RM → envolvimento precoce e extenso do lobo temporal mesial
- Alt na PET → hipometabolismo ou hipoperfusão na área temporo-Parietal
- Marcadores no LCR → ↑ tau; ↑ fosfo-tau e ↓ péptido amiloide

### Inclui mutações genéticas

### Inclui critérios de exclusão minuciosos

#### **DA DEFINITIVA**

- Evidência clínica e histopatológica de doença

**ou**

- Evidência clínica e genética (mutação cr. 1,14,21)

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## NOVOS CRITÉRIOS - Dubois *et al.* (2007)

### Diagnóstico DA provável

→ A + pelo menos 1 de B/C/D ou E

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO CORE

**A** . Presença de um defeito de memória precoce e significativo que inclui:

- alteração gradual e progressiva da memória reportada pelos doentes e cuidadores durante > 6 meses

- evidência **objectiva** de alt da memória episódica: geralmente consiste num defeito de evocação que não melhora significativamente com pistas ou testes de reconhecimento, após controlo adequado da codificação da informação

- a alt da memória episódica pode ser isolada ou associada a outras alt cognitivas no início ou durante a evolução.

### CARACTERÍSTICAS DE SUPORTE

**B**. Presença de atrofia temporal mesial (**RM**)

**C**. Alteração dos **biomarcadores no LCR**

- ↑ tau total; ↑ tau hiperfosforilada e/ou ↓ Aβ1-42

**D**. Padrão específico em neuroimagem funcional-**PET**

**E**. Mutação autossómica dominante em familiar imediato

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

**História**: início súbito; ocorrência precoce de alt da marcha, alt do comportamento ou crises epilépticas

**Clínica**: sinais neurológicos focais, sinais extrapiramidais precoces.

**Outras doenças**: demência não-DA, Depressão Major, Dç cerebrovascular; alterações tóxicas ou metabólicas; RM com alt sinal em T2 ou FLAIR consistentes com insultos vasculares ou infecciosos

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## NOVOS CRITÉRIOS - McKhann, et al (2011)

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO CORE – DEMÊNCIA

- Mantêm-se exclusivamente clínicos
- Inclui quadros atípicos e mistos

#### **BIOMARCADORES**

1. Beta-amiloide: LCR ( $A\beta$ 1-42); PET-Pib
2. Neurodegenerescência: LCR (tau, fosfo-tau); RM-CE; PET cerebral.



### EVIDÊNCIA de processo fisiopatológico sugestivo de DA

1. **Elevada** (2 tipos biomarcadores positivos)
2. **Intermédia** (1 tipo de biomarcador positivo)
3. **Baixa** (nenhum biomarcador positivo)

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## NOVOS CRITÉRIOS - McKhann, et al (2011)

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO CORE – DEMÊNCIA

1. Interferência nas AVD
2. Declínio em comparação com um nível de funcionamento prévio
3. Não explicado por *delirium* ou patologia psiquiátrica major
4. Declínio cognitivo diagnostica com base em (A) anamnese com doente e cuidador e (B) exames de cabeceira (MMSE) ou av. neuropsicológica
5. Alteração de pelo menos **2 dos seguintes domínios:**

#### domínios:

- A. Memória
- B. Julgamento e funções executivas
- C. Capacidades visuo-espaciais
- D. Linguagem
- E. Alterações da personalidade e/ou comportamento.

### BIOMARCADORES

1. Beta-amiloide: LCR (A $\beta$ 1-42); PET-Pib
2. Neurodegenerescência: LCR (tau, fosfo-tau); RM-CE; PET cerebral.

### CRITÉRIOS CORE – PROVÁVEL DEMÊNCIA associada a DA

1. Cumpre critérios para demência e mais as seguintes:
  - A. Início insidioso
  - B. História clara de declínio
  - C. Deficits cognitivos agrupam-se em 1 destas 2 apresentações:
    - Amnésica (memória episódica)
    - Não amnésica (linguagem, visuo-espacial ou executiva)

#### Nível elevado de certeza:

- a) Declínio cognitivo comprovado por avaliações seriadas
- b) Presença de uma mutação PS1, PS2 ou APP.

### CRITÉRIOS CORE – POSSÍVEL DEMÊNCIA associada a DA

1. Curso atípico
2. Quadro misto (D vascular; D. corpos de Lewy ou outra)

### EVIDÊNCIA de processo fisiopatológico sugestivo de DA

1. Elevada (2 tipos biomarcadores positivos)
2. Intermédia (1 tipo de biomarcado positivo)
3. Baixa (nenhum biomarcador positivo)

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

## NOVOS CRITÉRIOS - Dubois *et al.* (2014)

### Nova classificação dos biomarcadores:

- Diagnóstico: LCR tau, fosfo-tau e péptido beta amilóide 42; PET Pib (marcadores fisiopatológicos)
- Topográficos: RM-CE, PET cerebral (marcadores de progressão)

### Mudança no léxico:

Diagnóstico de uma doença (DA) e não um síndrome (DCL ou demência).

- Inclui critérios de: **DA prodromal** (DCL com biomarcadores positivos),
  - DA pré-clínica** (sem clínica, mas biomarcadores positivos e/ou mutação genética conhecida)
  - DA atípica** (afasia logopénica, atrofia cortical posterior e variante frontal)

# DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

NÃO ESQUECER...



- ✓ Forma de demência mais frequente;
- ✓ 1ºs sintomas são alt da memória episódica/recente por defeito de consolidação (hipocampo) seguindo-se defeitos de memória remota (L. temporal), que interferem com a funcionalidade diária;
- ✓ Associação progressiva de deterioração de outras modalidades cognitivas: orientação, linguagem, capacidade visuo-construtiva e funções executivas;
- ✓ Depressão – comorbilidade importante – identificar e tratar;
- ✓ Apoiar o cuidador – identificar sintomas psiquiátricos e alt do comportamento, orientar para alternativas para alívio da sobrecarga familiar.

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

2ª forma mais frequente de demência degenerativa em idade < 75 anos – 20% casos

Idade início mais jovem que DA → 50-60 anos



Neste grupo etário: incidência DFT  $\geq$  incidência DA!

## FACTORES DE RISCO

- história familiar + → 40-60% doentes (>AD)
- personalidade prévia obsessiva ou tendência para colecionismo
- patologia psiquiátrica: depressão, dça bipolar

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## FISIOPATOLOGIA

- alterações mitocondriais e da cadeia respiratória
- stress oxidativo
- factores genéticos
- factores epigenéticos
  
- alt de neurotransmissores
  - ↓ pré-sináptica de **serotonina** → proporcional gravidade clínica
  - ↓ receptores 5HT1A e 5HT1B
  - ↓ receptores NMDA e AMPA (glutamato)

**Sistema Colinérgico PRESERVADO!!!**

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## ↑↑↑ Heterogeneidade CLÍNICA

- DFT – variante comportamental
- DFT associada a DNM
- DFT com parkinsonismo (DFTP-17)
- Afasia Não Fluente Progressiva
- Demência Semântica
- ...

## ↑↑↑ Heterogeneidade NEUROPATOLÓGICA



- inclusões ubiquitina +
- inclusões tau + (≠ tranças neurofibrilares da DA)
- corpos de Pick
- sem histologia específica

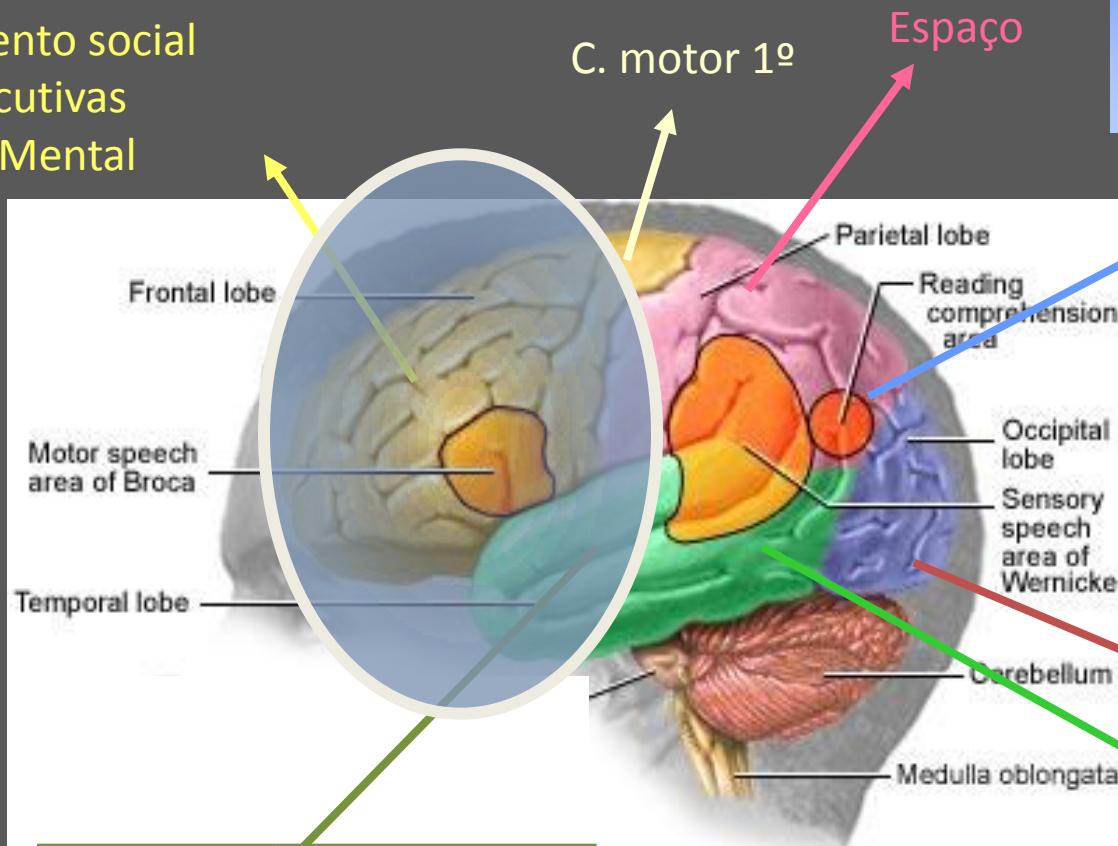
## ↑↑↑ Heterogeneidade GENÉTICA

- proteína tau, progranulina, valosina, CHMP, Presenilina-1, cr9...

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO

Personalidade  
Comportamento social  
Funções Executivas  
Plasticidade Mental



Orientação  
ESPACIAL  
tipicamente  
conservada!!!

Capacidade visuo-  
construtiva

Desenho  
conservado!!!

Desenvolvimento de  
capacidades  
artísticas!!!

Visão

Memória remota

Memória pouco  
comprometida

ESQ:

- Linguagem
- Memória semântica

DTA:

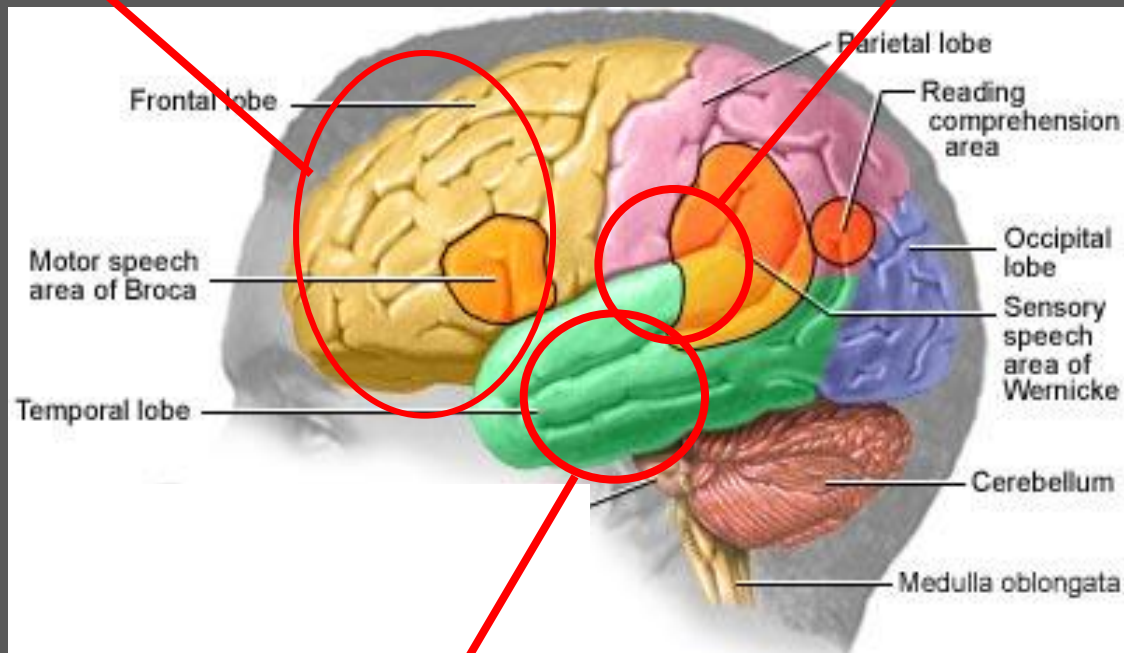
- Reconhecimento faces,  
emoções
- Prosodia

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO

DFT – variante comportamental

Afasia não fluente progressiva



Demência semântica

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – DFT variante comportamental

### Alteração da personalidade

- apatia
- desinibição
- submissão
- embotamento emocional
- inflexibilidade mental
- falta de insight

Fase Inicial

### Alteração do comportamento

- alt da libido
- alt dieta
- hiperoralidade
- compulsões
- inadequação social
- estereotipias e rituais
- alt crenças religiosas ou políticas
- comportamentos motores repetitivos
- comportamentos de utilização

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – DFT variante comportamental



### Disfunção Executiva

- alt do julgamento
- dificuldade no planeamento e organização
- inflexibilidade mental
- dificuldade na alteração de padrões
- perseveração
- diminuição iniciativa
- dificuldade no raciocínio abstracto

### Alteração da linguagem

- diminuição débito discurso
- perda de espontaneidade
- pressão do discurso
- ecolália

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## CRITÉRIOS – DFT variante comportamental (Rascovsky, et al, 2011)

### DFT variante comportamental POSSÍVEL

- ≥ 3
- Desinibição
  - Apatia ou inércia
  - Perda de empatia
  - Comportamento ritualista/obsessivo, estereotipado, perseverativo
  - Hiperoralidade ou outras alts do comportamento alimentar
  - Perfil neuropsicológico (alt das funções executivas com memória e capacidades visuo-espaciais relativamente preservadas)

### DFT variante comportamental PROVÁVEL

- Todos
- Cumpe critérios para DFT possível
  - Apresenta um declínio funcional significativo
- ≥ 1
- Achados imagiológicos compatíveis:
    - Atrofia frontal e/ou temporal anterior em TC/RM-CE
    - Hipometabolismo frontal e/ou temporal anterior em SPECT/PET cerebral

### DFT variante comportamental - Diagnóstico DEFINITIVO

- ≥ 1
- Presença de uma mutação conhecida
  - Evidência anatomo-patológica compatível com o diagnóstico

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – Demência semântica

1º

prosopagnosia (dta) – não reconhecimento de faces  
e/ou  
agnosia associativa (esq) – perda da compreensão  
do significado das coisas



Alt do comportamento

- depressão
- rigidez mental
- compulsões
- diminuição empatia
- não compreensão das emoções dos outros
- perda emocionalidade

Alteração da linguagem

- anomia (> Esq): nomes > verbos
- discurso tende a manter-se fluente
- perda conhecimento semântico /conceptual das palavras (> esq)

Alteração da memória remota



# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## CRITÉRIOS – Demência semântica (Gorno-Tempini, et al, 2011)

### Diagnóstico clínico

Todos (2)

Nomeação alterada

Compreensão simples alterada

≥ 3

Conhecimento semântico alterado

Dislexia e disgrafia

Repetição sem alterações

Produção de discurso sem alterações (fluente)

### Diagnóstico imagiológico

≥ 1

Atrofia temporal anterior em RM-CE

Hipometabolismo temporal anterior em PET cerebral

### Diagnóstico definitivo

≥ 1

Presença de uma mutação conhecida

Evidência anatomo-patológica compatível com o diagnóstico

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – Afasia não fluente progressiva

1º

afasia não fluente com pelo menos 1 de: agramatismo, anomia, parafasias fonémicas

Tem que ser o único defeito cognitivo durante  $\geq 2$  anos para ser considerado afasia 1ª progressiva



PERDA AUTONOMIA

PERDA INSIGHT

ALT COMPORTAMENTO

TARDIOS!!!

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

CRITÉRIOS – Afasia não fluente progressiva (Gorno-Tempini, et al, 2011)

## Diagnóstico clínico

≥ 1

Agramatismo do discurso

Discurso esforçado com distorções – apraxia do discurso

≥ 2

Compreensão complexa alterada

Compreensão simples mantida

Conhecimento semântico mantido

## Diagnóstico imagiológico

≥ 1

Atrofia fronto-insular esquerda em RM-CE

Hipometabolismo fronto-insular esquerda em PET cerebral

## Diagnóstico definitivo

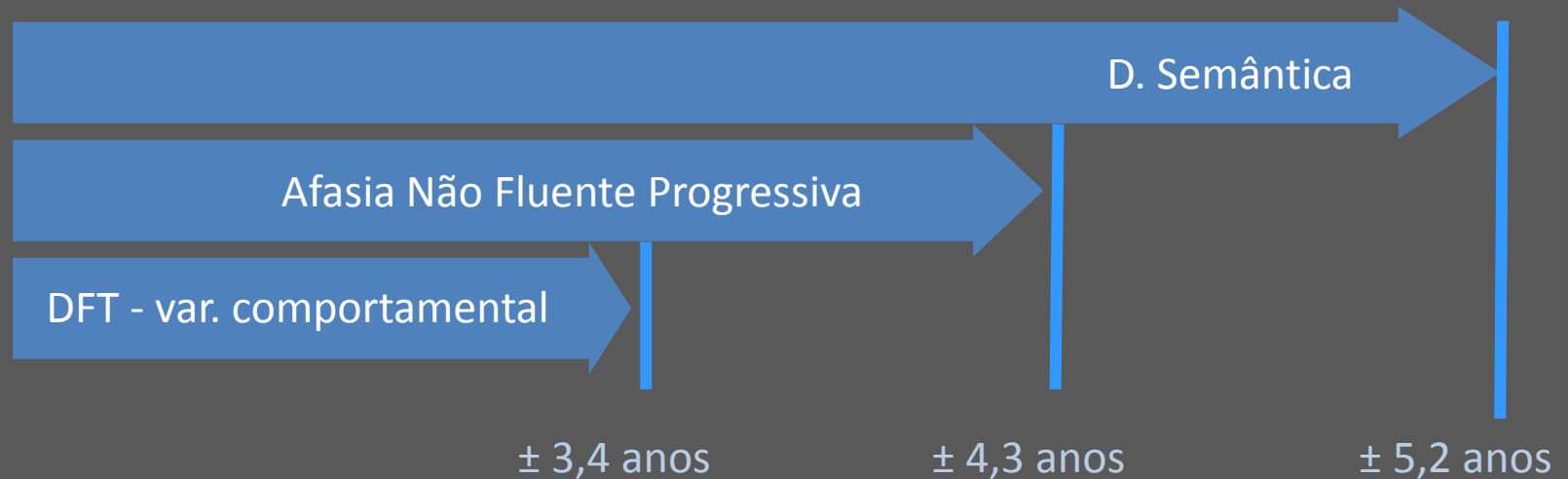
≥ 1

Presença de uma mutação conhecida

Evidência anatomo-patológica compatível com o diagnóstico

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – EVOLUÇÃO TEMPORAL



Com início numa idade mais jovem  
Progressão muito mais rápida que a DA

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – EXAME NEUROLÓGICO

Fase Inicial

NORMAL

- Reflexos primitivos



Fase Tardia

- Sinais extrapiramidais (DFTP-17, CBD, PSP)
- Hemiparésia
- Doença Neurónio Motor - >> bulbar (15%)



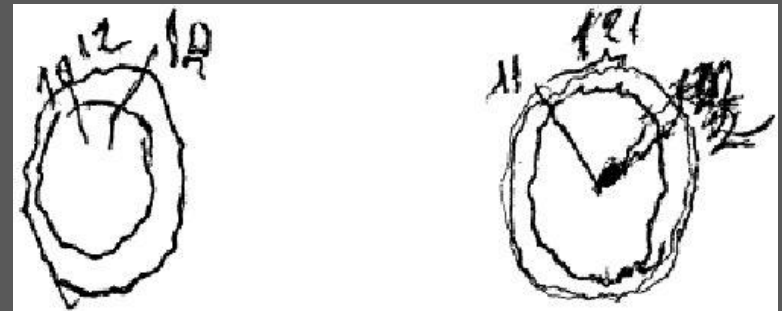
# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- MMSE – NORMAL numa fase inicial
  - não testa as funções executivas

- Teste do relógio

Perseveração  
(MMSE=27)



- Frontal Assessment Battery (FAB):

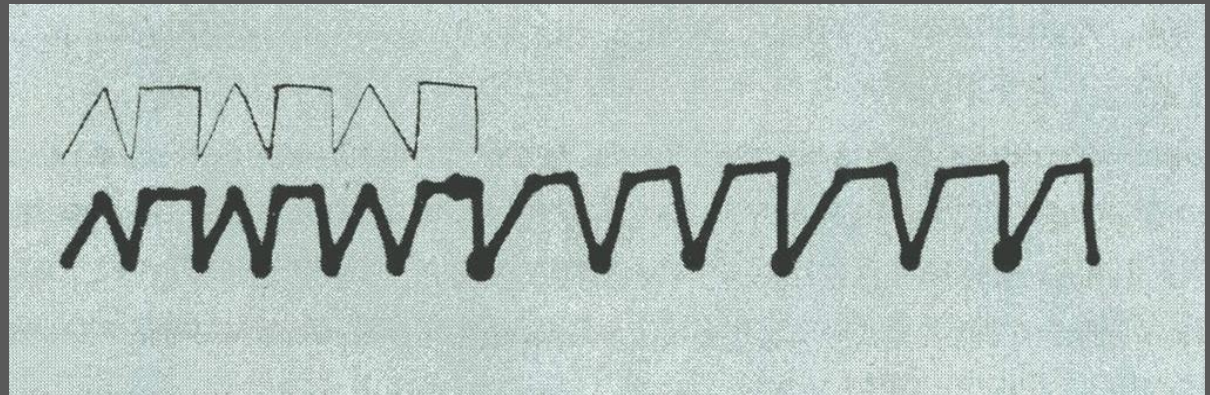
- Semelhanças
- Fluência verbal (palavras começadas por S em 1 min)
- Sequência de Luria
- Sensibilidade à interferência e controlo inibitório
- Comportamento de utilização

- Interpretação de provérbios

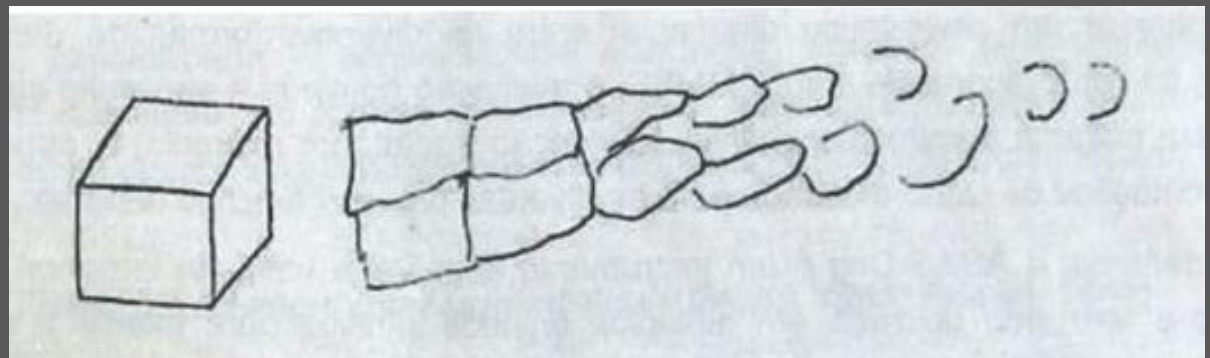
# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Sequência de Luria



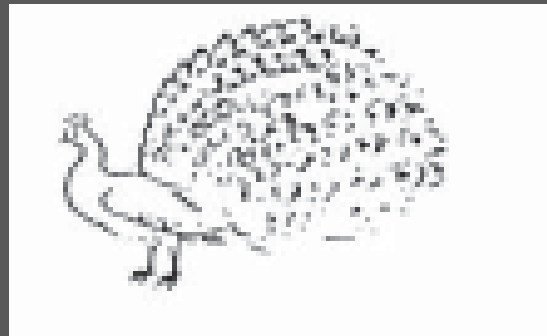
- Desenho do cubo



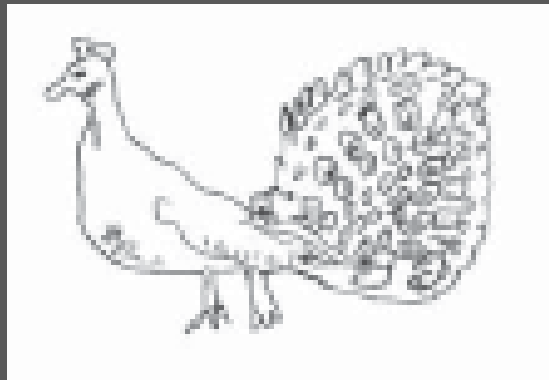
# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

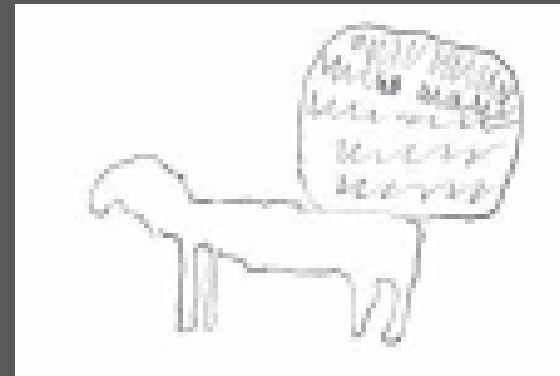
- Figuras complexas



cópia



Desenho após  
observação





tipicalização

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Nomeação de figuras (D. semântica):

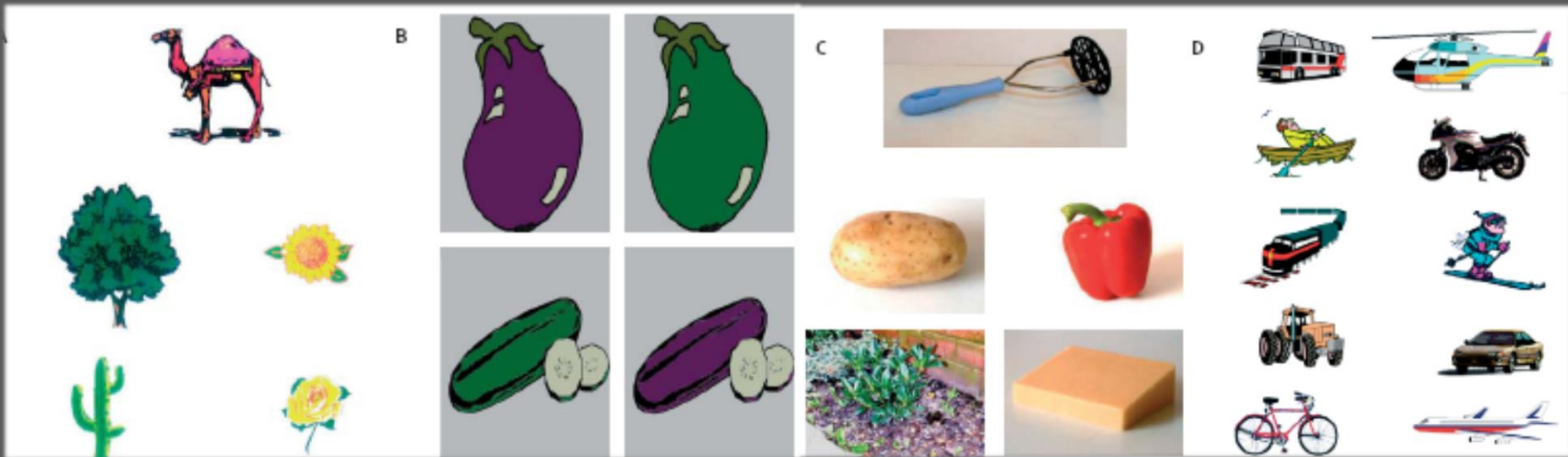


	1º	2º	3º	4º
	Ganso	Pássaro	Gato	Animal
	Maça	Maça	Para comer	Comida
	Tesoura	Tesoura	Para cortar	Máquina

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## QUADRO CLÍNICO – AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- Testes de conhecimento semântico não verbal ( D. semântica)



# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

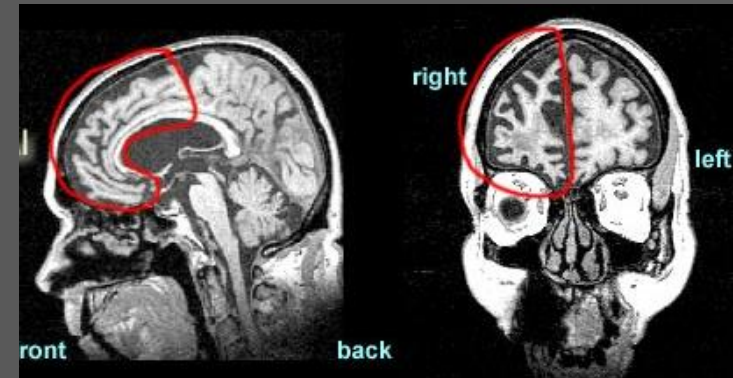
## EXAMES COMPLEMENTARES

RM-CE

Fase inicial  
pode ser  
normal!

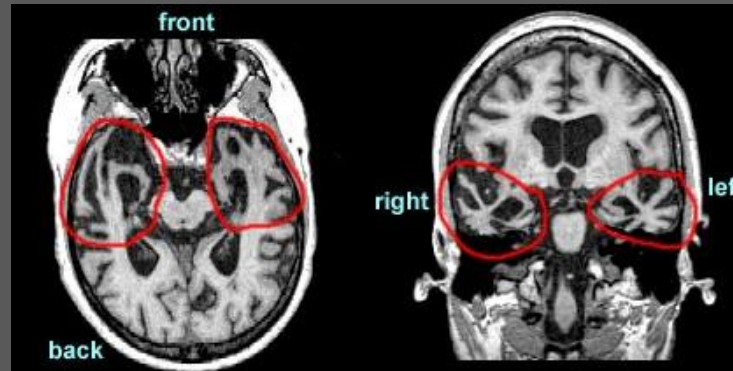
DFT – variante comportamental

- atrofia > frontal
- simétrica



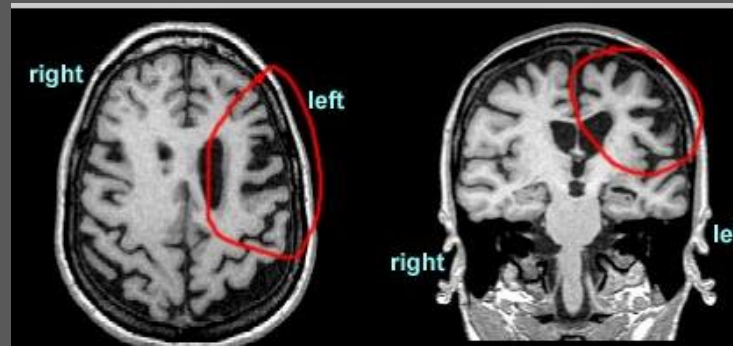
Demência semântica

- atrofia > temporal anterior
- assimétrica



Afasia não fluente progressiva

- assimétrica
- atrofia perisúlvica esquerda



# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## EXAMES COMPLEMENTARES

### PET/SPECT

- mais sensíveis na fase inicial com hipometabolismo e hipoperfusão focais

### EEG

- é NORMAL até uma fase tardia...



DD DA  
lentificação precoce

### EMG

- quando associado a Doença do Neurónio Motor

# DEMÊNCIA FRONTO-TEMPORAL

## NÃO ESQUECER...



- ✓ Doente mais jovens: 50-60 anos;
- ✓ Alterações do comportamento, da personalidade ou/e alterações da linguagem predominam nos primeiros 2-3 anos de doença;
- ✓ Orientação espacial, desenho e memória recente **CONSERVADOS**;
- ✓ Possível associação a Doença do Neurónio Motor;
- ✓ Imagem com alterações específicas, mas pouco sensível!

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

2ª demência degenerativa mais freq no idoso – 15-20%



- idade de início: ±75 anos
- evolução: ± 9 anos (1-20 anos)
- sexo masculino ~>sexo feminino

} ~D. Alzheimer

Espectro de doenças:

- Demência com Corpos de Lewy difusos
- Variante com Corpos de Lewy da D. Alzheimer → 70% DCLevy
- Demência da D. Parkinson – geralmente ocorre em 30-70% doentes, cerca de 10 anos após os sintomas motores



# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## QUADRO CLÍNICO

DISFUNÇÃO  
COGNITIVA

com

FLUTUAÇÕES  
MARCADAS



ALUCINAÇÕES  
VISUAIS



PARKINSONISMO



Alt da atenção e da concentração

Alt da capacidade visuo-construtiva

Alt da capacidade visuo-perceptiva

Desorientação espacial

Disfunção executiva



Alt da memória

Mas DD com DA é difícil pq as diferenças são sobretudo quantitativas!

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## QUADRO CLÍNICO

DISFUNÇÃO  
COGNITIVA

com

FLUTUAÇÕES  
MARCADAS

+

ALUCINAÇÕES  
VISUAIS

+

PARKINSONISMO



DCLewy	DA	D. Vascular
Apresentação: 58% Evolução: 80-90%	20%	40%

- Um dos elementos diagnósticos mais característicos
- ciclos de minutos / horas
- alt abrupta da atenção, função cognitiva, vigília, desempenho de funções (var >50% no MMSE)
- sem estímulo externo desencadeante – surgem em situações de privação sensorial

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## QUADRO CLÍNICO

DISFUNÇÃO  
COGNITIVA com

FLUTUAÇÕES  
MARCADAS



ALUCINAÇÕES  
VISUAIS



PARKINSONISMO



**DCLewy**

Apresentação: 33%

Evolução: 46%

- complexas, coloridas, detalhadas
- figuras de pessoas ou animais
- suscitam reacção de medo, indiferença ou divertimento
- crítica parcialmente mantida

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## QUADRO CLÍNICO

DISFUNÇÃO  
COGNITIVA

com

FLUTUAÇÕES  
MARCADAS

+

ALUCINAÇÕES  
VISUAIS

+

PARKINSONISMO



**DCLewy**

Apresentação: 43%

Evolução: 70%

- forma acinético-rígida simétrica
- >> rigidez axial e hipomímia
- tremor é raro e pouco grave
- má resposta aos dopaminérgicos

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## QUADRO CLÍNICO – outras alterações

- Hipersensibilidade aos neurolépticos – 50% têm exacerbação aguda do quadro extrapiramidal com alt da consciência

➔ Neurolépticos contraindicados na suspeita de DC Lewy

- Perturbação do sono REM – pode surgir anos antes
  - perda da atonia do REM

- Disfunção autonómica – hipotensão ortostática
  - impotência
  - incontinência urinária
  - obstipação
  - síncope

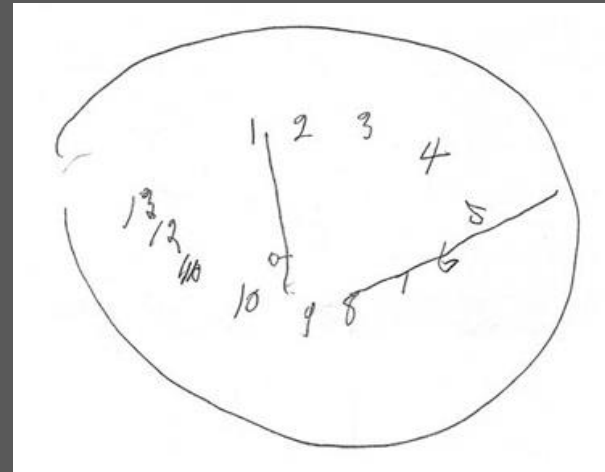


# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## AVALIAÇÃO ESTADO MENTAL

- MMSE: ↓ 4-5 pontos/ano
- Teste do relógio

INCAPACIDADE PARA O  
DESENHO!!!

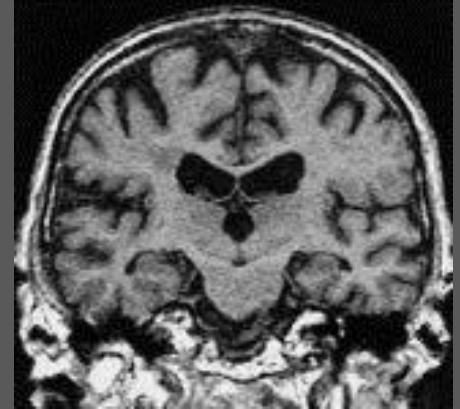


# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## EXAMES COMPLEMENTARES

### RM-CE

- preservação relativa do lobo temporal interno e do hipocampo em relação à DA
- sem diferenças quanto à atrofia cortical ou subcortical



### EEG

- lentificação

### SPECT

- 123-*loflupano* (DatScan) → ↓ captação no estriado



# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO-1 (McKeith, 2005)

### 1. Característica Central:

- Demência definida como declínio cognitivo progressivo de magnitude suficiente p interferir com função ocupacional ou social
- Alt da memória persistente ou proeminente pode não ocorrer nos estádios iniciais mas é geralmente evidente durante a progressão
- Défices nos testes de atenção, funções executivas e capacidade visuo-construtiva podem ser especialmente proeminentes

### 2. Características Principais ( $\geq 2$ -provável, 1-possível):

- Cognição flutuante com variação acentuada na atenção e alerta
- Alucinações visuais recorrentes tipicamente bem formadas e detalhadas
- Parkinsonismo espontâneo

### 3. Características Sugestivas ( $\geq 1$ principal + $\geq 1$ sugestiva $\rightarrow$ provável; 0 principal + $\geq 1$ sugestiva $\rightarrow$ possível):

- Perturbação do Sono REM
- Hipersensibilidade aos neurolépticos
- SPECT ou PET com diminuição da captação transp da DP nos GB

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO-2 (McKeith, 2005)

### 4. Características de Suporte:

- Quedas e síncope repetidas
- Perdas de consciência transitórias e inexplicadas
- Disfunção autonómica grave
- Alucinações não visuais
- Delírio sistematizado
- Depressão
- Preservação relativa das estruturas mesiais temporais na TC/RM
- Diminuição generalizada da captação em PET/SPECT com ↓ da ctividade occipital
- Cintigrafia do miocárdio com MIBG anormal
- EEG com actividade lenta e ondas abruptas temporais transitórias

### 5. Diagnóstico menos provável se:

- Doença cerebrovascular (sinais focais, lesões TC)
- Doença SNC ou física que justifique
- Se parkinsonismo surge numa fase avançada da doença

### 6. Sequência temporal

- Demência antes ou até  $\leq 1$  ano desde início do parkinsonismo

# DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY

NÃO ESQUECER...



- ✓ Predomínio de alt da atenção e dificuldade visuo-construtiva e visuo-perceptiva em relação à memória;
- ✓ Alucinações visuais recorrentes;
- ✓ Flutuação cognitiva com variação marcada;
- ✓ Parkinsonismo precoce;
- ✓ Neurolépticos contra-indicados!

# DEMÊNCIA VASCULAR

- 2ª causa mais freq de demência – 20-30%
- Prevalência >65 anos – 1-4% → duplica cada 5-10 anos acima dos 65 anos


## FACTORES DE RISCO

- idade > 65 anos
- sexo masculino
- raça negra > caucasiana
- baixa escolaridade
- AP: AVC (90%)
- Factores de risco vascular:  
HTA, DM, dislipidemia, tabagismo,  
alcooolismo, dç coronária, dç cardioembólica
- Factores genéticos: ex. CADASIL



# DEMÊNCIA VASCULAR

## SUBTIPOS DE DEMÊNCIA VASCULAR



```
graph TD; A[DEMÊNCIA VASCULAR] --- B[DEMÊNCIA MULTIENFARTES OU COM DOENÇA DOS GRANDES VASOS]; A --- C[DEMÊNCIA POR ENFARTE ISOLADO ESTRATÉGICO]; A --- D[DEMÊNCIA COM DOENÇA DOS PEQUENOS VASOS];
```

DEMÊNCIA  
MULTIENFARTES OU  
COM DOENÇA DOS  
GRANDES VASOS

DEMÊNCIA POR  
ENFARTE ISOLADO  
ESTRATÉGICO

DEMÊNCIA COM  
DOENÇA DOS  
PEQUENOS VASOS

# DEMÊNCIA VASCULAR

## SUBTIPOS DE DEMÊNCIA VASCULAR

### DEMÊNCIA MULTIENTARTES OU COM DOENÇA DOS GRANDES VASOS

- a mais freq
- oclusão de grandes vasos – enfartes corticais e subcorticais  
enfartes hemisféricos > enfartes da fossa post  
26-32% AVC hospitalizados → critérios demência 3 meses depois
- início ABRUPTO
- deterioração por DEGRAUS
- frequentemente coexistem alt sensitivo-motoras lateralizadas

# DEMÊNCIA VASCULAR

## SUBTIPOS DE DEMÊNCIA VASCULAR

### DEMÊNCIA POR ENFARTE ISOLADO ESTRATÉGICO

-Lesão isquêmica focal, frequentemente pequena e que envolve locais corticais e subcorticais funcionalmente importantes

Enfartes corticais	Enfartes subcorticais
Frontal mesial	Tálamo ant e dorsomedial
Lobo temporal	Cabeça Núcleo Caudado
Gyrus Angular	Amígdala

- início ABRUPTO

# DEMÊNCIA VASCULAR

## SUBTIPOS DE DEMÊNCIA VASCULAR

### DEMÊNCIA COM DOENÇA DOS PEQUENOS VASOS

#### ESTADO LACUNAR

- Múltiplas lesões gânglios da base, cápsula interna
- episódios discretos de incapacidade neurológica transitória
- défices acumulam gradual e progressivamente
- alt cognitivas ~DFT por desconexão das estruturas e conexões pré-frontais

#### DÇ BINSWANGER

(leucoencefalopatia arteriosclerótica subcortical)

- hipoperfusão crónica, sem enfartes estabelecidos  
→ desmielinização
- declínio cognitivo lentamente progressivo + apraxia da marcha + incontinência urinária + parkinsonismo
- >80% têm HTA

Não são necessários enfartes estabelecidos →  
isq crónica → demência

# DEMÊNCIA VASCULAR

## QUADRO CLÍNICO

VARIÁVEL consoante a localização das lesões vasculares

Em geral, os domínios mais afectados são:

- flexibilidade mental
- velocidade de processamento
- função executiva
- atenção
- memória semântica - <<DA
- capacidade visuoespacial

Não existe perfil de alt cognitivas característico da D. Vascular

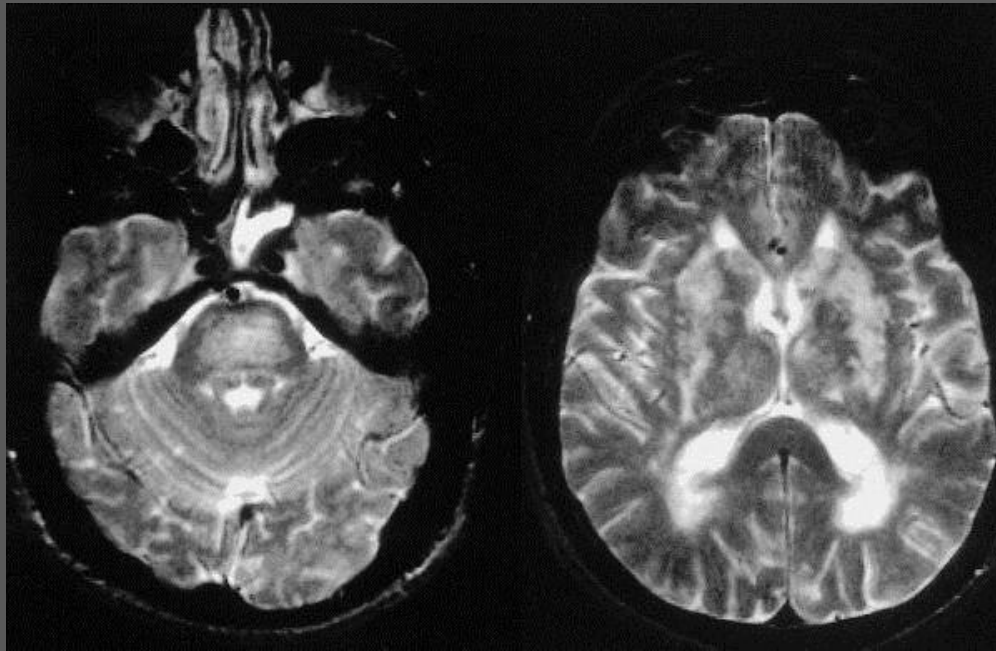
Diferentes domínios afectados em diferentes graus e em diferentes combinações, em relação com a localização e extensão dos enfartes

# DEMÊNCIA VASCULAR

## NEUROIMAGEM

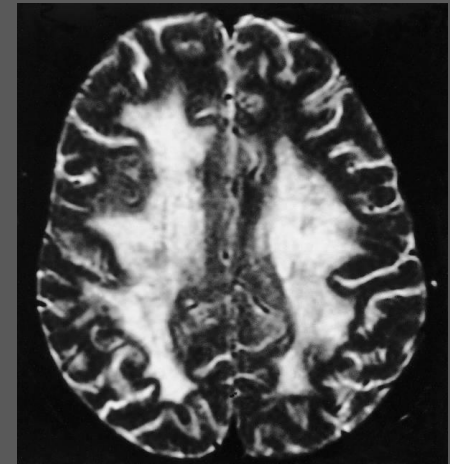
Demência Microvascular

RM



Estado lacunar

TC



Dç Binswanger

# DEMÊNCIA VASCULAR

## NEUROIMAGEM

Demência Macrovascular- Enf estratégico cabeça núcleo caudado



# DEMÊNCIA VASCULAR

## TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

- MMSE: - não avalia função executiva
  - não avalia a veloc. de processamento (sem provas cronometradas)
  - pouco sensível!
  
- MoCA: - avalia funções executivas e visuo-espaciais
  - maior sensibilidade e especificidade

# DEMÊNCIA VASCULAR

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL → D. ALZHEIMER

	D. ALZHEIMER	D. VASCULAR
Início	Gradual	Gradual/súbito
Progressão	Declínio insidioso	Muito lento Em degraus
SS neurológicos focais	Ausentes	Presentes
Memória	Precoce e grave	Ligeira, > semântica
Funções Executivas	Tardio	Precoce e grave
Factores Risco Vascular	Menos freq	AIT/AVC
Neuroimagem	NL, atrofia hipocampo	Enfarte Alteração da SB

# DEMÊNCIA VASCULAR

## CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO - NINDS-AIREN (Roman G. *et al*, 1993)

- **Demência vascular provável:**

1. Demência definida por uma alteração da memória e de pelo menos duas outras áreas cognitivas, suficiente para interferir com as atividades da vida quotidiana

2. Requer a presença de todos os elementos seguintes:

- doença cerebrovascular, com sinais neurológicos focais no exame clínico e sinais pertinentes de acidente vascular na TC ou RMN

- relação entre a demência e a doença cerebrovascular se manifestando através:

  - início da demência dentro dos 3 meses após o acidente cerebrovascular

  - uma deterioração brutal das funções cognitivas

  - uma evolução flutuante, em degraus

- **Demência vascular possível:**

- não há nenhum exame neuroradiológico disponível

- na ausência de relação temporal clara entre o acidente vascular e a demência

- quando há um início insidioso com uma evolução flutuante dos distúrbios cognitivos e há prova de uma doença cerebrovascular

# DEMÊNCIA VASCULAR

## CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO - NINDS-AIREN (Roman G. *et al*, 1993)

- **Características de suporte:**

- distúrbio precoce da marcha
- uma história de instabilidade ou quedas espontâneas frequentes
- uma incontinência urinária precoce
- uma paralisia pseudobulbar; incontinência emocional
- modificações da personalidade e do humor

- **Diagnóstico menos provável se:**

- distúrbios precoces da memória e uma deterioração progressiva da memória e de outras funções cognitivas na ausência de sinal neurológico focal e de lesões vasculares cerebrais na TC ou RMN

# DEMÊNCIA VASCULAR

NÃO ESQUECER...

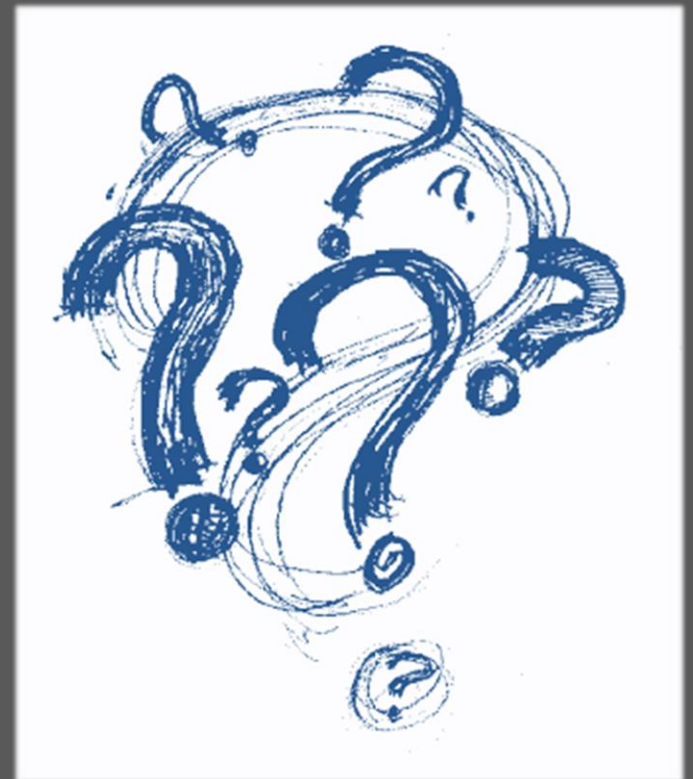


- ✓ Não existe um perfil cognitivo (> disfunção executiva, < defeito mnésico) ou motor específico
- ✓ Relação temporal entre AVC e o desenvolvimento de demência – é a característica mais específica
- ✓ Declínio em escada – na demência macrovascular progressivo - na demência microvascular
- ✓ Evidência de SS neurológicos focais e de lesões na TC/RM reforçam o diagnóstico

# Dúvidas ?

## 3. Tipos de demência

- ✓ Demência de Alzheimer;
- ✓ Demência Fronto-Temporal;
- ✓ Demência por corpos de Lewy;
- ✓ Demência vascular.



# TRATAMENTO

A. **Tratamento sintomático** → ↑ níveis de acetilCh: bloqueio enzimas metabolizadoras.



B. **Tratamento modificador da doença** → mecanismo patogénico.



C. **Tratamento preventivo** → atrasar/impedir



# TRATAMENTO

## Declínio cognitivo ligeiro

- **Tratamento preventivo**

1. Exercício físico (1h de passeio 3x/semana) e estimulação cognitiva

137 pessoas com queixas subjectivas de memória → 6 meses de plano actividade física → follow-up 18 meses

Lautenschlager NT *et al*;  
JAMA 2008



44 pessoas com DCL ou DA ligeira a moderada → estimulação cognitiva + exercício psicomotriz → follow-up 12 meses

Olazarán J, *et al*;  
Neurology 2004



1635 idosos sedentários → exercício físico moderado Vs programa educacional → follow-up 24 meses (**estudo LIFE**)

Kaycee M. Sink, *et al*;  
JAMA 2015



**Revisão sistemática da Cochrane 2011 e 2012** – intervenções cognitivas – melhoria da cognição em idosos saudáveis, DCL e demência em fase ligeira ou moderada



# TRATAMENTO

## Declínio cognitivo ligeiro

- **Tratamento preventivo**

2. Dieta mediterrânica e controlo dos FVR

Ingestão elevada de

- Peixe (preferencialmente peixe azul), pelo menos 3 vezes por semana
- Legumes (diariamente)
- Fruta (diariamente; de índice glicémico baixo)
- Cereais
- Ácidos gordos polinsaturados omega-3 (óleos vegetais, peixe azul, nozes, linhaça)

Diminuição na ingestão de:

- Carne (especialmente carnes vermelhas)
- Gorduras saturadas

Ingestão de vinho em pequenas quantidades (200 ml/dia)



# TRATAMENTO

## Declínio cognitivo ligeiro

- **Tratamento preventivo**

3. Cafeína, chocolate, suplementos vitamínicos



2800 idosos saudáveis ou com DCL → ***Ginkgo biloba*** 120 mg/dia → follow-up 5 anos

Dekosky ST *et al*;  
JAMA 2009

485 idosos saudáveis → **ácidos gordos omega-3** (DHA 900 mg/dia) → follow-up 6 meses – melhoria da memória e aprendizagem

Yurko-Mauro *et al*,  
**estudo MIDAS** 2010



**Revisão sistemática da Cochrane 2006 e 2012 – ácidos gordos omega-3** – resultados escassos, inconclusivos. Possível efeito protector e escassos efeitos secundários



Estudo CAIDE → **cafeína 3 a 5 chávenas café/dia**

Eskilinen *et al*. 2008  
**CAIDE study**



# TRATAMENTO

## Declínio cognitivo ligeiro

- **Tratamento preventivo**

4. Vasodiladores (nimodipina), citicolina, piracetam, anti-inflamatórios...  
**SEM evidência**

5. “anti-demenciais” – **SEM evidência**



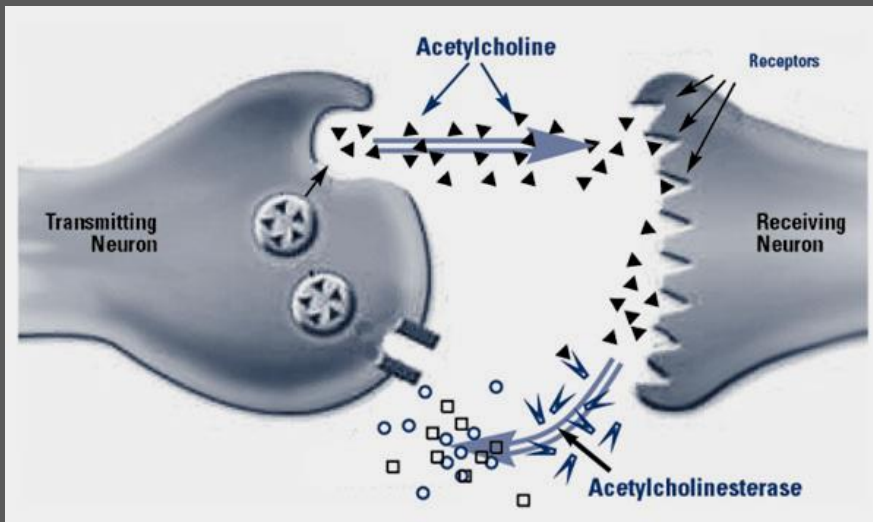
800 pessoas com DCL → vit E + donepezilo 10 mg/dia → follow-up 3 anos  
→ 1ª ano: índice de progressão em DA ligeiramente inferior  
→ 3ª ano: índice de progressão foi igual 2 grupos – **SEM benefício**

(Pertersen RC *et al*, 2005)

**Outros estudos com IACE:** Sem benefício; aumento de efeitos secundários e aumento da mortalidade - **NÃO recomendado**

# TRATAMENTO

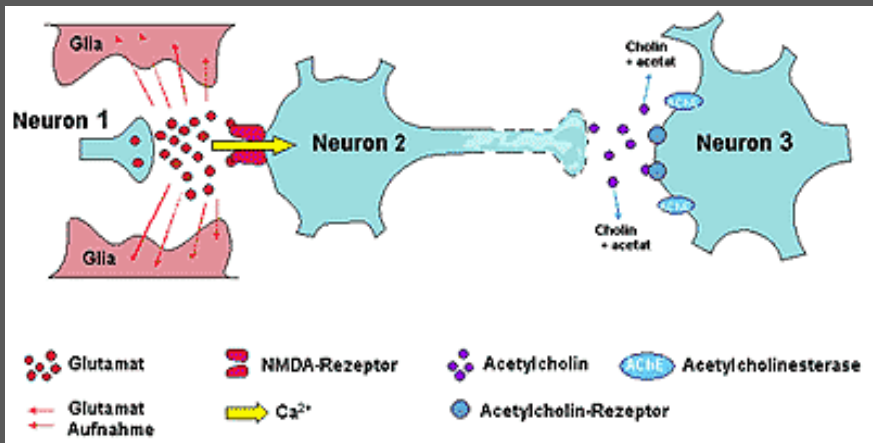
## Doença de Alzheimer



## Tratamento sintomático

### Inibidores da AchE

- Donepezilo
- Galantamina
- Rivastigmina (+BuchE)



### Antagonistas dos receptores NMDA

- Memantina

# TRATAMENTO

## Inibidores da Acetilcolinesterase

- Realmente funcionam? → Evidência
  - Influência POSITIVA no estado cognitivo e funcional e sintomas neuropsicológicos
  - Eficazes na DA ligeira a severa, bem como DA associada à doença cerebrovascular e à demência com corpos de Lewy
  - Similares em eficácia
  - Principais efeitos adversos: gastrointestinais, cardíacos
  - CONTRA-INDICAÇÕES: úlcera gástrica activa; bradicardia, bloqueio AV de qualquer grau; bloqueio de ramo (2 em simultâneo); síndrome coronário agudo

# TRATAMENTO

	DONEPEZILO	GALANTAMINA	RIVASTIGMINA
Nome	Aricept	Reminyl	Exelon/Prometax
Mecanismo	Inibidor rever. AChE	Inibidor rever. AChE. Recep. Nicot.	Inib. "pseudoirrev" AChE. ButirilChE
Indicações	DA lig, mod e grave	DA lig, mod.	DA lig, mod. DDP
T conc máx	3 – 5 horas	30 – 60 min.	30 – 120 min.
Abs. / Interferência com alimentos	Não	Sim	Não
Interacções	Anticolinérg, fluoxetina, $\beta$ bloq, fenitoina.	Anticolinérg, digoxina, $\beta$ bloq, paroxetina	Anticolinérgicos
Reacções adversas	GI: dispepsia, náuseas, vômitos. Card: bradicard. Resp: broncoesp	= Donepezilo	Cefaleia, fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, $\uparrow$ peso, equimose, insónia.
Contra-Indicações	Asma, úlcera GD activa, doenças do sono, retenç urinária.	Asma, DPOC, insuf hepática ou renal.	Asma, convulsões

# TRATAMENTO

## Inibidores da Acetilcolinesterase

### Recomendações:

- Doentes em fases ligeira a grave de DA - deveria tentar-se tratamento com AChE durante um período mínimo de 6 meses.
- As avaliações de *baseline* and *follow-up* deveriam incluir aspectos cognitivos, de humor, autonomia funcional e comportamento.
- Continuar sempre que houver melhoria ou estabilização dos sintomas.

### Como monitorizamos a resposta:

- Sintomas “alvo” que resolvem ou surgem “de novo”.
- “Global impression of change” baseada na entrevista com o doente e o cuidador.
- MMSE

# TRATAMENTO

## Inibidores da Acetilcolinesterase

### Quando chega o momento de parar?

- Efeitos secundários intoleráveis (ex. insónia, náuseas/vómitos/diarreia, câibras musculares).
- Agravamento evidente dos sintomas nos 6 primeiros meses.
- Perda de resposta ao longo do tempo.



Considerar mudar para outro AchE

### Mudança entre AchE:

- Não é preciso “wash out” sempre que os efeitos secundários do primeiro AntiChE estejam resolvidos.
- Titulação mensal do segundo AntiChE.
- Monitorização de eficácia e tolerabilidade mensal durante 3 meses.
- Associações de AntiChE não se recomendam.

(Morris et al, Clin Ther 23; Suppl A, A31-A39, 2001)

# TRATAMENTO

## Memantina

### Mecanismo Acção

- Antagonista dos receptores NMDA (glutamatérgicos) não competitivo, dependente de voltagem (canais de cálcio);
- Pode proteger algumas populações neuronais da destruição excitotóxica, bloqueando o efeito da libertação excessiva de glutamato sobre esses canais.

### Indicações

- Aprovado pela FDA para o tratamento da D. Alzheimer moderada a grave (MMSE 3-14);
- Pode associar-se aos inibidores da AcetilChE. Sem sinergismo.

### Reacções adversas

- Alucinações, confusão, tonturas, cefaleias, fadiga, angústia, hipertonia, vómitos, cistite, aumento da libido, incontinência urinária, insónia, diarreia.

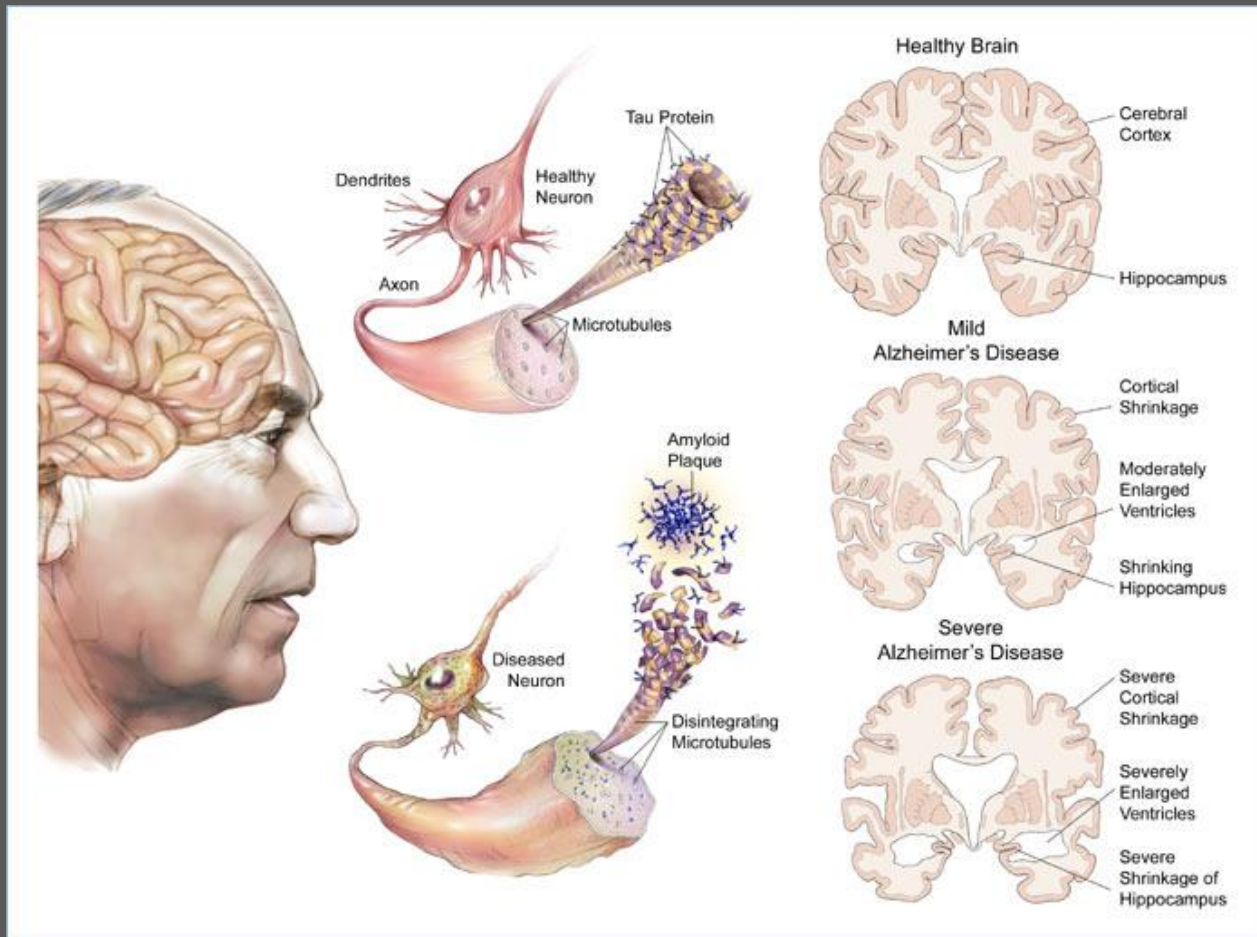
### Interações medicamentosas

- Amantadina (também antagonista NMDA); L-dopa, ag dopaminérgicos, anticolinérgicos ( $\uparrow$  efeito); Barbitúricos, neurolépticos ( $\downarrow$  efeito); Dantroleno, baclofeno, fenitoína

# TRATAMENTO

## Doença de Alzheimer

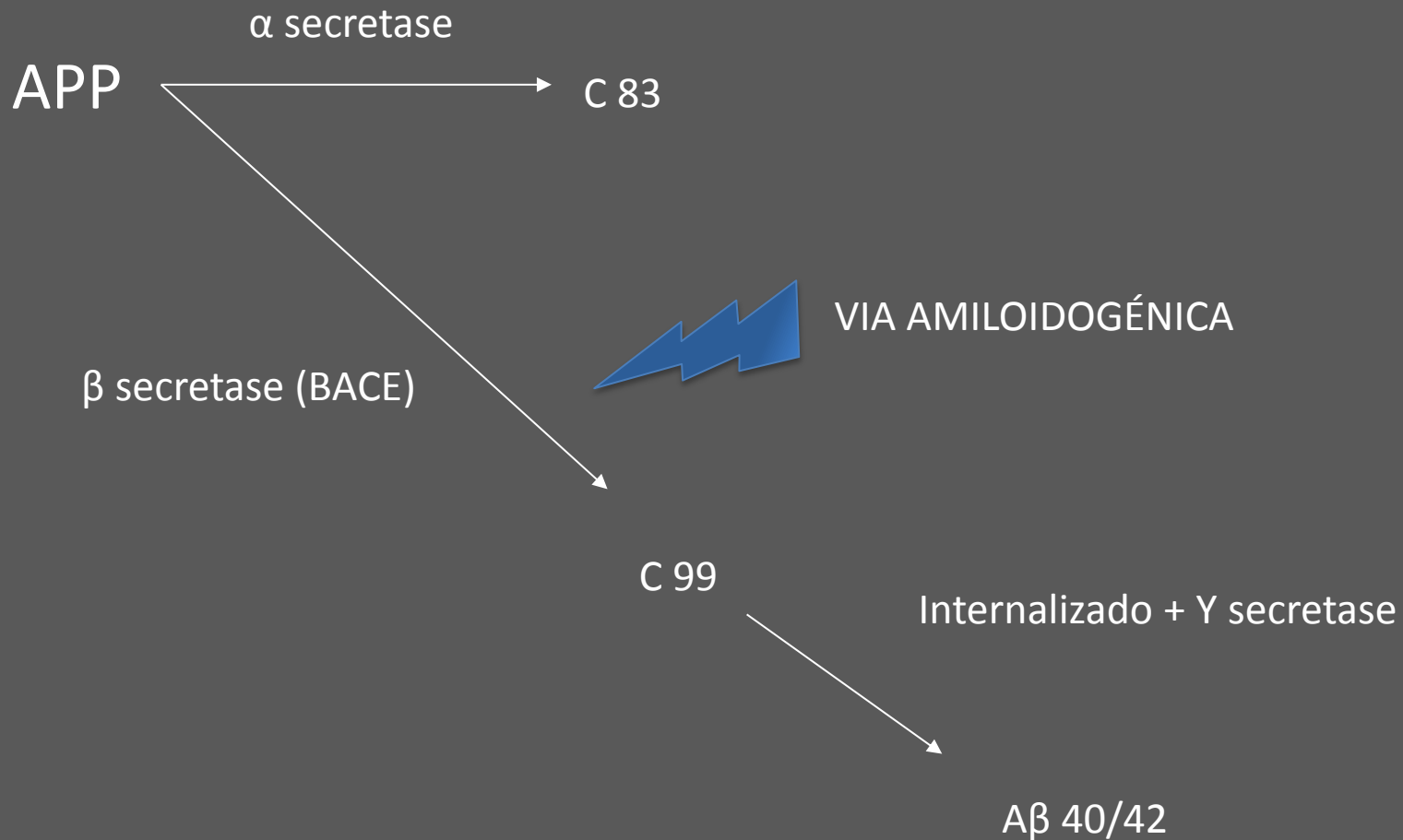
## Tratamento modificador da doença



# TRATAMENTO

## Patogenia da DA: Teoría amiloideia

Proteína precursora do amilóide (APP) = proteína transmembranar



# TRATAMENTO

Acção neurotóxica do amiloide.

1. Agregação A $\beta$  na membrana

2. Stress oxidativo mitocondrial

Alteração transporte Electrões e  $\downarrow$  ATP

Disfunção celular

3. Apoptose.

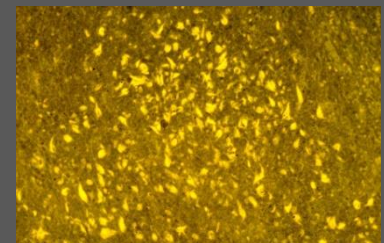


Peroxidação lípidos.

Modificação TAU.

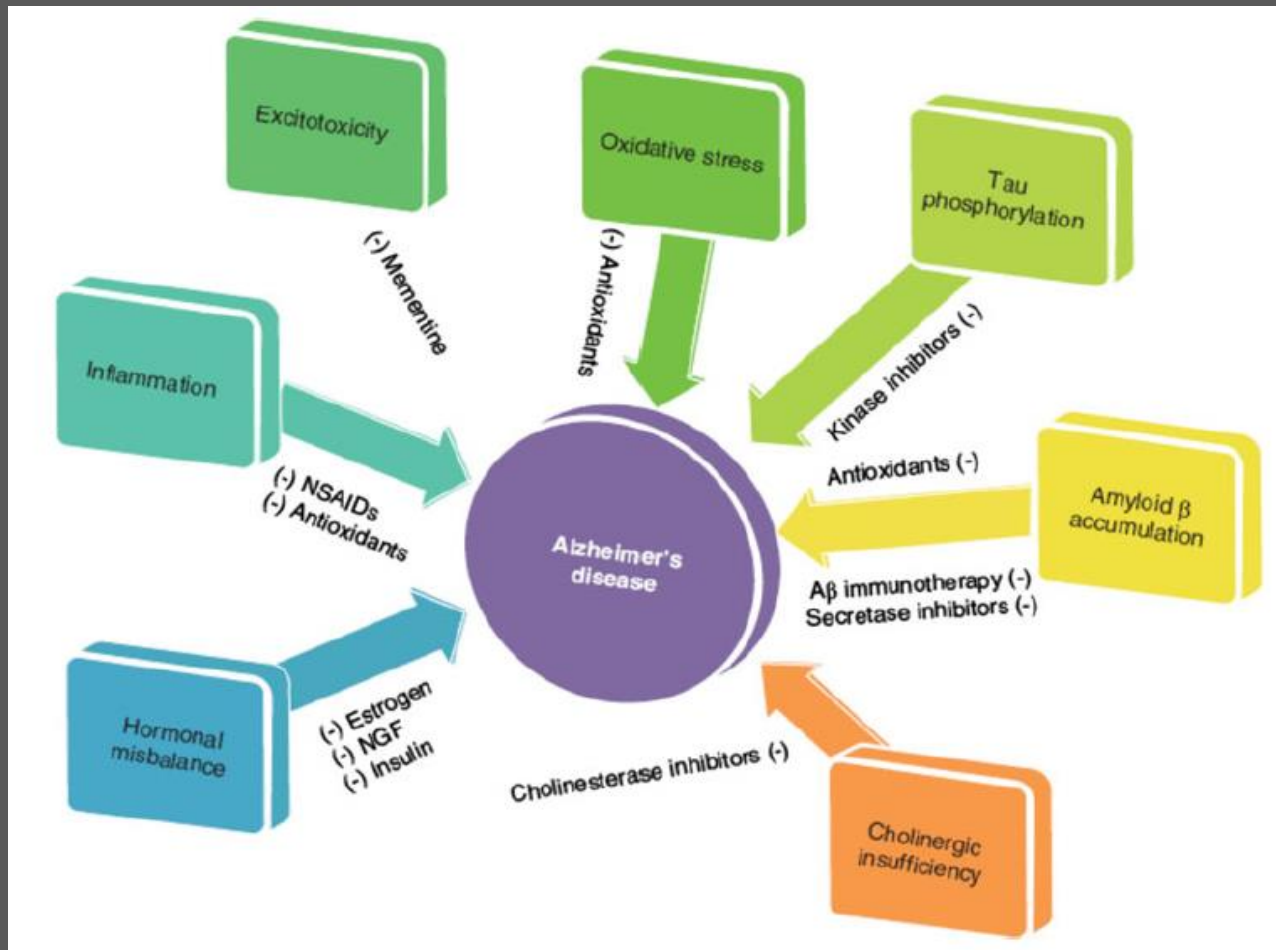
Agregação

NFT =

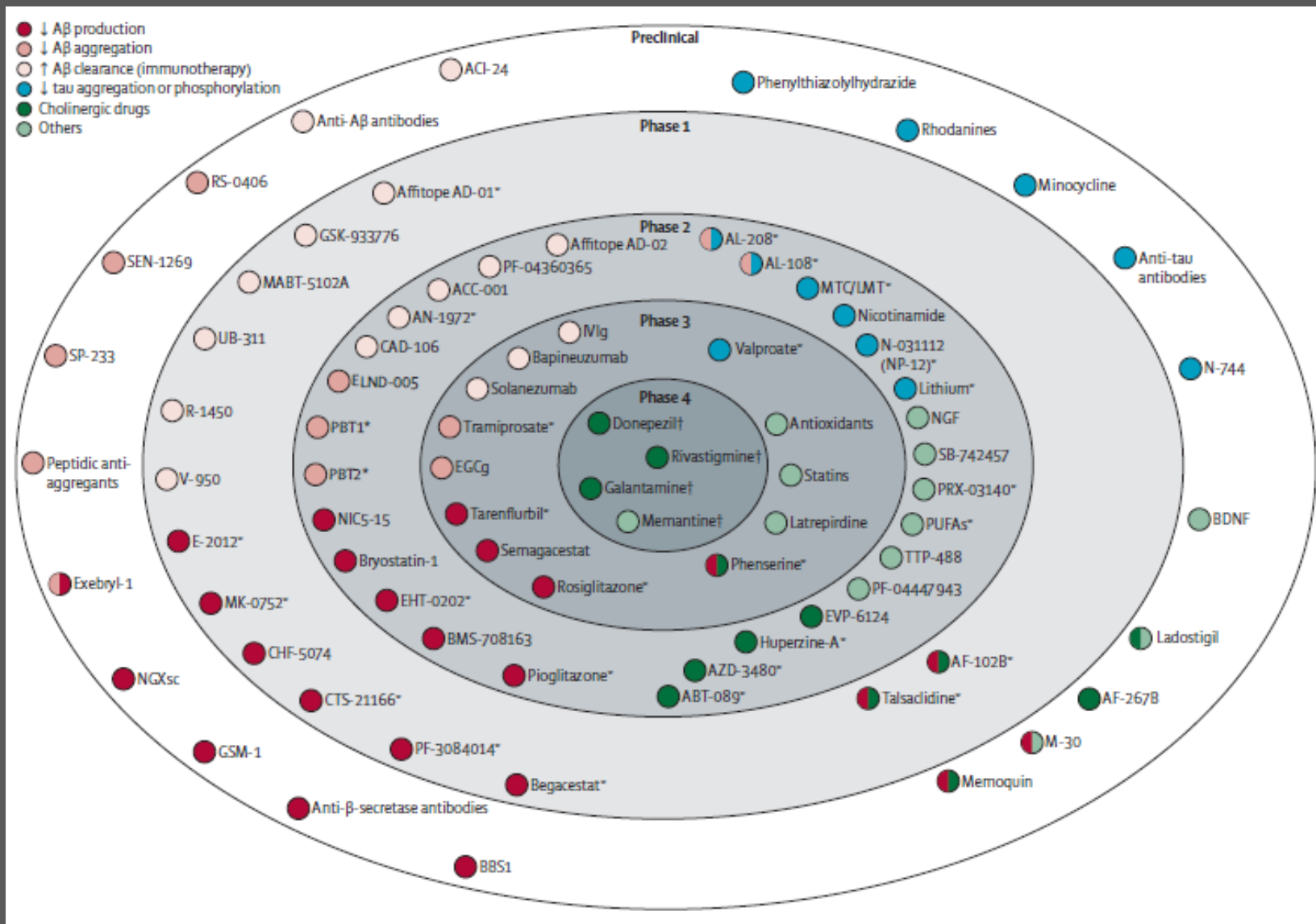


# TRATAMENTO

“ALVOS” no tratamento modificador



# TRATAMENTO



# TRATAMENTO

## Demência vascular

 Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials

Harish Kavirajan, Lon S Schneider

*Lancet Neurol 2007 Sep; 6(9): 782–92.*

# TRATAMENTO

ESTUDO	BRAÇOS	OBJECTIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Black et al, 2003 n = 603 Demência Vascular	Placebo vs <b>Donepezilo</b> 5mg vs <b>Donepezilo</b> 10mg  24 semanas	Eficácia cognição ADAS-cog Ef. função global CIBIC plus CDR-SB Segurança	> Donepezilo (p<0.001)  (p<0.014) (p<0.007) ~ Placebo (11.1/21.8%vs11.1%)	Donepezilo é eficaz e seguro para o tratamento de DVa
Erkinjuntti et al, 2002 n= 396 D. Vascular	Placebo vs <b>Galantamina</b> 24mg  24 semanas	Eficácia na cognição, função global e sint. comp ADAS-cog CIBIC-plus NPI	> Galantamina  (p<0.0001) (p<0.0001) (p<0.016)	Galantamina mostrou efeito terapêutico em todas as áreas cognitivas e não-cog na DVa
Craig et al, 2006 GAL-INT-6 GAL-INT-26 Demência Vascular ou mista	Placebo vs <b>Galantamina</b>	Eficácia cognição e função global ADAS-cog CIBIC plus NPI ADCS-ADL ~Segurança	GAL-INT-6 > Galantamina (p<.001) GAL-INT-26 > Galantamina (p<.001) ~Placebo < Galantamina	Poucos dados. Alguma vantagem não consistente para a Galantamina nas áreas cognitivas e de funções executivas. ↑ Efeitos adversos gastrointestinais.

# TRATAMENTO

## Demência vascular

- **EVIDÊNCIA:** três RCT com donepezilo, dois com galantamina, um com rivastigmina e dois com memantina mostram eficácia em doentes com DA & DV ou provável DV;
- **CONTROVERSIA:** Actuam os AntiChE realmente sobre o componente DA da DV?  

Grande heterogeneidade nos doentes incluídos nos RCT de DV (DV ou D. Mista; doença vascular de pequenos vasos ou grandes vasos);
- **RECOMENDAÇÃO:** tratar os factores de risco vascular em todos os doentes com demência, considerar os AntiChE/memantina em formas mistas DA-DV; necessidade de mais RCT em DV provável.

# TRATAMENTO

## Demência frontotemporal

- EVIDÊNCIA: NÃO existe tratamento para atrasar a progressão → Tto. sintomático para as alterações do comportamento

- Impulsividade
- Agressividade
- Comport. estereotipados
- Depressão
- Comer em excesso

- Psicose

↓ serotonina

↑ dopamina



SSRIs



- Anticolinesterásicos: SEM evidência de eficácia

# TRATAMENTO

## Demência com corpos de Lewy

- Tratamento complicado:
  - ↑ risco de reacções adversas à medicação
  - Interação sintomas: motores-psicóticos-cognitivos.
  - Ausência de tratamento modificador da doença.



TTO. APENAS SINTOMÁTICO

# TRATAMENTO

## Demência com corpos de Lewy

<p><b>DONEPEZILO</b> Mori I et al, 2012. Ann Neurology N = 140</p>	<p>Placebo Vs Donepezilo (3 a 10 mg) 12 semanas</p>	<p>MMSE NPI CIBIC-Plus</p>	<p>Donepezilo 5 e 10 mg p&lt;0.05</p>	<p>Benefícios cognitivo e comportamentais.</p>
<p>Ikeda et al. 2015 Alzh Research &amp; Therapy N= 146</p>	<p>Placebo Vs donepezilo (5 e 10 mg) 12 semanas</p>	<p>MMSE NPI</p>	<p>Donepezilo 10 mg p&lt;0.05 Donepezilo 5 mg P&gt;0,05 MMSE e NPI</p>	<p>Beneficio cognitivo com 10 mg. Sem beneficio comportamental</p>
<p><b>RIVASTIGMINA</b> McKeith et al, 2000 n=120 Demência corpos de Lewy</p>	<p>Placebo vs Rivastigmina &lt;12mg (3-12; média 9,4mg) 20 semanas</p>	<p>S. não-cognitivos NPI Eficácia cognição CCAS Segurança</p>	<p>&gt; Rivastigmina (sig) p&lt;0.05 ~ Placebo</p>	<p>Rivastigmina 6-12mg/d produz benefícios comportamentais na DCL; é segura e bem tolerada se titulada individualmente</p>

# TRATAMENTO

## Demência com corpos de Lewy

### Sintomas psicóticos: Recomendações:

- ↓ fármacos: anticolinérgicos, dopamina e agonistas.
- Neurolépticos: EVITAR preferivelmente.
  - Risco cardiovascular: efeito de classe.
  - Sem benefício consistente, mesmo os atípicos, ou com evidência limitada.
- AntiChE: melhoram as alucinações e delírios.
- Memantina: pode ↑ a agitação e → psicose

# TRATAMENTO

## Demência com corpos de Lewy

### Depressão:

- Tratamento em casos moderados → SSRIs

### Distúrbio do sono:

- Insónia → Trazodone ou mirtazapina. Não BZD.
- Alteração REM → BZD longa duração: Clonazepam

**Sintomas motores:** < resposta à L-Dopa (Risco de agravamento de alucinações)

# TRATAMENTO

## Sintomas comportamentais nas demências

### Instalação dos sintomas:

- Aguda – Delirium.

1ª Identificar e tratar causas médicas (iatrogénica, infecciosa, metabólica, etc).

2ª Controlo do comportamento: Neurolépticos atípicos (quetiapina, clozapina, risperidona, olanzapina)

3ª Duração do tratamento máximo de 6 a 8 semanas

- Progressiva – evolução natural da doença

Antidemenciais -> SSRI's -> neurolépticos

Titulação lenta (risco de efeitos secundários)

Interromper/redução (neurolépticos) após 3 meses sem sintomas comportamentais de novo

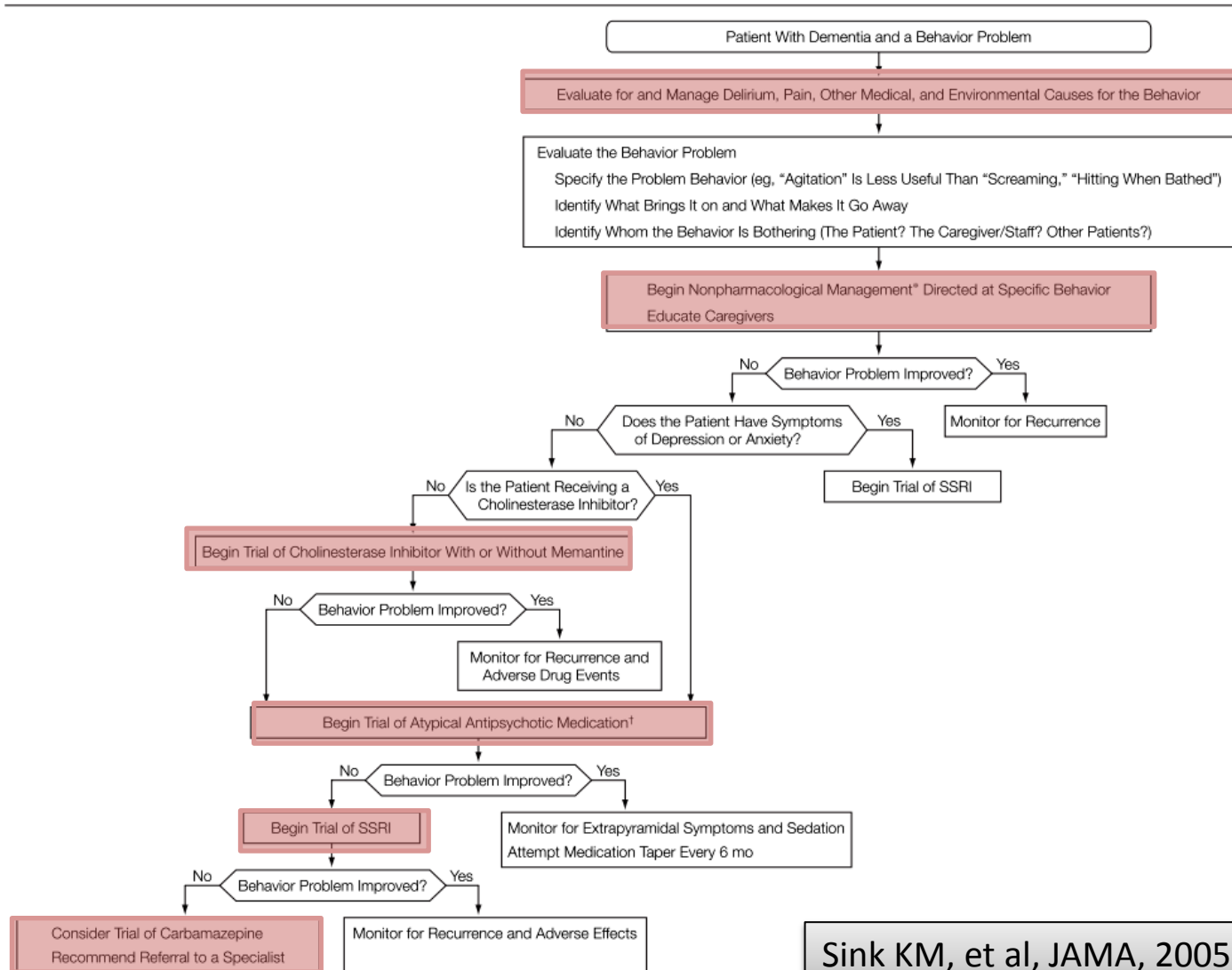
# TRATAMENTO

## Sintomas comportamentais nas demências

<b>Depressão</b>	Sertralina	50 mg
	Trazodone	50-200 mg
	Citalopram/Escitalopram	20 mg/10 mg
<b>Agressividade Agitação</b>	AntiChE/Memantina	
	Quetiapina	25 -200mg
	Risperidona/ Olanzapina	0,5-3 mg/5-20 mg
<b>Alucinações/ Delírios</b>	AntiChE/Memantina	= anterior
	Quetiapina	
	Risperidona/ Olanzapina	
<b>Insônia</b>	Zolpidem	5-10 mg
	Trazodona	50-200 mg
<b>Alteração conduta/controlo impulsos/acantísia</b>	Carbamazepina	300 mg
	Valproato	1000-2000 mg

# TRATAMENTO

**Figure.** Recommended Algorithm for Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia



Sink KM, et al, JAMA, 2005

# Dúvidas



Obrigada