

# Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência?

## How to diagnose the four most frequent causes of dementia?

Paulo Caramelli<sup>a</sup> e Maira Tonidandel Barbosa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. São Paulo, SP, Brasil. <sup>b</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências, Área de Concentração de Fisiopatologia Experimental da FMUSP. São Paulo, SP, Brasil

**Resumo** Doença de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy e demência frontotemporal são as quatro causas mais freqüentes de demência na prática clínica. O diagnóstico diferencial dessas condições se baseia na busca de perfis clínicos característicos por anamnese adequada, exame neurológico e avaliação neuropsicológica, além de investigação complementar pertinente, que consiste em exames laboratoriais e de neuroimagem. O presente artigo apresenta breve revisão das características principais de cada uma dessas formas de demência, com ênfase em aspectos relativos ao diagnóstico.

**Descritores** Demência. Diagnóstico. Doença de Alzheimer. Demência vascular. Demência com corpos de Lewy. Degeneração lobar frontotemporal.

**Abstract** *Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia are the four most frequent causes of dementia in the clinical practice. The differential diagnosis of these conditions is based on specific clinical profiles defined through an adequate medical history, neurological examination, related laboratory tests and neuroimaging studies. A brief review of the different forms of dementia emphasizing diagnostic-related aspects is presented.*

**Keywords** *Dementia. Diagnosis. Alzheimer disease. Dementia, vascular. Dementia, Lewy body. Frontotemporal lobar degeneration.*

### Introdução

Pacientes com suspeita diagnóstica de demência são atendidos com freqüência crescente em ambulatórios ou consultórios de profissionais médicos que lidam com clientela idosa, fato relacionado ao expressivo aumento da expectativa de vida da população mundial, com conseqüente elevação do número de casos de doenças crônico-degenerativas.

A prevalência de demência duplica a cada cinco anos após os 60 anos, resultando em aumento exponencial com a idade.<sup>1</sup> Em estudo populacional brasileiro recente, realizado com idosos vivendo na comunidade, a prevalência de demência variou de 1,6%, entre os indivíduos com idade de 65 a 69 anos, a 38,9%, entre aqueles com idade superior a 84 anos.<sup>2</sup>

Inúmeras são as causas de demência, cujo diagnóstico específico depende de conhecimento das diferentes manifestações clínicas e de uma seqüência específica e obrigatória de exames complementares. Serão abordados nesse artigo os procedimen-

tos que devem ser empregados pelo clínico para o diagnóstico das quatro causas mais freqüentes de demência: doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV), demência com corpos de Lewy (DCL) e demência frontotemporal (DFT).

### Conceito e diagnóstico sindrômico de demência

Demência pode ser definida como síndrome caracterizada por declínio de memória associado a 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.<sup>3</sup> O diagnóstico de demência exige, portanto, a ocorrência de comprometimento da memória, embora essa função possa estar relativamente preservada nas fases iniciais de algumas formas de demência, como a DFT.

O diagnóstico sindrômico de demência depende de avaliação objetiva do funcionamento cognitivo e do desempenho em ativi-

dades de vida diária. A avaliação cognitiva pode ser iniciada com testes de rastreio, como o minixame do estado mental,<sup>4</sup> e deve ser complementada por testes que avaliam diferentes componentes do funcionamento cognitivo. Para essa finalidade, podem ser empregados 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.<sup>5</sup> A avaliação neuropsicológica detalhada é recomendada especialmente nos estágios iniciais de demência em que os testes breves podem ser normais ou apresentar resultado limítrofe. Além disso, a avaliação neuropsicológica fornece dados relativos ao perfil das alterações cognitivas, especialmente úteis para o diagnóstico diferencial de algumas formas de demência, como será visto a seguir.

O desempenho em atividades de vida diária – tanto instrumentais quanto básicas – pode ser avaliado por escalas ou questionários de avaliação funcional que são aplicados ao familiar ou ao cuidador do paciente. Existe usualmente nas demências uma hierarquia de comprometimento funcional, em que as atividades instrumentais (como usar o telefone, cozinhar ou administrar contas bancárias, por exemplo) são acometidas mais precocemente que as atividades básicas (como higiene pessoal), razão pela qual, quando do diagnóstico inicial, deve ser dada preferência para a avaliação das atividades instrumentais.<sup>6</sup>

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico etiológico se baseia em exames laboratoriais e de neuroimagem, além da constatação de perfil neuropsicológico característico. Esse aspecto é particularmente importante para o diagnóstico diferencial das demências degenerativas, grupo do qual fazem parte a DA, a DCL e a DFT.

Os exames laboratoriais obrigatórios na investigação etiológica de uma síndrome demencial são o hemograma, as provas de função tiroideana, hepática e renal, as transaminases hepáticas, as reações sorológicas para sífilis e o nível sérico de vitamina B12.<sup>7,8</sup> Esses exames permitem a identificação de diversas causas potencialmente reversíveis de demência, além de possibilitarem detecção de eventuais doenças associadas. Exames de neuroimagem estrutural (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio) podem revelar alterações vasculares sugestivas do diagnóstico de DV ou de DA com doença cerebrovascular (DCV) e outras condições, como tumores, hidrocefalia ou hematoma subdural crônico. No caso das demências degenerativas (DA, DCL e DFT), os exames laboratoriais são normais, e os de neuroimagem estrutural revelam atrofia cortical, que, embora constitua alteração inespecífica, pode eventualmente apresentar distribuição topográfica sugestiva.<sup>9</sup> Nessas condições, o diagnóstico se baseia em grande parte na história clínica, bem como no perfil neuropsicológico.

Como se verá a seguir, as quatro causas mais comuns de demência têm particularidades clínicas distintas.

### Doença de Alzheimer

A DA é a causa mais frequente de demência, responsável por mais de 50% dos casos na faixa etária igual ou superior a 65

anos.<sup>2</sup> A doença se caracteriza por processo degenerativo que acomete inicialmente a formação hipocampal, com posterior comprometimento de áreas corticais associativas e relativa preservação dos córtices primários. Essa distribuição do processo patológico faz com que o quadro clínico da DA seja caracterizado por alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até as fases mais avançadas da doença.

O primeiro sintoma da DA é usualmente o declínio da memória, sobretudo para fatos recentes (memória episódica), e desorientação espacial, aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal. Esses sintomas se instalam de forma insidiosa, com piora lentamente progressiva, embora períodos de relativa estabilidade clínica possam ocorrer. Alterações de linguagem (principalmente anomia), distúrbios de planejamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais surgem com a evolução do quadro.<sup>10</sup> Na faixa pré-senil (antes dos 65 anos), os distúrbios de linguagem podem ser a manifestação predominante do processo demencial, enquanto sintomatologia psicótica (como idéias delirantes, sobretudo de caráter persecutório, e alucinações) é habitualmente mais comum nos pacientes mais idosos.

O diagnóstico clínico da DA se baseia na observação de quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural. A tomografia computadorizada e, particularmente, a ressonância magnética revelam atrofia da formação hipocampal e do córtex cerebral, de distribuição difusa ou de predomínio em regiões posteriores. Esses pacientes preenchem os critérios diagnósticos da denominada DA provável.<sup>11</sup> Outra possibilidade é o diagnóstico de DA possível, em que os pacientes apresentam variações na forma de apresentação ou evolução clínica e também nos casos em que outras condições passíveis de produzir demência estejam presentes, porém sem serem consideradas, com base em juízo e experiência clínica, responsáveis pelo quadro demencial.<sup>11</sup> O diagnóstico definitivo só é possível por exame anatomopatológico.

A acurácia diagnóstica quando da presença de perfil clínico característico e de exames complementares normais ou inespecíficos (quadro compatível com DA provável), segundo os estudos com confirmação anatomopatológica, é de, em média, 81%, taxa que se eleva com o seguimento dos pacientes.<sup>8</sup>

### Demência vascular

O termo demência vascular (DV) tem conotações amplas, referindo-se aos quadros demenciais causados pela presença de DCV. É mais comumente utilizado quando associado aos efeitos de grandes lesões tromboembólicas (demência por múltiplos infartos), mas inclui também os estados lacunares e as lesões únicas em locais estratégicos (tálamo, giro angular esquerdo, núcleo caudado), demência associada a lesões extensas da substância branca (doença de Binswanger), angiopatia amiloide e demência por acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos.<sup>12</sup>

A DV é a segunda causa mais frequente de demência em países ocidentais, correspondendo a cerca de 10% dos casos, com dados de prevalência encontrados entre 1,2% a 4,2% em

indivíduos acima de 60 anos.<sup>2,13</sup> Além disso, a associação DCV com DA ocorre em cerca de 15% dos casos de demência.<sup>2</sup>

Os fatores de risco para a DV são os mesmos relacionados ao processo de aterogênese e doenças relacionadas: idade, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, tabagismo, doenças cérebro e cardiovasculares, entre outros.<sup>14</sup>

O diagnóstico da DV se baseia atualmente em critérios específicos que incluem história clínica, avaliação neuropsicológica e exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética, dando-se preferência a esta pela melhor possibilidade de identificação de infartos lacunares). Diversos critérios foram propostos por diferentes grupos e consórcios de investigadores.<sup>3,12,15</sup> A presença de fatores de risco para doença cerebrovascular deve alertar para essa possibilidade diagnóstica. O elemento diagnóstico principal, no entanto, é o estabelecimento de relação causal entre o comprometimento cerebrovascular e o quadro demencial, o que muitas vezes não é tarefa fácil, sobretudo pela já referida associação comum entre DA e DCV.

Nenhum dos critérios diagnósticos de DV atualmente disponíveis permite a identificação precisa dos casos.<sup>16</sup> Em um estudo recente que avaliou a sensibilidade e especificidade dos critérios do DSM-IV,<sup>3</sup> do NINDS-AIREN<sup>12</sup> e do ADDTC<sup>15</sup> em pacientes com diagnóstico confirmado ao exame anatomopatológico, verificou-se que nenhum apresentou sensibilidade acima de 70%, com especificidade média de 85%.<sup>17</sup>

Em outros estudos, os principais discriminantes no diagnóstico entre DA e DV foram: história de AVC prévio, sintomas neurológicos focais (como hemiparesia, ataxia, hemianopsia ou também alterações neuropsicológicas focais, como afasia e heminegligência), curso flutuante com piora em degraus e início abrupto.<sup>13</sup> Entretanto, com relação a este, é importante ressaltar que pacientes portadores de hipertensão arterial podem apresentar instalação insidiosa e curso lentamente progressivo, evocando o padrão evolutivo da DA. Nesses casos, a DV é usualmente secundária a infartos lacunares acometendo substância branca periventricular e núcleos da base.

### Demência com corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL) corresponde à terceira causa mais frequente de demência em estudos de autópsias realizados em vários centros de pesquisa. Caracteriza-se clinicamente por um quadro de demência em que ocorrem: flutuação dos déficits cognitivos em questão de minutos ou horas, alucinações visuais bem detalhadas, vívidas e recorrentes e sintomas parkinsonianos, geralmente do tipo rígido-acinéticos, de distribuição simétrica. Duas das manifestações acima descritas são necessárias para o diagnóstico de DCL provável.<sup>18</sup>

O declínio cognitivo na DCL é progressivo e interfere na capacidade funcional do indivíduo (funções executivas, capacidade de resolução de problemas e atividades de vida diária). A atenção, as funções executivas e as habilidades visuoespaciais são os domínios cognitivos mais comprometidos nas fases iniciais, com relativa preservação da memória. Este é talvez o de maior relevância para o diagnóstico diferencial com a DA.<sup>19</sup>

Com a progressão da doença, entretanto, essas diferenças podem se perder, dificultando a diferenciação com outras demências. Além do diagnóstico diferencial com a DA, condições como *delirium* e demência vascular, que podem cursar com flutuações, devem ser excluídas.

Os pacientes com DCL costumam apresentar episódios frequentes de quedas ou síncope. A resposta dos sintomas parkinsonianos (rigidez e acinesia) à levodopa é usualmente pobre na DCL, diferentemente do que ocorre na doença de Parkinson idiopática. Outro aspecto importante é a hipersensibilidade ao uso de neurolépticos, que agravam os sintomas de parkinsonismo, muitas vezes sem melhora dos sintomas psicóticos.

### Demências frontotemporais

As demências frontotemporais (DFT) apresentam quadro clínico característico, com alterações precoces de personalidade e de comportamento, além de alterações de linguagem (redução da fluência verbal, estereotipias e ecolalia), de início insidioso e caráter progressivo. A memória e as habilidades visuoespaciais encontram-se relativamente preservadas. As alterações de comportamento podem se apresentar como isolamento social, apatia, perda de crítica, desinibição, impulsividade, irritabilidade, inflexibilidade mental, sinais de hiperoralidade e descuido da higiene pessoal.<sup>20</sup> Sintomas depressivos, preocupações somáticas bizarras e estereotipias motoras também podem ocorrer. Esses sintomas podem preceder as alterações intelectuais, e alguns testes neuropsicológicos de rastreio, como o miniteste do estado mental, podem estar normais no início, alterando-se com a evolução da doença.

Desse grupo de demências fazem parte a doença de Pick, a degeneração dos lobos frontais e a demência associada à doença do neurônio motor (esclerose lateral amiotrófica). Pode também ser incluída a demência semântica, também denominada como variante temporal das DFTs. Esse grupo de condições ocorre mais frequentemente na faixa pré-senil (antes dos 65 anos), com presença de história familiar em parentes de primeiro grau em cerca de 30% dos casos, com padrão de herança sugestivo de transmissão autossômica dominante.

Os pacientes com DFT apresentam reflexos primitivos, em especial sinais de frontalização (reflexos de preensão palmar, de sucção e de projeção tônica dos lábios), ao exame neurológico. Sinais de perseveração motora e comportamentos de utilização (exploração incontrolável de objetos no ambiente) também são frequentes.<sup>20</sup> Eventualmente podem apresentar sinais parkinsonianos, particularmente evidentes em alguns casos de ocorrência familiar.

Com relação à apresentação clínica, as já referidas alterações da afetividade e do comportamento social decorrem do predomínio frontal da atrofia cerebral. No caso da demência semântica, no entanto, como o processo degenerativo afeta principalmente os lobos temporais (sobretudo à esquerda), o quadro clínico se caracteriza por déficit de memória semântica. Com a evolução, podem ocorrer extensão das alterações neuropatológicas para os lobos frontais e conseqüente aparecimento das alterações de comportamento descritas.

O diagnóstico diferencial das diversas formas de DFT se baseia na história clínica, no exame neurológico e na identificação de perfil característico à avaliação neuropsicológica. Com relação a este, na degeneração dos lobos frontais, na doença de Pick e na demência associada à doença do neurônio motor, ocorre comprometimento predominante de funções executivas com relativa preservação da memória.<sup>21</sup> Na demência semântica, o desempenho em testes de nomeação, categorização semântica e fluência verbal (número de animais em um minuto, por exemplo) é muito comprometido, com anomia, perda progressiva do significado das palavras e da capacidade de reconhecimento visual (objetos e seres vivos, incluindo faces conhecidas).<sup>22</sup> Nos pacientes com demência associada à doença do neurônio motor, o exame neurológico revela déficit de

força muscular, amiotrofia e fasciculações acometendo os membros superiores e inferiores e também, muitas vezes, a língua.<sup>23</sup> O diagnóstico diferencial entre a degeneração dos lobos frontais e a doença de Pick só é possível com base no exame anatomopatológico.

Os exames de neuroimagem estrutural costumam revelar atrofia dos lobos frontais e da porção anterior dos lobos temporais na degeneração dos lobos frontais, na doença de Pick e na demência associada à doença do neurônio motor, enquanto na demência semântica a atrofia afeta os lobos temporais, com predomínio à esquerda. A tomografia por emissão de fóton único (SPECT cerebral) é particularmente útil nesses casos, evidenciando marcada hipoperfusão das regiões acima descritas, desproporcional ao grau de atrofia.<sup>21</sup>

## Referências

1. Jorm AF. The Epidemiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. London: Chapman and Hill; 1990.
2. Herrera E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25:70-3.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Fourth ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994. p. 143-7.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
5. Nitrini R, Lefèvre B, Mathias S, Caramelli P, Carrilho PE, Sauer N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-65.
6. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filis S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-9.
7. Chaves MLF. Diagnóstico diferencial das doenças demenciais. In: Forlenza OV, Caramelli P, editors. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 81-104.
8. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chance JM, Filis S. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
9. Caramelli P, Nitrini R. Conduta diagnóstica em demência. In: Forlenza OV, Almeida OP, editors. *Depressão e Demência no Idoso*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997. p. 107-20.
10. Kertesz A, Mohs RC. Cognition. In: Gauthier S, editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2001. p.179-96.
11. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
12. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
13. André C. Demência vascular: dificuldades diagnósticas e tratamento. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:498-510.
14. Gorelick PB. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997;28:459-63.
15. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* 1992;42:473-80.
16. Wetterling T, Kanitz R-D, Borgis K-J. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996;27:30-6.
17. Gold G, Giannakopoulos P, Mayor PA, Bergallo MF, Michel JP, Hof P, et al. ADDTC, NINDS-AIREN, DSM-IV and ICD-10 criteria for vascular dementia: a clinicopathologic study. *Int Psychogeriatr* 2001;13(suppl 2):16S.
18. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson D, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
19. Mesulam M-M. Aging, Alzheimer's disease, and dementia: clinical and neurobiological perspectives. In: Mesulam M-M, editor. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 439-522.
20. Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS. Consensus statement: clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia: The Lund and Manchester groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:416-8.
21. Bottino CMC. Demências frontotemporais. In: Forlenza OV, Caramelli P, editors. *Neuropsiquiatria geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 231-41.
22. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115:1783-806.
23. Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:23-32.

**Correspondência:** Paulo Caramelli

Rua Itapeva, 518, conj. 601/602 – 01332-000 – São Paulo – SP – Brasil

E-mail: caramelp@usp.br