



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS
COORDENAÇÃO DE BIOMEDICINA

ISADORA SOARES DE LIMA

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SEU
REGISTRO HISTÓRICO**

GOIÂNIA
2020

ISADORA SOARES DE LIMA

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SEU
REGISTRO HISTÓRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2020

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por demência, clinicamente representado por perda da memória recente, interferindo na cognição e nas atividades cotidianas do indivíduo. Desde a sua descoberta em 1906 por Alöis Alzheimer, seu diagnóstico se manteve diretivo às manifestações clínicas, contudo, hoje, é acrescido de avaliações e interações com outras doenças, interferências ambientais, bioquímicas, genéticas e epigenéticas. A identificação da DA é realizada pela detecção de acúmulos de placas β amiloide e depósitos intraneuronais de emaranhados neurofibrilares, que são compostos de agregados de proteína Tau hiperfosforilados, que se aglomeram no citoplasma neuronal, desestabilizando os microtúbulos e transporte axonal. Em consequência, podem acarretar estresse oxidativo e fissuras na barreira hematoencefalica desenvolvendo processo inflamatório cerebral, justificando a neurodegeneração. Diante destes fatos, os critérios de diagnósticos laboratoriais são importantes para identificação precoce da doença possibilitando a minimização dos seus efeitos. Acreditando nesta proposta, este estudo se desenvolve com a análise das diversas fontes de diagnóstico da DA e a exposição histórica de seus eventos, através de uma revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas. Diversas áreas das Ciências da Saúde se encontram como fontes de diagnóstico da DA, porém primeiramente, um dos aspectos de maior evidência consiste na avaliação clínica, por se tratar de uma análise de exclusão de outras condições demenciais. Exames de neuroimagem estrutural e funcional como tomografia computadorizada e ressonância magnética são também solicitados na investigação primária, acrescidos posteriormente, do exame eletroencefalograma padrão e o quantitativo. Exames vinculados à parte gênica PSEN1 e PSEN2, e alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, são realizados como fontes alternativas do diagnóstico. A avaliação definitiva da DA é obtida por exames anatomopatológicos por necropsia ou biopsia, sendo de difícil obtenção ou inviável, salvo ser um método pouco utilizado, devido a aspectos éticos e culturais. A evolução diagnóstica da DA retrata uma série de pesquisas de diferentes áreas de estudo, revelando a sua importância no contexto familiar de forma marcante e expressiva.

Palavras-chave: Demência. Diagnóstico. Doença de Alzheimer. Evolução. Exames laboratoriais.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by dementia, clinically represented by loss of recent memory, interfering with the individual's cognition and daily activities. Since its discovery in 1906 by Alois Alzheimer, its diagnosis has remained directed towards clinical manifestations, however, today, it is increased by assessments and interactions with other diseases, environmental, biochemical, genetic and epigenetic interferences. The identification of AD is performed by detecting accumulations of β amyloid plaques and intraneuronal deposits of neurofibrillary tangles, which are composed of hyperphosphorylated Tau protein aggregates, which cluster in the neuronal cytoplasm, destabilizing the microtubules and axonal transport. As a consequence, they can cause oxidative stress and fissures in the blood-brain barrier, developing cerebral inflammatory process, justifying neurodegeneration. In view of these facts, laboratory diagnostic criteria are important for early identification of the disease, enabling the minimization of its effects. Believing in this proposal, this study is developed with the analysis of the diverse sources of diagnosis of AD and the historical exposure of its events, through a narrative review involving exploratory research with a qualitative approach of sources of bibliographic and electronic information. Several areas of Health Sciences are found as sources of AD diagnosis, but first one of the most evident aspects is the clinical evaluation, as it is an analysis of exclusion of other dementia conditions. Structural and functional neuroimaging tests, such as computed tomography and magnetic resonance imaging, are also requested in the primary investigation, added later by the standard electroencephalogram and the quantitative exam. Tests linked to the gene part PSEN1 and PSEN2, and the $\epsilon 4$ allele of apolipoprotein E, are performed as alternative sources of diagnosis. The definitive evaluation of AD is obtained by anatomopathological examinations by necropsy or biopsy, being difficult to obtain or impracticable, except for a method that is little used due to ethical and cultural aspects. The diagnostic evolution of AD portrays a series of studies from different areas of study, revealing its importance in the family context in a marked and expressive way.

Keywords: Alzheimer's disease. Dementia. Diagnosis. Evolution. Laboratory tests.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	METODOLOGIA	7
3	REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1	O INÍCIO – BREVE BIOGRAFIA	7
3.2	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	8
3.2.1	Diagnóstico Clínico	9
3.2.2	Diagnóstico Laboratorial	10
3.2.2.1	Exames de análises clínicas envolvendo sangue e derivados	10
3.2.2.2	Exame do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)	11
3.2.2.3	Exames de Neuroimagem	11
3.2.2.3.1	Neuroimagem Estrutural	11
3.2.2.3.2	Neuroimagem Molecular e Funcional	12
3.2.2.4	Eletroencefalograma	12
3.2.2.5	Exame Anatomopatológico...	13
3.2.2.6	Análise Genética Molecular	13
3.2.2.6.1	APP	13
3.2.2.6.2	PSEN 1	14
3.2.2.6.3	PSEN 2	14
3.2.2.6.4	APOE	15
3.2.2.6.5	PROTEÍNA TAU	15
3.2.2.7	Análise Epigenética	16
3.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	17
3.3.1	Demência Cerebrovascular (DCV)	17
3.3.2	Demência por Corpos de Levy (DCL)	19
3.3.3	Demência Frontotemporal (DFT)	20
3.3.4	Doença de Creutzfeld-Jakob (DCJ)	22
3.3.5	Demências Reversíveis	22
3.3.5.1	Deficiência de Vitamina B12	22
3.3.5.2	Hipotireoidismo	23
3.3.5.3	Depressão	23
3.3.6	Demências Infeciosas	23

3.3.6.1	Complexo AIDS-Demência	23
3.3.6.2	Neurosífilis	23
3.3.6.3	Neurocisticercose	24
4	AVALIAÇÃO SINTÉTICA PARA CRONOLOGIA.....	24
5	CONCLUSÃO	28
6	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por demência que ocorre da degeneração gradual e lenta da capacidade mental do indivíduo, o que afeta sua cognição (1). A DA se define clinicamente por perda da memória recente, onde as atividades cotidianas tornam-se amplamente afetadas. Posteriormente, os sintomas se apresentam agravados e interferem em outros âmbitos cognitivos, como: Linguagem, orientação de tempo e espaço, julgamento, funções executivas, mudanças comportamentais e dificuldades motoras (2).

A DA tem como parâmetro de classificação a idade de início do surgimento dos sintomas. Dessa forma se divide em: Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP) com manifestações clínicas anteriores aos 65 anos, de rápido curso, determinada pelas funções cognitivas se apresentarem de maneira reduzida; e Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT) com expressão posterior aos 65 anos, possui longa duração (supera os 10 anos), se desenvolvendo de maneira esporádica (3, 4).

A identificação da DA é realizada pela detecção de acúmulos de placas β amiloide e por depósitos intraneuronais de emaranhados neurofibrilares (NFT's), em consequência de anomalias proteicas extracelulares presentes no cérebro; ambos podem acarretar um estresse oxidativo e fissuras na barreira hematoencefálica (BHE), o que desenvolve um processo inflamatório cerebral, e assim a neurodegeneração. As placas β amiloide são decorrentes de uma clivagem anormal de precursores da proteína amiloide (PPA), sendo considerada o agente condutor da doença. NFT's são compostos de agregados de proteína Tau hiperfosforilados que se aglomeram no citoplasma neuronal, desestabilizando os microtúbulos e transporte axonal (5, 6).

Desde o primeiro critério de diagnóstico da DA, proposto pelo neuropatologista alemão Alöis Alzheimer em 1907, uma série de pesquisas foram desenvolvidas mediante as suas sintomatologias e interações com outras doenças, interferências ambientais, bioquímicas, genéticas e epigenéticas (7), apesar da avaliação clínica ser um dos pontos-chave no diagnóstico dessa doença. Este fato, levou à realização de tratamentos com intervenção precoce, auxiliando no retardamento da doença e na possibilidade de minimização dos efeitos que a demência da DA proporciona ao paciente e a família do mesmo (1, 8).

Estudos demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2017, mostram que o brasileiro apresenta expectativa de vida, em média, de 76 anos. Paralelo a isso, o número de idosos constatados superou 30,2 milhões; sendo atribuído a estes dados,

às melhorias nas condições de saúde (9, 10). Com este aumento da expectativa de vida, as doenças neurodegenerativas tornaram-se mais evidentes, observando uma taxa de prevalência de demência de 7,1% em idosos com mais de 65 anos, tendo a ocorrência de DA em aproximadamente 55% dos casos (11, 12). Corroborando com estes dados, os índices mundiais indicaram haver cerca de 46,8 milhões de pessoas com demência no mundo, estimando que este número irá dobrar a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030, e a 131,5 milhões em 2050 (13).

Diante do exposto número de indivíduos com DA e das várias situações que podem levar a um quadro clínico de demência, este trabalho vem identificar os possíveis diagnósticos laboratoriais utilizados, na atualidade, para a identificação da DA e situar os mesmos em uma dinâmica cronológica, visto que estes se apresentam em um processo multidisciplinar, multiprofissional e multifatorial (14, 15).

2 METODOLOGIA

Este trabalho corresponde a uma revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases SciELO, Google Acadêmico, PubMed e NCBI. Após análise das informações criou-se uma linha do tempo, de ordem cronológica dos eventos históricos, determinando a evolução do diagnóstico da DA. As palavras-chave utilizadas no idioma português foram: demência, diagnóstico, doença de Alzheimer, evolução, exames laboratoriais; e no idioma inglês: dementia, diagnosis, Alzheimer's disease, evolution, laboratory tests.

Para a inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica. Os critérios de inclusão dos estudos foram artigos publicados entre os anos de 1979 e 2020 que abordaram as características identificadoras e laboratoriais da DA. Foram utilizados como critérios de exclusão a não abordagem direta do tema, a não disponibilidade do artigo na íntegra e a não originalidade do artigo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O INÍCIO – BREVE BIOGRAFIA

Aloysius (Alöis) Alzheimer (1864-1915) nasceu em Marktbreit - sul da Alemanha. Ingressou na carreira médica em 1888 – Universidade de Berlim. Fascinado por estudos a

respeito do córtex do cérebro humano, começou sua formação em psiquiatria e neuropatologia, sendo reconhecido por ser um brilhante microscopista, o que contribuiu para suas pesquisas no Hospital Psiquiátrico de Frankfurt am Main, realizando, com seu colega Franz Nissl, obra sobre patologias do Sistema Nervoso intitulada “Estudos Histológicos e Histopatológicos do Córtex Cerebral” (16, 17).

Em 1901, se tornou responsável pelo Hospital Psiquiátrico de Frankfurt, onde conheceu Auguste Deter, uma questionável paciente de 51 anos, cujo marido alegou que a mesma começara a apresentar delírios, esquecimentos recentes, oscilações de humor e comportamento. Tais aspectos despertaram profunda curiosidade em Alzheimer, que solicitou exames gerais e neurológicos (ambos estavam normais). Retiradas outras hipóteses clínicas e etiológicas, a categorizou como senilidade associada à redução significativa de células neuronais, tanto cerebrais, quanto das glândulas linfáticas, sem que houvesse obstrução vascular (17, 18). Após tal evento, publicou diversos artigos sobre condições e doenças cerebrais. Com o falecimento de Auguste, em 1906, devido a um quadro de pneumonia, realizou análises microscópicas do material de necropsia para identificar a causa de sua condição, identificando atrofia nos lobos cerebrais, grande perda de células neuronais e um incomum achado fibrilar no interior das células neuronais com deposição de placas senis (aspecto encontrado até então em idosos). No mesmo ano, ministrou uma palestra no 37º Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha sobre este curioso caso. Neste momento, não houve repercussão científica, havendo somente quando três pacientes apresentaram as mesmas características, o que permitiu, após publicação em periódico, o reconhecimento internacional (18).

Em 1915, Alzheimer faleceu aos 51 anos e seus estudos tiveram novamente um período de “invisibilidade”. Em meados de 1970, houve retorno às discussões, agora com um novo olhar - “o mal do século”. Atualmente, a doença de Alzheimer, epônimo dado por seu colega Emil Kraepelin, segue os padrões de diagnóstico que foram usados por Alöis Alzheimer em 1906, o que reflete na grande importância de sua descoberta para a sociedade (16, 19).

3.2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Os métodos de diagnóstico da DA abrangem vários aspectos, sendo determinados em diagnóstico clínico e laboratorial, os quais envolvem diversas áreas das ciências da saúde (20).

3.2.1 Diagnóstico Clínico

Constitui a peça fundamental para o diagnóstico da DA, uma vez que o definitivo só é obtido através de exames anatomopatológicos por necropsia e biopsia, tornando este de difícil obtenção ou até mesmo inviável. Dessa forma, a substituição ocorre por intermédio de um diagnóstico clínico de alta especificidade e sensibilidade, baseia-se a partir de uma boa anamnese com o(a) paciente e informante, uma história clínica consistente e uma boa avaliação cognitiva e neuropsicológica. A anamnese deve descrever (20):

- Forma de início dos sintomas (súbito, agudo, insidioso) e sua evolução (rapidamente progressivo, lentamente progressivo, flutuante, em degraus, em melhora);
- Áreas de prejuízo funcional e demanda constante de cuidado de terceiros, de maneira que seja feito um reconhecimento das atividades da vida diária que o paciente tenha deixado de fazer por causa do problema cognitivo (usar o telefone, cozinhar, lavar roupa, cuidar da própria medicação, pagar contas, ir ao banco, ler, escrever, juízo crítico, interação social, participação em grupos/atividades na comunidade, passatempos, tarefas domésticas simples, cuidados pessoais e alimentação);
- Fatores de riscos cardiovasculares (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia);
- História de abuso de álcool ou drogas;
- Medicamentos em uso com potencial indução de declínio cognitivo (benzodiazepínicos, anticolinérgicos);
- Diagnóstico de distúrbios psiquiátricos ou outras doenças que cursam com declínio cognitivo (como doença de Parkinson ou hipotireoidismo) (20).

Além da anamnese, outro aspecto que deve ser considerado durante a avaliação do(a) paciente trata-se do exame físico, que auxilia no diagnóstico diferencial de demências reversíveis, dessa maneira deve haver ênfase no sistema nervoso, onde se avaliará déficits focais, como os presentes em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC); movimentos anormais e sintomas parkinsonianos, onde há lentificação dos movimentos, rigidez plástica, tremor de repouso e instabilidade postural (17, 20).

Um importante ponto a ser levado em consideração, é a avaliação cognitiva e neuropsicológica, devendo ser utilizada quando não há resultados satisfatórios para o diagnóstico do(a) paciente. O comprometimento cognitivo de indivíduos com DA, apresenta-se de evolução lenta e gradual, interferindo em funções cognitivas específicas, em consequência observa-se afasia, apraxia, agnosia e amnésia para informações e eventos

recentes. Com esta avaliação correta qualitativa e quantitativa, se estabelece um diagnóstico diferencial que determina o possível prognóstico do paciente (11, 17).

Dentre os testes para rastreio cognitivo, o de maior destaque é o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) que apresenta diversas questões ordenadas em sete categorias, sendo estabelecidos escores como: Orientação em tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). A pontuação total varia de 0 a 30, de maneira que, nos critérios para diagnóstico de DA há por base o possível tratamento, onde temos: para inclusão de inibidores da Acetilcolinesterase (Donepezila, Galantamina, Rivastigmina) - escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade, ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade; para Memantina - escore entre 12 e 19, se escolaridade maior que 4 anos, ou entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos; e para Memantina em monoterapia - escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos (11, 21).

Outro teste de rastreio cognitivo de destaque trata-se da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR). Desenvolvida em 1979 através de um projeto da Universidade de Washington "*Memory and Aging*", é reconhecida atualmente como um instrumento de alta confiabilidade, para o diagnóstico e análise evolutiva de demências, como a DA, utilizando como critérios de avaliação, os itens: memória, orientação, julgamento e discernimento, participação social, afazeres domésticos e passatempos, e cuidados pessoais; sendo avaliados de forma individual. São pontuados em cinco níveis de comprometimento: sem demência (0), demência questionável (0,5), demência média (1), demência moderada (2), e demência severa (3); posteriormente, são calculados utilizando um algoritmo. Os critérios de inclusão para DA são: escala CDR com escore 1 ou 2 (demência leve ou moderada), escala CDR com escore 2 (demência moderada), e escala CDR com escore 3 (demência grave) (11, 22).

3.2.2 Diagnóstico Laboratorial

São empregados com o objetivo de excluir síndromes demenciais secundárias e principalmente as potencialmente reversíveis, uma vez que o diagnóstico de DA se constitui de um método de exclusão (20).

3.2.2.1 Exames de análises clínicas envolvendo sangue e derivados

Realizam-se exames básicos de rotina avaliando a saúde em geral do(a) paciente, sendo estes: Hemograma, glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos (sódio, potássio e cálcio), alaninoaminotransferase (ALT/TGP), aspartato-aminotransferase (AST/TGO), e Gama-GT. Já

os exames que devem ser solicitados para análise de causas de declínios cognitivos são: Dosagem de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e de tiroxina livre (T4), vitamina B12 ou ácido fólico, sorologia sérica para sífilis (VDRL) e identificação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (principalmente para pacientes com idade inferior a 60 anos) (20, 23).

3.2.2.2 Exame do Líquido Cefalorraquiano (LCR)

Integra os exames complementares para identificação diagnóstica de inúmeros quadros demenciais apenas em situações de: Suspeita de câncer metastático; infecção do sistema nervoso central (SNC); pacientes com sorologia sérica reativa para sífilis; hidrocefalia; idade inferior a 55 anos; demência rapidamente progressiva ou não usual; imunossupressão e suspeita de vasculite no SNC; indicando que não faz parte da rotina da prática clínica, sendo empregado normalmente em protocolos de pesquisa ou ensaios terapêuticos (11).

Com relação a DA, no LCR há biomarcadores específicos para esta patologia que apresentam sensibilidade e especificidade em torno de 85% a 90%, sendo eles: Diminuição da proteína β -amilóide – principal componente das placas senis; e aumento da proteína Tau e Tau-fosforilada – decorrente da degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares. Dessa forma, a interpretação dos resultados destes marcadores biológicos deve ser de maneira criteriosa e apoiada ao quadro clínico do paciente, sendo detectáveis em fases sem manifestações clínicas até as pré-clínicas e pré-demenciais (23).

3.2.2.3 Exames de Neuroimagem

Solicitados na investigação primária de demência a fim de descartar patologias secundárias e reversíveis como AVC, hidrocefalia de pressão normal, neoplasias e hematoma subdural (20).

3.2.2.3.1 Neuroimagem Estrutural

São utilizados os exames tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) (20). Embora a TC seja capaz de detectar diversas alterações estruturais, o destaque ocorre pela RM, uma vez que esta tem maior detalhe anatômico para detecção de alterações (23).

Com relação a DA, são detectáveis alterações precoces em exames de neuroimagem como redução do hipocampo, córtex entorrinal e cíngulo posterior, sendo importante para identificação da evolução da doença a taxa de atrofia hipocampal por avaliação em imagens no plano coronal de RM, que se estende para o neocórtex frontal, parietal e temporal (23).

A análise volumétrica constitui outro aspecto importante, apresenta alta sensibilidade e especificidade (cerca de 90%) para a identificação, sendo necessária a incorporação de normas para análise de casos leves na prática clínica, utilizam-se taxas de atrofia global e hipocampal e marcadores sensíveis de neurodegeneração. Dentre os métodos volumétricos de RM, encontra-se a espectroscopia por ressonância magnética (ERM), considerada ainda um método funcional, sendo detectáveis alterações como a redução do N-acetil-aspartato (Naa) e aumento de mioisitol (Mi), além de suas associações com a creatinina e água, de maneira que este último é um achado precoce, Entretanto estes não são específicos, logo se deve correlacionar os dados clínicos e as análises dos locais de acometimento típicos ou precoces, a fim de aumentar a acurácia (23, 24).

3.2.2.3.2 Neuroimagem Molecular e Funcional

São utilizados biomarcadores de “assinatura patológica” e biomarcadores de degeneração sináptica. O primeiro está relacionado com a detecção, através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) dos marcadores de depósito de placas β -amiloide, uma vez que sua deposição ocorre precocemente ao surgimento do quadro clínico. Já o último, baseia-se na determinação por PET e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), de déficits regionais de perfusão e metabolismo em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro cíngulo posterior/pré-cúneo, que em consequência acarretam em disfunções sinápticas e desconexões funcionais (23).

Embora ambos biomarcadores possuísse evidências de correlação para PET/SPECT no diagnóstico de DA em fase demencial, tais dados são inespecíficos devendo haver complementação com a avaliação clínica, além da existência de diversas outras limitações como: Alto custo e disponibilidade; ausência de padronização para critérios qualitativos e quantitativos utilizados para diferenciação dos grupos de alta probabilidade, baixa probabilidade e probabilidade intermediária diagnóstica; difícil estabelecimento atual de evolução entre detecção e desenvolvimento da demência; e inúmeras outras (23). Com isso, o SPECT ou PET são técnicas diagnósticas não recomendadas para a rotina, todavia quando disponível conferem um ótimo suporte para avaliação demencial não apenas de DA; se complementado com dados clínicos, aumentam a sensibilidade e a especificidade para até 92% (24).

3.2.2.4 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma padrão (EEC) e o quantitativo (EECq) correspondem a métodos auxiliares de grande utilidade, sendo incluídos no diagnóstico da síndrome demencial e suas distinções, queixas cognitivas e transtornos psiquiátricos (17, 23, 24).

Com relação a DA, as características mais comuns encontradas em estágios moderados e avançados, são o alentecimento da frequência de fundo com aumento das bandas delta de teta, e a diminuição ou abolição da banda alfa. Dessa maneira, identifica-se que o grau de comprometimento cognitivo e potência da atividade elétrica alfa e beta, são grandezas inversamente proporcionais, de maneira que pacientes com DA em estágio inicial, apresentam resultados de EEG normais ou ainda semelhantes com outros quadros neurológicos, sendo assim é recomendado uso deste parâmetro associado a testes de avaliação neurocognitiva (23).

3.2.2.5 Exame Anatomopatológico

Consiste no único método de diagnóstico definitivo para DA. A análise anatomopatológica de tecido cerebral a partir de necropsia ou biopsia leva à detecção de um número adequado de placas senis e emaranhados neurofibrilares em regiões específicas (11).

Entretanto diversos estudos apontam que este é um método pouco utilizado devido a aspectos éticos e culturais envolvidos, sendo aprovado pelo paciente ou familiares majoritariamente, para fins científicos e não para confirmação diagnóstica, logo, não constitui um aspecto recomendado para uso na prática clínica, além do fato de que o diagnóstico clínico possui elevada segurança e acuidade (25).

3.2.2.6 Análise Genética Molecular

Atualmente, sabe-se que há fatores genéticos associados à ocorrência da DA, sendo a de início precoce caracterizada geneticamente como uma mutação autossômica dominante de origem rara com penetrância completa; e a de início tardio, trata-se normalmente de um fator de risco (23, 26). Dessa forma, a DA enquadra-se como uma síndrome poligênica e multifatorial complexa, numerada por tipos diante dos genes associados. Os genes mais prevalentes correspondem a: Proteína percussora amiloide (APP), Presenilin 1 (PSEN1) e Presenilin 2 (PSEN 2), alelo ϵ 4 da apolipoproteína E (APOE), e Proteína Tau (23).

3.2.2.6.1 APP

O gene APP, *locus* 21q21.3, está associado a DA tipo 1 ou familiar (cerca de 5% dos casos) e Angiopatia amiloide cerebral (27), sendo encontrado em áreas codificantes da proteína β -amiloide, passa pelo processamento proteolítico pós-tradução pelas alfa-beta e gama-secretases. A alfa-secretase gera proteína amiloide solúvel enquanto a beta e gama-secretases geram componentes com características amiloidogênicas (28). Em 1984, Glenner e Wong purificaram uma proteína originada de fibrilas de folha pregueada beta torcida presente em amiloidose cerebrovascular e em placas amiloides, associadas à DA (29). Em 1985, Masters e colaboradores, a purificaram e caracterizaram-na na DA e em idosos com Síndrome de Down (SD) (30). Em 1987, Delabar e colaboradores, usando uma sonda de ácido

desoxirribonucleico complementar (cDNA) para o gene APP, descobriram que o ácido desoxirribonucleico (DNA) de leucócitos de três pacientes com DA esporádica e dois pacientes com SD de cariótipo numericamente normal continha três cópias desse gene. Como uma pequena região do cromossomo 21, contendo o gene ETS2, foi duplicada em pacientes com DA e também na SD de cariótipo numericamente normal, sugeriram que a duplicação de uma subseção do segmento crítico do cromossomo 21 duplicado na SD poderia ser o defeito genético na DA (31).

3.2.2.6.2 PSEN1

O gene PSEN1, *locus* 14q24.2, se associa a acne inversa, DA tipo 3; DA tipo 3 com paraparesia espástica e apraxia, DA tipo 3 com paraparesia espástica e placas incomuns, Cardiomiopatia dilatada e Demência Frontotemporal (27). A Presenlina 1 forma o componente catalítico da gama-secretase, responsável pela clivagem proteolítica da Proteína Precursora Amiloide e proteínas receptoras de NOTCH (32, 33). Em 1995, Sherrington e colaboradores, definiram uma região segregadora mínima contendo o gene candidato à DA tipo 3 de início precoce, identificando 5 mutações missense diferentes no gene PSEN1, tais alterações ocorreram em domínios conservados desse gene e não estavam presentes nos controles normais, sendo consideradas como as causadoras da doença. Apresentam-se na maior parte dos casos de DA familiar (34).

3.2.2.6.3 PSEN2

O gene PSEN2, *locus* 1q42.13, está associado a DA tipo 4; e Cardiomiopatia dilatada (27). Os tipos selvagens de PSEN1 e PSEN2 localizam-se na membrana nuclear, cinetócoros em interfase associados e nos centrossomas, com isto, sugeriu-se que estes desempenhem funções na organização e segregação dos centrossomas. Há evidências de que PSEN1 e PSEN2 são determinantes importantes da atividade da gama-secretase responsáveis pela clivagem proteolítica da proteína precursora de amilóide e da proteína do receptor NOTCH (35). Outro ponto a clarear, corresponde aos mecanismos patogênicos da DA familiar, em que as presenlinas mutantes causam erros de registro cromossômico durante processos mitótico, o que resultaria em apoptose e/ou mosaicismos da Trissomia do 21; outra hipótese sugere que estas ao serem mutadas, interferem no processamento normal da APP. Em 1995, Levy-Lahad e colaboradores, identificaram o PSEN1 ligado ao cromossomo 1 para a DA tipo 4, estabelecendo uma sequência com homologia entre os genes PSEN1 e PSEN2, o que foi confirmada com as pesquisas do Grupo Colaborativo para a DA, no mesmo ano (36,37). Em 1998, Cruts e Van Broeckhoven, identificaram 43 mutações no gene PSEN1 que ocasionaram

à DA pré-senil familiar, sendo esta forma mais rara; entretanto apenas 3 mutações foram identificadas no gene PSEN2 (38).

3.2.2.6.4 APOE

O gene APOE, *locus* 19q13.32, está associado à proteção contra DA pela APOE3, Degeneração Macular relacionada à idade, Suscetibilidade à Doença Arterial Coronariana Grave, DA tipo 2, Hiperlipoproteinemia tipo III, Glomerulopatia por lipoproteínas e Doença do Histiócito Azul do mar (27). A Apolipoproteína E é o local de reconhecimento dos receptores associados à depuração de remanescentes de lipoproteínas e quilomícrons de baixa densidade, além da formação ainda desconhecida de β -amiloide (39). Em 1979, Utermann e colaboradores descreveram 2 fenótipos APOE (IV +) e APOE (IV -), este polimorfismo no soro humano é determinado por 2 alelos autossômicos codominantes, APOE (n) e APOE (d). Há três principais isoformas da apolipoproteína E humana (APOE2, E3, E4), estas são identificadas por foco isoelétrico, codificando-se três alelos (épsilon 2, 3 e 4) (40, 41). Posteriormente em 1982, Rall e colaboradores, publicaram a sequência completa de aminoácidos da APOE, que é um polipeptídeo de 299 aminoácidos; Em 1993, estudos de Saunders e colaboradores e de Corder e colaboradores, evidenciaram um aumento na frequência do alelo E4 em uma série de possíveis pacientes com DA, associando-se que este alelo está relacionado às formas familiares e esporádicas de início tardio desta doença, com isto estabeleceu-se que o risco de DA aumentou para 90% e a idade de início diminuiu para 68 anos, devido a este alelo (42, 43).

3.2.2.6.5 PROTEÍNA TAU

A proteína Tau, *locus* 17q21.31, está associada a: suscetibilidade a doença de Parkinson, demência frontotemporal com ou sem parkinsonismo, doença de Pick esporádica, paralisia supranuclear progressiva, e paralisia supranuclear atípica progressiva. Em 1996, estudos apontaram correlação entre a proteína Tau associada a microtúbulos na DA, com rompimento do citoesqueleto neuronal, e posteriormente substituição por formas hiperfosforiladas de Tau por todo o cérebro, denominadas emaranhados de filamentos helicoidais emparelhados, sendo assim achados patognômicos para a DA juntamente com as placas senis. Anos mais tarde, foi descoberto efeito sinérgico com a agregação amiloide, inibindo o transporte intracelular neuronal, além da susceptibilidade aumentada ao estresse oxidativo e agregação patológica de proteínas (44- 46).

Os testes genéticos para diagnóstico de DA não constituem uma prática clínica rotineira. Entretanto, para fins científicos, o diagnóstico pré-clínico de DA a partir de biomarcadores é de imensurável importância, já que permite não apenas a detecção e

rastreamento, como também o acompanhamento de indivíduos jovens portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE, apesar de não ser suficientemente específica, assim como a genotipagem que apresenta sensibilidade de 68% e especificidade de 65% (23). Dessa forma, recomenda-se que a testagem de adultos assintomáticos com risco para DA de início precoce, devido a mutações nos genes descritos, somente devem ser realizadas a partir da realização de aconselhamento genético criterioso, devendo haver o monitoramento destes indivíduos (23).

3.2.2.7 Análise Epigenética

Por a epigenética constituir-se como o estudo das alterações na regulação da atividade e expressão gênica, sem haver alterações da sequência gênica, sendo heranças herdáveis ou adquiridas, permanecendo estáveis por uma grande parte do tempo; o epigenoma pode permitir diversidade e diferenciação das estruturas celulares, o que equivale a ocorrerem erros que levem a inativação ou ativação inibitória de determinados genes, alterando assim o funcionamento normal celular, acarretando patologias, dentre elas a DA (47- 50).

Os perfis epigenômicos individuais sofrem variações quanto ao grau de desenvolvimento de um indivíduo ou sua extensão relacionada com o avançar da idade, dentre estas estão: ligação do fator transcricional, modificações de histonas, metilação do DNA, e níveis de ácido ribonucleico não codificante (ncRNA). Durante o envelhecimento celular há perda da heterocromatina pela hipometilação de DNA, contribuindo para o aumento da atividade transcricional associado a idade, gerando conseqüentemente declínio funcional progressivo (47).

A incidência da DA está diretamente relacionada com a idade, dessa maneira há fortes associações com determinados *loci*, sugerindo a hipótese de “idade epigenética” por diferenças regionais devido a acúmulos de metilação e de neuropatologias, refletindo em efeitos como o declínio cognitivo. Com relação às placas β -amiloides, apresentam metilações em locais associados e enriquecimento para os nucleotídeos citosina-guanina (CG) com potencialização fraca e transcrição fraca, o que ocorre da mesma maneira na proteína Tau hiperfosforilada, que apresenta neste caso, alterações em grande escala (47).

Dentre as associações epigenéticas com a DA estão os estudos com microRNAs que se apresentam desregulados consideravelmente no córtex pré-frontal e hipocampo e a relação com a metilação do DNA, gerando grandes efeitos devido as variações gênicas. Alguns loci estão sendo direcionados às relações de suscetibilidade a DA e a epigenética, são eles: Membro 7 da subfamília A do cassete de ligação de ATP (ABCA7) – *locus* 19p13.3 e o integrador de ponte 1 (BIN1) – *locus* 2q14.3 (47).

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A DA corresponde a uma síndrome complexa e multifatorial, que ainda infelizmente não possui um método de diagnóstico específico e confiável, de maneira que o único método definitivo é a partir da análise anatomopatológica, entretanto esta apresenta diversas limitações quanto sua aplicação na prática clínica. Embora haja diversos métodos excelentes para diagnóstico, a acurácia destes depende de um critério inicial em comum para todos, o diagnóstico clínico, este por sua vez trata-se de uma avaliação por via de exclusão de outras condições demenciais possíveis. Dentre estes quadros demenciais encontram-se os de maior relevância: Demência cerebrovascular (DCV); demência por Corpos de Levy (DCL); demência frontotemporal (DFT); demência de Creutzfeldt-Jakob (DCJ); demências reversíveis (deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo e depressão) e as demências infecciosas (complexo AIDS-demência, neurosífilis e neurocisticercose).

3.3.1 Demência Cerebrovascular (DCV)

Pacientes apresentam Síndrome Demencial Córtico-Subcortical com presença de sintomas indicativos de déficits nas funções executivas ou focais múltiplos. A apresentação clínica demonstra ser dependente da causa e localização do Infarto Cerebral, sendo classificada como: Doença de Grandes Vasos – Como consequência há múltiplos infartos corticais; Doença de Pequenos Vasos – Causa de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Melito, cuja consequência é isquemia da substância branca periventricular e infartos lacunares (49).

Em estudos foram detectados alguns fatos relevantes identificados entre Doença de Alzheimer (DA) e DCV; nesta última verificou-se mais um aumento dos níveis de comprometimento funcional e depressão, do que comprometimento cognitivo. Destacam-se os critérios diagnósticos adotados pelo National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e California. Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (CAD-DTC), sendo os aspectos destacados como relevantes: Síndrome demencial, Doença Cerebrovascular, e Relação Temporal. Com relação ao critério NINDS-AIREN, este descreve para a Síndrome Demencial, um comprometimento da memória em dois domínios, o que interferiria nas atividades diárias do paciente; para a Doença Cerebrovascular, visualizam em exames de imagem (RM e TC) sinais neurológicos focais e evidência de DCV relevante; a Relação Temporal estabelecida trata-se de início do quadro demencial dentro de três meses do AVC com deterioração cognitiva abrupta e flutuação no curso clínico. Já o critério CAD-DTC descreve para a Síndrome Demencial, uma deterioração intelectual que interfere com as

atividades diárias, sendo não isolada em uma única categoria e independe do nível de consciência; na Doença Cerebrovascular, evidência de dois ou mais AVCs através do histórico clínico, sinais neurológicos/neuroimagem, ou um único AVC com relação temporal clara entre este e o início da demência, ou ainda a evidência de no mínimo um infarto não cerebelar por exames de imagem; a Relação Temporal que se estabelece neste é clara (49, 50).

Com relação ao diagnóstico para DCV, os critérios adotados foram do NINDS-AIREN. Para diagnóstico clínico provável são:

- Síndrome Demencial: Um comprometimento da memória em dois domínios suficientemente para interferir nas atividades diárias do paciente, não sendo consequência física de um AVC isoladamente. Esta avaliação deve ser clínica e documentada por testes neuropsicológicos. Como critérios de exclusão são adotados: Diminuição dos níveis de consciência, delirium, psicose, afasia ou prejuízo sensoriomotor, presença de doenças sistêmicas não-cerebrais responsáveis por declínio cognitivo e memória;
- Doença Cerebrovascular: Visualizam em exames de imagem (RM e TC) sinais neurológicos focais e evidência de DCV relevantes, dentre estes elementos estão: Infartos múltiplos de grandes vasos ou localizados, lacunas múltiplas em gânglios da base e substância branca, ou lesões extensas na substância branca periventricular ou associação de ambas;
- Relação Temporal: Trata-se de início do quadro demencial dentro de três meses do AVC com deterioração cognitiva abrupta ou flutuação nos déficits cognitivos.

Dentre as características clínicas compatíveis para DCV provável estão:

- Detecção precoce de distúrbio da marcha;
- Histórico não explicado de desequilíbrio e quedas recorrentes;
- Urgência urinária precoce e outros sintomas urinários não explicados por disfunções urológicas;
- Paralisia pseudobulbar;
- Alterações na personalidade e humor, abulia, depressão, incontinência emocional; e outros déficits subcorticais (retardo psicomotor e função executiva anormal).

É importante mencionar ainda, as características que tornam o diagnóstico de DCV incerto ou pouco provável, sendo estas:

- Início precoce de déficit mnéstico e piora progressiva da memória e demais funções cognitivas (afasia, apraxia e agnosia) com ausência de lesões focais detectáveis em exames de imagem;
- Ausência de sinais neurológicos focais, além das alterações cognitivas;
- Ausência de lesões cerebrovasculares detectáveis em exames de imagem.

Outro método utilizado para o diagnóstico de DCV é a Escala Isquêmica de Hachinski, que apresenta outros elementos para diagnóstico de DCV, dentre estes utiliza escores para o diagnóstico, sendo maior ou igual a 7, é indicativo para DCV (49, 50).

3.3.2 Demência por Corpos De Levy (DCL)

Pacientes apresentam o diagnóstico clínico caracterizado por: Declínio cognitivo flutuante, alucinações visuais, e sintomas extrapiramidais. Com relação ao quadro demencial, se apresenta com rápido início e declínio progressivo na função executiva, resolução de problemas, fluência verbal e performance audiovisual (49).

As alucinações visuais são os sintomas que realmente diferenciam a DCL. Já os sintomas parkinsonianos encontram-se: Hipomimia, bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, sendo este excluído em caso de antecedência a DCL a mais de 12 meses. Outros fatores que se incluem na DCL são a sensibilidade a neurolépticos, quedas, síncope, alterações no sono REM, e relativa preservação de estruturas de lobo temporal evidenciadas em exames de imagem (TC, RM, Hipofluxo occipital no PET/SPECT, Cintilografia miocárdica anormal, e ondas lentas frequentes no Eletroencefalograma) (49).

A DCL possui três apresentações clínicas, sendo também comum a associação destas, destacam-se: Variante Estriatonigral – Início gradual de parkinsonismo, hiper-reflexia, mioclonia, ataxia e insuficiência autonômica; Variante olivo-pontocerebelar – Parkinsonismo leve, disartria, fala escandida, instabilidade autonômica, raramente acompanhada de alterações na personalidade e demência; Variante Shy-Drager – Falência autonômica, incontinência ou retenção urinária, síncope, impotência, incontinência fecal (49).

Com relação ao diagnóstico para DCL baseia-se critérios de McKeith e colaboradores, onde o diagnóstico de DCL provável, tem como característica central o declínio cognitivo progressivo capaz de interferir nas atividades diárias do paciente. O prejuízo proeminente ou persistente de memória normalmente não ocorre no início do curso da doença, mas conforme o quadro clínico progride. Detecta-se também déficits atencionais e habilidades fronto-subcorticais e visoespaciais (49, 50).

Dentre os elementos considerados essenciais para o diagnóstico provável de DLC, estão:

- Cognição flutuante, com variação na atenção e estado de alerta;
- Alucinações visuais recorrentes tipicamente bem formadas e detalhadas;
- Características motoras espontâneas de Parkinsonismo.

Há ainda características que auxiliam no diagnóstico, sendo estas:

- Quedas repetidas;
- Síncope;
- Perda transitória da consciência;
- Sensibilidade a neurolépticos;
- Delírios sistematizados;
- Alucinações em outras modalidades.

O diagnóstico de DCL, torna-se menos provável com a existência dos seguintes fatores:

- AVC com evidência de sinal neurológico focal ou detectado em exames de imagem;
- Doenças físicas ou outras doenças cerebrais evidenciáveis em exame físico responsáveis pelo quadro clínico.

3.3.3 Demência Frontotemporal (DFT)

Pacientes com DFT possuem comprometimento inicial discreto na memória episódica, uma vez que esta possui seletividade nos lobos frontais e temporais anteriores, entretanto apresentam alterações comportamentais que incluem: Mudanças precoces na conduta social, desinibição, rigidez e inflexibilidade mental; hiperoralidade; comportamento estereotipado e perseverante; exploração incontida de objetos no meio ambiente; distraibilidade; impulsividade; falta de persistência; e perda precoce do senso crítico. Os déficits cognitivos iniciam preferencialmente nas funções executivas, podendo envolver também a linguagem (49).

O diagnóstico é auxiliado por diversos pontos, dentre eles: Idade de início dos sintomas (antes dos 65 anos); histórico familiar de parentes de primeiro grau com DFT; presença de paralisia bulbar, acinesia, fraqueza muscular e fasciculações (49).

Em 1998, criou-se um consenso para o diagnóstico clínico da DFT, sendo dividida em três síndromes clínicas: DFT, afasia progressiva não-fluente e demência semântica. Dessa maneira, indica uma característica de heterogeneidade, baseada nos acometimentos do lobo frontal e temporal, e envolvimento distinto dos hemisférios cerebrais, sendo assim relacionada as alterações comportamentais. Alguns aspectos indicam associação da variante frontal com

atrofia frontal direita, e em contraponto o comprometimento do lobo frontal esquerdo está interligado com perda progressiva da fala, sendo denominada afasia progressiva não-fluente, apresentando alterações comportamentais tardias. Já o declínio do conhecimento da correlação palavras e objetos, intitula-se como demência semântica está relacionado com o envolvimento do lobo temporal anterior esquerdo (49, 50).

O diagnóstico baseia-se nos critérios propostos por Lund e Manchester. Evidência de características diagnósticas centrais:

- Distúrbios comportamentais: Início insidioso e progressão lenta; perda precoce da consciência pessoal e social; sinais precoces de desinibição; rigidez mental e inflexibilidade; hiperoralidade; comportamento estereotipado e perseverativo; comportamento de utilização; distratibilidade, impulsividade e falta de persistência; e perda precoce do *insight* e da crítica de que as alterações são secundárias a alteração no estado mental.
- Sintomas afetivos: Depressão, ansiedade, sentimentalismo excessivo, ideação suicida, delírios; hipocondria, preocupação somática bizarra; indiferença emocional; e perda da mímica.
- Distúrbios da linguagem: Redução progressiva da fala; fala estereotipada; ecolalia e perseveração; e mutismo tardio.
- Orientação espacial e praxia preservadas.
- Sintomas físicos: Reflexos primitivos precoces; incontinência precoce; acinesia tardia, rigidez, tremor; e pressão sanguínea baixa e lábil.
- Investigações complementares: EEC normal, ainda que com demência clínica evidente; exames de imagem evidenciando anormalidade predominante frontal, ou temporal, ou frontotemporal; e exame neurológico alterado.

Características que auxiliam no diagnóstico:

- Início antes dos 65 anos;
- Histórico familiar com presença de distúrbio familiar similar em parente de primeiro grau;
- Paralisia bulbar, fraqueza muscular, fasciculação.

Critérios de exclusão:

- Início abrupto com eventos ictais;
- Trauma de crânio relacionado ao início dos sintomas;
- Amnésia precoce e importante;

- Desorientação espacial precoce, desorientação em ambientes familiares, dificuldade para localizar objetos;
- Apraxia precoce e importante;
- Fala logoclônica, com perda rápida da associação das ideias;
- Mioclonias;
- Déficit cortical bulbar ou medular;
- Ataxia cerebelar;
- Coreoatetose;
- EEC anormal em estágios iniciais da doença;
- Exames de imagem com alterações estruturais ou funcionais com predominância em estruturas pós-centrais, lesões multifocais na TC ou RM de crânio;
- Testes laboratoriais indicando envolvimento cerebral ou doença inflamatória.

Características pouco compatíveis com o diagnóstico:

- História típica de alcoolismo crônico;
- Hipertensão sustentada;
- Histórico de doença vascular.

3.3.4 Doença de Creutzfeld-Jakob (DCJ)

Doença infecciosa que afeta o SNC que ocasiona demência com progressão rápida e presença de interferências focais variáveis do: Córtex cerebral, gânglios da base, cerebelo, tronco cerebral e medula espinal. O agente infeccioso encontra-se no cérebro, medula espinal, olhos, pulmões, linfonodos, rins, baço, fígado e LCR. Identificou-se experimentalmente que a transmissão pode ocorrer de humanos para animais; a transmissão entre humanos ocorre de forma rara (49,50).

3.3.5 Demências Reversíveis

Causas raras, mas de importância diagnóstica, uma vez que o tratamento correto reverteria o declínio cognitivo do paciente.

3.3.5.1 Deficiência de Vitamina B12

Ainda que uma causa rara de demência reversível e/ou psicose orgânica, a deficiência de vitamina B12 caracteriza-se por disfunção cognitiva global, lentificação mental, perda de memória e dificuldade de concentração. Não são detectáveis déficits corticais focais. Possui

proeminência de manifestações psiquiátricas que incluem: Depressão, mania e alucinações auditivas e visuais (49).

Alguns estudos associam esta deficiência com risco significativo para ocorrência da DA, de maneira que o monitoramento dos níveis desta vitamina hidrossolúvel em idosos pode ser relevante para a prevenção (51).

3.3.5.2 Hipotireoidismo

Caracteriza-se por lentificação mental, perda de memória e irritabilidade. É causa de demência reversível e psicose crônica. Não há déficits corticais focais. Apresenta manifestações psiquiátricas como: Depressão, paranoia, alucinações auditivas e visuais, mania e comportamento suicida (49).

3.3.5.3 Depressão

A depressão é um forte fator de interferências no diagnóstico de demência, uma vez que também é um sintoma da mesma, sendo assim a distinção de ambas é obrigatória durante o diagnóstico. Causa assim como a demência, uma lentificação psíquica, apatia, irritabilidade, descuido pessoal, dificuldade com concentração e memória, e alterações no comportamento e personalidade (49).

Os critérios propostos por Forlenza e Nitrini em 2001, auxiliam no diagnóstico diferencial entre a demência e a depressão; sendo as características clínicas de depressão: Início agudo, sintomas de curta duração, humor persistente deprimido, respostas normalmente “não sei” as perguntas, hipervalorização dos déficits, e flutuação dos déficits cognitivos (49).

3.3.6 Demências Infeciosas

Promovidas por agentes etiológicos.

3.3.6.1 Complexo AIDS-Demência

É uma complicação neurológica comum em pacientes em estágios avançados da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), se apresenta de início subagudo com manifestações de: Apatia, dificuldade de concentração, prejuízo de memória verbal e funções executivas, disfunção motora, e distúrbios do comportamento; com o avanço pode haver ainda ataxia, disartria, mutismo, delírios e alucinações visuais (49).

3.3.6.2 Neurosífilis

Antes do tratamento com a penicilina, constituía uma causa frequente de demência. Embora atualmente seja incomum esta manifestação, o diagnóstico diferencial torna-se importante em síndromes demenciais atípicas ou com manifestações frontais, principalmente em regiões subdesenvolvidas (49).

A apresentação parética trata de uma meningoencefalite progressiva, cuja ocorrência é de 10 a 20 anos após a infecção inicial não tratada. Dentre as manifestações clínicas estão: Início insidioso, deterioração sutil da cognição, dificuldade de concentração, irritabilidade, falta de interesse, pequenas alterações de memória e podem ocorrer alterações pupilares como convergência. Com a evolução progressiva do quadro sem tratamento, há evidência de hipotonia muscular, tremor de extremidades, disartria, convulsões, perda do controle de esfínteres, e ao fim óbito (52). Dessa maneira, é evidente a inespecificidade dos sintomas, sendo necessário diagnóstico diferencial a partir de:

- Sorologia para *Treponema pallidum* em pacientes com demência e dados clínicos e laboratoriais sugestivos para processo infeccioso crônico;
- Exame de LCR – evidência de alterações como: Aumento da celularidade, elevação da concentração de proteínas, e testes imunológicos reativos para sífilis. Contribuindo para o estabelecimento do diagnóstico;
- Considerar co-infecção por HIV, uma vez que apresentam grande associação, sendo sugestivo latência no desenvolvimento das manifestações terciárias, sendo também importante realizar-se diagnóstico diferencial para demência associada ao HIV, pois as manifestações são semelhantes;
- Exames neuroradiológicos - não são específicos, sem alterações na RM ou TC;
- Exames com Medicina Nuclear – SPECT cerebral com evidência de hipocaptação frontotemporal à esquerda;
- MEE – útil para detecção de alterações cognitivas, permite quantificar a evolução e resposta ao tratamento.

É importante mencionar que, embora seja vista melhora significativa com o uso de penicilina para o tratamento, raramente ocorre reversão completa dos sintomas (52).

3.3.6.3 Neurocisticercose

É uma doença endêmica que acarreta em comprometimento cognitivo por inflamação crônica das meninges, hidrocefalia obstrutiva e presença de cistos corticais. As manifestações clínicas se apresentam semelhantes da demência vascular, com processo inflamatório devido ao número e localização das lesões, com prejuízos secundários a infecções prévias (49).

4 AVALIAÇÃO SINTÉTICA PARA CRONOLOGIA

A DA apresenta taxas de incidência que aumentam exponencialmente com a idade. A estimativa de demência para a população idosa brasileira é de 1,1 milhão, sendo destacadas

em revisões sistemáticas recentes, taxas de demência de 5,1% a 17,5%, onde a DA é a mais frequente causa (53). Sabendo disso, o diagnóstico assertivo da DA torna-se de suma importância, uma vez que este ao ser incorporado precocemente, auxilia no tratamento correto da sintomatologia associada, e retarda a evolução da doença, contribuindo na melhoria da qualidade de vida de todos os envolvidos (1, 8).

É fato que, desde o primeiro critério de diagnóstico proposto por Alöis Alzheimer, novas metodologias e diretrizes foram sendo implementadas gradativamente, diante dos avanços científicos e tecnológicos (1, 8). Dessa maneira, a evolução que se fez presente, com relação a DA e seus critérios diagnósticos, agregaram imenso valor não apenas científico, como também social.

Infelizmente, ainda não há um método de diagnóstico para a DA que seja específico e confiável, fora o procedimento invasivo da análise anatomopatológica de tecido cerebral advindo de biópsia ou necropsia, o que o leva ser pouco utilizado e a não ser recomendado para uso na prática clínica (25). Diante disso, a metodologia de escolha corresponde ao diagnóstico clínico, que por sua vez, está associado a realizações de exames laboratoriais básicos de rotina, de imagem, genéticos, epigenéticos, dentre outros (11,20). Importante salientar que as avaliações genéticas e epigenéticas não se enquadram como diagnóstico rotineiro da DA, embora sejam de suma importância para a pesquisa científica, uma vez que permitem a detecção, rastreamento e acompanhamento de indivíduos portadores dos genes que frequentemente estão associados à doença (23).

Com o intuito de padronizar os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas relacionadas à DA, surgiram quatro Portarias do Ministério da Saúde: a primeira Portaria nº 843 de 31/10/2002 - contém os critérios diagnósticos baseados em avaliações clínicas, eletroencefalograma, exames de neuroimagem estrutural (TC e RM) e ainda análises anatomopatológicas, a segunda Portaria nº 491 de 23/09/2010 - contém a adição dos critérios: exames laboratoriais (TSH, vitamina B12, hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia, creatinina, ALT/AST, VDRL), de líquido cefalorraquidiano, avaliação de neuroimagem funcional (SPECT e PET), e os testes genéticos; a terceira Portaria nº 1298 de 21/11/2013 - mantém os elementos da portaria anterior, reforçando suas aplicações; a quarta Portaria nº 13 de 28/11/2017 - acrescenta parâmetros de avaliação laboratorial com os seguintes elementos: ácido fólico e HIV; sendo assim, estando revogadas as versões anteriores a esta (11, 53 -56).

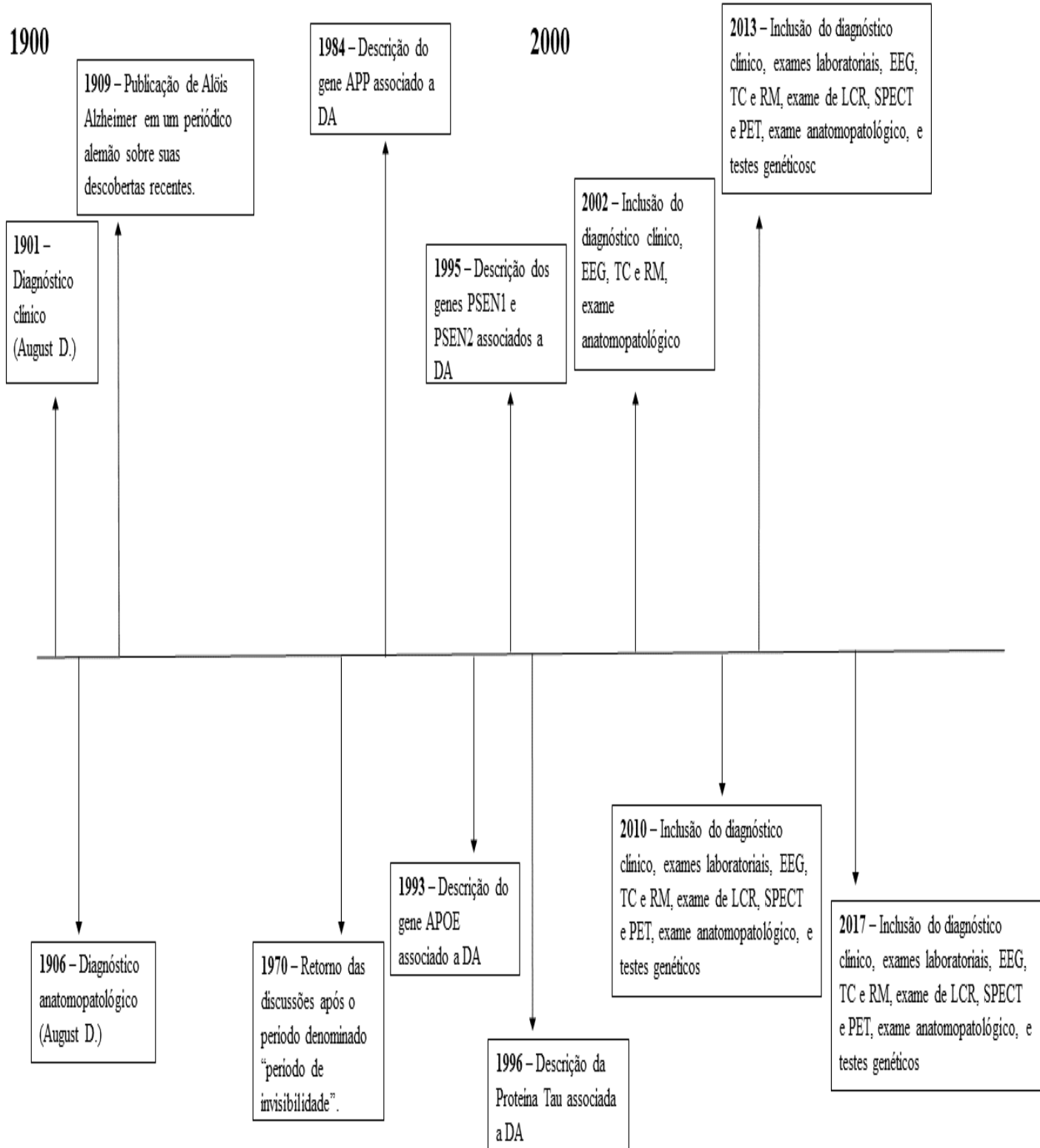
Dado o exposto, observa-se que, cronologicamente, o diagnóstico da DA se manteve em evidência a partir da metade do Século XX, tendo várias correlações e distinções diagnósticas com outras demências. Esta dinâmica relativa - DA x Demências Gerais

dificultou a identificação temporal exata da introdução de alguns exames no contexto do diagnóstico da doença em evidência. Os registros encontrados estão expressos no **Quadro 1** abaixo:

QUADRO 1 – REGISTROS HISTÓRICOS DO DIAGNÓSTICO DE DA

ANO	DESCRIÇÃO
1901	Diagnóstico clínico (Auguste Deter)
1906	Diagnóstico anatomopatológico (Auguste Deter.)
1909	Publicação de Alöis Alzheimer em um periódico alemão sobre suas descobertas.
1970	Retorno das discussões após o período denominado “período de invisibilidade”.
1984	Descrição do gene APP associado a DA.
1993	Descrição do gene APOE associado a DA.
1995	Descrição dos genes PSEN1 e PSEN2 associado a DA.
1996	Descrição da Proteína Tau associada a DA.
2002	Diagnóstico clínico (exames físicos, exames neurológicos – MEEM/CDR); EEC; TC e RM; Exame anatomopatológico.
2010	Diagnóstico clínico (exame físico, exames neurológicos –MEEM/CDR); Exames laboratoriais (avaliação tireoidiana – TSH, vitamina B12, hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia, creatinina, ALT/AST, VDRL); EEG; TC e RM; Exame de líquido cefalorraquidiano; SPECT e PET; Exame anatomopatológico; Testes genéticos.
2013	Diagnóstico clínico (exame físico, exames neurológicos – MEEM/CDR); Exames laboratoriais (avaliação tireoidiana – TSH, vitamina B12, hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia, creatinina, ALT/AST, VDRL); EEG; TC e RM; Exame de líquido cefalorraquidiano; SPECT e PET; Exame anatomopatológico; Testes genéticos.
2017 a 2020	Diagnóstico clínico (exame físico, exames neurológicos – MEEM/CDR); Exames laboratoriais (avaliação tireoidiana – TSH, vitamina B12, ácido fólico, hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia, creatinina, ALT/AST, HIV, VDRL); EEG; TC e RM; Exame de líquido cefalorraquidiano; SPECT e PET; Exame anatomopatológico; Testes genéticos.

A **Linha do tempo** abaixo, resume e permite a compreensão das múltiplas experiências temporais encontradas ao longo do estudo realizado, gerando com isto uma consciência histórica do diagnóstico da DA.



5 CONCLUSÃO

A DA é um distúrbio neurodegenerativo complexo e multifatorial que se caracteriza por demência, clinicamente representado por perda da memória recente, interferindo na cognição e nas atividades diárias do indivíduo. Por estas características serem similares às outras demências, há necessidade de realizar avaliações clínico-laboratoriais que a distingue. Várias metodologias diagnósticas, ao longo do tempo, foram e são utilizadas com o intuito de favorecer a confirmação de DA no paciente, dentre elas temos desde rotinas laboratoriais envolvendo análises clínicas até dimensões de neuroimagens.

Estabelecer a cronologia do diagnóstico desta doença proporcionou uma visão clara dos avanços ocorridos na tecnologia aplicada no desvendar das diversas doenças neurodegenerativas.

6 REFERÊNCIAS

1. Ferreira DC, Catelan-Mainardes SC. Doença de Alzheimer: Como Identificar, prevenir e tratar. Encontro Int Produção Científica. 2013;16.
2. Femminella GD, Thayanandan T, Calsolaro V, Komici K, Rengo G, Corbi G, et al. Imaging and molecular mechanisms of Alzheimer's disease: A review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):23.
3. Truzzi A, Laks J. Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;32(1):43–6.
4. Barrosl AC, Lucatelli JF, Maluf SW, De Andrade FM. Genetic influence on late onset Alzheimer's disease. *Rev Psiquiatr Clin.* 2009;36(1):16–24.
5. Durst F, Tropea C. Flows over Two-Dimensional Backward — Facing Steps. *Struct Complex Turbul Shear Flow.* 2011;8(6):41–52.
6. Small SA, Duff K. Linking A β and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis. *Neuron.* 2008;60(4):534–42.
7. Lima JS. Envelhecimento, demência e doença de Alzheimer: o que a psicologia tem a ver com isso? *. *Rev Ciências Humanas.* 2006;050(40):469–89.
8. Charchat-fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. Decline of cognitive capacity during aging. Helenice Charchat-Fichman, Paulo Caramel Koichi Sameshima, Ricardo Nitrini,. 2005;27(12):79–82.

9. Estatísticas Sociais. Em 2017, expectativa de vida era de 76 anos. IBGE; 29 de nov. 2018. Agência de Notícias.
10. Estatísticas Sociais. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. IBGE; 26 de jun. de 2018. Agência de Notícias.
11. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Diário Oficial da União. 8 de dezembro de 2017; Seção 1:201.
12. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.
13. Brasil, Instituto Alzheimer Brasil. 2017.
14. Carvalho de Oliveira J. Epigenetics and human diseases Epigenética e doenças humanas. 2012;33(1):21–34.
15. Fridman C, Gregório SP, Dias Neto E, Ojopi ÉPB. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2004;31(1):19–25.
16. Alzheimer's Disease International. 1984.
17. AlzheimerMed Informação & Solidariedade. 2004.
18. Poirier J, Gauthier S; Chagnon A, Jean M; Marcoantonia J. Doença de Alzheimer – O guia completo. São Paulo: MG Editores; 2016.
19. Leibing A. DOENÇA DE ALZHEIMER - (UM) A HISTÓRIA. 1998;(21):5–9.
20. RegulaSUS. Resumo Clínico - Demência. Telessaúde-UFRGS. 2016;1–11.
21. Almeida OP. Mini Exame Do Estado Mental e O Diagnóstico de Demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(3 B):605–12.
22. Lima APV. Avaliação do valor diagnóstico da Escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR) utilizando o sistema de escore de somas das caixas para detecção de comprometimento cognitivo e demência. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas.
23. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: Exames complementares. *Dement e Neuropsychol.* 2011;5(3):167–77.
24. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM de C, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER NO BRASIL CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES COMPLEMENTARES Recomendações do

- Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:713–9.
25. Vilela LP, Caramelli P. DOENÇA DE ALZHEIMER ALZHEIMER NA VISÃO DE FAMILIARES AMILIARES DE PACIENTES. 2006;52(3):148–52.
 26. Cavalcanti JL de S, Engelhardt E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev Bras Neurol.* 2012;48(4):21–9.
 27. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM[®]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2020.
 28. Sennvik K, et. al. Levels of α - and β -secretase cleaved amyloid precursor protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett.* 2000;278(3):169–72.
 29. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885–90.
 30. Masters, C. L, et. al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1985;82:4245-4249.
 31. Delabar, J.-M., et. al. Beta-amyloid gene duplication in Alzheimer's disease and karyotypically normal Down syndrome. *Science* 1987; 235:1390-1392.
 32. De Strooper, B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active gamma-secretase complex. *Neuron.* 2003;38: 9-12.
 33. Chau, D.-M., Crump, C. J., Villa, J. C., Scheinberg, D. A., Li, Y.-M. Familial Alzheimer disease presenilin-1 mutations alter the active site conformation of gamma-secretase. *J. Biol. Chem.* 2012;287:17288-17296.
 34. Sherrington, R., et. al. Cloning of a gene bearing mis-sense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995;375: 754-760.
 35. Li, J., Xu, M., Zhou, H., Ma, J., Potter, H. Alzheimer presenilins in the nuclear membrane, interphase kinetochores, and centrosomes suggest a role in chromosome segregation. *Cell.* 1997;90: 917-927.
 36. Levy-Lahad, E., et. al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995;269:973-977.
 37. Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genet.* 1995;11:219-222.

38. Cruts, M., Van Broeckhoven, C. Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum. Mutat.* 1998;11:183-190.
39. Blum, C. B. Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;59:119-124.
40. Rall, S. C., Jr., Weisgraber, K. H., Mahley, R. W. Human apolipoprotein E: the complete amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1982;257:4171-4178.
41. Utermann, G., Pruin, N., Steinmetz, A. Polymorphism of apolipoprotein E. III. Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man. *Clin. Genet.* 1979;15:63-72.
42. Saunders, A. M., et. al. Association of apolipoprotein E allele E4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43:1467-1472.
43. Corder, E. H., et. al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261:921-923.
44. Del C. Alonso A, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med.* 1996;2(7):783-7.
45. Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 2002;59(3):398-407.
46. Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow EM. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and APP vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *J Cell Biol.* 2002;156(6):1051-63.
47. Klein HU, Bennett DA, De Jager PL. The epigenome in Alzheimer's disease: current state and approaches for a new path to gene discovery and understanding disease mechanism. *Acta Neuropathol.* 2016;132(4):503-14.
48. Carvalho de Oliveira J. Epigenetics and human diseases *Epigenética e doenças humanas.* 2012;33(1):21-34.
49. Neto JG, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. 2005;32(3):119-30.
50. Chaves MLF, Lopes LC, Okamoto IH, Ramos AM, Stein AT, Andrada NC. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. *Soc Bras Geriatr e Gerontol Soc Bras Med Família e Comunidade.* 2011;1-24.
51. Ageing A, Cu C. Hypotheses M. Defesa antioxidante e Alzheimer Micronutriente e Doença de Alzheimer B12 e folato e Alzheimer Vitamina C e disfunção endotelial em

- transplantados Selênio em São Paulo Pressão sistólica e exercício e AVC Vitamina E e oxidação de lipoproteína em AD Folato no LCR e doença de Alzheimer. *Science*. 2002;16(6).
- 52.** Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MPC. Demência por neurosífilis: Evolução clínica e neuropsicológica de um paciente. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2 B):578–82.
- 53.** Boff MS, Sekyia FS, Bottino CM de C. Prevalence of dementia among brazilian population: systematic review. *Rev Med*. 2015;94(3):154–61.
- 54.** Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 843, de 31 de outubro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 4 de novembro de 2002; Seção 1:74.
- 55.** Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 491, de 23 de setembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 24 de setembro de 2010; Seção 1:670-673.
- 56.** Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 1298, de 21 de setembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. *Diário Oficial da União*. 22 de novembro de 2013; Seção 1:61-64.