

Demências

Neurologia – FEMPAR
Roberto Caron

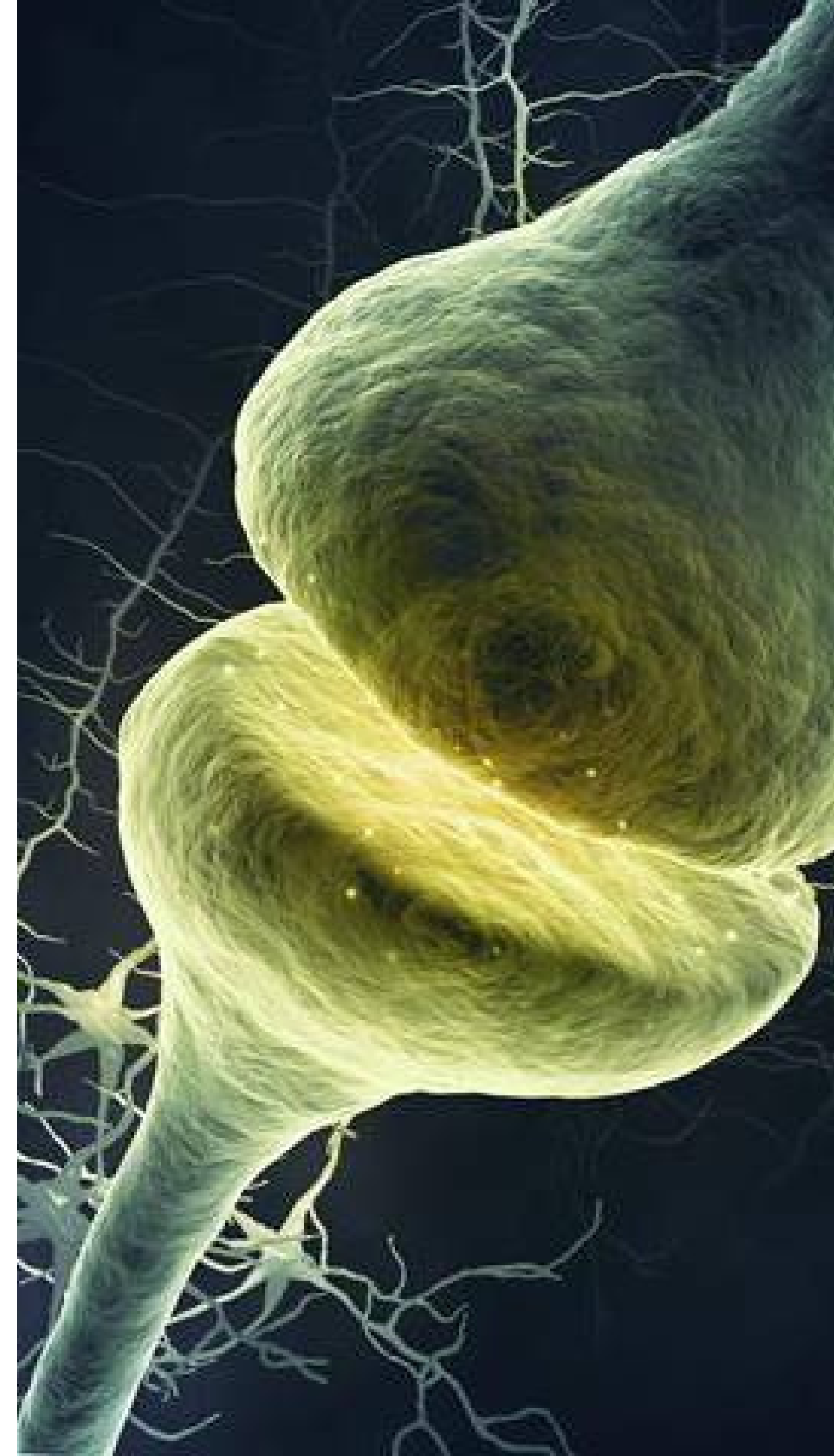


Memória Cerebral

Capacidade da Memória Cerebral

- 1 pentabyte
- 4,7 bilhões de livros
- 670 milhões de páginas da internet
- 26 grandezas sinápticas possíveis
- 1 axônio estabelece 2 ou mais sinapses no mesmo dendrito
- Sinapses transmitem até 4,7 bits

eLife 2015;4:e10778



Sistema Nervoso e Envelhecimento

Lentificação do processamento central de informações.

Mais da 1/2 dos pacientes com idade acima de 85 anos, requer ajuda nas AVDs.

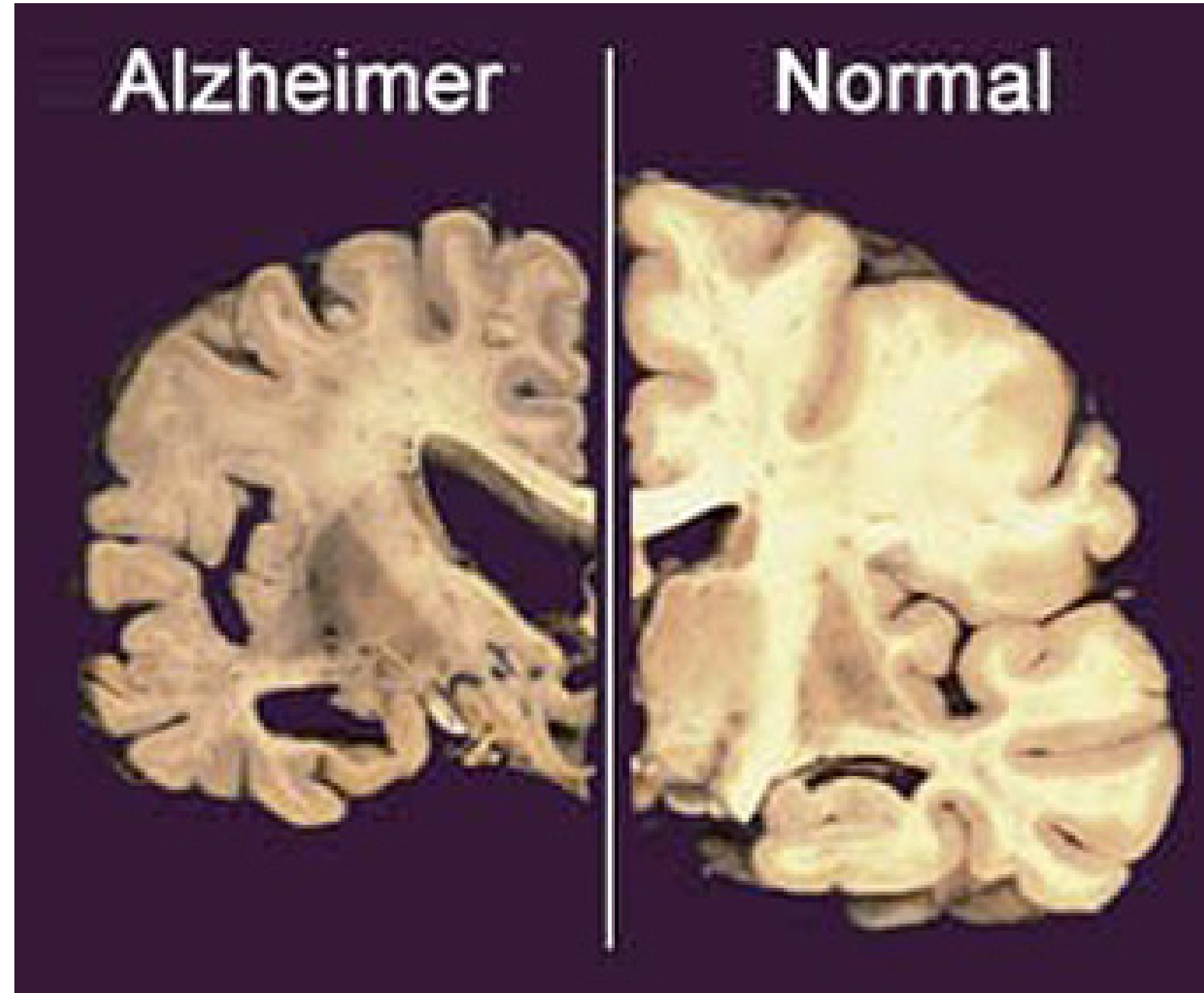
Declínio em recuperar memórias.

Declínio na atenção seletiva.



Sistema Nervoso e Envelhecimento

A partir dos 50 anos o volume cerebral diminui 2 a 3% em cada década subsequente.



Sistema Nervoso e Envelhecimento

Vasos → Espessamento da parede.

Acima de 60 anos a redução da densidade sináptica → 20%.

+/- 100 bilhões de neurônios → morrem 2 a 3 neurônios/segundo.

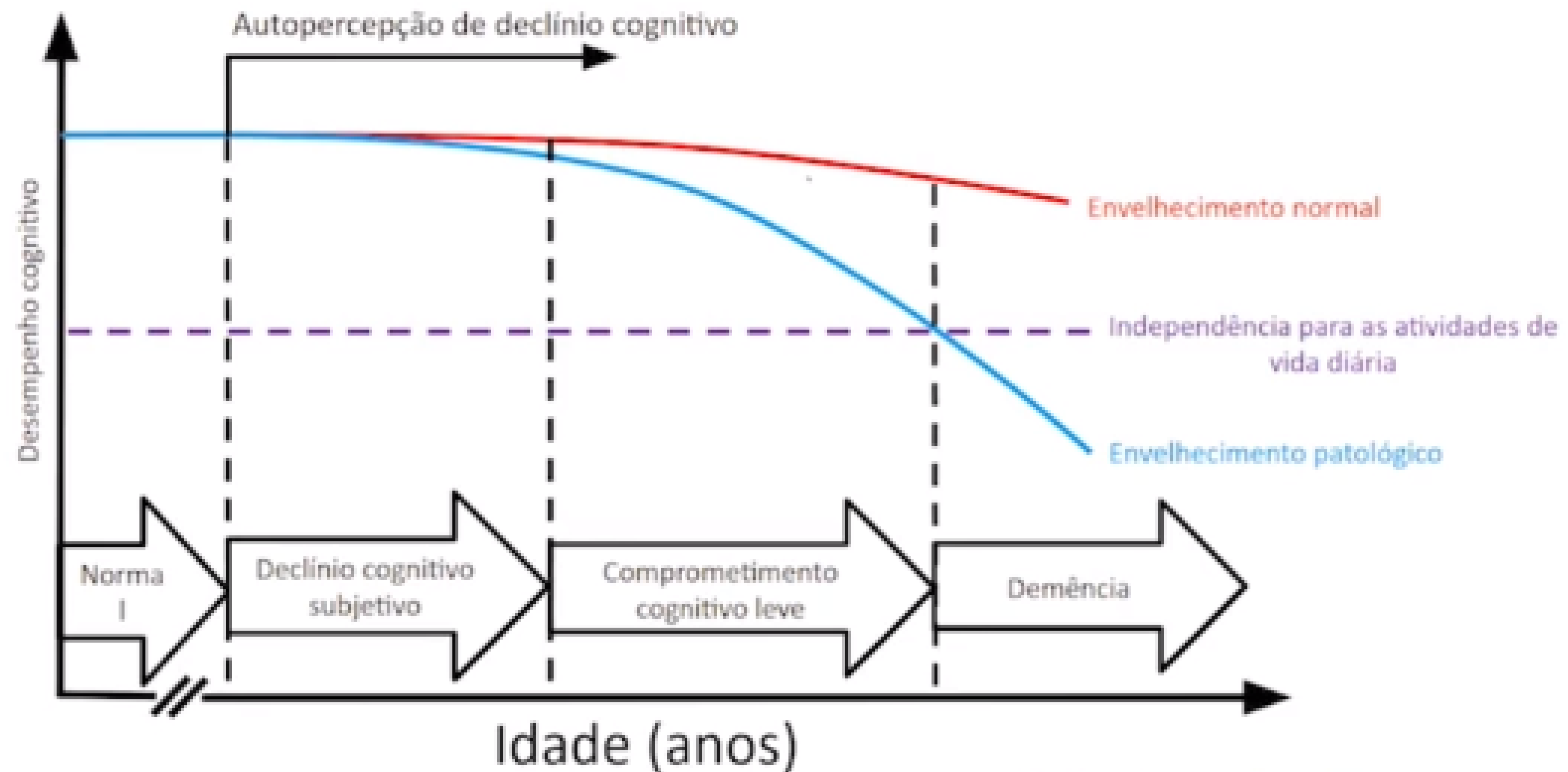
Alzheimer's disease



Healthy brain



Sistema Nervoso e Envelhecimento



Demências

Demências

Doenças Degenerativas

- Doença de Alzheimer
- Doença de Pick (Demência Fronto-Temporal)
- Parkinsonismo e Demência
 - Doença de Parkinson
 - Doença dos Corpúsculos de Lewy
 - Degeneração Córtico-Basal Ganglionar
 - Paralisia Supranuclear Progressiva
 - Atrofia de Múltiplos Sistemas (Atrofia Olivopontocerebelar, Degeneração Estriatonigral, Sd. Shy-Drager)

Doenças Não-degenerativas

- Demência Vascular
- Hidrocefalia de Pressão Normal (Sd. Hakim-Adams)
- Doenças Metabólicas (Hipotireoidismo, Hipovitaminose B12, Neurosifilis)

Epidemiologia

Mundo → 50 milhões de pacientes com demência – 152 milhões em 2050.

Brasil → 1,5 milhões de pacientes com demência.

10 milhões anuais de novos casos no mundo.

1 novo caso de demência a cada 3 segundos.



Epidemiologia

Custo econômico global de 1 trilhão de dólares anuais em assistência médica → 2 trilhões em 2030.

Quase metade dos cuidadores sofrem de transtornos psíquicos como depressão, e apresentam mais problemas com a saúde física.



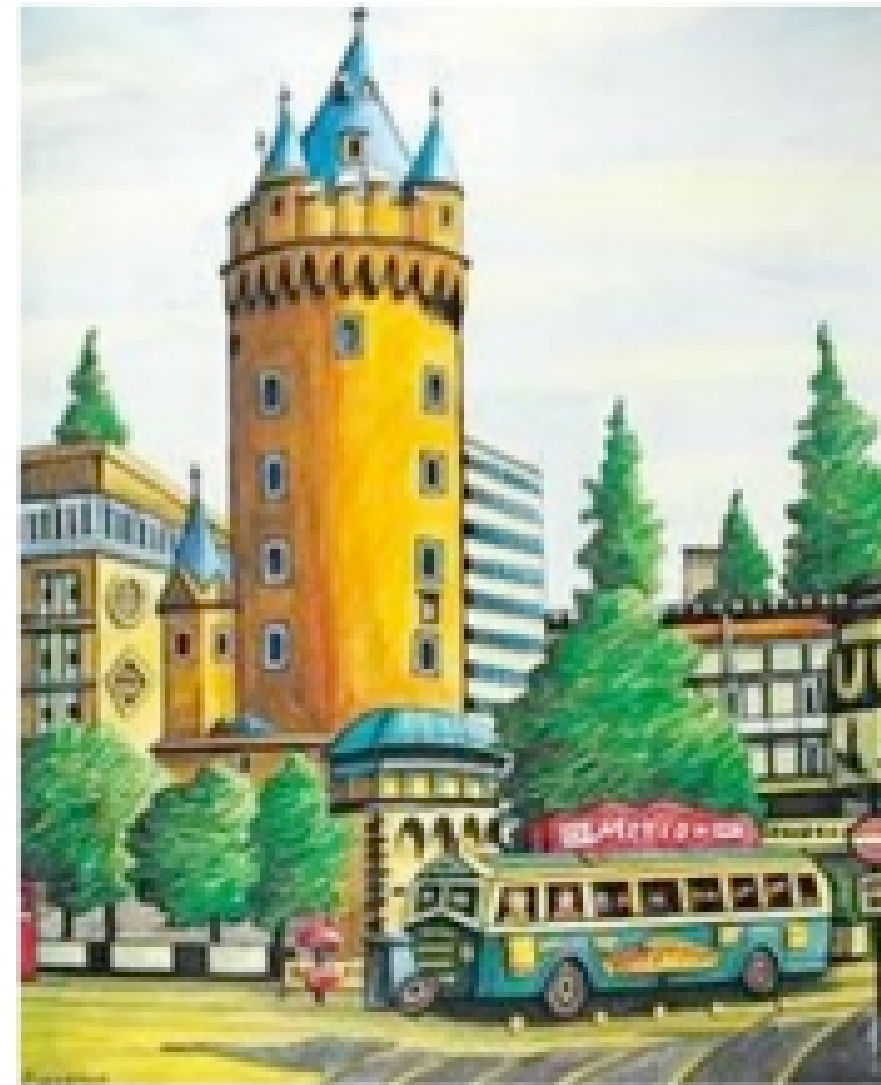
William Utermohlen (1933 – 2007)



Carolus Horn (1921 – 1992)



Carolus Horn (1921 – 1992)



Classificação

Demências Corticais → amnésia + afasia, agnosia ou apraxia
(Ex: Doença de Alzheimer).

Demências Subcorticais → bradifrenia + distúrbio de atenção e
motivação (Ex: Paralisia Supranuclear Progressiva).

Classificação

Demências Primárias → Demências degenerativas, sem causa conhecida (Ex: Doença de Alzheimer, Demência dos Corpúsculos de Lewy, Demência Frontotemporal).

Demências Secundárias → Demências secundárias a alguma causa conhecida (Ex: Demência vascular, neoplasia intracranianas, doenças carenciais, doenças infecciosas, hematomas subduraes).

Prevalência

Demência pré-senil (início antes dos 65 anos)

- Doença de Alzheimer – 34%
- Demência vascular – 18%
- Demência frontotemporal – 12%
- Demência dos corpúsculos de Lewy – 7%
- Outras – 29%

Demência senil (início após os 65 anos)

- Doença de Alzheimer – 60%
- Demência dos corpúsculos de Lewy – 20%
- Demência vascular – 15%
- Outras – 5%



Anamnese

Atenção e funções executivas

Se distrai com facilidade e não consegue concluir tarefas de múltiplas etapas? Não resolve problemas? Menos flexibilidade?

Linguagem

Se comunica com dificuldade? troca ou confunde o significado das palavras? Faz substituição por palavras genéricas (ex. coisas)?

Memória

Repete a mesma pergunta e conta a mesma história? esquece das conversas e dos fatos recentes?

Visuoespaciais e visuoperceptivas

Se perde na rua, nos trajetos ou em casa? Dificuldade em dirigir? Não reconhece o rosto de familiares ou os objetos pela visão?

Comportamento

Está desinibido ou teve condutas socialmente inapropriadas? Houve mudança na personalidade? Está muito apático ou sem iniciativa?

Testes Cognitivos

Miniexame do estado mental (Folstein, 1975; Brucki, 2003)

Quadro 1 – Miniexame do estado mental (MMSE)

Orientação temporal (3 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (3 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
	Em que estado nós estamos?
Registro (1 ponto)	Repita: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (3 pontos)	Subtraia: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	"Nem aqui, nem ali, nem lá"
Comando de atenção (3 pontos)	Aparece esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Faça ver uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção
	

Fonte: Brucki SM, Nitrini R, Caramelli E, Bertolucci PHB, Caramelli MT. Sugestões para o uso do miniexame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3):777-83.

Ponto de corte 24
(18 se analfabeto,
27 se nível superior)

Fácil, universal, reprodutível
Útil no seguimento

Não examina F. executivas
Teste de memória fácil
Baixa sensibilidade para o CCL

DA = Perda de 2 a 3

Testes Cognitivos

MoCA (Nasreddine, 2005; Memória, 2013)

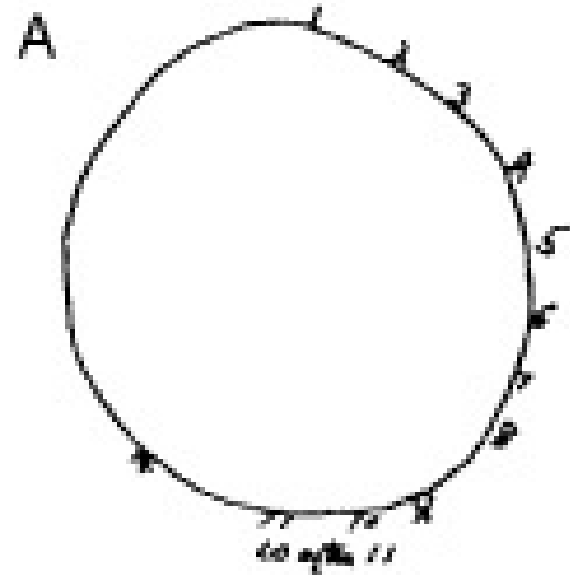
VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Pontos																										
		Copiar o cubo Desenhar um RELÓGIO (once horas e dez minutos) (3 pontos)																										
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]																					
NOMEAÇÃO		[] [] []																										
MEMÓRIA		Letra e foto de palavras, 0 segundo de repetição, faça duas tentativas. Escovar após finalização <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Reverso</th> <th>Verbal</th> <th>Índice</th> <th>Maneira</th> <th>Memória</th> <th>sem pontos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Reverso	Verbal	Índice	Maneira	Memória	sem pontos	1ª tentativa							2ª tentativa						
	Reverso	Verbal	Índice	Maneira	Memória	sem pontos																						
1ª tentativa																												
2ª tentativa																												

Executivas, Visuoespaciais
Teste de memória mais difícil

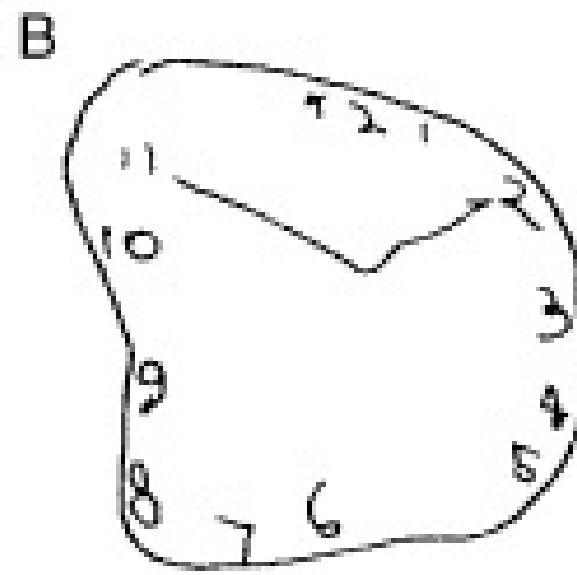
Mais sensível para o CCL
Útil nas doenças com disf. Frontal
(ex. Parkinson)

Ponto de corte?
Requer maior escolaridade
Pior para seguimento

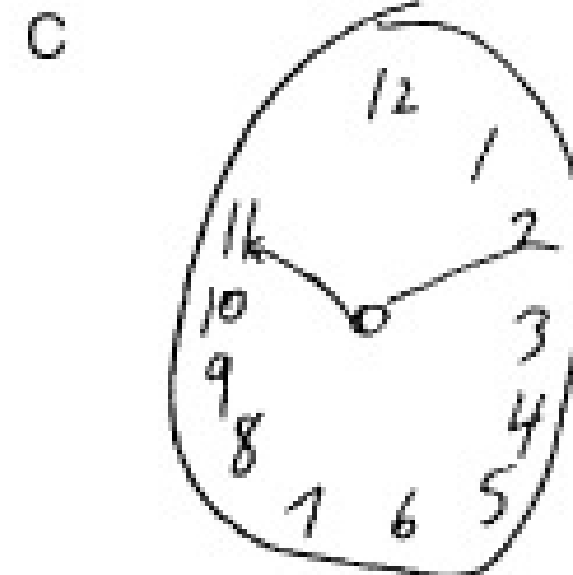
Testes Cognitivos



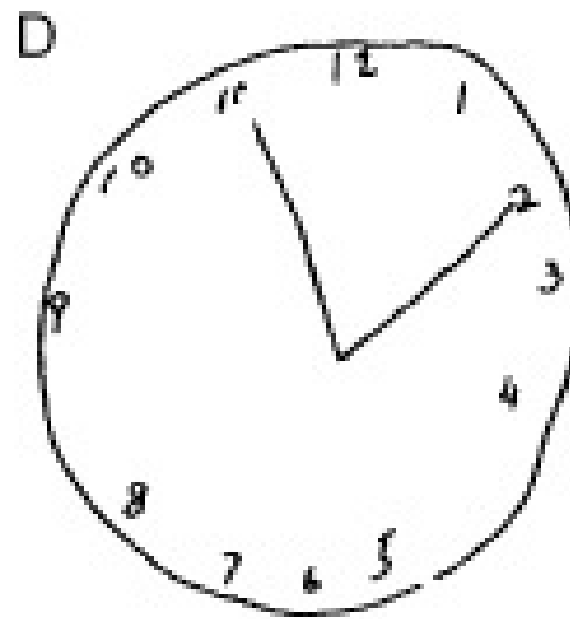
pt 2176: DAT (command)



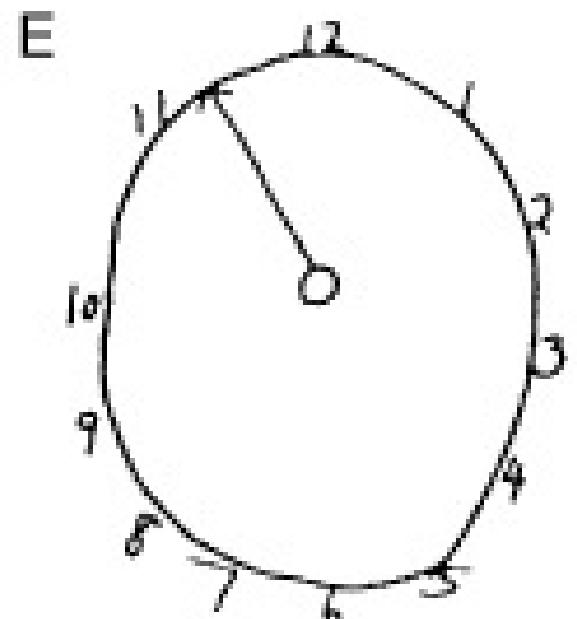
pt 2075: HD (command)



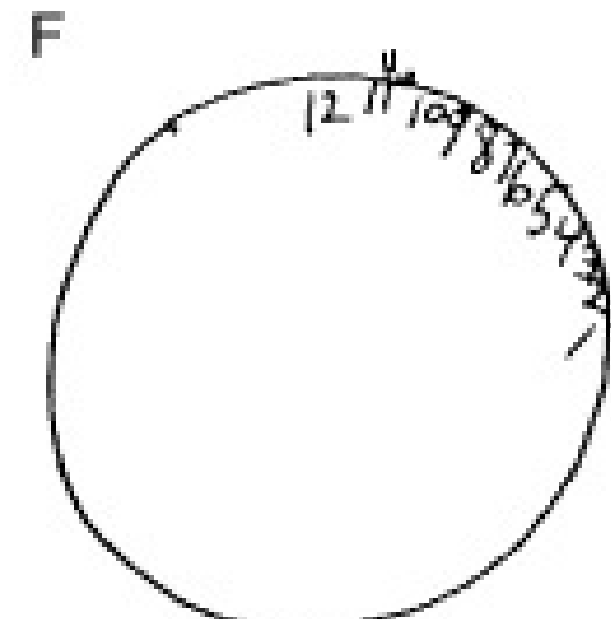
pt 612: HD (command)



pt 2216: DAT (command)



pt 2151: DAT (command)



pt 612: HD (command)

Diagnóstico

Investigação

- Testes Cognitivos
- RNM
- Bioquímica
 - Hemograma completo
 - Vitamina B12/Ac. Fólico
 - VDRL
 - TSH/T4L
 - Creatinina/Uréia
 - Sorologia para HIV



Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

Prevalência

- 6,7% (60 – 64 anos).
- 37,6% ($\geq$ 85 anos).

Fatores de Risco

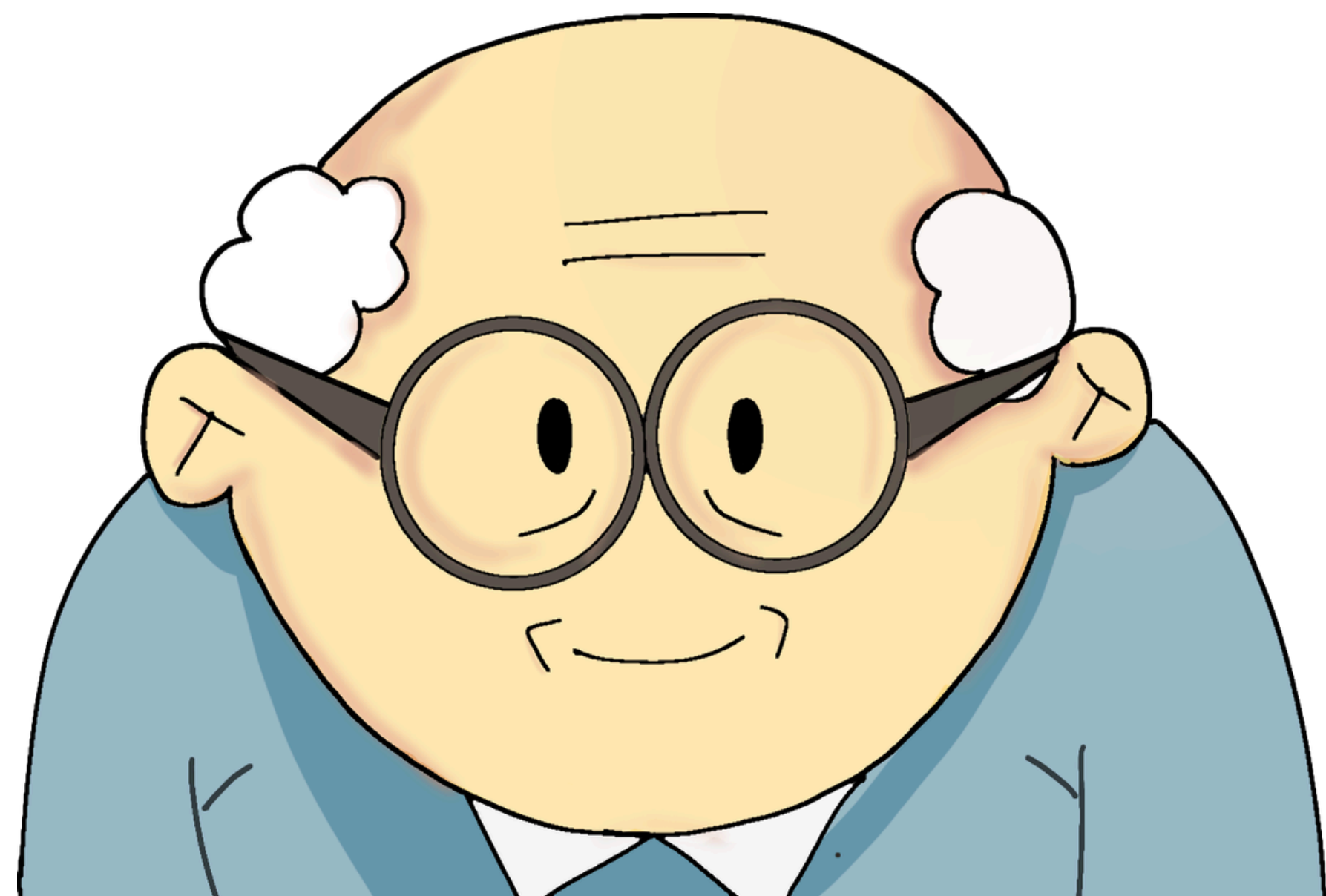
- Alelo APOE
- Terapia de reposição hormonal
- Baixo nível educacional
- Sexo masculino
- Idade avançada
- SAHOS
- Diabetes e hipertensão
- Deficiência de vitamina D
- Doença crítica prévia

14,9% dos pacientes com mais de 65 anos evoluem com demência após 2 anos do diagnóstico!

Declínio Cognitivo Subjetivo é a situação em que existe uma queixa de memória, mas o paciente tem desempenho normal na avaliação neuropsicológica.

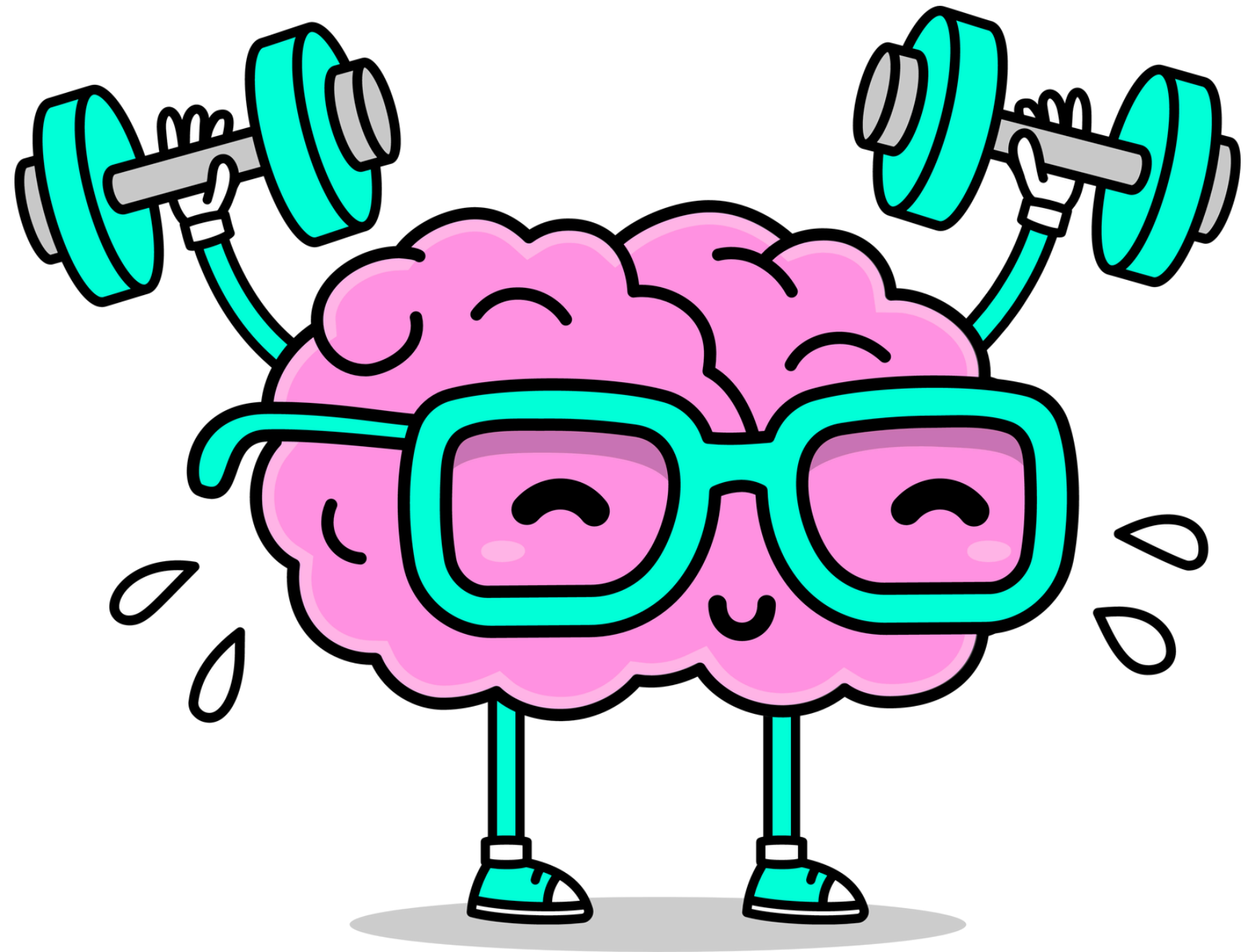
Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

O comprometimento cognitivo não acarreta dificuldades ou, quando elas ocorrem, são mínimas.



Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

- Atividade Física
- Estimulação cognitiva

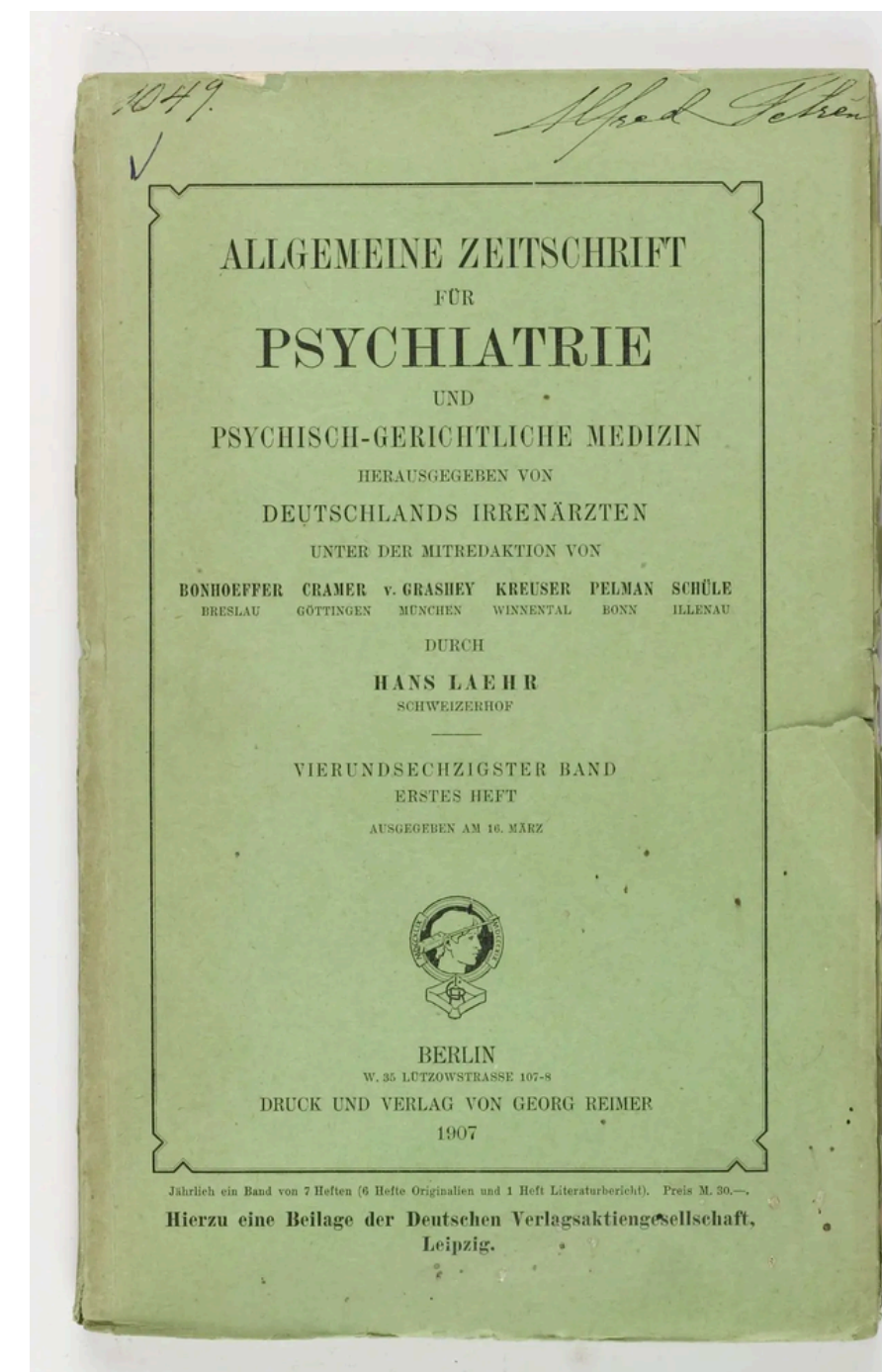
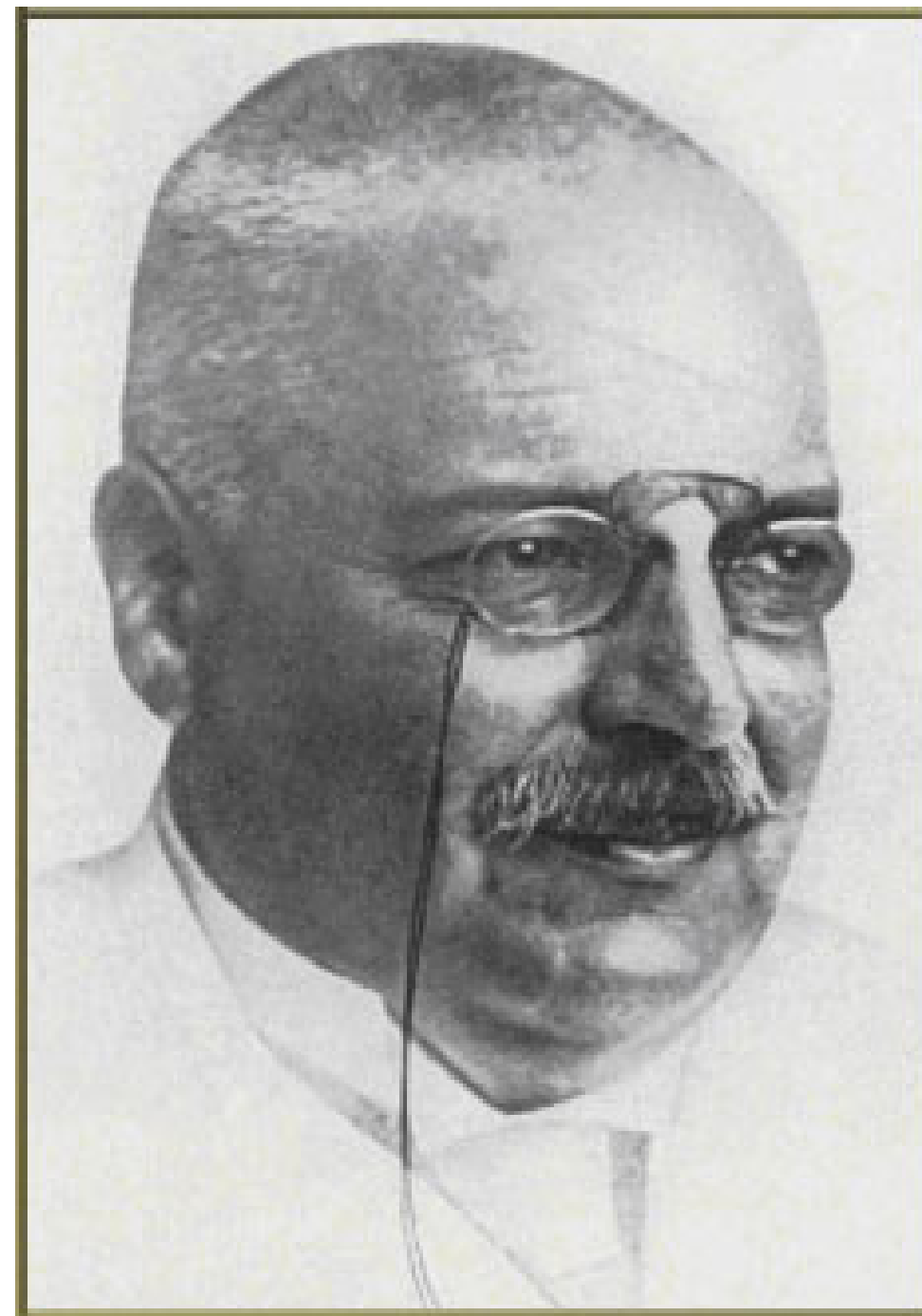


Doença de Alzheimer

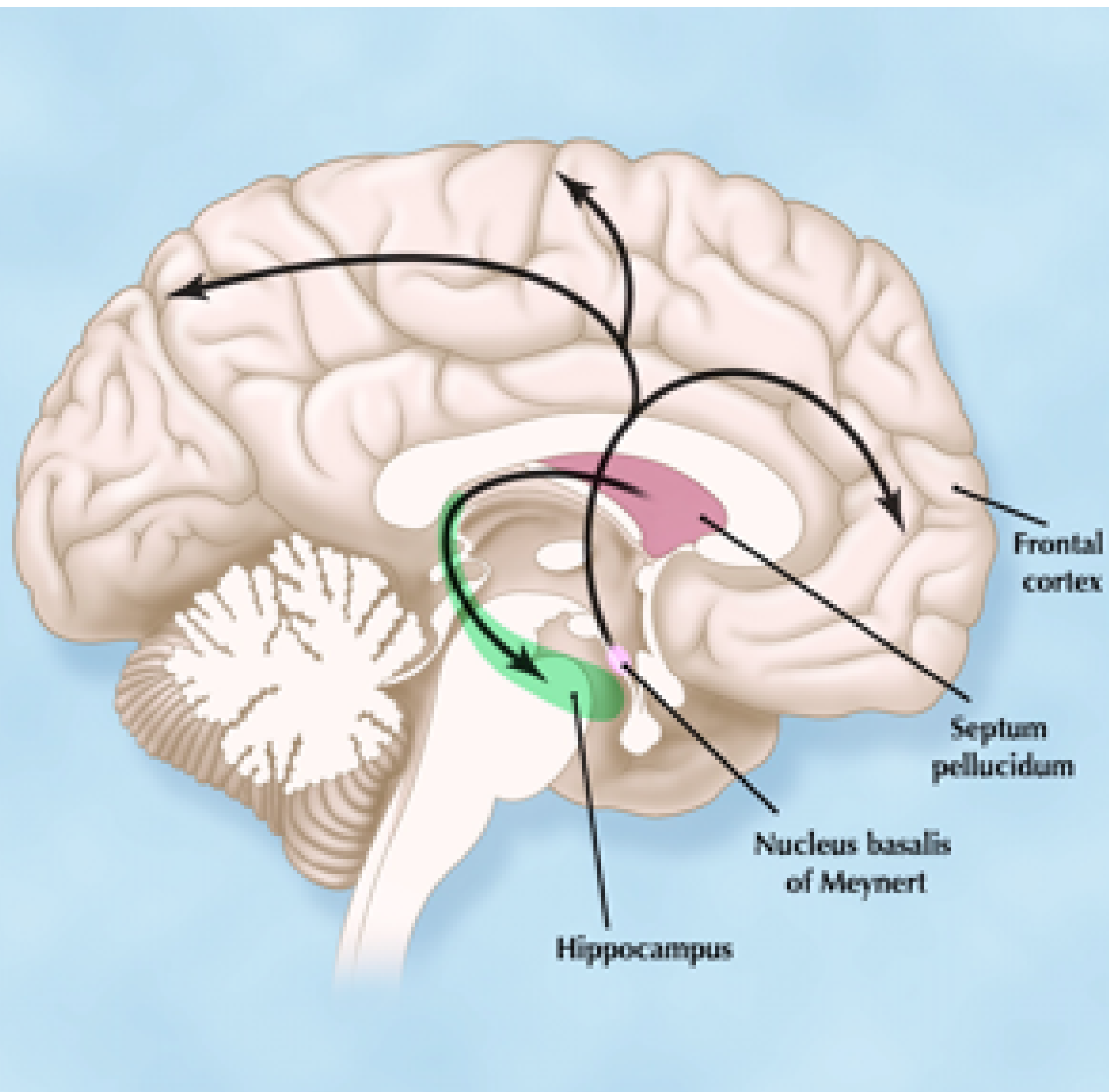
1906

Doença de Alzheimer

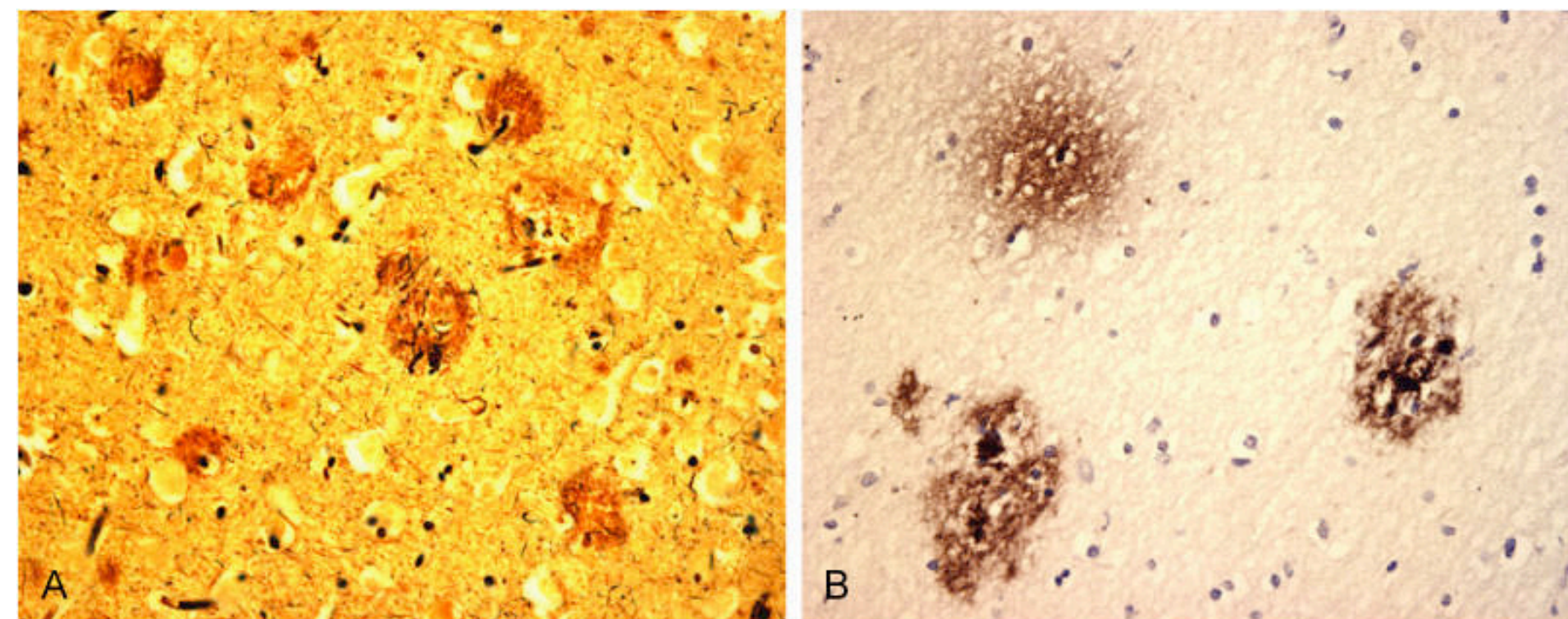
Descrita em 1907 (Sra. August Deter), por Alois Alzheimer



Deficiência Colinérgica

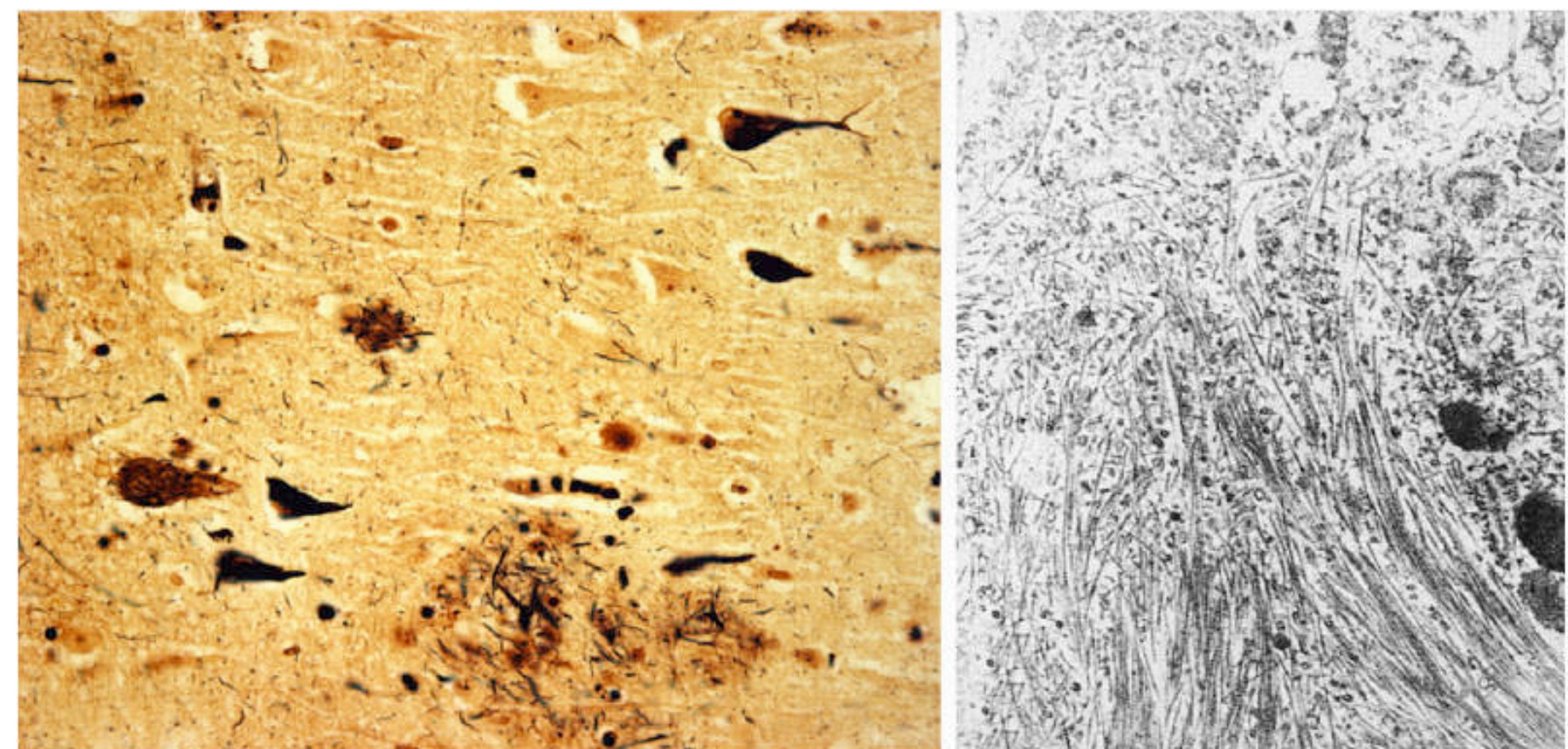


Placas Neuríticas

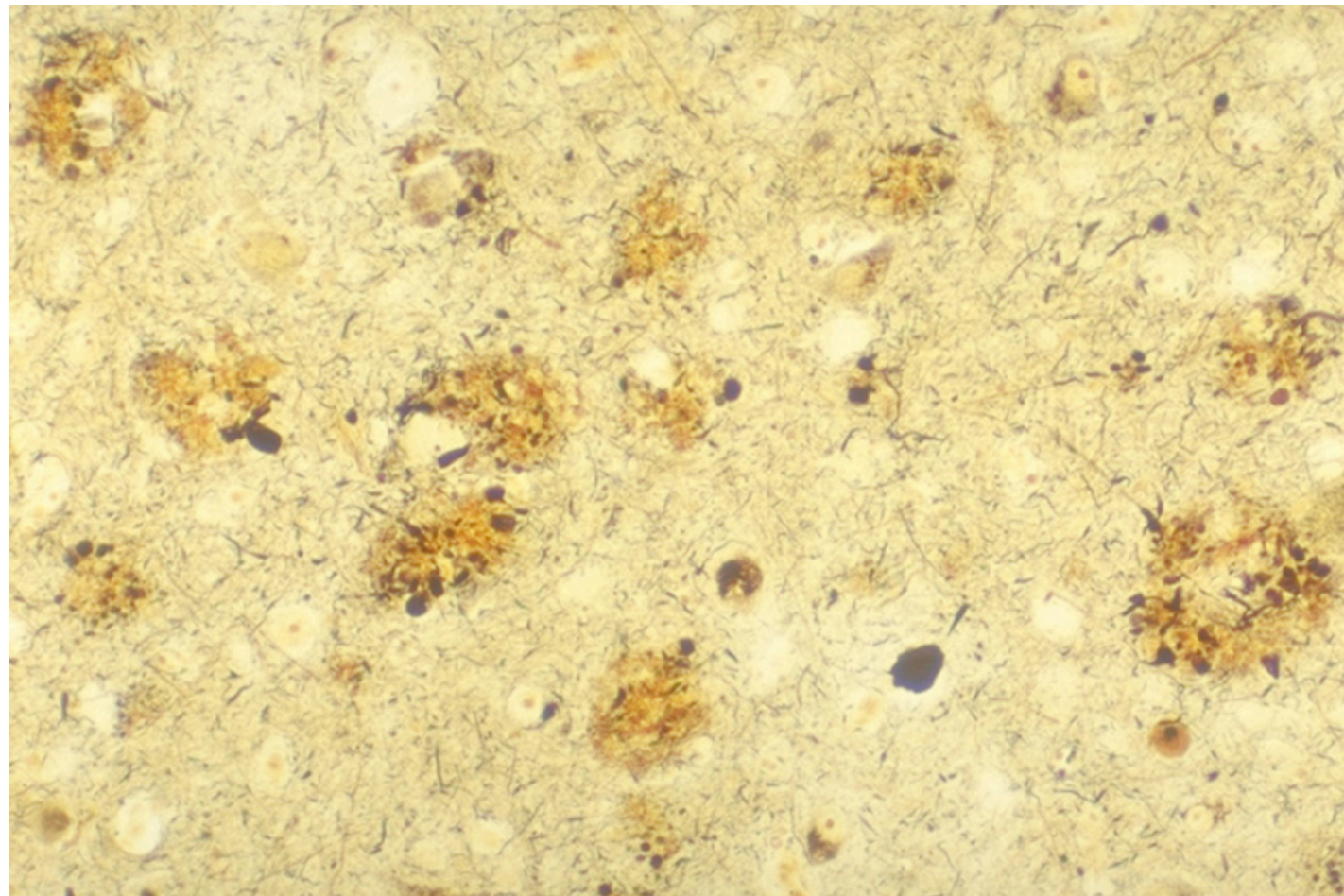


Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

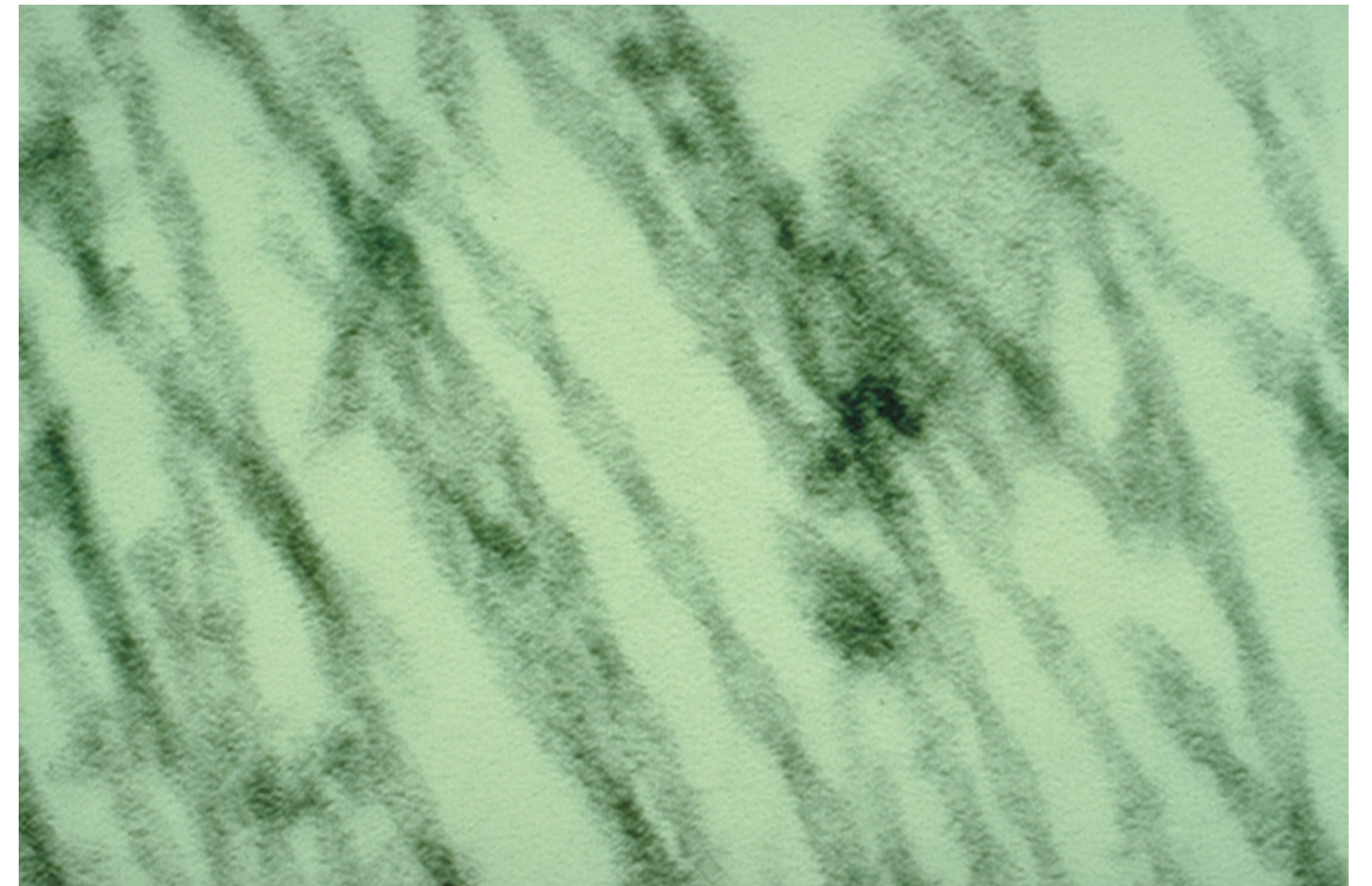
Emaranhados Neurofibrilares



Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



Placas Neuríticas



Emaranhado Neurofibrilar

Epidemiologia

Prevalência

- 1 a 2% dos adultos $\leq$ 65 anos.
- 30 a 50% dos adultos ao redor dos 85 anos.



Critérios Diagnósticos

DSM-V-TR

1. Comprometimento de memória
2. Pelo menos um dos seguintes:
 - Afasia
 - Apraxia
 - Agnosia
 - Dificuldade para planejar e executar uma idéia
3. Os distúrbios 1 e 2 interferem de forma significativa na vida do paciente.

Symptom Progression

Symptom Progression			
	Mild	Moderate	Severe
Cognitive symptoms	- Misplacing items - Forgetting appointments - Forgetting bills/medications - Occasional word-finding problems - Difficulty navigating in unfamiliar areas - More challenging hobbies/tasks abandoned	- Difficulty navigating in familiar areas - Leaving stove on - Problems preparing meals - Problems with simple calculations - Difficulty with simple hobbies/chores - Problems with utilities/mobile phone/computer - Disoriented to date/location - Clear word-finding difficulties - Poor judgment (managing finances; planning activities) - Mild apraxia	- Consistent apraxia - Poor recognition of familiar people - Severe aphasia (global aphasia)
Psychiatric symptoms	- Mild anxiety - Mild depression - Mild social withdrawal - Mild irritability	- Irritability/mood lability - Aggressive behaviors - Occasional delusions - Increased anxiety - Rare hallucinations - Wandering/elopement	- Hallucinations - Apathy
Non-Neuropsychiatric	Sleep maintenance problems	- Decreased appetite/weight loss - Mild extrapyramidal symptoms (bradykinesia, gait slowing) - Insomnia - Incontinence (variable) - Occasional myoclonus - Rare seizures	- Impaired gait/balance - Rigidity (Gegenhalten) - Incontinence - Seizures

Outros Elementos Clínicos

Sinal de Virar a Cabeça

- Quando perguntados, por exemplo, quantos filhos têm, os pacientes com DA, muitas vezes, automaticamente , viram a cabeça em direção ao acompanhante e lhes dirigem a mesma pergunta.

Presença dos reflexos primitivos

- Preenção
- Sucção
- Palmo-mentoniano



Fatores de Risco Imutáveis

Idade avançada é o mais forte fator de risco.

Duplo alelo APOε4 é o fator de risco genético mais importante.

Sexo feminino (risco 2 x maior).

Presença de duplo alelo APOε4 é o principal fator de risco genético para DA.



Fatores de Risco Mutáveis

Diabetes.

Hipotensão ortostática.

HAS na meia idade.

Trauma craniano grave.

Depressão.

Estresse.

Obesidade na meia idade.

Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

Outros fatores de risco mutáveis:

- Apnéia do Sono.
- Perda de acuidade auditiva.

Fatores de Proteção

Reserva Cognitiva

- Tempo de educação na infância.
- Participação em atividades cognitivas.
- Maior IMC em adultos idosos.
- Atividade Física.
- Corrigir apnéia do sono.



Prevenção

Dementia

World
Alzheimer's Month
September
Alzheimer's Disease
International

Can we reduce the risk?



2

Be physically
active



3

Follow a
healthy diet



4

Challenge
your brain



1

Look after
your heart



5

Enjoy social
activity



Genética

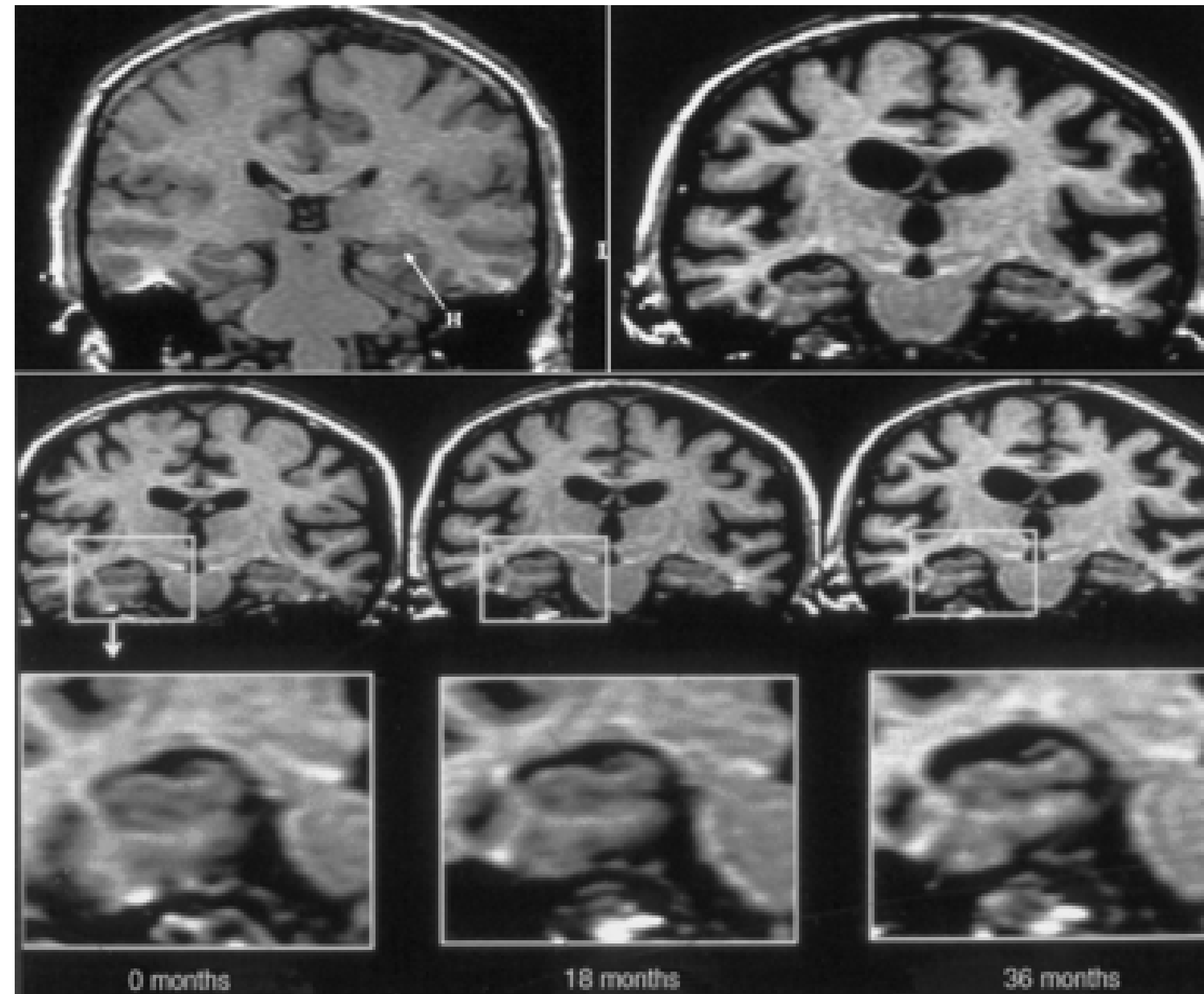
Pacientes com **trissomia do 21** (Sd. Down) apresentam elevada incidência de DA a partir da quarta década de vida.



Exame de Imagem

RNM de Encéfalo

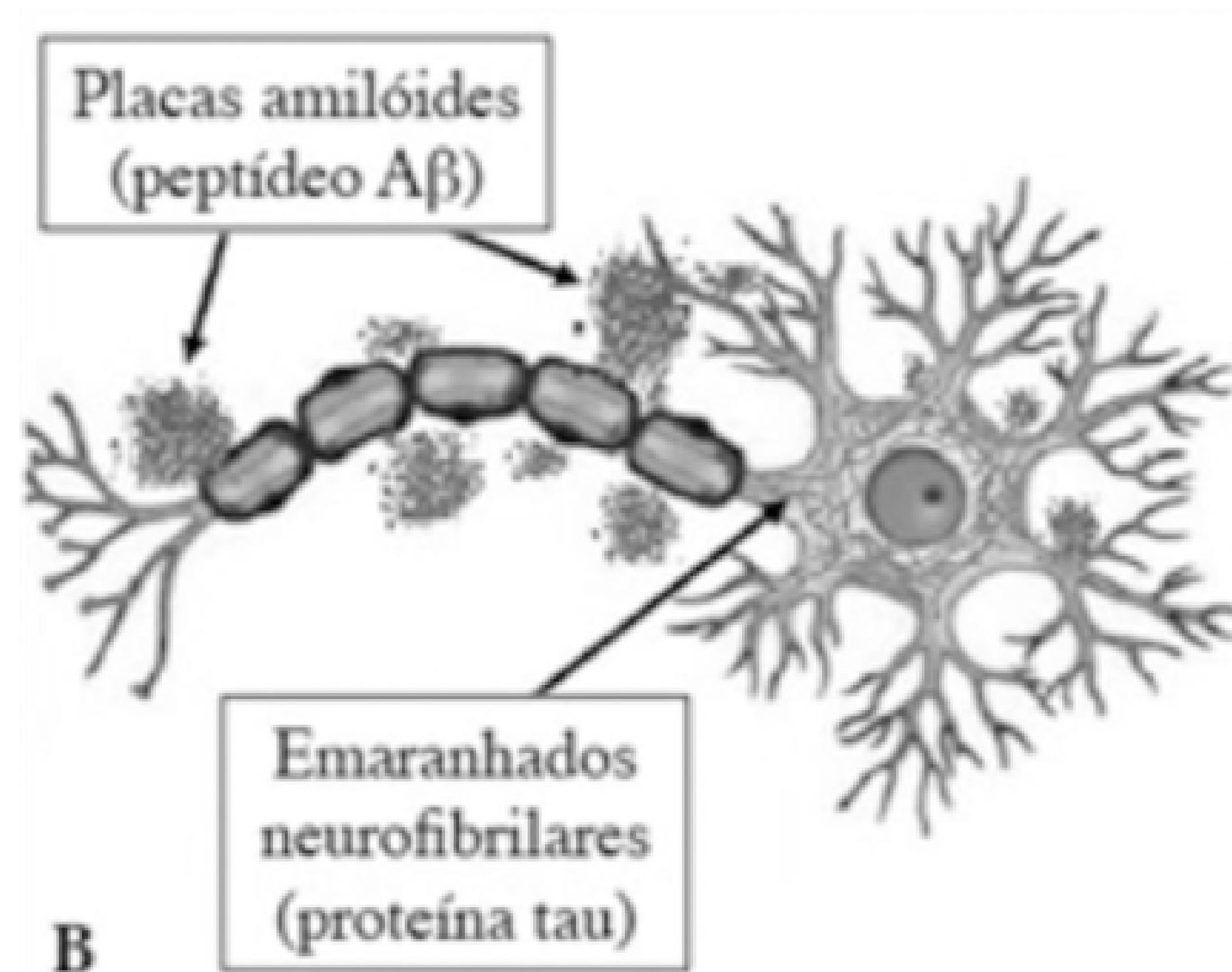
- Atrofia da região hipocampal ou atrofia do lobo temporal medial.



Biomarcadores

LCR

- ↑ proteína Tau total.
- ↑ proteína Tau fosforilada.
- ↓ peptídeo A β 42.



Biomarcadores são úteis em pacientes com início sintomático precoce.

Diagnóstico Diferencial

Depressão.

Hidrocefalia de pressão normal.

Demência Fronto-Temporal.

Demência dos Corpúsculos de Lewy.

Demência Vascular.

Hematoma Subdural crônico.

Demência de Creutzfeldt-Jakob.

Etc...



Tratamento

Benefício:

NNT para cognição = 4 – 14

(Peters KR. J Am Geriatr Soc. 2013)

Inibidores da acetilcolinesterase (Fase leve e moderada)

- Donepezil (Aricept) → 5 a 10mg/dia.
- Rivastigmina (Exelon) → 1,5 a 6mg/dia.
- Galantamina (Reminyl) → 8 a 24mg/dia.

Bloqueador de Glutamato em receptores NMDA (Fase moderada e avançada)

- Memantina (Alois, Ebix) → 5 a 10mg/2 x dia.

Principal efeito colateral: sintomas gastrointestinais e bradicardia.

Tratamento

Anticorpo Monoclonal anti Beta-Amilóide

- Déficit Cognitivo Mínimo ou demência leve (MMSE $\geq$ 21 ou MoCA $\geq$ 17 ou CDR 0,5 a 1).
- **Lecanemab**



Tratamento

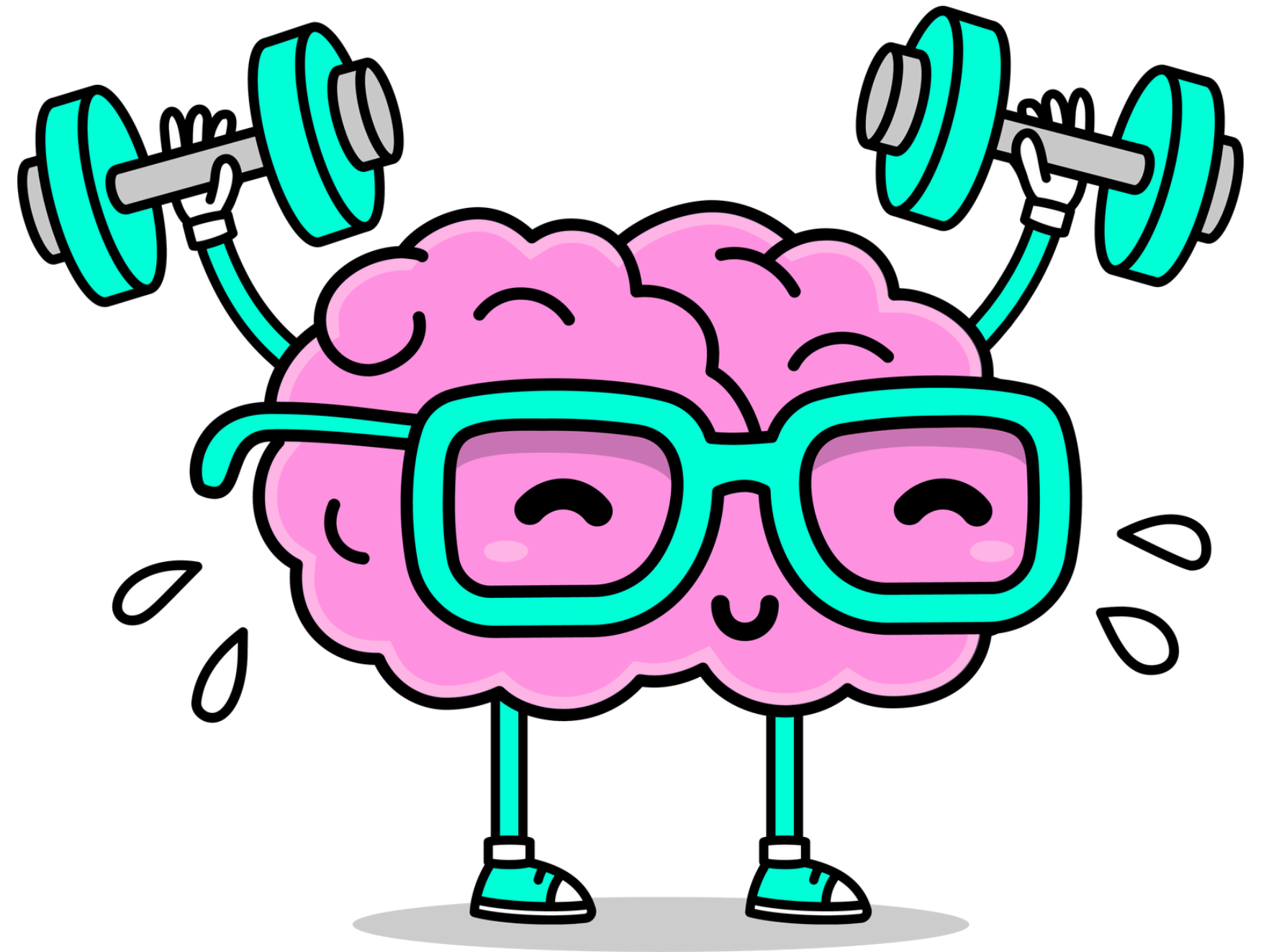
Antipsicóticos

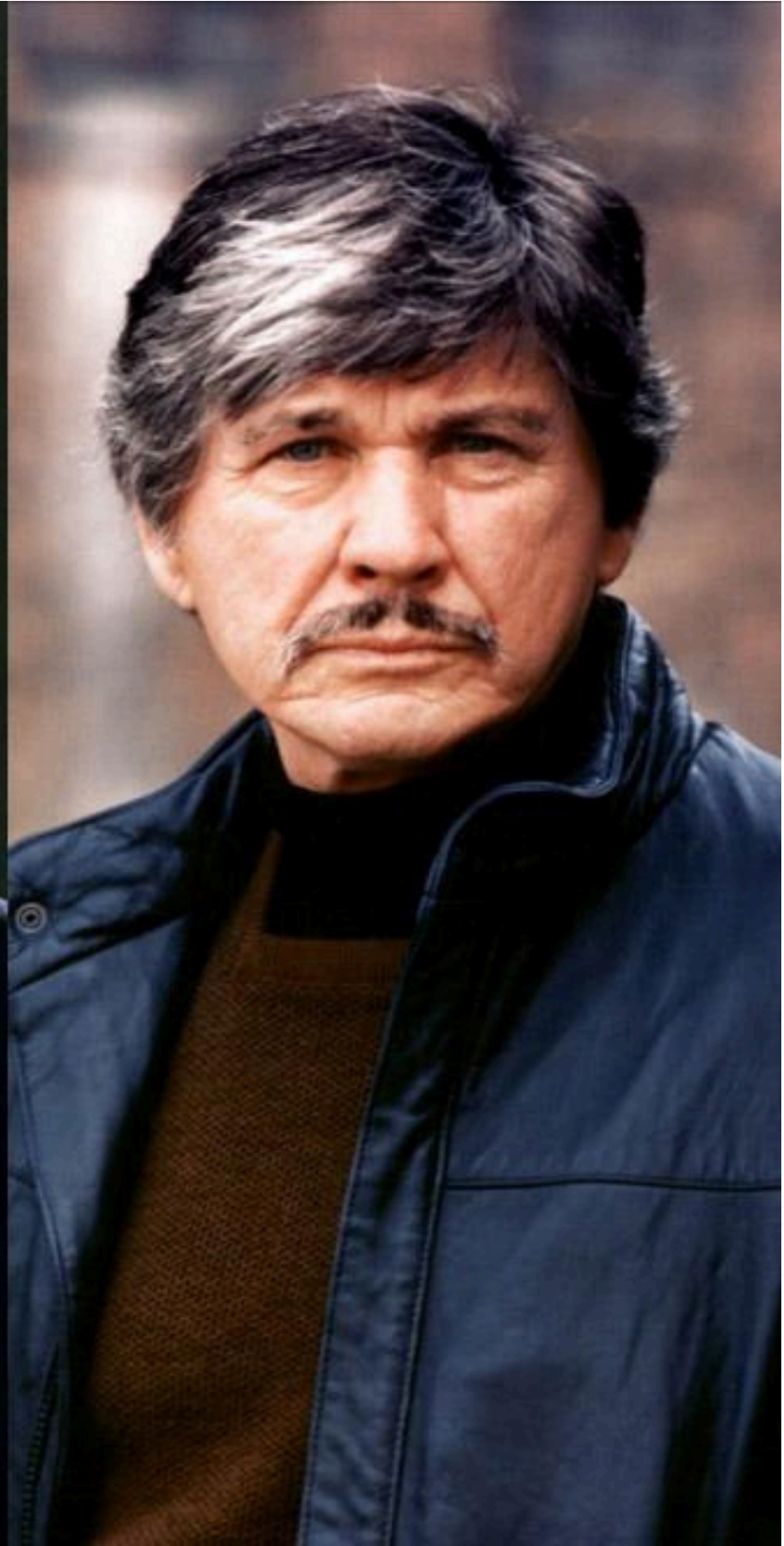
- Indicados quando de agitação psicomotora.
- Podem causar parkinsonismo.
- Aumentam o risco de AVE e IAM.
- Reavaliar dosagem e necessidade a cada 6 semanas:
 - **Brexpiprazol 0,5 a 2mg**



Tratamento

- Atividade Física
- Estimulação cognitiva





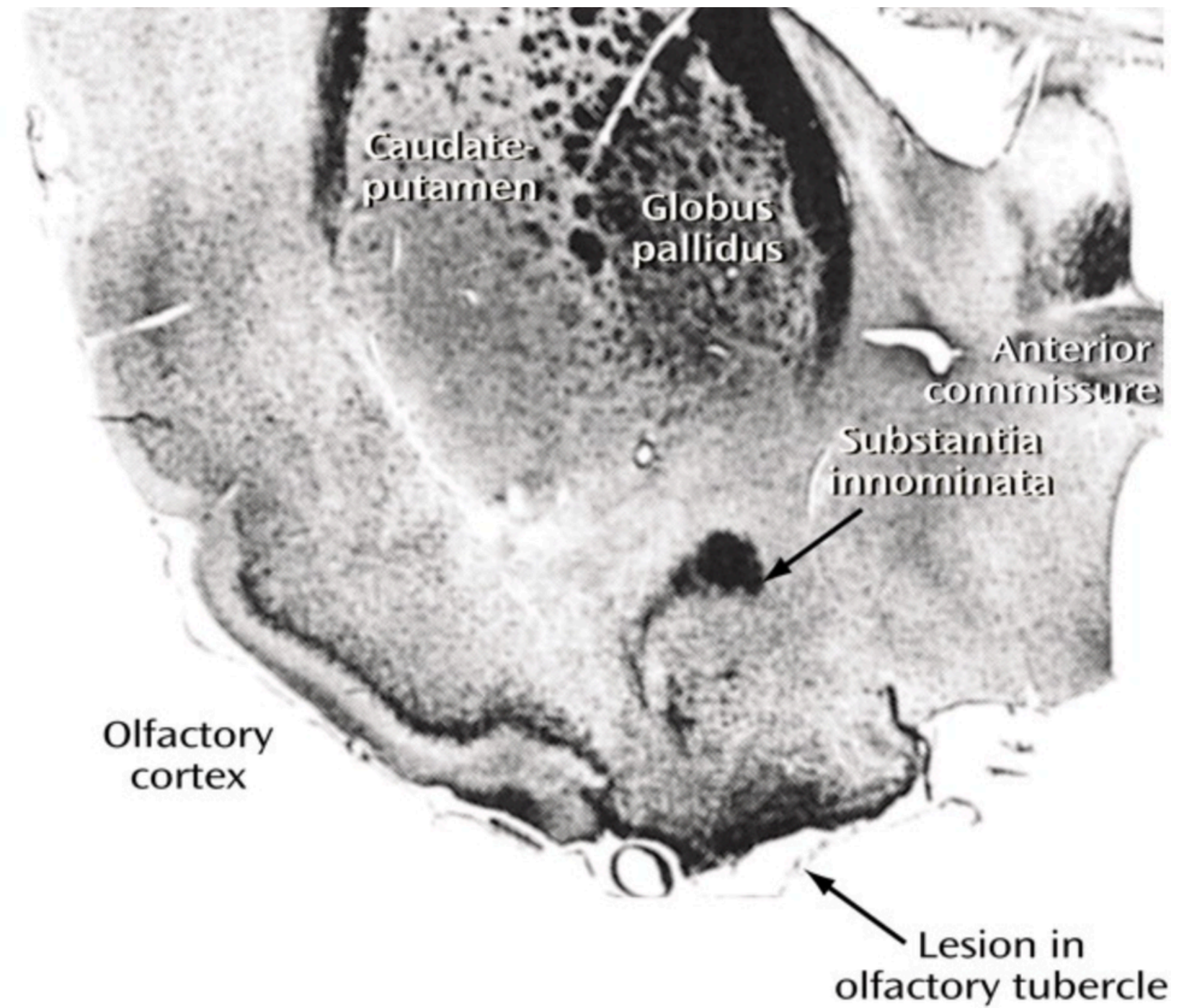
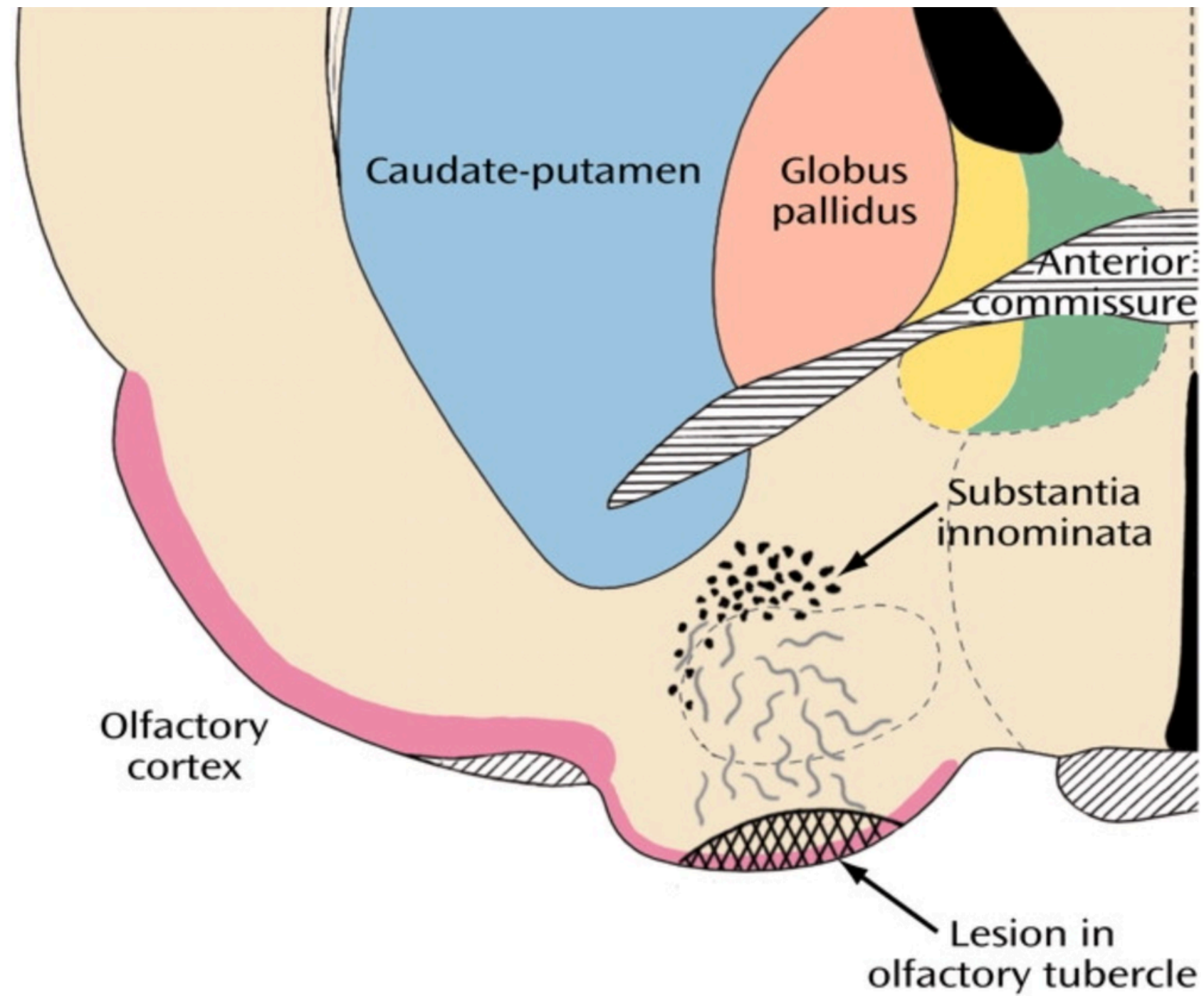
Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)

Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)

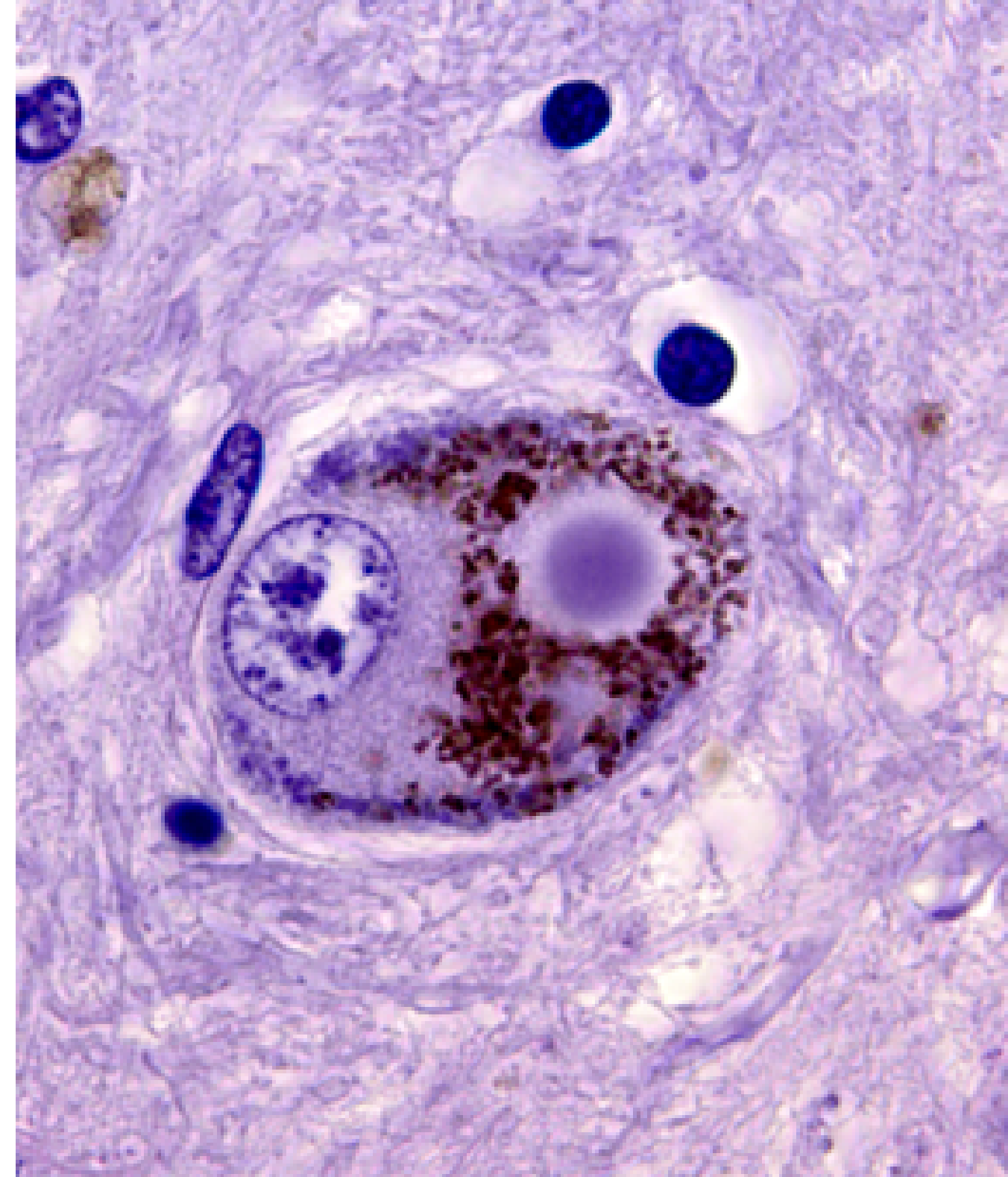
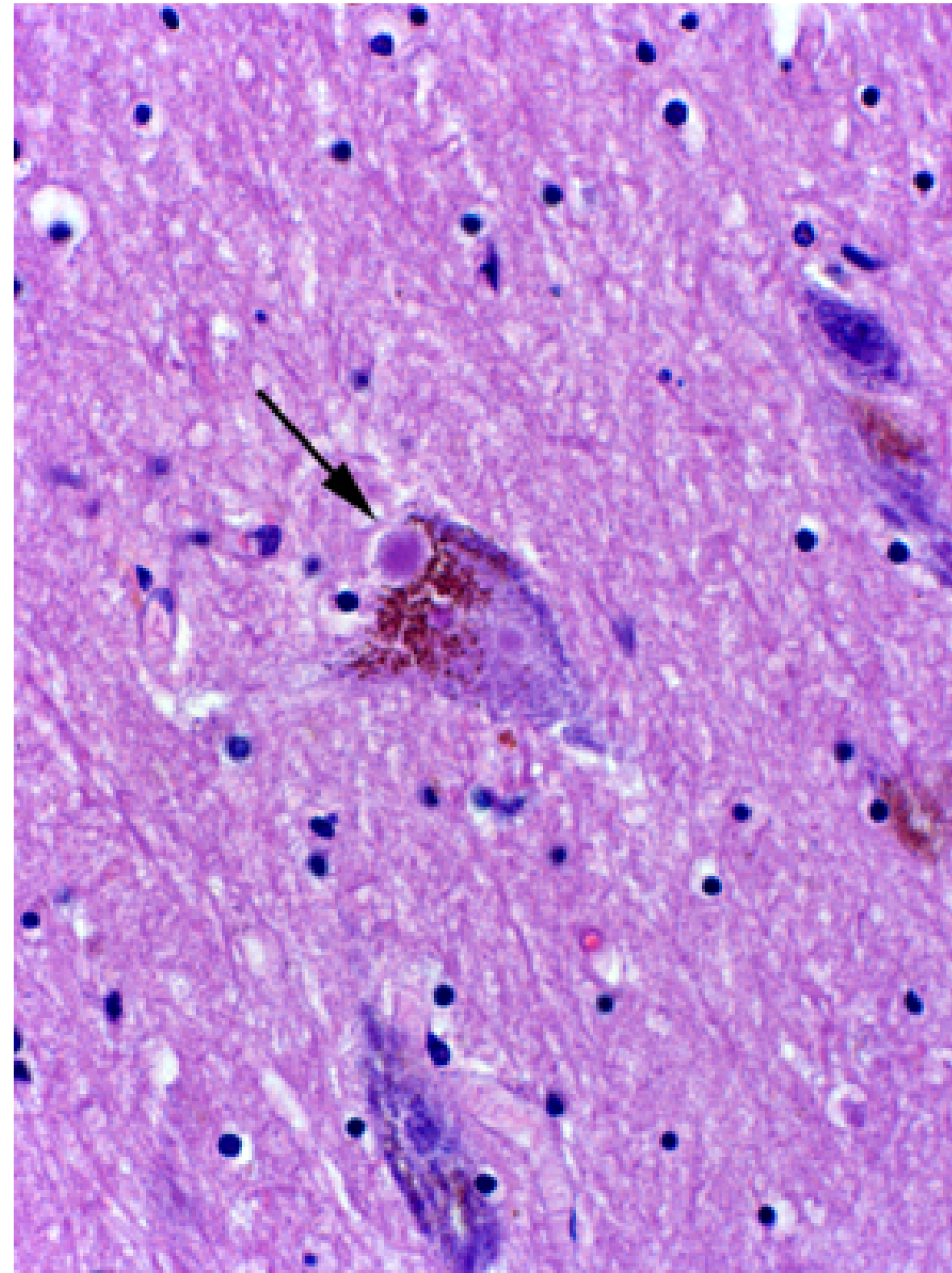
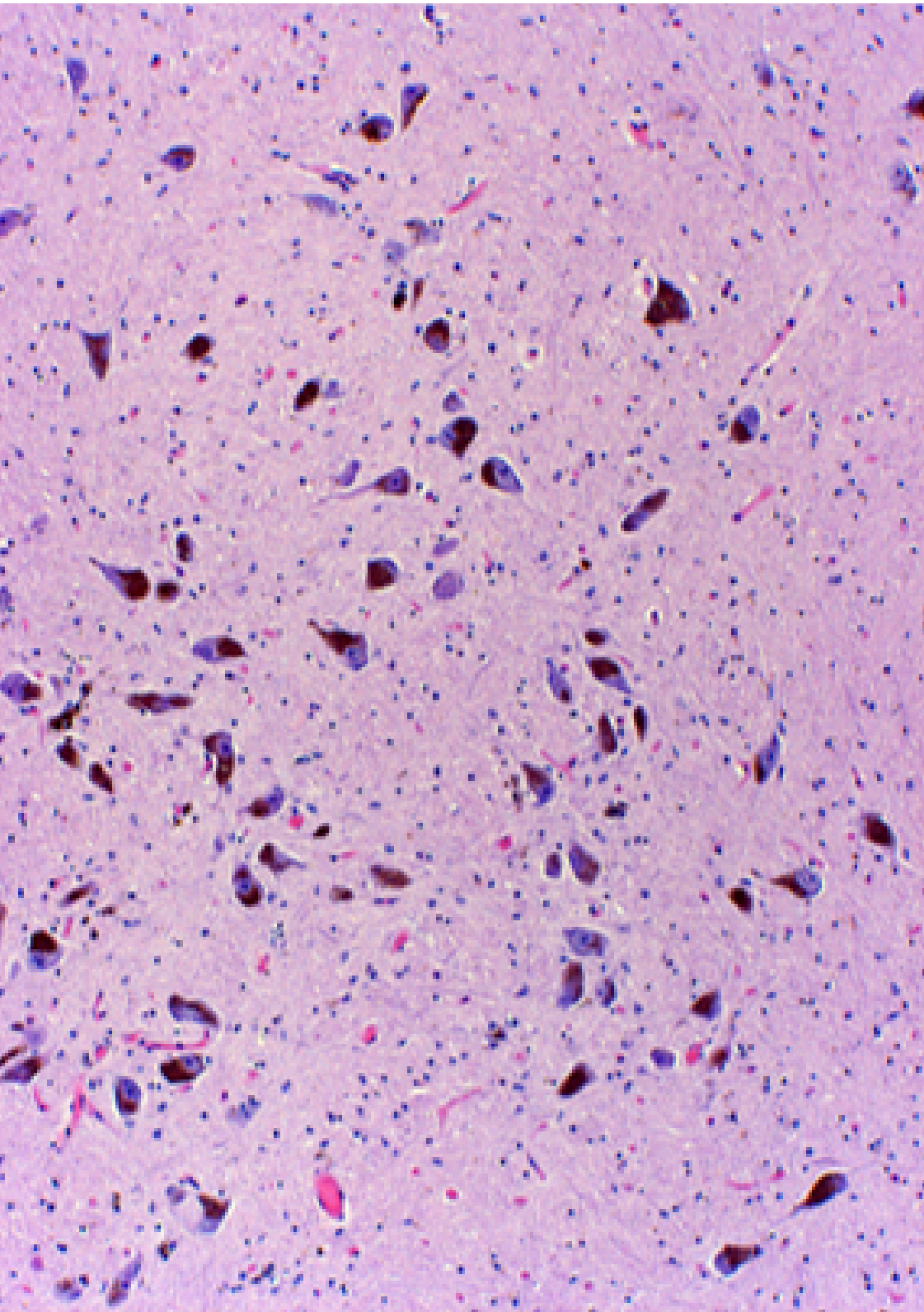
Considerações

- Segundo tipo mais comum de demência → 10 a 15% das demências.
- **Flutuação dos sintomas cognitivos ao longo do dia** +
Parkinsonismo + Alucinações bem estruturadas compostas principalmente por crianças pequenas, adultos ou familiares falecidos.

Núcleo Basal de Meynert



Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)



Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)

Tratamento da Cognição e suas Flutuações

- **Reposição colinérgica com uso de inibidores da acetilcolinesterase:**
 - Donepezila (Aricept) → 5 a 10mg/dia/noite.
 - Rivastigmina (Exelon) → 1,5 a 6mg/2 x dia.
 - Galantamina (Reminyl) → 4 a 12mg/2 x dia.
- **Memantina permanece como droga de segunda escolha.**

Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)

Tratamento das Alucinações Visuais e Psicose

- Antipsicóticos de segunda geração com mínima atividade em receptores D2 (Quetiapina ou Clozapina).



Doença de Alzheimer x Demência por Corpúsculos de Lewy (DL)

	Doença de Alzheimer	Doença de Lewy
Patologia	Placas Senis + Emaranhados Neurofibrilares	Corpos de Lewy
Epidemiologia	Afeta 2 x mais as mulheres	Afeta 2 x mais os homens
Hereditariedade	Familiar em 5 – 15% dos casos	Raramente familiar
Flutuação Diária	Ocasionalmente	Proeminente
Cognição	Perda precoce da memória a curto prazo	Mais déficits de alerta e atenção do que de aquisição de memória
Sintomas Parkinsonianos	Muito raros	Proeminentes
Disfunção autonômica	Raro	Comum

Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV)

Comprometimento Cognitivo Vascular

Considerações

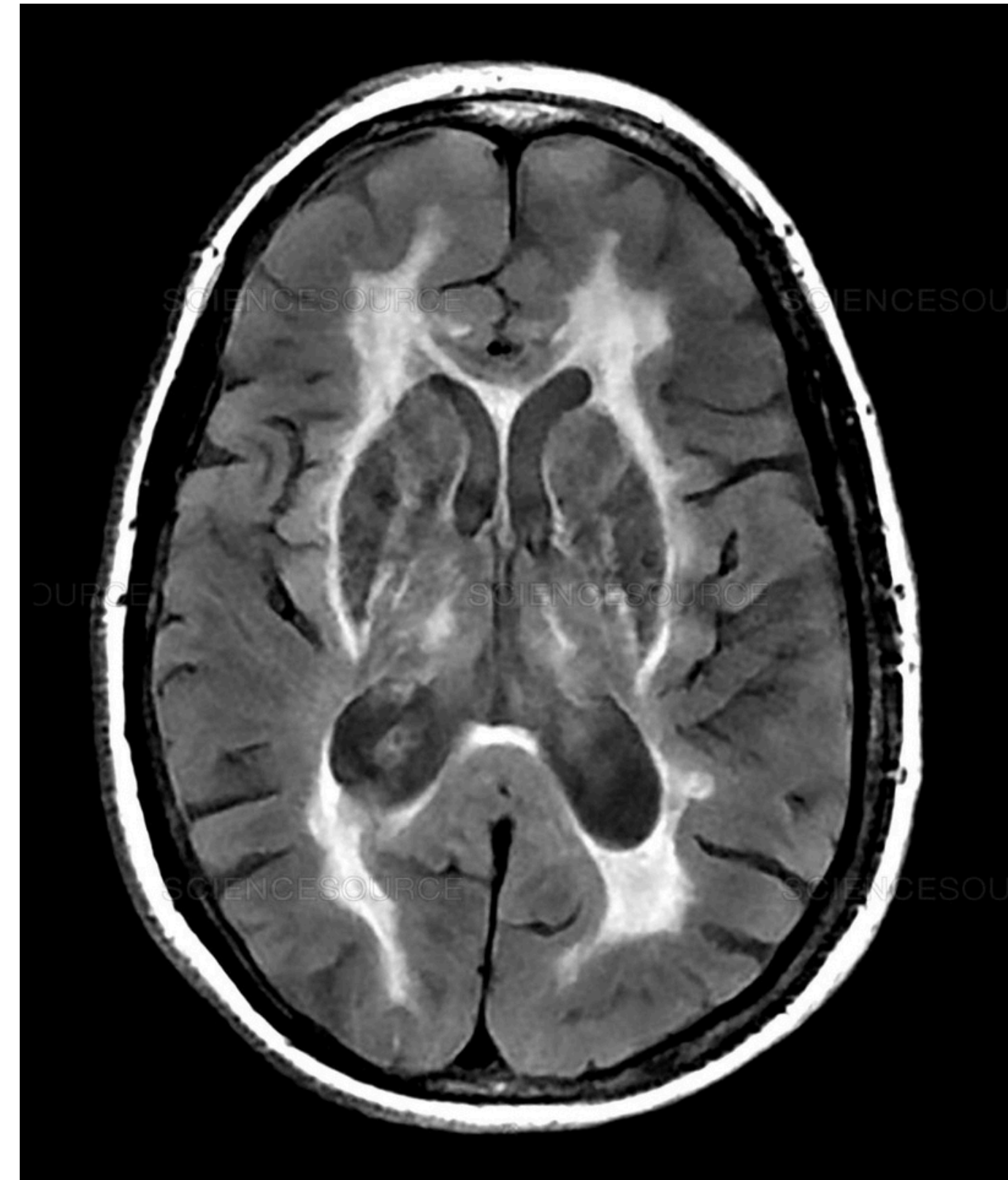
- 10% das demências (Caramelli & Barbosa – 2002)
- Associação com D. Alzheimer em 15% (Herrera et al – 1998)



Comprometimento Cognitivo Vascular

Etiologias

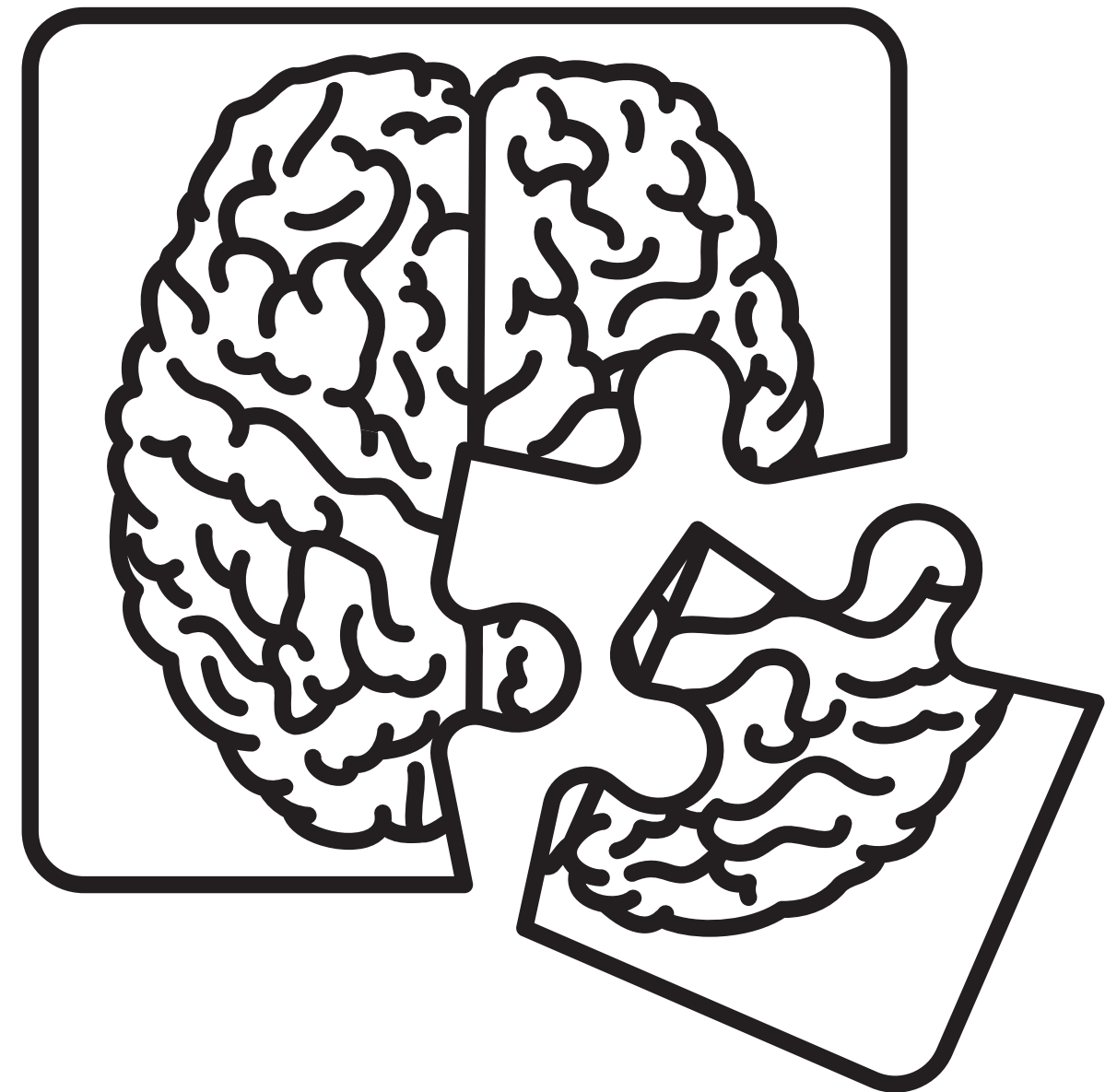
- Infartos cerebrais
- Hemorragias cerebrais
- Doença de pequenos vasos
- Angiopatia Beta-Amiloide
- Desordens genéticas
 - Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)



Tratamento

Reposição colinérgica com uso de inibidores da acetilcolinesterase

- Donepezil (Aricept) → 5 a 10mg/dia/noite.
- Galantamina (Reminyl) → 4 a 12mg/ 2xdia.



Demência Fronto-Temporal (DFT)

Doença de Pick (1892)

Demência Fronto-Temporal

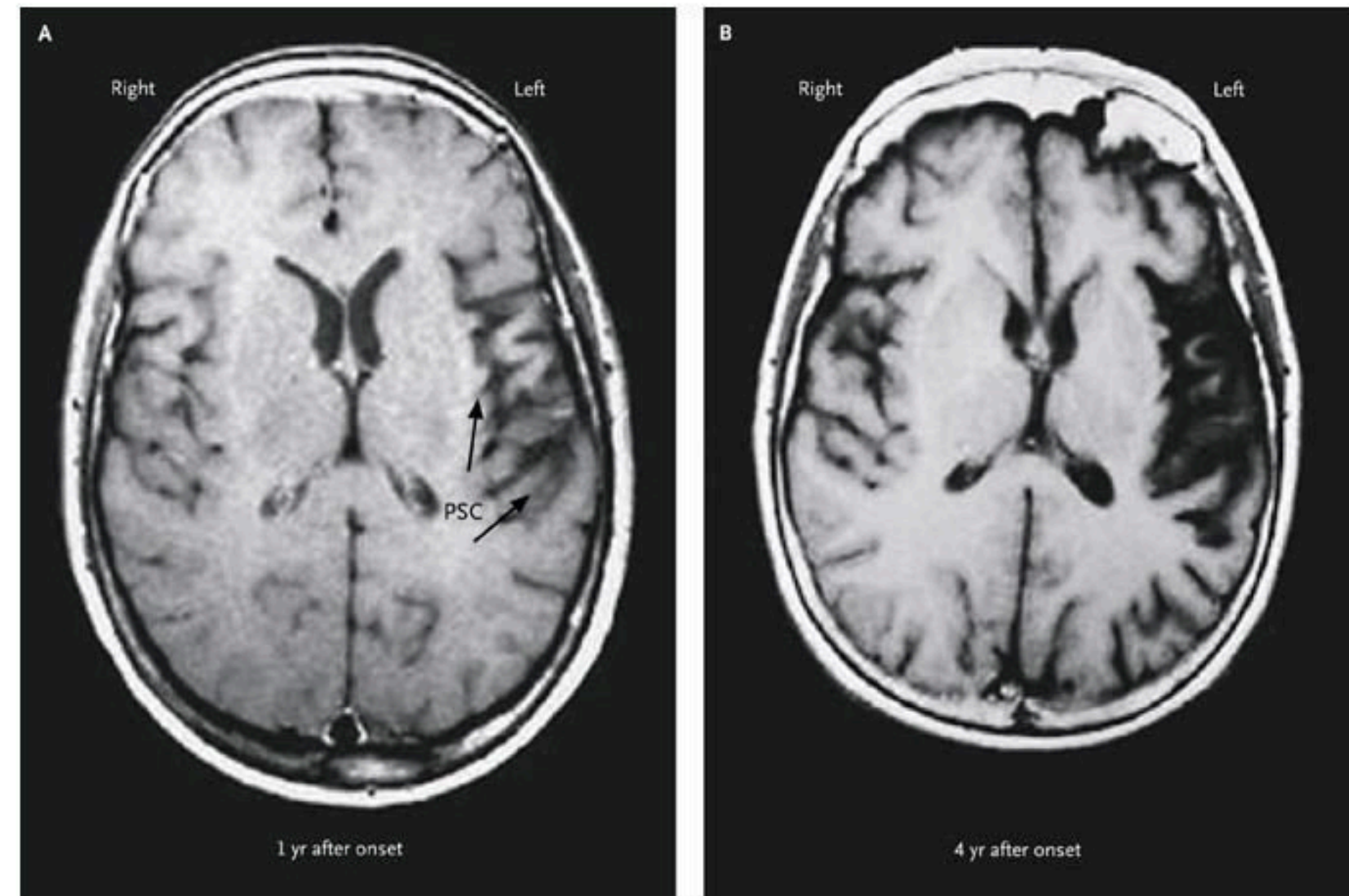
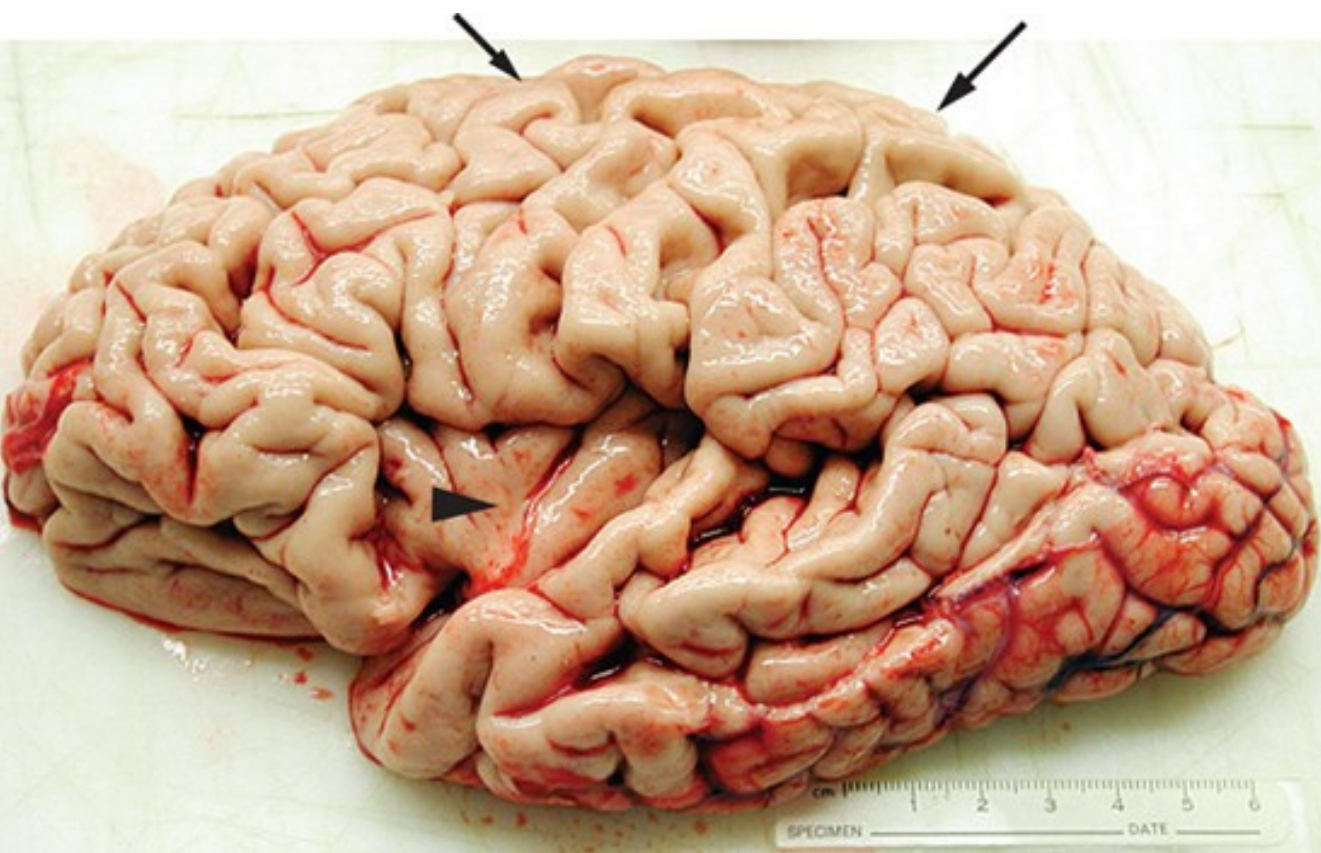
Considerações

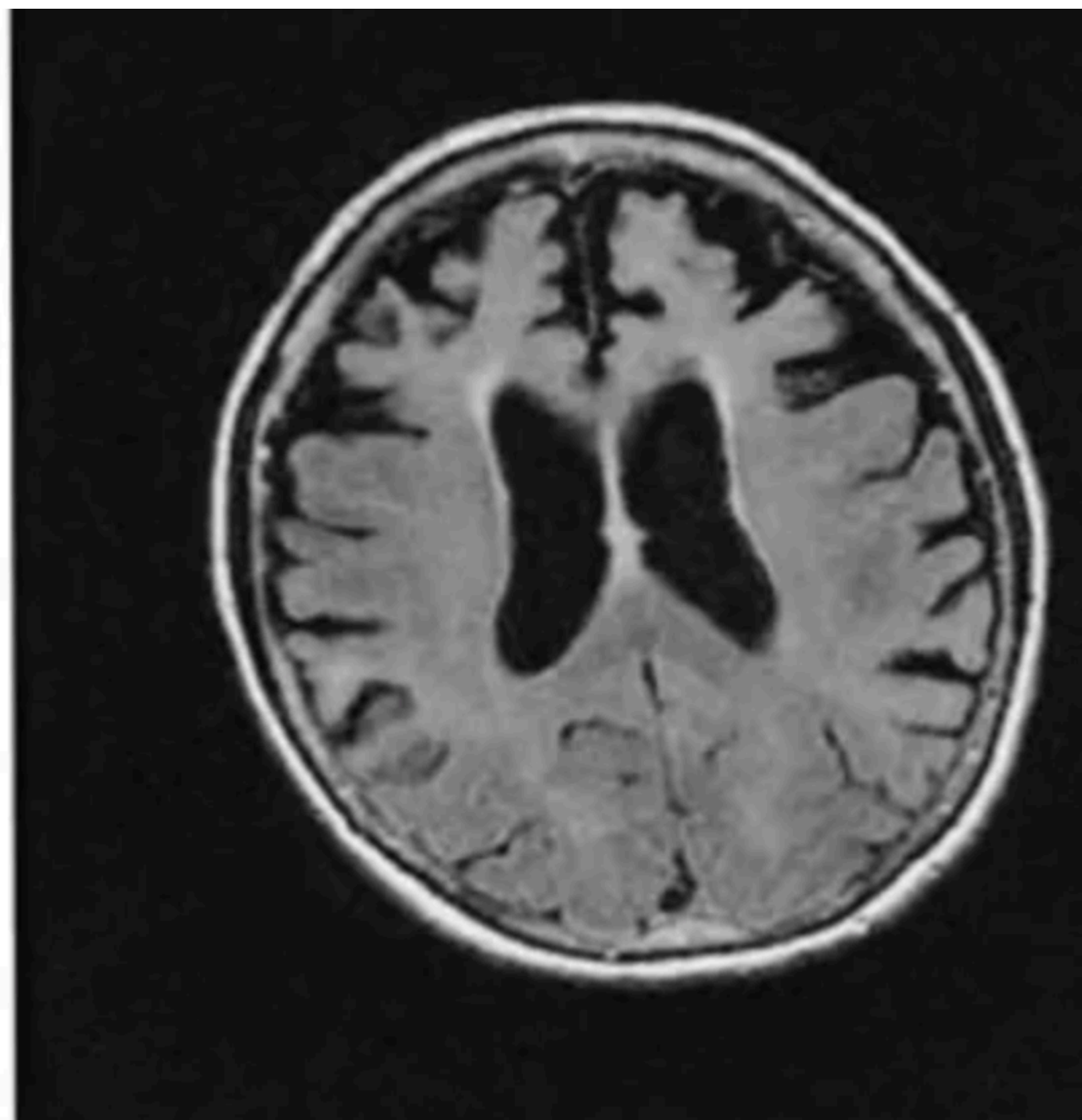
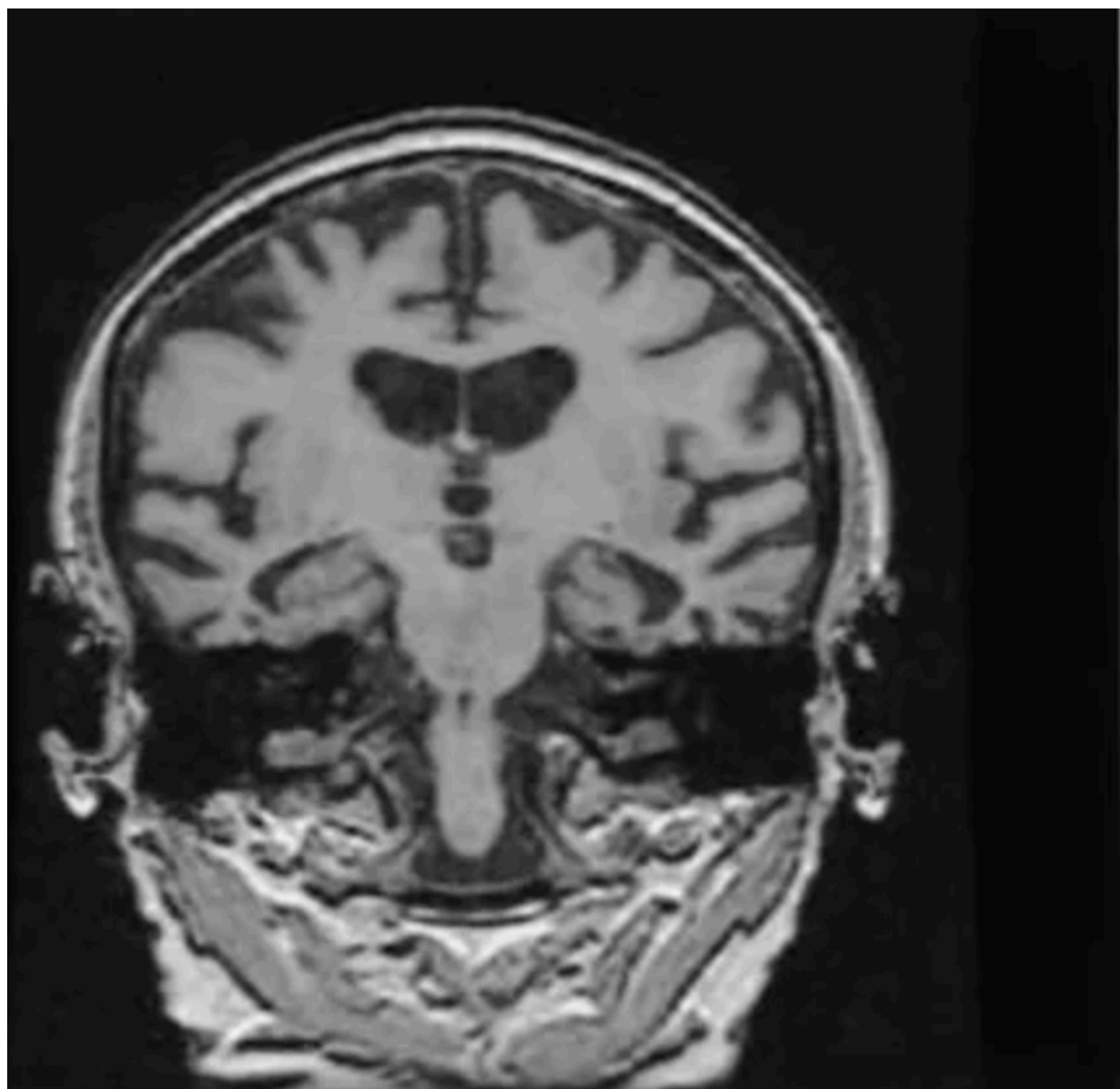
- 2,6% das demências (Herrera et al; 2002).
- Início entre 45 e 65 anos de idade.
- Modificações comportamentais precoces.
- Funções cognitivas preservadas no início.
- 25% com corpos (inclusões neuronais argentofílicas) e células de Pick (células balonadas).
- Presença de proteína tau ou ubiquitina.

Demência Fronto-Temporal

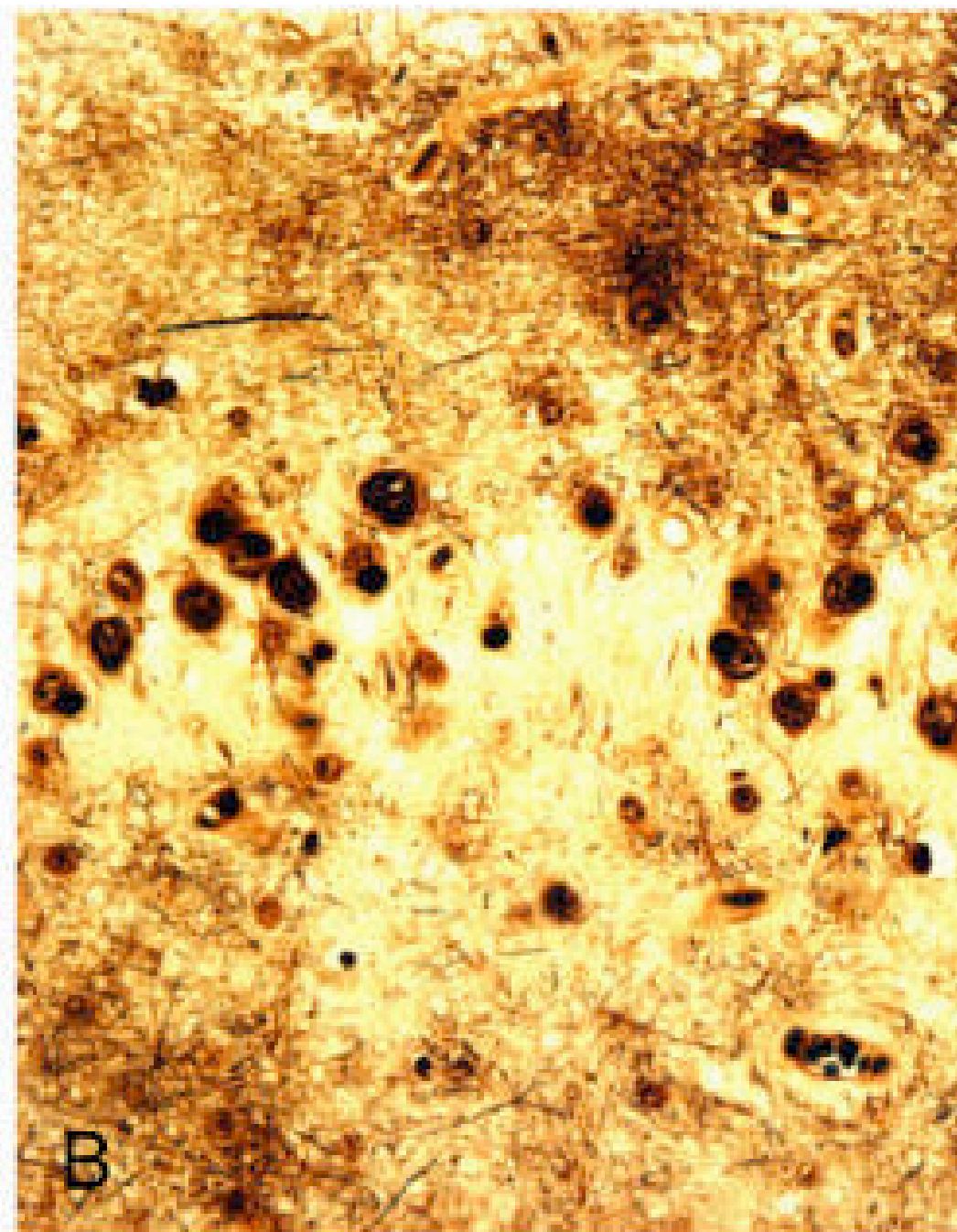
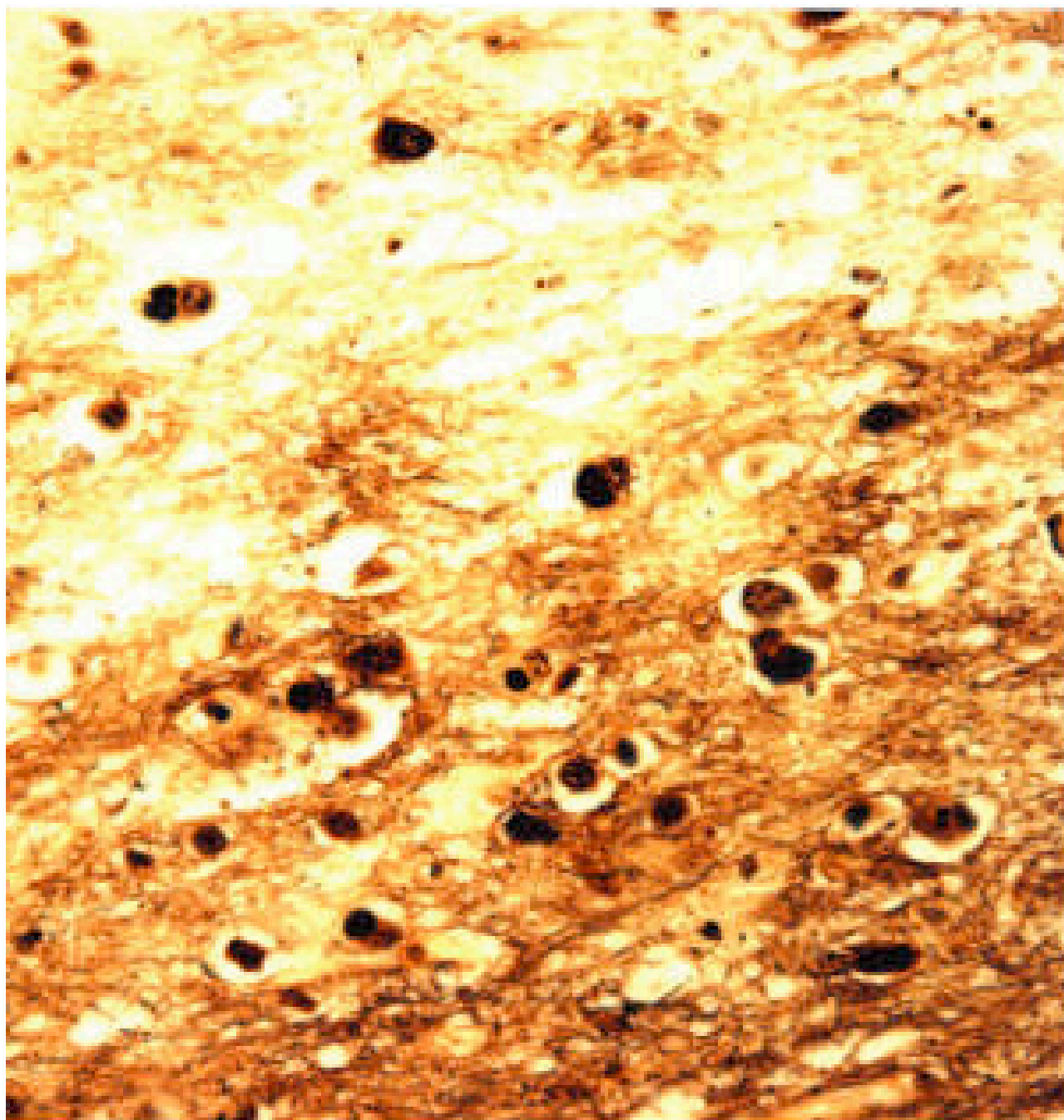
4 Subtipos

- Variante comportamental
- Afasia Primária Progressiva
 - Variante Não-Fluente
 - Variante Semântica
 - Variante Logopênica

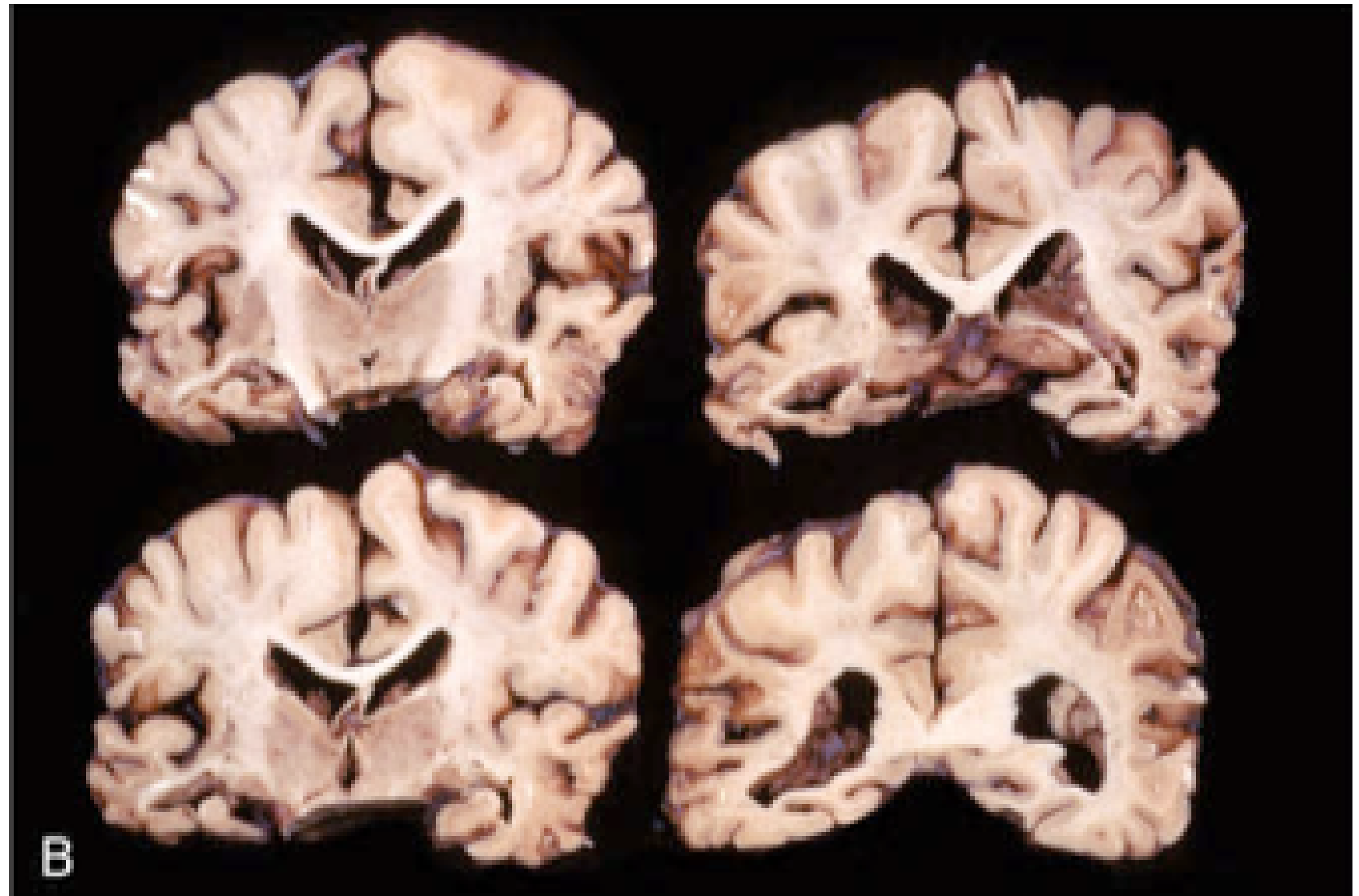
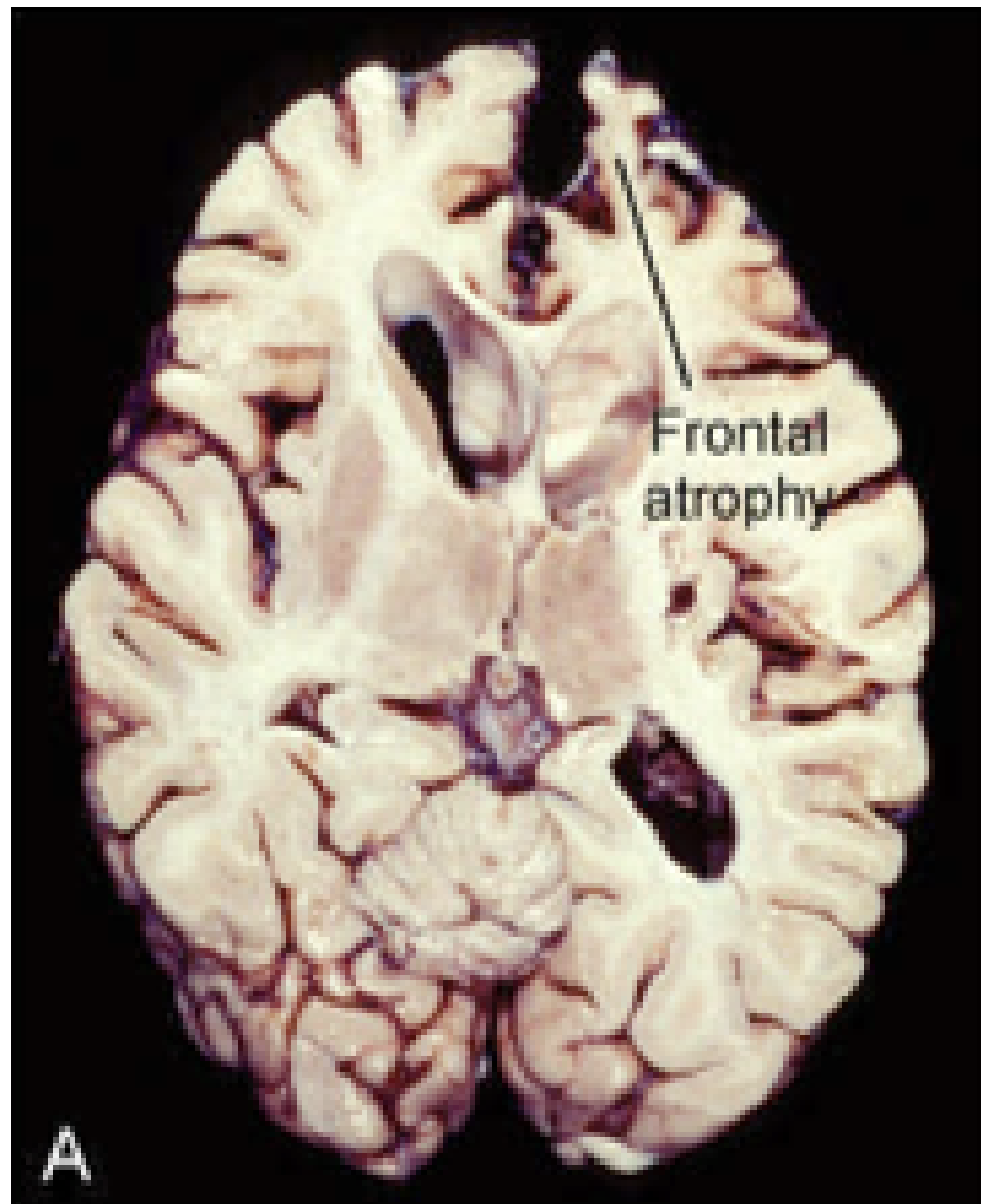




Demência Fronto-Temporal



Demência Fronto-Temporal



Demência Fronto-Temporal

Tratamento

- Inibidores de acetilcolinesterase e memantina contraindicados.
- Uso eventual de antipsicóticos atípicos.



Hidrocefalia de Pressão Normal

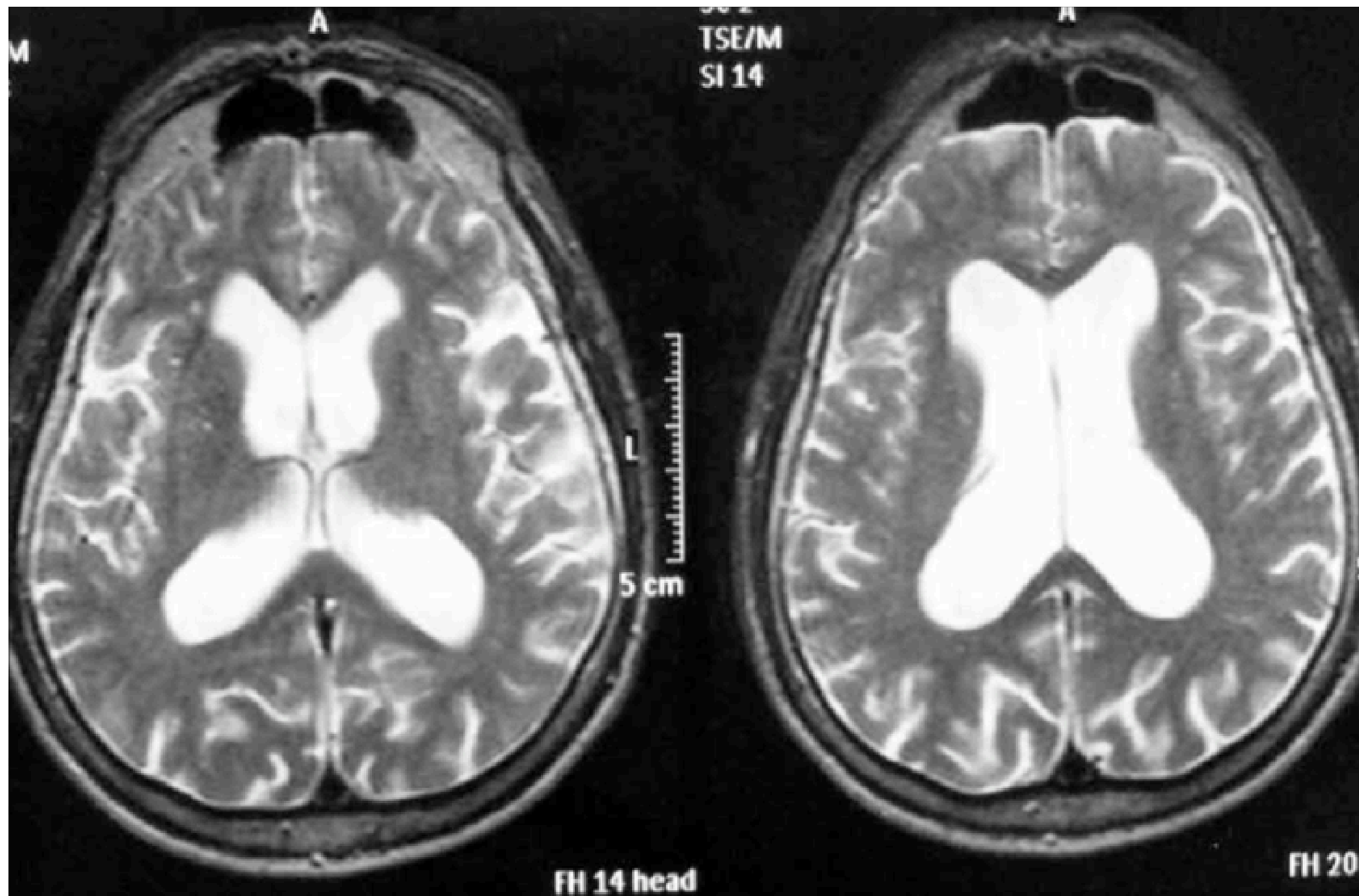
Sd. Hakim-Adams (1965)

Hidrocefalia de Pressão Normal

Considerações

- **Tríade → Demência + Apraxia de marcha + Incontinência urinária.**
- Hidrocefalia comunicante (não-obstrutiva)
- Causa potencialmente reversível de demência.
- A demência é leve e de instalação insidiosa.
- Incontinência urinária ocorre tardiamente, sendo raro a incontinência fecal.

Hidrocefalia de Pressão Normal



Hidrocefalia de Pressão Normal

Haverá boa resposta à derivação?

- TAP-Teste: retirada de 30-50 mL de líquido por meio de punção lombar e avaliação da velocidade da marcha imediatamente, antes e 2-4 horas depois do procedimento;
- A avaliação da marcha pode ser feita realizando a filmagem do paciente nos dois momentos, antes e depois do TAP-Teste.

Fontes Consultadas

AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. Neurologia. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.

GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. Neurologia – diagnóstico e tratamento. 3. ed. Editora Manole, 2020.

CONTINUUM (AAN) – Dementia. v. 28, n. 3, 2022.