

# MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA

## METHODS OF DIAGNOSTICS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

BRENO DOUGLAS VENTURA SILVA<sup>1</sup>, CAIQUE MENEZES DUTRA<sup>1</sup>, FABIO GOMES RIBEIRO FERRAZ<sup>1</sup>, FILIPE ALVES COSTA BARBOSA<sup>1</sup>, IZABELA GOMES REIS DE PAULA<sup>1</sup>, WELLINGTON DE SOUZA MATA<sup>2</sup>, TATILIANA BACELAR KASHIWABARA<sup>3</sup>, LAMARA LAGUARDIA VALENTE ROCHA<sup>4\*</sup>

1. Acadêmicos do 6º período do curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga – UNEC; 2. Médico pediatra, doutor em Biologia celular e estrutural pela UFV e coordenador do curso de Medicina da UNEC; 3. Orientadora: Especialista Alergia & Imunologia Dermatologia Imunopatologia das Doenças Infecto Parasitárias; Medicina do trabalho; Medicina Ortomolecular; Medicina do Trânsito; Nutrologia; Pediatria. Diretora Clínica da CLIMEDI. Coordenadora do Programa RespirAR Adulto em Ipatinga - MG. Professora de pediatria na Faculdade de Medicina de Ipatinga – MG. MSc. em Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade; Doutoranda em Gestão pela UTAD; Supervisora do PEP em Ipatinga, MG; 4. Orientadora Doutora em Biologia Celular e Estrutural pela UFV. Professora titular do Curso de Medicina do Centro Universitário de Caratinga, MG. Pesquisadora do Instituto de Ciências da Saúde da UNEC.

\* Vila Onze, 36, Centro, Caratinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35300-100. [lamara.laguardia@gmail.com](mailto:lamara.laguardia@gmail.com)

Recebido em 21/12/2015. Aceito para publicação em 10/02/2016

### RESUMO

A Esta é uma revisão sistemática que tem como objetivo estabelecer os principais métodos existentes para o diagnóstico clínico sugestivo da Doença de Alzheimer, amparados em critérios de sistematização, exames laboratoriais, de neuroimagem estrutural e funcional, que permitam a melhor relação possível entre acurácia e tempo de avaliação. Foram avaliados sistematicamente artigos sobre o diagnóstico de DA no Brasil, disponíveis na base de dados on line do SCIELO e PUBMED. Analisou-se para efeito diagnóstico exames de imagem, marcadores bioquímicos, alterações do comportamento, déficits cognitivos e neurológicos da DA. Diante deste estudo foi possível concluir que não existe um padrão ouro para diagnóstico da Doença de Alzheimer e que a união dos vários tipos de critérios de investigação buscam chegar ao diagnóstico mais próximo possível de uma provável DA.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Alzheimer, diagnóstico, Brasil, exames.

### ABSTRACT

This is a systematic review that aims to establish the main existing methods for suggestive clinical diagnosis of Alzheimer's disease, supported in systematized criteria, laboratory tests, structural and functional neuroimaging, enabling the best possible relationship between accuracy and time evaluation. It was systematically reviewed articles on the diagnosis of AD in Brazil, available in the SCIELO and PUBMED online database. It was analyzed for diagnostic effect imaging exams, biochemical markers, behavioral changes, cognitive and neurological deficits of AD. With this study it was concluded that there is no gold standard for diagnosis of Alzheimer's disease and that the union of different types of search criteria seek to reach the closest possible diagnosis of probable AD.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease, diagnosis, Brazil,

exams.

### 1. INTRODUÇÃO

A partir dos estudos do neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907 foi caracterizada pela primeira vez a doença de Alzheimer (DA), uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso que gera distúrbios cognitivos e perda da memória<sup>1</sup>. A DA é a causa de demência mais prevalente em faixa etária pré-senil quanto senil, com características de aumento progressivo com o envelhecimento da população<sup>2</sup>.

Fridman *et al.* (2004)<sup>3</sup> afirma que os dados atuais indicam que uma em cada 10 pessoas maiores de 80 anos deverá adquirir a doença, já quando se compara com a faixa etária de maiores de 70 esta proporção cai pra um em 100 pessoas e na faixa etária de maiores de 60 anos de idades a proporção vai de um caso em 1000 pessoas. Em países desenvolvidos onde a expectativa de vida é elevada a DA já é considerada em muitos a terceira maior causa de morte.

De acordo com Diniz & Forlenza (2007)<sup>4</sup> nas próximas décadas a DA tende a uma incidência em proporções epidêmicas em escala mundial. Um cenário que atualmente não é capaz de ser evitado, havendo necessidade de terapêuticas capazes de trabalhar a prevenção ou então modificar a história natural da doença de modo a bloquear as principais cascatas patogênicas.

A DA possui em geral acometimento de características tardias com incidências elevadas próximo da 6ª década de vida de forma esporádica, pode também ocorrer incidências próximo da 4ª década de vida que neste caso possui características de recorrência familiar. Todas os dos tipos de acometimentos tanto tardio quanto precoce da doença são considerados uma mesma e indistinguível unidade de clínica e nosológica<sup>1</sup>.

A partir da correlação de uma maior incidência de DA em faixas etárias senil e o aumento expressivo da longevidade humana ao longo do último século devidos os avanços da medicina, fez com que a DA seja considerada a doença neurodegenerativa de maior importância da atualidade. Neste sentido, atualmente um maior número de indivíduos conseguem atingir uma idade crítica para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas<sup>3</sup>. As manifestações características da DA ocorrem de modo progressivo, compreendendo comprometimento cognitivo, sinais neurológicos com declínio das atividades diárias de vida, sintomas psicológicos e do comportamento.

Segundo Engelhardt, *et al* (2001)<sup>2</sup> a neurodegeneração inicia em áreas límbicas da região temporal medial (principalmente hipocampo), que vão correlacionar com manifestações clínicas iniciais de comprometimento de memória. Os exames da região do hipocampo podem mostrar alterações mais precoces de perda neuronal e degeneração, mas essas alterações são frequentemente acompanhadas por áreas de gliose reativas que vão atenuar a atrofia, neste sentido somente achados volumétricos podem subestimar a extensão da perda neuronal.

O processo degenerativo inicialmente acomete a formação hipocampal, e posteriormente áreas corticais associativas e relativa preservação dos córtices primários. Deste modo essa distribuição do quadro patológico da DA vai ser caracterizado por alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até as fases mais avançadas da doença<sup>5</sup>.

A DA é uma de características heterogêneas que envolve diversos tipos de alterações o que pode explicar a dificuldade atualmente de se propor um tratamento eficaz<sup>3</sup>. Foi verificado que existe um componente genético importante para o aparecimento da doença e que a DA tende a se agrupar em algumas famílias, apresentando um tipo de herança de característica autossômica dominante na maioria dos grupos familiares estudados, apresentando prevalências na ordem de 5% até em 50% em diversos estudos<sup>3</sup>.

O estabelecimento da neurodegeneração pela DA deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais, contribuindo cada um com pequenos efeitos que quando juntos resultam no estabelecimento da doença com diferentes graus de gravidade. Atualmente é sabido que mutações nos genes para a APP (Proteína Precursora de Amiloide), apolipoproteína E (ApoE), PSEN1 e PSEN2 estão associadas com o estabelecimento da DA. Acredita-se que pelo menos alguns deles devem participar de uma via neuropatogênica comum para o aparecimento da doença<sup>3</sup>.

Mesmo após vários anos desde a descrição clínica e patológica da DA o diagnóstico precoce da doença ainda representa um grande desafio para medicina<sup>4</sup>. O diagnóstico da DA é baseado no quadro clínico sugestivo

amparado de critérios de sistematização, exames laboratoriais e neuroimagem estrutural e funcional (principalmente volumetria do hipocampo e espectroscopia por ressonância magnética) que de acordo com ENGE-LHARDT, *et al* (2001)<sup>2</sup> vão direcionar o diagnóstico mais próximo do correto que é "doença de Alzheimer provável".

Um impasse atual para o diagnóstico é saber diferenciar as alterações cognitivas próprias do envelhecimento normal das manifestações das fases iniciais dos transtornos demenciais como os que ocorrem pela DA<sup>4</sup>. Neste sentido, de acordo com Almeida & Crocco (2000)<sup>6</sup> o diagnóstico de demência e o da DA devem possuir como base a investigação da capacidade cognitiva da população de risco a partir de instrumentos como o mini exame do estado mental e similares como a investigação da presença de demência a partir da entrevista com o cuidador do paciente. Estes instrumentos demonstraram ser confiáveis e apresentam alta correlação com avaliações cognitivas do paciente, sendo capazes de discriminar indivíduos com ou sem demência quando realizados corretamente.

Neste sentido o objetivo principal desta revisão sistemática foi o de estabelecer os principais métodos existentes atualmente para o diagnóstico clínico de DA em nosso meio que permitam a melhor relação possível entre acurácia e tempo de avaliação.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada sobre o tema das principais técnicas de diagnóstico do Alzheimer foi à revisão sistemática da literatura, que 5 etapas descritas a seguir.

A 1ª etapa constituiu da identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, definiu-se que o tema a ser estudado seria os métodos diagnósticos da doença de Alzheimer e seleção da questão de pesquisa seria estabelecer os principais métodos existentes atualmente para o diagnóstico clínico de DA em nosso meio que permitam a melhor relação possível entre acurácia e tempo de avaliação.

Nesta pesquisa foram utilizados artigos obtidos em diferentes bases de dados nacionais e internacionais. A partir do objetivo proposto foi realizado levantamento bibliográfico considerando artigos publicados em português. O levantamento foi feito na internet considerando as seguintes bases de dados: PubMed e a Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Científica Eletrônica em Linha - SciELO). Como descritores foram utilizados os seguintes termos ou palavras chaves: "Alzheimer" e "diagnóstico".

A 2ª etapa constituiu o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de estudos. Desta maneira para o levantamento da produção científica foi realizado durante o período de agosto a setembro de 2015 e foram utilizados como princípio de inclusão periódicos nacionais escritos

na língua portuguesa, com o ano de publicações entre 1993 e 2015 e ter como objetivo demonstrar os principais métodos atuais para o diagnóstico da DA. Como critério de exclusão optou-se por não utilizar textos incompletos e artigos que não estiverem disponíveis na íntegra on-line. Optou-se por utilizar como bibliografia somente artigos científicos por considerar a acessibilidade deste tipo de publicação para os profissionais da saúde.

Na 3ª etapa foram definidas as informações a serem extraídas dos estudos selecionados. Assim, considerou os métodos de diagnósticos baseados no quadro clínico sugestivo amparado de critérios de sistematização, exames laboratoriais e neuroimagem estrutural e funcional, assim sendo instrumentos que demonstraram ser confiáveis e apresentam alta correlação com avaliações cognitivas do paciente, sendo capazes de discriminar indivíduos com ou sem demência quando realizados corretamente.

Já na 4ª etapa foram feitas as avaliações dos periódicos selecionados em que foram consideradas informações sobre: banco de dados, identificação do artigo, objetivo, questão da investigação, tipo de estudo, amostra, nível de evidência, instrumentos aplicados, tratamento dos dados, resultados e conclusão.

A 5ª etapa correspondeu à interpretação e discussão dos resultados e na 6ª foi apresentada a revisão/síntese do conhecimento.

### 3. RESULTADOS

Ao final do levantamento, obteve-se um total de 101 artigos distribuídos entre as diferentes bases de dados consultadas conforme registrado na tabela 1. Os artigos selecionados foram numerados e separados conforme a base de dado de onde foi obtido.

**Tabela 1.** Total de artigos obtidos e sua distribuição conforme a base de dados consultada.

Base de dados	Número de artigos
Pubmed	3
Scielo	98
<b>Total</b>	<b>101</b>

Em seguida foi aplicado o princípio de exclusão após a leitura do resumo de cada um dos artigos e a retirada dos artigos em duplicata sendo que destes, somente 11 foram selecionados para a obtenção da amostra final a ser usada no estudo, englobando artigos de metodologias variadas e que descreviam métodos de diagnóstico para a DA, sendo considerados aqueles publicados no período de 1993 a 2015.

No banco de dados da Scielo foi possível retirar o maior percentual de artigos usados na revisão integrativa proposta (97,02%), o que confirma a importância desta base de dados para pesquisas na área de saúde e em língua portuguesa. Já na base de dados da PubMed foi possível retirar somente 2,8% dos artigos.

Após o término da leitura de cada um dos 11 artigos selecionados, foi possível agrupá-los em três temas: artigos que abordam diagnóstico da Doença de Alzheimer através de exames de imagens, artigos que abordam os genes e marcadores bioquímicos envolvidos no diagnóstico da DA e artigos selecionados que tratam do tema sobre alterações do comportamento, déficits cognitivos e neurológicos da DA diagnosticados através de testes. Os resultados desta análise serão apresentados a seguir.

Dentre as várias possibilidades diagnósticas da doença de Alzheimer, inicialmente foram selecionados três artigos.

Estes artigos afirmam que os exames de imagem são de fundamental importância para o diagnóstico do Alzheimer, como o observado no estudo feito por Caramelli & Barbosa (2002)<sup>5</sup> que descreve que 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 revela atrofia da formação do hipocampo e do córtex cerebral. 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. Quando este quadro está presente o diagnóstico definitivo só é possível por exame anatomopatológico.

Bottino (2003)<sup>7</sup> desenvolveu estudo de revisão cujo objetivo foi demonstrar a eficácia do Exame de Neuroimagem Estrutural no diagnóstico da DA, após a análise de 11 artigos conclui que apesar de ser a avaliação da área do hipocampo um importante preditor para DA, é importante considerar que uma atrofia hipocampal que se associa ao comprometimento de memória episódica, pode ser ou não relacionada a uma DA incipiente. Por outro lado, uma taxa aumentada de atrofia do neocórtex temporal parece predizer melhor a DA incipiente, e diversos estudos enfatizaram o valor preditivo de combinações como o neocórtex temporal associado ao hipocampo ou ao cíngulo anterior. Esses resultados sugerem que o diagnóstico precoce da DA, com imagem estrutural, não poderá ser feito apenas com a avaliação do lobo temporal medial (que é sensível, mas pouco específico), porém deve envolver a avaliação de outras áreas, tais como o neocórtex temporal e o cíngulo anterior, que podem mostrar atrofia menos evidente, mas conferem maior especificidade, uma vez que são afetadas apenas na DA clinicamente provável.

Engelhardt. *et al* (2001)<sup>2</sup> também relatam que o diagnóstico do Alzheimer é baseado em história clínica sugestiva, utilização de critérios sistematizados, exames laboratoriais e de neuroimagem, permitindo o diagnós-

tico mais próximo do correto que é de “DA provável”. Entre os recursos frequentemente utilizados estão os exames de neuroimagem estrutural e de neuroimagem funcional. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética (1H-ERM), no estudo de DA é considerado marcador de integridade neuronal, em pacientes com demência degenerativa primária. O aumento também de outro metabolito, o mio-inositol (mI), pertencente à via metabólica dos inosítídeos, além de marcador de neuroglia passou a ser considerado característico do Alzheimer.

O processo degenerativo na DA ainda de acordo com os autores supracitados tem início em áreas límbicas da região temporal medial que corresponde ao hipocampo e região rinal, e se correlaciona com as manifestações clínicas iniciais, como a perda de memória. Pode-se considerar que o exame dessa região deve mostrar alterações em fase mais precoce que as obtidas em áreas associativas. A perda neuronal, no entanto, decorrente do processo degenerativo é frequentemente acompanhada por gliose reativa que atenua a atrofia tissular. Assim, apenas os achados volumétricos podem subestimar a extensão de tal perda. Por outro lado, a espectroscopia, técnica sensível a variações de metabolitos, poderia se constituir em marcador mais específico de perda neuronal em comparação à atrofia observada pela neuroimagem estrutural. A utilização de tal técnica, tendo como alvo o hipocampo, pode reforçar a precisão diagnóstica e permitir o seu estabelecimento mais precoce da doença.

Foram selecionados quatro artigos que descrevem o uso de marcadores genéticos e bioquímicos usados na identificação do Alzheimer e que quando rastreados ajudam no diagnóstico da DA, sendo este o segundo tema desta revisão.

Um marcador da doença de Alzheimer é a proteína TAU, para Josviak, *et al* (2015)<sup>8</sup> codificada pelos genes MAPTs. Essa proteína se relaciona a estabilidade de microtúbulos por promover a agregação da tubulina. Em células nervosas saudáveis, a proteína tau é normalmente encontrada nos axônios, ao contrário dos achados descritos nos transtornos neurodegenerativos, em que a proteína se encontra distribuída no corpo celular e nos dendritos. A proteína TAU pode ser encontrada na forma solúvel ou insolúvel. Em humanos com transtornos degenerativos, a proteína TAU está presente na forma de filamentos anormais insolúveis e hiperfosforilados.

Fridman, *et al* (2004)<sup>3</sup> afirmam que na década de 1960, com o advento da microscopia eletrônica, foi possível descrever as duas principais lesões cerebrais encontradas nos pacientes com DA: (1) placas neuríticas, que contêm depósitos extracelulares de proteína -amilóide (APP) e (2) um emaranhado neurofibrilar localizado normalmente no citoplasma perinuclear e composto de proteínas TAU hiperfosforiladas.

Diniz & Forlenza (2007)<sup>4</sup> concordam com Fridman,

*et al* (2004) e relatam que os biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro próximo, determinados pelo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), são os títulos do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ 42) e da proteína TAU (total e fosforilada)

Fridman (2004)<sup>3</sup> afirma que uma das primeiras alterações moleculares associadas com o estabelecimento da DA é o polimorfismo da apoE (19q13.2) na sua variante denominada E4. Essa variante é um fator de risco e não uma causa determinante de DA. Existem indivíduos que possuem os dois alelos de apoE na forma E4 e não apresentam DA, e também indivíduos que apresentam apenas alelos E2 ou E3, mas encontram-se acometidos pela DA.

No trabalho de Smith (1999)<sup>1</sup> é ressaltado que a proteína presenilina 1 (PS1), cujo gene está mapeado no cromossomo 14, e a presenilina 2 (PS2), cujo gene situa-se no cromossomo 1, estruturalmente bastante semelhantes entre si, tratam-se provavelmente de proteínas de membrana que atuam no transporte celular. A participação das presenilinas 1 e 2 em mecanismos de apoptose através da interação com caspases foi também demonstrada. Acredita-se, porém, que apoptose não seja o mecanismo mais frequente de morte neuronal na DA.

Ainda de acordo com Smith (1999)<sup>1</sup> a estratégia atual é identificar os principais genes responsáveis pela DA, que possam explicar a maioria dos casos desta afecção. O gene da ApoE4, considerado um fator de risco para a DA, abrange cerca de 50% de todos os casos. A subsequente identificação dos genes diretamente responsáveis pela maioria dos casos de DA, poderá então permitir a realização de diagnósticos moleculares de predisposição genética a esta afecção.

A presença de comprometimento da memória é essencial para o diagnóstico de DA provável, sendo avaliada através de vários tipos de testes. Foram analisados nessa revisão quatro artigos que enfocaram o terceiro tema desse estudo que tratou do uso de testes que avaliavam as alterações de comportamento e déficits cognitivos no diagnóstico do Alzheimer.

A avaliação da Memória é importante para o diagnóstico da DA segundo Nitrini *et al* (2005)<sup>9</sup>. Testes mais simples, que não exigem treinamento especial têm sido utilizados em pacientes com DA no Brasil, na qual a recordação tardia de uma lista de 10 palavras é solicitada cerca de cinco minutos depois da fase de registro. Na versão brasileira, clínicos que desconheciam o diagnóstico obtiveram sensibilidade relativamente baixa (74,2%) e especificidade de 82,4% ao avaliarem pacientes e controles.

Para Charchat *et al* (2001)<sup>10</sup>, uma alteração no funcionamento de regiões importantes na DA tem sido descrita como explicação para o baixo desempenho dos pacientes em diversas tarefas cognitivas, sendo a memória de curto prazo usada como ferramenta de critério diagnóstico. Este déficit de memória de curto-prazo pode ser



explicado por uma falha no controle atencional do centro executivo, um dos subcomponentes do modelo de memória operacional. O centro executivo tem como função selecionar os estímulos relevantes, coordenar e manipular estímulos de naturezas e fontes diversas.

Segundo Almeida & Crocco (2000)<sup>6</sup>, o envelhecimento da população mundial durante as últimas décadas fez com que a demência passasse a ser um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade. A doença de Alzheimer DA é a causa mais frequente de demência e seu diagnóstico clínico depende da demonstração da existência de declínio em habilidades intelectuais como a memória, linguagem, percepção, atividades motoras, abstração e planejamento. Assim sendo, o diagnóstico de demência e da DA passou a ter como base a investigação da capacidade cognitiva de populações de risco com instrumentos como o mini exame do estado mental (MME) e similares. Uma forma alternativa de investigar a presença de demência é através de entrevista com o cuidador do paciente.

No que se refere ao Mini exame do estado mental (MEEM), Nitrini *et al* (2005)<sup>9</sup> fala sobre a necessidade de utilizar uma única versão do MEEM em nosso país para uniformizar as avaliações, diminuindo possíveis diferenças e possibilitando a comparação entre estudos e até a união de dados para estudos multicêntricos.

O MEEM é um instrumento de rastreio, portanto é importante o uso de outro (s) instrumento (s) *a posteriori* para confirmação de perda cognitiva em indivíduos com a Doença de Alzheimer.

Ressaltando a importância de outros testes para a confirmação da perda cognitiva da DA, conforme esclarecido por Nitrini *et al* (2005)<sup>9</sup>, Charchat *et al* (2001)<sup>10</sup> mostra a relevância de alguns testes que visam avaliar a memória episódica de estímulos visuais e auditivo-verbais complexos por intermédio de reconhecimento e aprendizagem. São eles: Teste Faces, Teste desenhos, Teste Palavras, Teste Números e Teste Formas Diretas.

Em seus estágios iniciais, a DA, embora conservando conhecimento do vocabulário e o processamento sintático, acompanha-se de: problemas semântico-lexicais similares aos de uma afasia semântica; e dificuldades semântico-discursivas na interpretação de metáforas, provérbios, moral de histórias e material humorístico. Nos estágios intermediários, há piora destas alterações, aparecendo então violação de leis conversacionais, perda da função epilíngua (autocorretiva) e início de alterações fonológicas e sintáticas, e então podem ocorrer alterações similares às da afasia de Wernicke ou afasia transcortical sensorial<sup>9</sup>.

Segundo Charchat *et al* (2001)<sup>10</sup>, a assimetria entre aprendizagem de estímulos verbais e visuais intragrupo foi avaliada para verificar a existência de comprometimento mais acentuado de um dos hemisférios cerebrais. Memória verbal avalia o funcionamento do lobo tempo-

ral dominante (esquerdo para destros) e a memória visual avalia o lobo temporal não dominante (direito para destros). Os pacientes com DA apresentaram comprometimento da memória verbal e visual. O grupo controle apresentou melhor desempenho no teste verbal, o que não foi observado no grupo dos pacientes com DA. Ao contrário, os pacientes apresentaram comprometimento acentuado na tarefa verbal semelhante ao da tarefa visual. Desta forma, foi possível levantar a hipótese de que a DA promove um maior declínio da memória verbal quando comparada à visual, confirmando assim o estudo feito por Nitrini *et al* (2005)<sup>9</sup>.

As habilidades construtivas se referem a operações de hipótese, antecipação, armazenamento e integração. Outra maneira de diagnosticar o Alzheimer é a avaliação desse tipo de habilidade, principalmente pelo teste do desenho do relógio. Segundo Nitrini, *et al* (2005)<sup>9</sup> a sensibilidade e especificidade desse teste é de 85% e mesmo no Brasil onde os desenhos de figuras geométricas (CERAD) são usados como norma, o TDR pode ser considerado como opção prática e quando os resultados obtidos sugerem um bom desempenho, essa aplicação do TDR poderia suprimir a aplicação de um teste adicional de habilidade construtiva.

Para Caramelli & Barbosa (2002)<sup>5</sup> testes breves, de fácil e rápida aplicação que avaliam diferentes componentes do funcionamento cognitivo podem ser empregados pelo clínico como o desenho do relógio. O médico pede para que o paciente desenhe um relógio com círculo grande e com os ponteiros apontados, por exemplo, para seis e 30 e depois esse desenho é avaliado pelo médico em score que varia de um até dez, sendo score igual a um o mais sugestivo de diminuição das habilidades construtivas.

No que diz respeito à conceituação e abstração, os pacientes com DA leve mostram desempenho inferior aos de sujeitos normais em testes de formação de conceitos e raciocínio verbal conforme dito por Nitrini, *et al* (2005)<sup>9</sup>. Indo de encontro com o estudo realizado por Charchat, *et al* (2001)<sup>10</sup> que revelou que entre os testes de memória episódica, o teste de memória verbal foi o que melhor discriminou o grupo com Alzheimer do grupo com pessoas sem essa patologia.

Com a avaliação das praxias é possível auxiliar o diagnóstico clínico do Alzheimer, Fature, *et al* (1993)<sup>11</sup> caracteriza a doença de Alzheimer como um quadro demencial progressivo, existe inicialmente um comprometimento da memória para fatos recentes. Posteriormente, apareceram dificuldades para desempenhar atividades rotineiras do dia-a-dia, caracterizando um comprometimento prático-gnóstico. Para Nitrini, *et al* (2005)<sup>9</sup> apraxia não é usualmente encontrada nos estágios iniciais da DA. Quando déficits apráxicos estão presentes esta avaliação ganha maior relevância e revela um grau mais posterior da DA.

Questionário e entrevista semi-estruturada são utilizadas para avaliar o declínio cognitivo e escalas de alteração significativa na atividade social ou profissional, para Caramelli & Barbosa (2002)<sup>5</sup> 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 são acometidas mais precocemente que as atividades básicas, razão pela qual, quando do diagnóstico inicial, deve ser dada preferência para a avaliação das atividades instrumentais.

Na análise descritiva feita por Almeida & Crocco (2000)<sup>6</sup> é aplicado um questionário de demência-ampliado (QD) composto por 42 questões divididas em duas seções, A e B. Seção A avalia funcionamento intelectual (por exemplo: “Você tem problemas para se lembrar de datas?”), enquanto a seção B avalia alterações do comportamento (por exemplo: “Você se sente mais deprimido?”). Cada uma das questões recebe um escore: nunca (0), algumas vezes (1), com frequência (2), e sempre (3). As questões são apresentadas em uma versão para o paciente e outra para o cuidador. A avaliação dos pacientes segue sempre a mesma estrutura: eles eram entrevistados para coleta das informações sócio demográficas, completavam o MMSE e, finalmente, respondiam às questões do QD. O mesmo procedimento foi utilizado para avaliação dos cuidadores.

Os pacientes apresentaram, também, escores menores do que os cuidadores na seção do questionário que avalia psicopatologia, sugerindo que indivíduos com DA podem subestimar as alterações de comportamento que eles vivenciam. Apesar disso, os pacientes demonstraram capacidade relativamente preservada para identificar a presença de sintomas como irritabilidade, choro, depressão, e problemas com o sono ou apetite. Há três possíveis explicações para este achado: (1) pacientes com boa autopercepção são capazes de monitorar de forma adequada tanto as dificuldades cognitivas quanto comportamentais, (2) pacientes que se queixam de problemas comportamentais queixam-se também de dificuldades intelectuais ou, (3) pacientes que negam problemas comportamentais negam, da mesma forma, problemas intelectuais.

#### 4. CONCLUSÃO

Mesmo após vários anos desde a descrição clínica e patológica da DA, o diagnóstico precoce da doença ainda representa um grande desafio para medicina, ainda não se conseguiu chegar a um diagnóstico padrão ouro, mas os principais métodos existentes atualmente para o diagnóstico clínico de DA permitem uma relação satisfatoriamente possível entre acurácia e tempo de avaliação.

Deste modo é esperado que estes instrumentos demonstrem ser confiáveis e apresentem alta correlação com avaliações cognitivas do paciente, sendo capazes de discriminar indivíduos com ou sem demência quando realizados corretamente. Assim sendo existe a necessidade de maiores conhecimentos sobre a fisiopatologia da DA que poderão resultar em métodos de diagnósticos mais precisos.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Smith MAC. Doença de Alzheimer. Rev Bras Psiquiatr. São Paulo. 1999; 21(supl. 2):03-07.
- [2] Engelhardt E, *et al.* Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo. 2001; 59(4):865-70.
- [3] Fridman C, Gregorio SP, Ojopi ÉPB, Dias Neto E. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Rev Psiq Clín. 2004; 31(1):19-25.
- [4] Diniz BSO, Forlenza OV. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Rev Psiquiatr Clín. [online]. 2007; 34(3):144-5.
- [5] Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?. Rev Bras Psiquiatr. São Paulo. 2002; 24(Supl 1):7-10.
- [6] Almeida OPE, Crocco EI. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. Arq. Neuro-Psiquiatr. [online]. 2000; 58.:292-9
- [7] Bottino CMC. Diagnóstico precoce da doença de Alzheimer: contribuição da neuroimagem estrutural. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 2003; 30(3), 100-101
- [8] Bottino CMC. Diagnóstico precoce da doença de Alzheimer: contribuição da neuroimagem estrutural. Rev Psiquiatr Clín. São Paulo. 2003; 30(3):100-01.
- [9] Josviak ND, *et al.* Revisão dos principais genes e proteínas associadas à demência frontotemporal tau-positiva. Rev Bras Geriatr Gerontol. Rio de Janeiro. 2015; 18(1):201-11.
- [10] Nitrini R, *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo. 2005; 63(3<sup>a</sup>):720-7.
- [11] Chartchat H, *et al.* Investigação de Marcadores Clínicos dos Estágios Iniciais da Doença de Alzheimer com Testes Neuropsicológicos Computadorizados. Psicologia: Reflexão e Crítica. 2001; 14(2):305-16.
- [12] Facure NO, Castro LAG, Menezes MCL. Doença de Alzheimer: relação entre o tempo de doença e seu estadiamento. Arq Neuro-Psiquiatr. São Paulo. 1993; 51(2):175-8.