

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

*Ricardo Nitrini, Paulo Caramelli, Cássio Machado de Campos Bottino, Benito Pereira Damasceno, Sonia Maria Dozzi Brucki, Renato Anghinah**

RESUMO - Este consenso teve o objetivo de recomendar condutas baseadas em evidências para o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer (DA) em nosso meio. Foram avaliados sistematicamente consensos elaborados em outros países e artigos sobre o diagnóstico de DA no Brasil disponíveis no PUBMED ou LILACS. Concluiu-se que o diagnóstico de demência deve basear-se nos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana (DSM) e o de DA, nos de McKhann et al. (NINCDS-ADRDA). Os exames complementares recomendados são: hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina livre, hormônio tireo-estimulante, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV. Exame do líquido cefalorraqueano está indicado em situações particulares. Tomografia computadorizada (ou preferentemente ressonância magnética, quando disponível) é exame obrigatório e tem a finalidade principal de excluir outras doenças. Cintilografia de perfusão (SPECT) e EEG são métodos opcionais.

PALAVRAS-CHAVE: consenso, diretrizes, normas, diagnóstico, doença de Alzheimer, demência, Brasil.

Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology

ABSTRACT - This panel had the objective of recommending evidence-based guidelines for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) in Brazil. Guidelines from other countries and papers on the diagnosis of AD in Brazil were systematically evaluated in a thorough research of PUBMED and LILACS databases. The panel concluded that dementia diagnosis should be based on the DSM criteria and AD diagnosis, on the McKhann et al. criteria (NINCDS-ADRDA). The recommended auxiliary tests are: blood cell count, blood urea nitrogen, serum levels of creatinine, free-tyroxine, thyroid-stimulant hormone, albumin, hepatic enzymes, vitamin B12 and calcium, serological tests for syphilis and, for those aged less than 60 years, serological tests for HIV. Cerebrospinal fluid examination is recommended in special situations. Computed tomography (or preferentially magnetic resonance imaging, when available) is mandatory and has the main objective of excluding other diseases. SPECT and EEG are optional diagnostic methods.

KEY WORDS: consensus, guidelines, norms, diagnosis, Alzheimer's disease, dementia, Brazil.

A necessidade de consenso sobre o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) no Brasil pode não ser evidente à primeira vista, pois associações de especialistas em diversos países já publicaram recomendações com

esta finalidade¹⁻⁴. Entretanto, análise mais atenta permite verificar que essas diversas recomendações são similares, mas não idênticas, refletindo a existência de questões controvertidas. Devido às condições básicas de saú-

*Em nome do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia.

Recebido 14 Fevereiro 2005. Aceito 19 Abril 2005.

Dr. Ricardo Nitrini - Rua Bartolomeu Feio 560 - 04580-001 São Paulo SP - Brasil. E-mail: nitrini@uol.com.br

de de nossa população, alguns exames laboratoriais podem ser mais ou menos úteis para o diagnóstico diferencial em nosso país. Além disso, as condições de atendimento médico em nosso meio ainda não são as ideais, de modo que o tempo de avaliação e os custos dos procedimentos também devem ser contemplados, para se obter a melhor acurácia, com o menor custo e economia de tempo.

O objetivo principal deste consenso foi o de estabelecer condutas padronizadas, normas, recomendações ou sugestões para o diagnóstico clínico de DA no Brasil que permitam a melhor relação possível entre acurácia e tempo de avaliação.

MÉTODO

Em 2003, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE) da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) solicitou a alguns pesquisadores que redigissem temas relacionados ao diagnóstico de DA no Brasil, com vistas à obtenção de um consenso. Os relatórios foram apresentados na IV Reunião de Pesquisadores em DA e Desordens Relacionadas, rea-

lizada no Rio de Janeiro, em novembro de 2003, quando foram designados os pesquisadores e especificadas as regras gerais para a elaboração do consenso.

O grupo de pesquisadores manteve contato eletrônico permanente e iniciou a pesquisa sobre consensos já publicados a respeito de diagnóstico clínico da doença. Foram identificados tópicos que poderiam suscitar dúvidas para o diagnóstico e cada um deles foi caracterizado como um módulo e designado a um dos membros do grupo para que realizasse pesquisa da literatura, incluindo sempre o PUBMED e o LILACS. Foram considerados para esta revisão principalmente artigos originais, não tendo sido incluídos, salvo menção em contrário constante em alguns dos módulos, trabalhos apresentados somente como teses ou dissertações, resumo ou capítulo de livro, devido à dificuldade de rastrear e obter todas as publicações desses quatro últimos tipos.

As palavras-chave incluíram sempre os termos Alzheimer, demência, Brasil e diagnóstico, em português ou em inglês, associadas ou não, e, quando necessário, complementadas por termos específicos. Cada recomendação baseou-se na qualidade da evidência (classes I a IV, Tabela 1) e seguiu as definições da Tabela 1 e 2¹.

Tabela 1. Classificação da Evidência (Knopman et al.¹).

Classe	Descrição
I	Evidência fornecida por um estudo prospectivo bem planejado, em amplo espectro de pessoas com a condição suspeita, que utilize um "padrão-ouro" para a definição de caso, no qual o teste tenha sido aplicado de modo cego, e que possibilite a avaliação dos testes apropriados de acurácia diagnóstica.
II	Evidência fornecida por um estudo prospectivo bem planejado, em espectro limitado de pessoas com a condição suspeita, ou por um estudo retrospectivo bem planejado, em amplo espectro de pessoas com a condição estabelecida (por meio de padrão-ouro), comparado com um espectro amplo de controles, nos quais os testes tenham sido aplicados em avaliação cega, e que possibilite a medida dos testes apropriados de acurácia diagnóstica.
III	Evidência fornecida por um estudo retrospectivo no qual tanto as pessoas com a condição estabelecida como os controles sejam de espectro limitado, nos quais os testes tenham sido aplicados de forma cega.
IV	Qualquer desenho metodológico no qual o teste não tenha sido aplicado de modo cego ou evidência fornecida pela opinião isolada de especialista ou em casuística descritiva (sem controles).

Tabela 2. Definições para recomendações práticas baseadas na classificação de evidência (Knopman et al.¹).

Recomendação	Descrição
Padrão	Princípio para cuidado do paciente que reflete alto grau de certeza clínica (usualmente é requerida evidência de Classe I que se dirige diretamente à questão clínica, ou evidência inquestionável quando as circunstâncias impedem ensaios clínicos randomizados)
Norma	Recomendação para o cuidado do paciente que reflete moderada certeza clínica (usualmente requer evidência de Classe II ou um forte consenso sobre evidência de Classe III)
Opção prática	Estratégia para o cuidado do paciente de utilidade clínica incerta (inconclusiva ou evidências ou opiniões conflitantes)
Sugestão opcional	Recomendação prática para tecnologias ou terapêuticas recém-aprovadas e emergentes e/ou baseadas em evidência de pelo menos um estudo de Classe I. A evidência pode demonstrar somente um efeito estatístico modesto ou resposta clínica limitada (parcial), ou podem existir questões significativas sobre custo-benefício. Podem existir desacordos substanciais (ou potenciais) entre especialistas ou entre responsáveis pelo pagamento e especialistas.

Obedeceu-se ao princípio de que o diagnóstico de DA pode ser feito, na maioria das vezes, por meio do exame do médico (com a exclusão de outras possibilidades diagnósticas mediante exames complementares), e que este exame deve ser de aplicação simples e breve.

O grupo de relatores reuniu-se para discussão e após múltiplos contatos por via eletrônica produziu a versão preliminar. Em seguida, esta foi submetida por via eletrônica à análise dos membros do DCNCE da ABN e de outros colegas brasileiros, cujos endereços eletrônicos estavam disponíveis no banco de dados da Reunião de Pesquisadores sobre DA e Desordens Relacionadas. Todos foram solicitados a enviar sugestões e críticas, tendo sido informados de que a importância das contribuições seria avaliada para a inclusão como autor na comunicação final.

RESULTADOS

A pesquisa no banco de dados PUBMED com o emprego das palavras-chave *dementia and Brazil* encontrou 56 artigos originais, sendo 19 sobre DA. No banco de dados LILACS, a pesquisa com as palavras-chave *Alzheimer e diagnóstico* constatou 70 trabalhos realizados no Brasil, incluindo artigos originais, teses e dissertações. Sete consensos sobre o diagnóstico clínico foram encontrados¹⁻⁷ e um consenso elaborado pela Seção Paulista da Sociedade Brasileira de Gerontologia e Geriatria, somente disponível em versão eletrônica, também foi consultado⁸.

Critérios diagnósticos

Foram encontrados 24 artigos originais (sem a inclusão de teses) que avaliaram pacientes com demência e DA no Brasil. Os critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA⁹ foram citados em 71% dos estudos. A seguir, situaram-se os critérios da Associação Psiquiátrica Americana, (APA) em suas duas versões (DSM-III-R¹⁰ e DSM-IV¹¹), utilizados em, respectivamente, 21% e 29% dos artigos. Os critérios da Organização Mundial de Saúde (CID-10)¹² foram citados em 17% dos artigos, aparecendo, com uma citação cada, os critérios do CAMDEX¹³ e um trabalho que utilizou como critério o "diagnóstico clínico".

Sem dúvida, ainda existe discordância sobre quais os critérios diagnósticos mais adequados para o diagnóstico de demência. Esta questão não é trivial, pois o emprego de um ou outro critério condiciona diferença significativa de prevalência de demência em uma mesma população¹⁴. Em uma mesma amostra, 3,1% dos indivíduos tiveram diagnóstico de demência com os critérios da CID-10, 13,7% com os critérios do DSM-IV e 17,3% com os do DSM-III-R, este último bastante próximo daquele obtido com o consenso clínico, que foi de 20,9%¹⁴.

Os consensos e normas citados acima e os publicados em outros países recomendam mais freqüentemente os critérios da APA, principalmente na sua versão IV (DSM-IV).

Recomendação prática: pesquisadores e clínicos devem utilizar os mesmos critérios diagnósticos, preferencialmente os da APA (DSM-IV ou DSM-III-R), para o diagnóstico de demência e os do NINCDS -ADRDA para o diagnóstico de DA, de modo a permitir a comunicação entre os profissionais e a comparação entre dados epidemiológicos obtidos em distintas regiões do país (Norma). Os critérios do CID-10 também podem ser utilizados (Sugestão Opcional).

Diagnósticos diferenciais com outros transtornos psiquiátricos

Segundo os critérios diagnósticos de demência, outros transtornos psiquiátricos devem ser excluídos, como a principal causa do declínio cognitivo, antes de se estabelecer o diagnóstico de demência. Entre os diagnósticos diferenciais (que podem eventualmente constituir co-morbidades) mais comuns temos:

1) *Depressão* – Os pacientes com depressão e déficit cognitivo têm risco aumentado de desenvolver demência, existindo evidências de que a depressão poderia constituir um pródromo ou um fator de risco para demência. O rastreio de depressão deve ser feito, com instrumentos como a "Geriatric Depression Scale" (GDS)¹⁵, a "Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale" (CES-D)¹⁶, ou a Escala de Depressão de Hamilton¹⁷. O relato adicional de um familiar pode contribuir para melhorar o rastreio de depressão nos pacientes com déficit cognitivo¹⁸.

No LILACS e PUBMED foram encontrados sete estudos com a GDS¹⁵, um estudo com a "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale"¹⁹ e dois estudos com a Escala de Depressão de Hamilton¹⁷, avaliando sintomas depressivos em pacientes idosos brasileiros.

A GDS com 30 itens foi aplicada a 31 pacientes idosos, sendo oito com transtorno psiquiátrico e quatro com depressão, de acordo o DSM-III-R. Com ponto de corte igual a 9, obteve-se 100% de sensibilidade e 88% de especificidade (Classe de evidência IV)²⁰.

Em 64 idosos com diagnóstico de depressão, de acordo com a CID-10 e DSM-IV, foram avaliadas as versões com 15, 10, 4 e 1 item da GDS. Com pontos de corte 4/5 ou 6/7, na GDS-15, foram obtidas sensibilidade e especificidade de 92,7% a 80,5%, e de 65,2% a 78,3%, respectivamente. Com a GDS-10 e GDS-4 a sensibilidade e especificidade ficaram entre 78 e 80%. A GDS-1 mostrou utilidade clínica limitada no rastreio de depressão (Classe de Evidência II)²¹.

Recomendação prática: As versões da GDS com 15, 10 e 4 itens (Classe de Evidência II) podem ser consideradas como Norma para o rastreio de depressão em idosos no Brasil. A versão da GDS com 30 itens (Classe de Evidência IV) pode ser considerada como Opção Prática. Para quantificar os sintomas depressivos (co-morbidade) e para avaliar o resultado do tratamento nos pacientes

com DA, pode ser usada a escala Cornell²², que já foi traduzida para o português (Sugestão Opcional).

2) *Delirium* – O “Confusion Assessment Method” (CAM) foi aplicado a 100 idosos, atendidos em serviço de emergência, para a avaliação objetiva de *delirium*, diagnosticado segundo o DSM-IV. A sensibilidade foi de 94,1%, a especificidade de 96,3%, e a confiabilidade (kappa) entre-avaliadores (em sub-amostra de 24 pacientes), foi de 0,70 (Classe de evidência II)²³.

Recomendação prática: o CAM pode ser recomendado para auxiliar no diagnóstico de delirium em pacientes brasileiros idosos (Norma).

3) *Outros transtornos mentais possivelmente associados com demência* – Transtornos mentais ou co-morbidades, como uso de medicações (benzodiazepínicos), e abuso/dependência de substâncias (álcool), devem ser investigadas na avaliação de pacientes com demência²⁴.

Exames laboratoriais e análise do líquido cefalorraqueano (LCR)

Diversos consensos e diretrizes sobre o papel dos exames laboratoriais no diagnóstico de demência foram publicados nos últimos anos, com recomendações nacionais ou multinacionais, ou ainda de associações de especialidades médicas. Diferenças metodológicas no preparo do documento final, bem como diferenças no conteúdo, propriamente dito, implicam em amplas divergências com relação aos custos estimados do processo diagnóstico.

1) *Exames de sangue* – Em seu último consenso, a Academia Americana de Neurologia modifica suas recomendações prévias e afirma que pacientes com diagnóstico de síndrome demencial devem ser submetidos apenas aos exames laboratoriais de dosagem de hormônio tireo-estimulante (TSH) e nível sérico de vitamina B12¹.

Embora reconhecendo que demências verdadeiramente reversíveis não sejam freqüentes, a presença de condições mórbidas associadas é situação comum, especialmente nos países em desenvolvimento, fazendo com que tratamentos específicos tenham impacto positivo. Tal fato pode justificar a indicação de uma análise laboratorial mais ampla no Brasil, onde demências potencialmente reversíveis e outras doenças concomitantes podem estar presentes²⁵⁻²⁸.

Recomendação prática: Os exames laboratoriais recomendados pelos participantes do consenso para avaliação de pacientes com demência em nosso meio são: hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia

para HIV. No futuro é fundamental que sejam conduzidos estudos para avaliar a relação custo-benefício da realização destes exames em pacientes com demência.

2) *Exame do LCR* – A análise de rotina do LCR pode ser útil na identificação de causas específicas de demência, especialmente infecções do sistema nervoso central (SNC) e doenças neoplásicas e inflamatórias. Doenças infecciosas, como a neurocisticercose, são altamente prevalentes no Brasil e, embora sua contribuição para o aparecimento de comprometimento cognitivo e alterações comportamentais seja bem reconhecida, são freqüentemente negligenciadas como causas potenciais de demência ou de co-morbidade.

Recomendação prática: As seguintes situações devem ser consideradas como indicações para punção lombar em pacientes com demência: demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do SNC²⁹.

Exames de neuroimagem

1) *Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de crânio* – Estes exames são necessários para afastar outras causas de demência. Sinais de atrofia cerebral podem estar ausentes em indivíduos com franca demência, especialmente nas fases iniciais da DA, e presentes em outros cognitivamente intactos. As alterações da substância branca (hipodensas na TC ou hiperintensas nas imagens em T2 na RM) não têm significado patológico seguro, devendo ser interpretadas à luz dos dados da história e do exame clínico-neuropsicológico. A presença de atrofia regional associada a uma síndrome “focal” que corresponda à área afetada pode ser mais relevante que o de uma atrofia cortical generalizada.

Nas fases iniciais da DA, nas quais a amnésia é habitualmente a manifestação mais importante, a RM de alta resolução pode mostrar atrofia da formação hipocampal, particularmente do córtex entorrinal, onde se têm observado as alterações neuropatológicas mais precoces da doença³⁰⁻³⁶. É possível que RM funcional (RMf) possa detectar alterações nestas mesmas regiões ainda mais precocemente³⁷.

Outras técnicas com valor para o diagnóstico que ainda não são aplicadas rotineiramente incluem a espectroscopia por RM e a técnica de subtração de imagens. Os estudos metabólicos por meio de RM com espectroscopia têm mostrado uma diminuição da concentração de N-acetilaspártato (NAA) e aumento da de mio-inositol (MI) na formação hipocampal^{38,39}. A relação NAA/MI é robusta na diferenciação entre casos com possível DA e indivíduos controles pareados por idade⁴⁰⁻⁴², com valor preditivo (VP) positivo de 74% e VP negativo de 80% na discriminação entre DA e outras demências. Os pacientes com outras demências apresentam níveis signifi-

cativamente reduzidos de NAA, porém com níveis normais de MI⁴¹. As relações NAA/MI e NAA/creatina correlacionam-se significativamente com os escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)^{42,43}. A técnica de registro e subtração de imagens seriadas utilizada no acompanhamento longitudinal de sujeitos em risco de desenvolver DA ou com suspeita de DA incipiente, consiste em subtrair a imagem mais recente da imagem prévia, a fim de avaliar as taxas anuais de atrofia do cérebro e das regiões temporais mediais⁴⁴, técnica que poderá auxiliar no diagnóstico, mesmo antes do aparecimento dos sintomas da doença⁴⁵.

2) *PET e SPECT* – A maioria dos estudos de PET (“positron emission tomography”) e SPECT (“single-photon emission computed tomography”) em pacientes com DA mostra tipicamente uma redução bilateral e frequentemente assimétrica do fluxo sanguíneo e do metabolismo em regiões temporais ou têmporo-parietais⁴⁶; porém, tais alterações podem estar ausentes nas fases iniciais da doença ou podem ocorrer em outros tipos de demência, como a demência vascular e a doença de Parkinson.

O PET e o SPECT podem diferenciar sujeitos idosos normais (ou com comprometimento cognitivo leve) de pacientes com DA incipiente. Pacientes com DA apresentam hipoperfusão amígdalo-hipocampal⁴⁷. O diagnóstico de DA provável, baseado apenas em critérios clínicos (conforme o NINCDS-ADRDA), confere uma probabilidade de 84% para o diagnóstico patológico, podendo esta probabilidade subir para 92% se o SPECT cerebral é positivo (ou cair para 70% se este exame é negativo)⁴⁸.

Recomendação prática: TC (ou preferentemente RM, quando disponível) é recomendada para afastar outras doenças (Norma). A TC ou a RM podem estar normais, ou mostrar sinais de atrofia cerebral, compatíveis com o diagnóstico de DA. O SPECT não é recomendado rotineiramente, mas, quando disponível, pode dar suporte ao diagnóstico de DA ou sugerir outras formas de demência (Opção Prática). As técnicas de RM-volumetria, RM-espectroscopia, subtração e PET são usadas para fins de pesquisas e podem ser úteis no diagnóstico diferencial com o comprometimento cognitivo leve e na monitorização da progressão da DA em ensaios clínicos⁴⁹.

Eletronefalografia e potenciais evocados

Este módulo foi baseado nas Recomendações para o registro/interpretação do eletronefalograma (EEG) quantitativo (EEGq) e potenciais evocados (PEs) - parte II⁵⁰ e Projeto Diretrizes/AMB - Demências, EEG e EEGq⁵¹. Foram encontradas as seguintes citações EEG x demência (132), EEG x Alzheimer (34) no PUBMED; e EEG x demência (45), EEG x Alzheimer (10) no LILACS.

1) *EEG* – O EEG tem uso estabelecido como método diagnóstico auxiliar nas demências, principalmente quan-

do o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais (classe de evidência III)⁵¹⁻⁵².

Perante a suspeita de demência, a lentificação da atividade elétrica cerebral de fundo sugere fortemente doença orgânica (classe de evidência III^{53,54} e II⁵⁵). Exames de EEG seriados podem mostrar alterações significativas quando comparados seqüencialmente entre si, apesar de normais quando analisados isoladamente (classe de evidência III)^{52,54}. O EEG também se aplica para diferenciar estado confusional/*delirium*, atividade epileptogênica subclínica e doença de Creutzfeldt-Jakob (classe de evidência III)^{52,56}.

2) *EEGq* – A maioria das alterações das formas moderadas e graves pode ser observada à análise visual, o que limitaria o emprego do EEGq nestes casos⁵¹⁻⁶¹. Aplica-se o EEGq no diagnóstico e avaliação evolutiva das fases inicial ou intermediária das demências, quando os dados clínicos não tenham sido conclusivos (classe de evidência II)⁵⁴. O aumento relativo da atividade lenta sugere organicidade, ao contrário de depressão e ansiedade (classe de evidência III)⁵⁹⁻⁶⁹.

3) *Potenciais evocados* – Um retardo na latência do P300 é considerado o parâmetro mais sensível para o diagnóstico eletrofisiológico de alterações cognitivas e demência, entretanto, a grande variação interindividual (cerca de 50 milissegundos) limita sua confiabilidade nas fases iniciais da DA, podendo ocorrer também em depressão, esquizofrenia e em outras demências (classe de evidência III)⁶⁹.

Recomendação prática: O EEG de rotina e o EEGq têm uso estabelecido como auxiliar na avaliação de demências e encefalopatias, especialmente quando o diagnóstico permanece aberto após as avaliações clínicas iniciais. A realização de exame de EEG prévio em indivíduos sem queixa cognitiva pode auxiliar em uma comparação futura com outro EEG, quando existir tal declínio (Opção Prática). P300 é recomendado apenas para pesquisa.

Em conclusão, a análise dos estudos realizados no Brasil sobre o diagnóstico de DA permitiu verificar que é possível estabelecer algumas normas e opções práticas de conduta clínica.

O diagnóstico de demência deve basear-se principalmente nos critérios da Associação Psiquiátrica Americana (DSM) e o de DA, nos critérios do NINCDS-ADRDA. Para a exclusão de outros transtornos psiquiátricos, principalmente de depressão, recomenda-se o emprego da escala GDS ou, opcionalmente, a escala de Cornell.

Os exames subsidiários recomendados em nosso meio são: hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireoestimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas

para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV. Exame do LCR indicado na investigação de demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do SNC. TC (ou preferentemente RM, quando disponível) deve ser realizada sempre, com a finalidade principal de excluir outras possibilidades diagnósticas, além de co-morbidades. O SPECT não é recomendado rotineiramente, mas, quando disponível, pode dar suporte ao diagnóstico de DA ou auxiliar no diagnóstico diferencial com outras causas de demência, especialmente outras formas de demência degenerativa como a demência frontotemporal ou a degeneração córtico-basal. O EEG é recomendado como método auxiliar, especialmente quando o diagnóstico permanecer aberto após as avaliações clínicas iniciais, situação em que o EEGq também pode ser útil.

Agradecimentos - Deixamos consignado nosso reconhecimento aos colegas (em ordem alfabética) Elias Engelhardt, Estevão Demétrio Nascimento, Florindo Stella, Gislaíne Gil, Jacqueline Abrisqueta Gomes, Maria del Pilar Quintero Moreno e Rogério Gomes Beato que auxiliaram na fase de pesquisa bibliográfica ou enviaram críticas e sugestões que contribuíram para aprimoramento do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders. Conclusions from the Canadian consensus conference on dementia. *Can J Neurol Sci* 1999; 160 (Suppl 12):S1-S15.
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Schelten P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. *Eur J Neurol* 2000;7:133-144.
- The dementia study group of the Italian neurological society, coordinated by Sandro Sorbi. Guidelines for the diagnosis of dementia and Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2000;21:187-194.
- AGS Clinical Committee. Guidelines abstracted from the American Academy of Neurology's dementia guidelines for early detection, diagnosis, and management of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:869-873.
- Screening for dementia: recommendation and rationale. US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:925-937.
- Albuisi G, Allegri R, Andrés H, et al. Normativas para el diagnóstico de demencia em general y demencias corticales tipo Alzheimer. Consortium Argentino para el estudio de la demencia (CAED). *Geriatría Práctica* 1998;8:4-7.
- Barbosa JC. Diagnóstico das demências. 2º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia. GERRP 2001. (versão em CD).
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd Ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.
- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX - A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
- Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med* 1997;337:1667-1674.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.
- Center for Epidemiological Studies - Depression Scale (CES-D). In Burns A, Lawlor Brian, Craig S (eds) Assessment scales in old age psychiatry. London Martin Dunitz, 1999:14.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1056-1063.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-389.
- Stoppe A Jr, Jacob W Filho, Louzã MR Neto. Avaliação de depressão em idosos através da "Escala de Depressão em Geriatria": resultados preliminares. *Rev ABP-APAL* 1994;16:149-153.
- Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:858-865.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
- Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:175-179.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. APA: Washington, DC, 1997;8-10.
- Nitrini R, Mathias SC, Caramelli P, et al. Evaluation of 100 patients with dementia in São Paulo, Brazil: correlation with socioeconomic status and education. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9:146-151.
- Silva DW, Damasceno BP. Demência na população de pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:996-999.
- Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:881-890.
- Vale FA, Miranda SJ. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:548-552.
- Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995;45:211-218.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- Damasio H, Kuljis RO, Yuh W, Van Hoesen GW, Erhardt J. Magnetic resonance imaging of human intracortical structure in vivo. *Cerebral Cortex* 1991;1:374-379.
- Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.
- Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002;14:59-72.
- Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:51-54.
- Juottonen K, Lehtovirta M, Helisalmi S, Riekkinen PJ, Soininen H. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E E4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:322-327.
- Wahlund LO, Julin P, Lannfelt L, et al. Inheritance of the ApoE epsilon-4 allele increases the rate of brain atrophy in dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:262-268.
- Small SA, Perera GM, DelaPaz R, et al. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:466-472.

38. Doraiswamy PM, Charles HC, Krishnan KRR. Prediction of cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Lancet* 1998;352:1678.
39. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:865-870.
40. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56:592-598.
41. Shonk T, Moats R, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
42. Rose S, de Zubizaray G, Wang D, et al. A 1H-MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magn Reson Imaging* 1999;17:291-299.
43. Jessen F, Block W, Träber F, et al. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000;55:684-688.
44. Fox NC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353:2125.
45. Fox NC. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol* 2000;57:339-344.
46. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1992;33:181-185.
47. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50:1563-1571.
48. Jagust W, Thisted R, Devous MD, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001; 56:950-956.
49. Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:197-209.
50. Luccas FJC, Anghinah R, Braga NIO, et al. Recomendações para o registro/interpretação do mapeamento topográfico do eletroencefalograma e potenciais evocados: Parte II. correlações clínicas. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:132-146.
51. Fonseca LC. Projeto Diretrizes. Demência-Eletroencefalograma e EEG quantitativo. AMB/CFM 2002.
52. Clauss JJ, Strijers RL, Jonkman EJ. The diagnostic value of EEG in mild senile AD. *Clin Neurophysiol* 1999;110:825-832.
53. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT. Electroencephalography as an aid in the exclusion of AD. *Arch Neurol* 1994;51:280-284.
54. Strijers RL, Scheltens P, Jenkman EJ. Diagnosing AD in community-dwelling elderly: a comparison of EEG and MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:198-202.
55. Poser S, Mollenhauer B, Kraubera A. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999;122:2345-2351.
56. Duffy FH, Albert MS, McAnulty G, Garvey AJ. Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol* 1984;16:430-438.
57. Valdés P, Valdés M, Carballo JA, et al. qEEG in a public health system. *Brain Topogr* 1992;4:259-266.
58. Duffy FH, Albert MS, McAnulty G. Brain electrical activity in patients with presenile and senile dementia of Alzheimer type. *Ann Neurol* 1984;16:439-448.
59. Holschneider DP, Leuchter A F. Beta activity in aging and dementia. *Brain Topogr* 1995;8:169-180.
60. Nuwer MR. On the process for evaluating proposed new diagnostic EEG tests. *Brain Topogr* 1992;4:243-247.
61. Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CTD. Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked potential data. *Ann Neurol* 1979;5:309-321.
62. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978;101:635-648.
63. Maurer K, Dierks T, Strik WK, Frölich L. P3 in psychiatry and psychopharmacology. *Brain Topogr* 1990;3:79-84.
64. Maurer K, Dierks T. Atlas of brain mapping: topographic mapping of EEG and evoked potentials. Berlin: springer-Verlag, 1991.
65. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;77:179-189.
66. Verma NP, Nichols CD, Greiffenstein MF, Singh RP, Hurst-Gordon D. Waves earlier than P3 are more informative in putative subcortical dementias: a study with mapping and neuropsychological techniques. *Brain Topogr* 1989;1:183-192.
67. Hamburger HL, Triantafyllou NI. Clinical applications of auditory event related potentials in neurology. *Brain Topogr* 1990;3:49-52.
68. Roemer RA, Shagass C, Dubin W, Jaffe R, Siegal L. Quantitative EEG in elderly depressives. *Brain Topogr* 1992;4:285-290.
69. DeToledo-Morrell L, Morrell F. Alzheimer's disease: new developments for noninvasive detection of early cases. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:113-118.