

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA  
INTERVENTIVA NA SAÚDE E NA EDUCAÇÃO**

O COMPROMETIMENTO DA MEMÓRIA  
NA DOENÇA DE ALZHEIMER

EDNA VERNA

FORTALEZA – CEARÁ  
2004

O COMPROMETIMENTO DA MEMÓRIA  
NA DOENÇA DE ALZHEIMER

EDNA VERNA

MONOGRAFIA SUBMETIDA À COODENAÇÃO DO CURSO DE  
ESPECIALIZAÇÃO EM PSICOLOGIA COMO REQUISITO PARA  
OBTENÇÃO DO GRAU DE ESPECIALISTA PELA UNIVERSIDADE DO  
CEARÁ

FORTALEZA 2004

Esta monografia foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista em Psicologia pela Universidade Federal do Ceará e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

A citação e qualquer trecho desta monografia é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica.

---

Edna Verna

MONOGRAFIA APROVADA EM: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

Prof. Carlos Maurício  
(Nome do Orientador)

#### AGRADECIMENTOS

A Marcelo e à minha filha Raquel, pelo incentivo, paciência e disposição em me ajudar sempre que precisei.

## SUMÁRIO

RESUMO	
INTRODUÇÃO	8
1. MEMÓRIA	9
1.1. Memória Operativa	9
1.2. Memória Prospectiva	10
1.3. Memória Contextual	10
2. ENVELHECIMENTO NORMAL	11
2.1. O cérebro e o tempo	12
2.2. Sistema frontal de envelhecimento	16
2.3. Epidemiologia	16
3. CONCEITO E DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO DAS DEMÊNCIAS	18
3.1. Perturbações das funções da memória	19
3.1.1. Psicogenia	19
3.1.2. Demência	19
3.2. Queixa de problemas com a memória e o diagnóstico de demência	20
3.3. Neuropatologia	24
3.4. Neurofisiologia e neuroimagem	25
4. DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	28
4.1. Hipóteses etiológicas	31
4.2. O envelhecimento e a DA	31

4.3. O aconselhamento genético na DA	32
4.4. Envelhecimento cerebral e a DA	33
4.5. Perfis diferenciais da perda de memória entre a DFT e DA	33
5. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS RELEVANTES	36
5.1. Memória	36
5.2. Função intelectual e viso-motora-espacial complexa	37
5.3. Linguagem	37
6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	39
6.1. Métodos breves e objetivos de avaliar o estado mental de um paciente	41
6.2. Procedimentos de alguns testes	44
6.3. Memória episódica	45
6.4. Assimetria entre memória verbal e visual	46
6.5. Memória de curto prazo	47
7. TRATAMENTO	50
7.1. Estratégias de atendimento multidisciplinar	50
CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

## RESUMO

A memória é a primeira função cognitiva a ser afetada na doença de Alzheimer e é também a que mais compromete as atividades da vida diária e a qualidade de vida dos portadores dessa doença. Como ainda não existe um tratamento que possa curar ou reverter a deterioração causada pela demência, os tratamentos disponíveis atualmente visam aliviar sintomas cognitivos e comportamentais por meio de medicação, técnicas cognitivas de reabilitação, melhor estruturação do ambiente, e também por meio de grupos informativos para pacientes, familiares e cuidadores, visando principalmente uma melhora na qualidade de vida destes pacientes, mediante a redução das limitações imposta pela doença. (Ávila e Miotto, 2002)

“É somente pela Memória que somos um mesmo indivíduo para as pessoas e para nós mesmos. Não me resta, talvez, na idade que tenho, uma só molécula no corpo que eu tenha trazido quando nasci”.

*Denis Diderot*

## INTRODUÇÃO

O indivíduo humano não é um recipiente passivo de impressões sensoriais; não é uma lâmina de cera nem um toca-fitas; nem mesmo um computador.

Recordar não consiste meramente em replay de algum registro direto de experiência; pelo contrário, o indivíduo tem que reconstruir os episódios a partir de representações indiretas ou códigos, que diferem em sua capacidade de recordar, de múltiplas maneiras e por várias razões individuais. Diferem na capacidade de recordar num extraordinário grau, desde o amnésico total até ao mnemonista. A razão dessas diferenças individual inclui fatores genéticos, doenças, acidentes, antecedentes educacionais e fatores emocionais. (Gregg, 1976)

Acostumar-se à idéia de que um velhinho “esclerosado” é o protótipo da população idosa é um erro, que se agrava ainda mais quando achamos que não há nada a fazer. Este fato tem amplas implicações e ultrapassa os limites das relações familiares, afetando a sociedade como um todo.

O declínio das funções cognitivas ocorre em consequência do processo de envelhecimento, sendo este fenômeno de ocorrência universal. As condições responsáveis por estas mudanças são agrupadas como “distúrbios cognitivos adquiridos” e, embora seja conhecido há séculos, pouco progresso foi feito em relação ao diagnóstico e à abordagem clínica das diversas entidades patológicas que lhe deram origem.

## 1. MEMÓRIA

A função através da qual informações adquiridas e apresentadas à consciência, através da observação, são armazenadas, para ser evocadas mais tarde e de novo apresentadas no plano consciente, é denominada memória. A memória é proposital e tende a promover a adaptação com o mínimo de esforço, em virtude do seu papel de assistir o indivíduo no aproveitamento de sua experiência. É influenciada pelo afeto, com tendência a ser modificada no interesse das necessidades emocionais do indivíduo. Acredita-se que tudo que é registrado na memória persista, salvo havendo debilitação da estrutura e da função cerebral (Kolb, 1997)

Considera-se que o processamento da memória seja determinado através de duas etapas distintas mais imbricadas. A lembrança dos acontecimentos experimentados imediatamente é reconhecida como diferente da lembrança dos acontecimentos passados (Kolb, 1997)

As áreas medianas anteriores do lobo temporal estão significativamente relacionadas com o processamento de percepções destinadas a se tornarem lembranças permanentes, mas tal decodificação de percepções envolve igualmente processos disseminados através do córtex cerebral. Tanto vias sensitivas específicas quanto inespecíficas são ativadas, estas últimas descarregando-se no hipocampo através do fórnix. A integridade das estruturas bilaterais do hipocampo parece necessária à fixação de um acontecimento para lembrança imediata ou a longo prazo (Kolb, 1997).

**1.1. Memória operativa** – sistema para manipulação temporária de informação necessária ao desempenho de uma série de funções cognitivas, inclusive aprendizagem (Baddeley e cols., 1986). A informação só permanece armazenada enquanto for necessária, isto é, enquanto estiver sendo utilizada

(Ávila e Miotto, 2003). Este tipo de memória tem sido apontado como significativamente comprometido nos idosos (Ávila e Miotto, 2003). A memória operativa pode ainda prejudicar a linguagem de compreensão verbal (Moris, 1997).

**1.2. Memória prospectiva** – envolve três formas de funções executivas: planejamento, organização e monitoração de informações. É diferente da memória declarativa, onde a informação é adquirida e armazenada. A memória prospectiva é o planejamento que é feito para o futuro. Pacientes com problemas de memória declarativa podem não ter problemas com a memória prospectiva, assim conseguem organizar e categorizar bem as informações recebidas (Ávila e Miotto, 2003). Ao contrário, déficits na memória prospectiva podem prejudicar a performance em tarefas de memória declarativa, porque estratégias de organização e evocação não foram utilizadas com sucesso (Woodruff-Park e Papka, 1999).

**1.3. Memória contextual** – lembrar quem forneceu uma informação. Idosos apresentam dificuldades para organizar informações contextuais e temporais, dificuldade para organizar a ordem dos acontecimentos (Wegesin e cols., 2000). A função responsável pela organização temporal das informações recebidas está localizada no córtex frontal (Milder e Petrides, 1985). Glisky e colaboradores indicaram que déficits de memória contextual não são consequência inevitável do envelhecimento, mas sim decorrentes de um problema específico associado à redução do padrão de atividade neural frontal.

## 2. ENVELHECIMENTO NORMAL

Do ponto de vista biológico, o envelhecimento é descrito como um estágio de degeneração do organismo, que se iniciaria após o período reprodutivo (Groisman, 2002). Essa deterioração, que estaria associada à passagem do tempo, implicaria uma diminuição da capacidade do organismo para sobreviver (Masoro, 1999). Entretanto, o problema começa quando se tenta marcar o início desse processo, ou medir o grau desse envelhecimento/degeneração.

Por mais incrível que possa parecer, o critério mais comumente utilizado para a definição do envelhecimento – o cronológico (a idade) – é apontado como falho e arbitrário. Isso porque o envelhecimento seria vivenciado de forma heterogênea pela população. Pessoas da mesma idade cronológica poderiam estar em estágios completamente distintos de envelhecimento. Além disso, o próprio organismo de um indivíduo 'envelheceria' de maneira diferente entre os seus tecidos, ossos, órgãos, nervos e células. Masoro (1999). Desse modo, o que podemos salientar é que o envelhecimento não parece ser definido pela idade de uma pessoa, mas pelos efeitos que essa idade teria causado a seu organismo. Para Bookstein e colaboradores (1993), "nem a idade e nem o envelhecimento são observáveis, eles são estimados por uma consideração conjunta de todas as suas conseqüências". Um dos pontos de complexidade do processo de envelhecimento é o fato de que ele começaria muito antes de ser notado. Alguns subsistemas fisiológicos deterioram lentamente ao longo dos anos, sem que isso seja percebido. "Em algumas instâncias, desde o nascimento", afirmam alguns autores. As modernas teorias tentam pensar o envelhecimento no nível celular, sobretudo para explicar os mecanismos que o causariam. Mas não haveria relação de continuidade entre o envelhecimento celular e o estado fisiológico geral de todo organismo.

Segundo Charcot, o envelhecimento, como as doenças, causaria muitas alterações patológicas. Nas autópsias realizadas em pessoas idosas, os pesquisadores repetidamente descobriam evidências de esclerose e deterioração dos órgãos e tecidos. Bichat estabeleceu que esse era o caso de sete a cada dez pacientes, independentemente de seu estado aparente de saúde. A aceitação dessa prerrogativa significa pensar que aqueles que sobrevivem até a velhice avançada realmente têm pouca esperança de escapar das debilidades e doenças físicas e mentais.

O envelhecimento normal deixa relativamente intactos o vocabulário e o processamento sintático (Ulatowsk e cols.,1985), enquanto altera a lembrança de palavras, aparecendo então raras parafasias semânticas. No nível discursivo, podemos ver dificuldades narrativas e omissão de informações sobre a "situação" da estória; omissão de passos essenciais durante a descrição de procedimentos; e na conversação, dificuldade de compreensão, falta de clareza do enunciado, "parafasias narrativas" e problemas com inferências e pressuposições (Ulatowsk e cols., 1985; Cristensen, 1979). Estudos longitudinais utilizando recontagem e interpretação de estórias mostra variação intraindividual da "amnésia" de um dia para o outro, dependendo de variáveis como o tamanho e complexidade da estória, alterações do humor, problemas de família, doenças passageiras, efeito colateral de medicamentos, entusiasmo, familiaridade ou interesse com a estória e efeito da prática e aprendizado. (Cristensen, 1979).

## **2.1. O cérebro e o tempo**

“É por si só evidente que com o passar do tempo, o acúmulo de erros metabólicos intraneuronais diminui a capacidade dos neurônios de funcionar e, em algum momento daí em diante, de sobreviver. Esses eventos dizem respeito a cada célula nervosa individualmente, pois cada uma é uma unidade estrutural do cérebro e cada uma é incapaz de reprodução. Conforme evidenciada pela taxa de despovoamento neuronal, o ponto final dos erros

metabólicos letais é alcançado em uma idade cronológica mais precoce nos neurônios corticais do que naqueles do tronco cerebral ou medula espinhal”.

É também evidentes que exigências biológicas ou metabólicas de neurônios individuais são desafiadas ainda por toxinas exógenas e eventos sistêmicos. Por exemplo, inquestionavelmente, o despovoamento de neurônios é acelerado por integridade vascular prejudicada, onde substratos como oxigênio e glicose estão diminuídos, e materiais residuais tóxicos celulares, como ácido láctico, tendem a acumular-se. O ser humano existe em uma ecologia adversa, na qual neurônios são responsivos a danos exógenos bem como endógenos.

A patogênese do envelhecimento tem sido conceitualizada, portanto, como uma exaustão ou depleção de metabolismo intracelular, ocorrendo insidiosamente durante muitos anos. É evidente que isto é uma manifestação das imperfeições que caracterizam todos os sistemas biológicos. Nós aceitamos a perda da forma motora que acompanha a idade, a diminuição da acuidade visual e a percepção auditiva diminuída, por que então questionamos o prejuízo de cognição que se relaciona ao tempo e não à doença?

A própria essência da cognição necessita de estabilidade estrutural, mas sistemas biológicos, quer sejam bactérias, amebas ou células hepáticas, perpetuam a atividade biológica apenas através de uma capacidade de reprodução. Portanto, estabilidade e longevidade são atributos incongruentes. A cognição não pode ser senão transitória na presença do tempo. Os teólogos sugeririam que a isenção de tempo é uma característica particular à Divindade” (Busse e Blazer, 1992).

O velho, assim como os outros grupos etários, necessitariam ser tratados de acordo com os padrões apropriados para a sua faixa etária.

Com o trabalho de Theodor Schwann e Rudolf Virchow, no final do século XIX, a importância do tecido foi aumentada, atribuindo-se ênfase à questão celular. A célula passaria a ser considerada a unidade básica da vida, responsável tanto pelo crescimento e desenvolvimento do indivíduo quanto pelo seu envelhecimento. Na velhice, o processo de renovação celular

funcionaria de maneira deficiente. Com o uso de microscópios, os cientistas viriam a afirmar que a própria composição das células do idoso havia se modificado. De fato, o que a elite médica européia fez foi isolar o envelhecimento em unidades cada vez menores. Nesse processo de reformulação, o envelhecimento veio a ser definido como uma doença progressiva, causadora de múltiplas modificações fisiológicas (Haber, 1986). Mas até mesmo o próprio Nasher (apud Haber, op. cit., p. 77) tinha algumas dificuldades para distinguir entre o estado normal e o patológico na velhice. "É impossível", escreveu ele, "traçar uma linha precisa entre a saúde e a doença na velhice. Com todos os órgãos e tecidos sofrendo modificações degenerativas que afetam as suas funções fisiológicas, torna-se uma questão de opinião pessoal determinar a que ponto as mudanças nas características anatômicas e funções fisiológicas partem de mudanças normais da senilidade". O curso normal do envelhecimento geraria doenças progressivas e incuráveis, levando os pacientes naturalmente à morte. Alois Alzheimer demonstrou, pelo estudo do caso de uma paciente de apenas 51 anos de idade, que a demência era uma patologia, e não uma consequência da senilidade.

Os pequenos desvios parecem ser cada vez menos tolerados, as dificuldades e dependências causadas pelo envelhecimento passam a ser patologizadas e medicalizáveis. Mas não deixa de ser curioso, também, que justamente o diagnóstico seja um dos pontos mais problemáticos da doença de Alzheimer. Só se pode chegar a um diagnóstico com alguma margem de precisão com exames anatomopatológicos do cérebro, após a morte do paciente (Groisman, 2002).

Utilizando o referencial proposto por Cohen, (1998) podemos ir além e pensar a própria velhice como sendo percebida a partir de um processo dialógico, em que os valores morais e culturais influenciam a atribuição de descontinuidade a um ou outro aspecto do indivíduo. E a velhice tem sido vista cada vez mais como patológica, nos tempos de hoje.

A medida em que envelhecemos ocorrem algumas alterações em diferentes áreas da nossa cognição e do nosso comportamento, e estas alterações ocorrem seguindo uma ordem temporal. É esperado que ocorram primeiro alterações em tarefas visuoespaciais e visoconstrutivas do que em tarefas verbais (Ávila e Miotto, 2003).

É sabido que com o envelhecimento ocorrem perdas de grupos celulares e diminuição da capacidade funcional de muitos sistemas bioquímicos, o que leva a um prejuízo cognitivo sem que isto signifique doença, loucura ou demência (Luders e Storani 1997). As habilidades verbais, principalmente a capacidade de leitura, o conhecimento dos significados das palavras e a utilização dos mesmos, permanecem inalterados ou pouco comprometidos com o envelhecimento.

No que diz respeito à inteligência, as funções que exigem manipulação de novas informações são mais problemáticas do que as que requerem apenas o manuseio de conhecimento adquirido.

O indivíduo idoso apresenta determinado grau de lentidão, o que faz com que as funções que exijam atividades psicomotoras fiquem habitualmente prejudicadas. A capacidade aritmética geralmente permanece estável, porém pode ocorrer certo grau de comprometimento quando há necessidade de realização de operações que requerem concentração maior ou mesmo a manipulação de muitos dígitos (Luders e Storani 1997).

Em relação à memória imediata ou primária, a capacidade de reter e evocar material imediatamente aprendido não é alterada pelo envelhecimento normal. A memória secundária ou recente, cuja construção depende de aprendizado, declina com a senescência (Luders e Storani 1997). A memória terciária ou remota estaria preservada ou com alguma diminuição.

## **2.2 Sistema Frontal do envelhecimento**

Os lobos frontais são a última parte do cérebro a completar seu desenvolvimento, no final da infância (Ávila e Miotto, 2003). Acredita-se que esta região do cérebro seja a mais prejudicada com o processo de envelhecimento do que outras, e que algumas formas de memória são associadas com mudanças neurobiológicas no lobo frontal (Woodruff-Park e Papka, 1999). Evidências neuropsicológicas, neuroanatômicas e radiológicas apontam que o lobo frontal é a primeira parte do cérebro afetada pelo envelhecimento (Shimamura, 1990). Albert e Kaplan, (1980) em estudos, concluíram que idosos apresentam dificuldades em atividades que demandam atenção seletiva e amplitude atencional. Ambas as funções cognitivas dependem do lobo frontal e a conexões subcorticais. Com o tempo, estas mudanças alterariam também a memória operativa, a memória prospectiva e a memória contextual.

## **2.3. Epidemiologia**

A população acima de 60 anos cresce de forma acelerada desde as duas últimas décadas. Estima-se que a população mundial abaixo de 15 anos de idade declinará dos 31%, verificados em 1995, para cerca de 17% no ano de 2150 (Tamai, 2002). Entretanto, a porcentagem da população mundial com idade igual ou superior a 60 anos aumentará rapidamente dos 9%, observado em 1995, para algo em torno de 30% em 2150. Além disso, a faixa da população acima de 80 anos de idade crescerá dos 61 milhões, verificados em 1995, para 320 milhões em 2050 e para mais de 1 bilhão em 2150 (United Nations Population Division, 1998). No Brasil, cerca de 12,7 milhões de brasileiros têm idade acima de 60 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 1999).

Assim, acompanhando esse processo de envelhecimento, prevê-se aumento na prevalência de doenças crônico-degenerativas, como doença de Alzheimer e outras demências irreversíveis, que se tornarão cada vez mais relevantes no âmbito da saúde pública (Tamai, 2002).

Agitação psicomotora, depressão, psicose e outras alterações psicopatológicas surgem na evolução da demência e são fontes de sofrimento ao paciente, de morbidade aos familiares e cuidadores, bem como de elevação dos custos financeiros da assistência médica (Tamai, 2002).

### 3. CONCEITO E DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO DE DEMÊNCIA

Demência pode ser definida como síndrome caracterizada por declínio de memória associado a déficit de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo (American Psychiatric Association. Diagnostic, 1994). O diagnóstico de demência exige, portanto, a ocorrência de comprometimento da memória, embora essa função possa estar relativamente preservada nas fases iniciais de algumas formas de demência, como a Demência Fronto Temporal - DFT (Caramelli e Barbosa, 2002).

O diagnóstico sindrômico de demência depende de avaliação objetiva do funcionamento cognitivo e do desempenho em atividades de vida diária. A avaliação cognitiva pode ser iniciada com testes de rastreio, como o minixame do estado mental (Folstein e cols., 1975), e deve ser complementada por testes que avaliam diferentes componentes do funcionamento cognitivo. Para essa finalidade, podem ser empregados testes breves, de fácil e rápida aplicação pelo clínico, como os de memória (evocação tardia de listas de palavras ou de figuras, por exemplo), os de fluência verbal (número de animais em um minuto) e o desenho do relógio (Nitrini e cols., 1994). A avaliação neuropsicológica detalhada é recomendada especialmente nos estágios iniciais de demência em que os testes breves podem ser normais ou apresentar resultado limítrofe. Além disso, a avaliação neuropsicológica fornece dados relativos ao perfil das alterações cognitivas, especialmente úteis para o diagnóstico diferencial de algumas formas de demência (Caramelli e Barbosa, 2002).

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 (Caramelli e Barbosa, 2002).

Existe usualmente nas demências uma hierarquia de comprometimento funcional, em que as atividades instrumentais (como usar o telefone, cozinhar ou administrar contas bancárias, por exemplo) são acometidas mais precocemente que as atividades básicas (como higiene pessoal), razão pela qual, quando do diagnóstico inicial, deve ser dada preferência para a avaliação das atividades instrumentais (Pfeffer e cols., 1982).

### **3.1 Perturbações das Funções da Memória**

#### **3.1.1 Psicogenia**

A perda da memória, na ausência de alterações estruturais ou tóxicas nos neurônios corticais superiores, constitui um processo seletivo e não uma questão de acaso. Ela desempenha importante papel na promoção do conforto e da auto-estima do indivíduo (Kolb, 1997).

#### **3.1.2 Demência**

Em qualquer perturbação ou degeneração estrutural dos neurônios cortical superiores, tais como causadas por prolongada intoxicação ou desnutrição, resulta em perda permanente e irreversível da eficiência intelectual, conhecida como demência. Quando é de pequeno grau, o empobrecimento pode se manifestar por defeitos de autocrítica e pela debilitação da capacidade de discriminação, nas decisões que envolvem delicados aspectos morais, assim como na capacidade de empregar idéias abstratas.

À medida que a demência progride, existe uma crescente pobreza de iniciativa, restrição de interesses e embotamento de preocupações. As

impressões são captadas e assimiladas lentamente, com dificuldade e, não raro, de modo inexato. Há, portanto, uma incapacidade de beneficiar-se da experiência. A aptidão e a capacidade de aprendizado acham-se reduzidas. A memória mostra-se defeituosa e pode haver desorientação e confusão. Manifesta-se pobreza de imaginação necessária para o raciocínio produtivo. O conteúdo da consciência é reduzido tanto no número quanto na variedade de associações, com a conseqüência de que as novas associações são formadas com dificuldade, de modo imperfeito ou simplesmente não são formadas. A capacidade de o indivíduo integrar sua experiência passada com a presente está diminuída e o julgamento torna-se defeituoso. As emoções são instáveis ou inadequadas (Kolb, 1997).

### **3.2. Queixa de problema com a memória e o diagnóstico de demência**

A identificação de populações de risco para o desenvolvimento de demência deve basear-se em métodos de investigação como neuroimagem e genética (Almeida, 1998).

O desenvolvimento de dificuldades progressivas com a memória durante o processo de envelhecimento tem sido interpretado de diferentes formas ao longo dos anos. Alguns autores consideram que o declínio intelectual não faz parte do processo de envelhecimento normal, enquanto outros sugerem que "a mente se forma e amadurece junto com o corpo; cresce com ele e envelhece com ele... quando o corpo sucumbe sob a poderosa força do tempo, o intelecto tropeça, a língua balbucia, a inteligência perde o ritmo; tudo é querer e fracassar ao mesmo tempo" (Lucrecius, citado por Berrios, 1994). O próprio Alois Alzheimer, ao descrever a doença, sugeriu que o quadro demencial por ele observado representava uma "forma de envelhecimento acelerado" (Jarvik e Greeson, 1987). De fato, há várias evidências de que o desempenho intelectual do idoso apresenta discreta deterioração em tarefas que exigem maior velocidade e flexibilidade no processamento de informações (Morris,

1997). Com o passar do tempo a memória também pode sofrer algum comprometimento em relação a fases anteriores da vida, particularmente a memória processual e a lembrança livre (Jarvik e Greeson, 1987).

Acredita-se hoje que a deterioração intelectual característica da doença de Alzheimer (DA) não é uma consequência inevitável do processo de envelhecimento. Fatores genéticos (mutações nos genes da "proteína precursora de amilóide", "presenilina 1" e "presenilina 2") parecem desempenhar papel fundamental nas formas familiares da doença com início pré-senil, podendo também funcionar como fatores de risco em alguns casos de início tardio (apolipoproteína E, butirilcolinesterase-K, mutações no cromossomo 12) (Almeida, 1997; Lechmann, 1997). Em outras palavras, fatores genéticos e ambientais específicos (Almeida e Bottino, 1996) contribuem para que alguns idosos (mas não todos) tornem-se particularmente vulneráveis ao desenvolvimento de declínio intelectual.

Passou-se a buscar, então, critérios capazes de discriminar queixas de memória associadas ao envelhecimento normal daquelas indicativas de processo demencial. Diagnósticos como "esquecimento benigno da senescência" (Kral, 1962), "comprometimento da memória associado ao envelhecimento" (Crook e cols.; 1992), ou "declínio cognitivo associado à idade" (American Psychiatric Association, 1994) foram introduzidos com esse objetivo (Levy, 1995). Estudos epidemiológicos indicam que 54% dos idosos apresentam queixas relacionadas à memória (Barker e cols., 1995; Koivisto, 1995). Entre aqueles que se queixam e não preenchem critérios para qualquer diagnóstico neuropsiquiátrico encontram-se mais freqüentemente as mulheres com elevado nível de escolaridade que moram só e que relatam história de demência na família (Almeida e cols., 1993). Além disso, a presença de sintomas depressivos e ansiosos parece ser outra importante fonte de vivência subjetiva de deterioração da memória não devido a demência (Grut, 1993), embora pacientes com diagnóstico de demência queixem-se significativamente mais de problemas com a memória do que pacientes deprimidos (Almeida, 1998).

Ao longo dos últimos anos várias hipóteses foram testadas com o objetivo de explicar porque o padrão de comportamento da queixa é mais freqüente entre as mulheres (Almeida e cols., 1993). A mais consistente entre elas é a que se refere à privação de estrógeno no climatério. Mulheres no período pós-menopausa podem apresentar discreto declínio no desempenho em testes de memória episódica, que pode ser revertido através de terapia de reposição estrogênica (Sherwin, 1997). Esses achados sugerem, que o estrógeno deve ter uma ação sobre o sistema nervoso central (SNC) que vai além de sua função sexual. De fato, o estrógeno induz aumento: na atividade da acetil-colino-transferase; no número de receptores muscarínicos, de axônios e dendritos, e de receptores NMDA no hipocampo; da expressão do NGF (fator neurotrófico de crescimento); e do funcionamento de sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos (Halbreich, 1997; Wickelgren, 1997). Várias dessas ações do estrógeno têm, possivelmente, impacto sobre o funcionamento cognitivo das mulheres no período após a menopausa e explicam, ao menos em parte, a maior freqüência de queixas relacionadas à memória no sexo feminino. Além disso, há evidências consistentes de que a privação estrogênica pode tornar as mulheres mais vulneráveis ao desenvolvimento da DA (Almeida, 1998).

Em estudos realizados por Tang e colaboradores, (1996) foi observado que, mulheres submetidas a terapia de reposição estrogênica apresentavam declínio de 2,5 vezes no risco relativo de desenvolverem DA.

Outras variáveis como viver só, não ser casado, e apresentar nível educacional elevado também têm sido associados a maior freqüência de dificuldade subjetiva com a memória (Almeida, 1993; Hanninen, e cols., 1996).

A presença de sintomas depressivos e ansiosos têm sido freqüentemente associados a queixas relacionadas à memória (Barker e cols., 1995).

Apesar da queixa de memória ser pouco específica e ter baixo valor preditivo para o diagnóstico de demência, é preciso cuidado para não desvalorizar daqueles com diagnóstico de demência que referem dificuldades

nessa área. Ou seja, muitas vezes a queixa de problemas com a memória é indicativo de processo demencial.

De fato, Green e colaboradores, (1993) observaram que percepção dos próprios déficits em pacientes com DA é altamente variável, sugerindo que essa capacidade crítica não depende apenas da gravidade do quadro demencial.

Spanó e colaboradores (1992) observaram que os pacientes que se queixavam de dificuldades com a memória apresentavam um volume intermediário entre controles e pacientes com DA da fissura de Sylvius em medidas de tomografia computadorizada de crânio. A utilização de ressonância nuclear magnética revelou que indivíduos com diagnóstico de AAMI (age-associated memory impairment – alterações cerebrais que ocorrem com o passar dos anos) apresentam redução de 14% no volume do hipocampo quando comparados a controles normais (Convit e cols., 1995).

Mais recentemente, Reiman e colaboradores, (1996) demonstraram que adultos normais portadores do alelo E4 da apolipoproteína E apresentam padrão de redução do metabolismo cortical que tem características semelhantes àquele observado na DA. Se esses resultados forem confirmados passaremos a ter medidas mais confiáveis do que a simples queixa de dificuldades com a memória para identificar populações com grande risco de evolução para demência.

A utilização de métodos de neuroimagem e genética mostram ser úteis na identificação de indivíduos com alto risco de evolução para demência, assim como escalas para avaliar alterações do comportamento e da dependência funcional.

### 3.3. Neuropatologia

Com o avançar da idade, particularmente após a sexta década, acelera-se o processo de atrofia cerebral, com dilatação de sulcos e ventrículos, perda de neurônios, presença de placas neuríticas (PN) e emaranhados neurofibrilares (ENF), depósitos de proteína beta-amilóide e degeneração granulovacuolar, os quais aparecem precocemente nas regiões temporais mediais e espalham-se por todo o neocórtex. Na DA, já em suas fases iniciais, estas alterações são mais acentuadas, particularmente a maior densidade de ENF no córtex peri e entorrinal, subiculum e região CA1 do hipocampo, em correlação com os distúrbios precoces e proeminentes da memória factual (secundária) observados nesta doença (Damasceno, 1999).

Na histopatologia, os limites entre o normal e o patológico são também imprecisos, daí a necessidade de estabelecer critérios consensuais (tipo de coloração, número de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares por milímetro quadrado de tecido extraído de determinadas regiões cerebrais), levando-se em conta a idade do sujeito. A simples presença dessas alterações nem sempre prediz deterioração neuropsicológica. O diagnóstico neuropatológico deve levar em conta a gravidade dessas alterações, sua localização ou distribuição, a presença de lesões cumulativas prévias (como traumáticas, vasculares, neurotóxicas) e a história prévia de demência (Damasceno, 1999).

A literatura neuropatológica registra casos diagnosticados clinicamente como "provável" DA, mas sem as alterações patológicas desta doença (Heilig e cols., 1985); e casos de sujeitos idosos cognitivamente intactos que apresentam grande número de placas neuríticas no neocórtex, satisfazendo os critérios diagnósticos de DA (Katzman e cols., 1988).

### 3.4. Neurofisiologia e neuroimagem

Eletronefalograma (EEG) quantitativo e mapeamento cerebral - O EEG de idosos saudáveis mantém as mesmas características gerais do de adultos mais jovens, podendo acompanhar-se de pequenas alterações, como aumento da atividade beta, diminuição da reatividade alfa, além de fragmentação do sono e declínio da porcentagem do sono de ondas lentas. A lentificação generalizada do EEG encontrada em estudos anteriores pode estar associada a variáveis não controladas, como o uso de drogas neurolepticas, antidepressivas e analgésico-sedativas, o nível de consciência e o estado cognitivo-comportamental. Lentificação teta (e delta) na região temporal esquerda é vista em idosos normais (sem correlação com déficits neuropsicológicos) e em pacientes com graus leves a moderados de DA tornando-se bitemporal ou mais generalizada nos graus severos da demência, em correlação com os sinais de hipometabolismo dessas regiões (Evans e Starr, 1994). Em indivíduos com "distúrbio da memória associado à idade", sem outros déficits cognitivos, há uma evidente associação entre o déficit mnésico e a lentificação temporal esquerda. Muitos desses casos podem estar numa fase inicial da DA (Damasceno, 1999).

Entre os recursos freqüentemente utilizados para reforçar o diagnóstico da DA estão os exames de neuroimagem estrutural (por exemplo, volumetria do hipocampo) e os de neuroimagem funcional (por exemplo, espectroscopia por ressonância magnética/ERM) (Engelhardt e cols., 1999).

Lembrando que o processo degenerativo na DA tem início em áreas límbicas da região temporal medial (formação hipocampal, região rinal) e se correlaciona com as manifestações clínicas iniciais - comprometimento de memória- (Braak e Braak, 1991; Grober e cols., 1999), pode-se considerar que o exame dessa região deve mostrar alterações em fase mais precoce que as obtidas em áreas associativas.

A ERM do cérebro pode ser considerada instrumento valioso de pesquisa e clínica por permitir conhecer a composição de metabolitos de

amostra(s) de tecido nervoso normal ou patológico in vivo e de modo não-invasivo, permitindo uma compreensão dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos em condições normais e na doença (Danielsen e Ross, 1999).

A importância de focalizar o estudo no hipocampo decorre da sequência da progressão patológica da doença de Alzheimer. Assim a degeneração tem início em áreas límbicas da região medial do lobo temporal (córtex entorrinal e formação hipocampal), progredindo para as áreas associativas temporoparietais e frontais, as áreas primárias sendo acometidas apenas nos estágios mais avançados (Braak e Braak, 1991). Desse modo, ao se visar o diagnóstico precoce, aspecto dos mais desejáveis para intervenções terapêuticas igualmente precoces, o foco do exame deve ser dirigido para a região hipocampal, inicialmente atingida pelo processo degenerativo (Engelhardt e cols., 1999).

Estudos que utilizam as técnicas de PET, SPECT e ressonância magnética funcional têm permitido o mapeamento dos circuitos cerebrais ativados durante diversas tarefas cognitivas (Busatto e cols., 2001). Os métodos mais tradicionais são a tomografia por emissão de pósitrons (positron emission tomography - PET) e a tomografia por emissão de fóton único (single photon emission computed tomography - SPECT) (Raichle, 1987; Busatto, 1995). Ambas permitem a construção de mapas tridimensionais de atividade cerebral. Os traçadores mais comuns mapeiam o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr), que representa um índice fiel do funcionamento cerebral local (Raichle, 1987). A técnica de ressonância magnética funcional (RMf) permite a detecção de mudanças transitórias no grau de oxigenação da hemoglobina, a qual ocorre em paralelo às variações de FSCr causadas por aumentos ou diminuições na demanda de atividade cerebral local (Busatto, 1995). O campo da memória declarativa tem sido um dos mais intensamente estudados. A técnica de mapeamento do fluxo sanguíneo cerebral regional (FSCr) por SPECT vem sendo utilizada para investigar mudanças na atividade cerebral durante uma tarefa de memória episódica.

Observa-se aumento de FSCr durante a tarefa de memória em várias regiões cerebrais, incluindo: córtex pré-frontal lateral bilateralmente (mais acentuadamente à esquerda); porções posteriores e mediais de córtex parieto-occipital à esquerda; hemisférios cerebelares bilateralmente; e córtex temporal lateral bilateralmente. São observados também focos inesperados de diminuição de FSCr em cíngulo posterior direito, córtex orbitofrontal esquerdo, córtex temporal inferior direito e vérmis cerebelar esquerdo.

Essas observações sugerem que circuitos neuronais multifocais são engajados durante memória de reconhecimento.

#### 4. DOENÇA DE ALZHEIMER - DA

A DA é a causa mais freqüente de demência, responsável por mais de 50% dos casos na faixa etária igual ou superior a 65 anos (Herrera e cols., 1998). A doença se caracteriza por processo degenerativo que acomete inicialmente a formação hipocampal, com posterior comprometimento de áreas corticais associativas e relativa preservação dos córtices primários, onde ocorrem o pensar, aprender, falar, recordar, e tomar decisões. Enquanto a doença evolui para mais severa, as mudanças ocorrem em outras áreas do cérebro. As regiões afetadas encolhem enquanto a doença progride (Caramelli e Barbosa, 2002).

Essa distribuição do processo patológico faz com que o quadro clínico da DA seja caracterizado por alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até as fases mais avançadas da doença (Caramelli e Barbosa, 2002).

O primeiro sintoma da DA é usualmente o declínio da memória, sobretudo para fatos recentes (memória episódica), e desorientação espacial, aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal. Esses sintomas se instalam de forma insidiosa, com piora lentamente progressiva, embora períodos de relativa estabilidade clínica possam ocorrer (Caramelli e Barbosa, 2002). Alterações de linguagem (principalmente anomia), distúrbios de planejamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais surgem com a evolução do quadro (Kertesz e Mohs, 2001). Na faixa pré-senil (antes dos 65 anos), os distúrbios de linguagem podem ser a manifestação predominante do processo demencial, enquanto sintomatologia psicótica (como idéias delirantes, sobretudo de caráter persecutório, e alucinações) é habitualmente mais comum nos pacientes mais idosos (Caramelli e Barbosa, 2002).

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 hipocampal e do córtex cerebral, de distribuição difusa ou de predomínio em regiões posteriores. Esses pacientes preenchem os critérios diagnósticos da denominada DA provável (Mc Khann e cols., 1984). 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, responsável pelo quadro demencial (Mc Khann e cols., 1984). O diagnóstico definitivo só é possível por exame anatomopatológico.

A acurácia diagnóstica quando da presença de perfil clínico característico e de exames complementares normais ou inespecíficos (quadro compatível com DA provável), segundo os estudos com confirmação anatomopatológica, é de, em média, 81%, taxa que se eleva com o seguimento dos pacientes (Knopman e cols., 2001).

A literatura sugere que o isolamento social é um contribuinte ao envelhecimento insalubre. Tentar permanecer tão funcional quanto possível é uma boa tentativa de manter-se mentalmente ativo, pois quanto mais se desafia o cérebro, mais se consegue mantê-lo saudável e capaz. Quando o cérebro esta sendo estimulando, mais interconexões estão sendo realizadas e, talvez mesmo, neurônios novos estejam crescendo, o que pode ajudar num funcionamento melhor, mesmo com início de Alzheimer.

Manter-se fisicamente ativo também melhora a função do cérebro e beneficia o descanso do corpo. Ter dieta saudável é fundamental para manter a boa função do cérebro.

Até recentemente, receber o diagnóstico de doença de Alzheimer era como vislumbrar um futuro sem futuro. Cruel, o mal aos poucos destrói os neurônios, causando falta de memória, desorientação, alucinações, perda da

fala, dificuldade para realizar tarefas corriqueiras, em um processo degenerativo que pode durar até 15 anos. Infelizmente a cura ainda não foi descoberta, mas a cada dia a medicina joga um pouco mais de luz no final desse túnel. Enquanto novos medicamentos retardam a evolução da doença, as mais recentes pesquisas começam a desvendar os aspectos genéticos do Alzheimer, apontando a possibilidade de detecção cada vez mais precoce.

Descrito em 1907 pelo patologista alemão Alois Alzheimer, o mal só começou a ter seu mistério desvendado em 1984, quando se descobriram pistas do que leva os neurônios à morte. Porém o desencadear desse distúrbio, que ameaça apagar a mente de 20 milhões de pessoas em todo o mundo, é ainda uma incógnita para os cientistas.

Disfunção de memória é um dos primeiros sinais de demência tipo Alzheimer, e a memória é talvez a função mais gravemente afetada na medida em que a doença avança. Padrões de funcionamento de memória são distintamente diferentes entre envelhecimento normativo e doença de Alzheimer. No envelhecimento normal, o déficit de memória está focalizado na memória secundária, aquisição e recuperação de novas informações. Em contraste, a doença de Alzheimer exerce profundos efeitos sobre todos os estágios e reservas de memória (Busse e Blazer, 1992).

A doença é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência ao redor de 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor de 40 anos, mostra recorrência familiar (Smith, 1999). A DA de acometimento tardio e a DA de acometimento precoce são uma mesma e indistinguível unidade clínica e nosológica (Harman, 1996).

À medida que a expectativa de vida torna-se mais elevada se estima que corresponda à quarta causa de morte de idosos. Do ponto de vista neuropatológico, observa-se no cérebro de indivíduos com DA atrofia cortical difusa, a presença de grande número de placas senis e novelos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Verifica-se ainda um

acúmulo da proteína  $\beta$ -amilóide nas placas senis e da microtubulina tau nos novos neurofibrilares. Acredita-se que a concentração das placas senis esteja correlacionada ao grau de demência nos afetados (Smith, 1999). Transtornos da transmissão da acetilcolina e acetiltransferases ocorrem freqüentemente nos indivíduos afetados (Katzman, 1986).

As alterações observadas nos cérebros dos afetados podem também ser encontradas em idosos sadios, porém não conjuntamente e em tal intensidade.

#### **4.1. Hipóteses etiológicas**

O fator genético é considerado atualmente como preponderante na etiopatogenia da DA entre diversos fatores relacionados. Além do componente genético, foram apontados como agentes etiológicos, a toxicidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres de oxigênio, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas (Mestel, 1996; Ying,1996). É interessante ainda salientar que estes agentes podem ainda atuar por dano direto no material genético, levando a uma mutação somática nos tecidos familiar (Smith, 1999).

#### **4.2. O envelhecimento e a doença de Alzheimer**

A DA é considerada uma síndrome progeróide genética, uma vez que está associada ao envelhecimento e apresenta um evidente componente genético (Smith, 1996).

Cerca de um terço dos casos de DA apresentam familiaridade e comportam-se de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante. Estes casos em geral, são de acometimento precoce e famílias extensas têm sido periodicamente estudadas. Uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no

cromossomo 21, que é o cromossomo extra, envolvido na síndrome de Down (Smith, 1999). Indivíduos com síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam doença de Alzheimer, clínica e neuropatologicamente confirmados, entre 40 e 50 anos de idade (Malamud, 1972). A genética da DA mostra uma herança complexa, decorrente de diversos genes e da interação entre estes e o meio ambiente.

### **4.3. O aconselhamento genético na DA**

Tendo em vista a heterogeneidade genética da DA, com pelo menos cinco ou seis genes principais responsáveis além de outros provavelmente envolvidos, torna-se difícil realizar um aconselhamento genético com base em um único modelo teórico e mendeliano. Assim, para se estimar a recorrência da DA em famílias de afetados, utilizam-se os chamados riscos empíricos, que são estimativas baseadas em estudos populacionais e em famílias de afetados (Smith, 1999).

Utilizando-se de dados epidemiológicos de mortalidade e morbidade da população norte-americana, por exemplo, Breitner, (1991) estimou que os filhos de afetados teriam, aos 70 anos de idade, um risco de 16% de manifestar a DA, aos 80 anos, um risco de 19% e aos 90 anos, um risco de 50% de recorrência da doença, que é igual ao risco esperado de acordo com herança autossômica dominante. O risco aos 80 anos é de 4 a 5 vezes maior que o observado em familiares de indivíduos controle (Smith, 1999).

A estratégia atual é identificar os principais genes responsáveis pela DA, que possam explicar a maioria dos casos desta afecção. Os genes já identificados e determinantes diretos da doença representam uma pequena fração dos casos de DA que ocorrem na população (1 a 2%). 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. No

momento, contudo, a maioria dos serviços de genética não têm recomendado diagnósticos moleculares pós-natal ou pré-natal das mutações dos genes da DA já descritos, nem isolada nem conjuntamente (Smith, 1999).

#### **4.4. Envelhecimento Cerebral e Doença de Alzheimer**

O envelhecimento normal do cérebro pode ser acompanhado de alterações mentais superponíveis às de uma demência incipiente, levando a problemas de diagnóstico diferencial, especialmente com a doença de Alzheimer (DA). Embora se tenham estabelecido, em consenso, critérios neuropsicológicos, patológicos e de neuroimagem para diferenciação entre o normal e o patológico, o diagnóstico dos problemas cognitivos leves de cada paciente idoso continua representando um desafio. Ainda não se descobriu um marcador biológico seguro da DA. A presença do alelo E-4 do gene (do cromossoma 19) da apolipoproteína E representa um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Entretanto, muitos indivíduos que têm este alelo jamais se tornam dementes, enquanto outros que não o possuem desenvolvem DA. Além disso, qualquer teste laboratorial ou psicológico pode resultar em falso-positivos ou falso-negativos, devido à própria natureza dos fenômenos biológicos e humanos (de gênese ou condicionamento multifatorial). Por isso, na interpretação dos resultados dos testes deve-se levar em conta outras variáveis (que não a lesão) capazes de influenciar no desempenho das tarefas e testes propostos e, se preciso, reavaliação após 4 a 6 meses, para verificar a consistência dos achados (Damasceno, 1999).

#### **4.5. Perfis Diferenciais de Perda de Memória entre a Demência Frontotemporal e a do Tipo Alzheimer**

A demência tipo Alzheimer (DA) e a demência frontotemporal (DFT) são as formas mais freqüentes de demências degenerativas primárias (Mangone e

cols, 1997). Os estados iniciais da demência tipo Alzheimer (DA) caracterizam-se classicamente por deterioração da memória enquanto que as mudanças de conduta e de personalidade aparecem nas etapas iniciais da demência frontotemporal (DFT). Entretanto, na prática clínica, o diagnóstico diferencial é difícil (Allegri e cols., 2001). Pacientes com DA mostram deterioração global da memória episódica (tipo amnésia) e semântica com um alto nível de queixa subjetiva. Os sujeitos com DFT, por outro lado, apresentaram um déficit de memória importante na recuperação da informação, mas com melhores capacidades de registro da informação, apesar das dificuldades de reconhecimento do seu distúrbio (Allegri e cols., 2001).

As demências frontotemporais (DFT), têm seu início geralmente na faixa dos 40 aos 60 anos, sendo que não há predomínio de sexo. Os antecedentes familiares são observados em cerca de 50% dos casos (Kumar e cols., 1990; Neary e cols., 1986) e a progressão da patologia é gradual, havendo oscilação de 3 a 17 anos, quanto ao tempo de evolução da enfermidade (Neary e cols., 1986).

Os critérios diagnósticos baseiam-se principalmente nas alterações da conduta e nos resultados obtidos por meio de neuroimagens (Brun e cols., 1994). Entretanto, as descrições das alterações da memória de tais pacientes são escassas (Allegri e cols., 1998; Jagust e cols., 1989; Johanson e Hagberg 1989; Mendez e cols., 1996; Neary e cols., 1986; Pachana e cols., 1996).

Geralmente aceita-se que a deterioração da memória é a característica predominante de início de uma DA, enquanto que as alterações de conduta, de personalidade e de relacionamento social são as manifestações clínicas típicas mais salientes de uma DFT. Não obstante, o diagnóstico diferencial precoce é freqüentemente difícil e confuso (Allegri e cols., 2001).

Em pesquisa realizada por Allegri e colaboradores, (2001) concluiu-se que pacientes com DFT e com DA não apresentaram diferenças significativas na aprendizagem nem na recordação serial. Quanto a reconhecimento por escolha múltipla, pacientes com DFT obtém melhor recordação do que o pacientes com DA. O índice de esquecimento é similar em ambas, mas

diferente no índice de recuperação, sendo este superior em pacientes com DFT. Isso demonstra que os pacientes com DA perdem a informação que adquiriram, pois não a registram adequadamente. Contrariamente, os pacientes com DFT não conseguem recuperar espontaneamente a informação, mas o fazem com a facilitação por escolha múltipla, o que implica uma falha no mecanismo de recuperação e não em uma perda de registro, como no caso das DA, onde a memória semântica é significativamente pior (Allegri e cols., 2001).

Pacientes com DA queixam-se mais quanto a seus esquecimentos do que pacientes com DFT que se queixam significativamente menos, provavelmente devido a sua maior anosognosia, ou seja, uma falha patológica no reconhecimento de suas deficiências (Allegri e cols., 2001).

A memória pode ser concebida como um fluxo de informação entre diferentes arquivos interrelacionados. Assim, a informação que ingressa passa por diferentes estágios: aquisição, consolidação e recuperação (Tamaroff e Allegri, 1995). De acordo com esta perspectiva, os sujeitos com DFT teriam dificuldade na recuperação (por exemplo: inabilidade do sistema de memória para localizar o traço mnemônico). A aquisição e a consolidação estariam conservadas; ainda que o sujeito não recordasse espontaneamente, a informação arquivada seria acessada quando houvesse uma facilitação, como acontece com a escolha múltipla. Por outro lado, os pacientes com DA têm dificuldades na aquisição e na consolidação da informação por falhas de codificação. Conseqüentemente, a informação não é transferida da memória a curto prazo a memória a longo prazo (característica "amnésica") (Allegri e cols., 2001).

O perfil mnemônico diferencial da demência frontotemporal com relação à enfermidade de Alzheimer permite afirmar que a presença de uma boa recuperação nas provas de memória, como a de reconhecimento, seria um dos traços cognitivos diferenciais (Allegri e cols., 2001). DA seria então, caracterizada por comprometimento na armazenagem da informação e a DFT por comprometimento apenas na etapa de recuperação.

## 5. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS RELEVANTES

### 5.1. Memória

O padrão de deterioração da memória no velho normal assemelha-se ao encontrado nas fases iniciais da DA: declínio da memória "operacional" e da memória "secundária" ("recente") maior que o da memória "primária" ("imediate") e da memória "terciária" ("remota"). O aprendizado de situações ou informações novas, a evocação retardada e repetição de números em ordem inversa são as funções mnésicas mais alteradas, enquanto o vocabulário, o fundo de informações, a repetição de números em ordem direta e a realização de tarefas rotineiras e automatizadas mantêm-se relativamente intactas. As dificuldades de memória relacionadas à idade são maiores para a memória episódica do que para a memória semântica e pioram em ordem crescente na seguinte sequência: memória de procedimentos, reaprendizado, memória de reconhecimento, evocação baseada em pistas contextuais, evocação livre, memória prospectiva (lembrar de lembrar) (Craik, 1990). O envelhecimento afeta sobretudo a memória prospectiva e a evocação livre e retardada de material verbal aprendido, preservando sua lembrança baseada em pistas contextuais. Na discriminação entre DA incipiente e envelhecimento normal, os melhores testes têm sido o de evocação retardada (após 15 a 30 minutos) de listas de 10 a 15 palavras aprendidas (Welsh e cols., 1992) e o de memória lógica (recontagem de histórias e recordação de lista de palavras associadas a figuras)(Erkinjuntti e cols., 1986; Howieson e cols., 1997).

## **5.2. Função intelectual e visuo-motora-espacial complexa**

Pacientes com demência leve apresentam escores inferiores aos de sujeitos normais em testes de formação de conceitos, raciocínio verbal, praxias manuais complexas, habilidades visuo-espaciais e práxico-construtivas (Erkinjuntti e cols., 1986; Jacobs e cols., 1995).

## **5.3. Linguagem**

De modo geral, a linguagem do idoso saudável ou demente tem sido avaliada com testes metalinguísticos, limitados aos níveis fonológico, sintático e semântico-lexical, dando pouca importância ao nível discursivo-pragmático, que pode mostrar alterações precoces nessas situações. Estes testes não incluem aspectos discursivos e epilinguísticos, deixando assim de detectar perturbações do processo de significação, como as alterações nas relações de sentido, problemas com pressupostos interpretativos, violação de leis conversacionais ou discursivas, dificuldades com operadores argumentativos, alterações de mecanismos de coesão e coerência textual, dificuldades com acesso e manutenção de tópicos (Damasceno, 1999).

A DA, em sua fase inicial, é acompanhada de:

- problemas semântico-lexicais similares aos encontrados na afasia semântica ou transcortical sensorial, ou seja, o sujeito esquece ou troca palavras, mostrando linguagem elíptica com empobrecimento do vocabulário (especialmente substantivos de baixa frequência e nomes próprios), parafasias semânticas, pleonasmos, excesso de dêiticos e perífrases; e ainda mantém o "insight" (função epilinguística) sobre seus erros (Bayles e Kaszniak, 1987).

- dificuldades semântico-discursivas na interpretação de metáforas, provérbios, moral de histórias e material humorístico. Nos estágios moderados

da DA temos piora destas alterações, aparecendo então violação de leis conversacionais, perda da função epilinguística e início de alterações fonológicas e sintáticas (Bayles e Kaszniak, 1987; Coudry e Morato, 1990).

## 6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Os critérios diagnósticos mais usados para a DA dão ênfase a aspectos de alteração cognitiva da doença. Assim, o critério dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos - Associação de Doença de Alzheimer e Doenças Relacionadas (NINCDS-ADRDA) (McKhann e cols., 1984) considera como provável DA o declínio na memória e pelo menos numa outra área da cognição, desde que afastadas outras causas de demência e outros distúrbios com impacto sobre o sistema nervoso central. Associação Americana de Psiquiatria, em sua última versão, DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), do mesmo modo, requer prejuízo da memória e pelo menos de uma outra área da cognição, mas adicionalmente é necessário que estes déficits interfiram no funcionamento social e ocupacional. Este último aspecto é importante, porque incorpora o conceito de declínio a partir de um nível de funcionamento prévio, algo que pode ser perdido em uma avaliação exclusivamente cognitiva (Bertolucci, 2003). Os testes cognitivos são extremamente úteis para o diagnóstico das demências, e já existe extensa literatura sobre a sensibilidade de diferentes testes, tanto para o diagnóstico precoce, como para o valor preditivo da probabilidade de demenciação em curto prazo.

Mostraram seu valor neste sentido tanto testes de rastreio, como o Mini-exame do Estado Mental (Commenges e cols., 1992), quanto sub-testes de baterias completas, como o item de similaridades da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS). Apesar de sua utilidade, estes procedimentos podem apresentar falhas em dois sentidos: uma pessoa pode apresentar mal desempenho nos testes sem que isso necessariamente signifique declínio e possibilidade de demência, como ocorre, por exemplo, ao avaliar pessoas com baixa escolaridade (Bertolucci e cols., 1994; Fabrigoule e cols., 1996) ou embotamento intelectual. Por outro lado, uma pessoa altamente intelectualizada pode estar claramente apresentando declínio em relação a seu

funcionamento prévio, e ainda assim apresentar desempenho dentro do esperado (Tombaugh e McIntyre, 1992). Isto não significa que os testes de avaliação não sejam úteis no diagnóstico das demências, mas sim que pode haver falhas em determinadas situações e que podem ser necessários outros métodos (Bertolucci e Nitrini, 2003)

Sem dúvida, o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é o teste mais empregado, sendo aplicado em cerca de cinco a sete minutos. O MEEM tem pontuação máxima de 30, entretanto, sabe-se que o desempenho depende muito da escolaridade do indivíduo e, para minimizar este efeito, recomenda-se a utilização de pontos de corte distintos conforme o nível educacional, sendo empregado as notas de corte de 18 (analfabetos), 21 (1-3 anos de escolaridade), 24 (4-7 anos) e 26 (> 7 anos) (Charchat e cols.,2001).

Além dos aspectos diagnósticos, as escalas servem também para avaliar o efeito de intervenções terapêuticas. O uso de escalas que focalizam as alterações na atividade funcional e no comportamento é fundamental. A bateria de avaliação cognitiva da Alzheimer Disease Assessment Scale - ADAS-cog é uma escala que leva em consideração atividade funcional e comportamento (Leber, 1990). O sucesso da escala depende de um equilíbrio entre ser genérica, mas não a ponto de permitir grau excessivo de subjetividade por parte do investigador e variação muito ampla entre examinadores; e detalhadas, mas não tanto que se tornem "métricas", como as escalas objetivas usadas habitualmente na avaliação cognitiva, que podem detectar mesmo modificações muito pequenas; mantém sua capacidade de descartar modificações sem relevância, mas sem perder a reprodutibilidade (Bertolucci e Nitrini, 2003).

A Clinician Interview Based Impression (Impressão Baseada na Entrevista Clínica - CIBI) (Knopman e cols., 1994), define oito itens específicos que devem ser abordados e julgados de acordo com uma escala variando de 1 (muito pior) a 7 (muito melhor). A escala ADCS-CGIC (Alzheimer' s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change) avalia uma série de domínios, para os quais são salientados pontos específicos que podem ser

úteis como indicadores de mudança clínica salientada (Bertolucci e Nitrini, 2003).

Os critérios operacionais do CAMDEX são superponíveis aos do DSM-IV, exigindo, porém que a síndrome demencial esteja presente há pelo menos seis meses. A bateria neuropsiquiátrica-cognitiva do CAMDEX (CAMCOG), (escala de depressão); pode ser facilmente aplicada, possuindo apenas 14 itens considerados como os mais discriminativos de outras escalas; e por basear-se em informações obtidas tanto do paciente (subjetivas) como de algum informante (objetivas) (Silva e Damasceno, 2002).

Embora a primeira impressão possa ser de que a escala permite um grau excessivo de subjetividade, estudos, mostraram ser um instrumento confiável e de fácil aplicação. Deve ser lembrado que estas são escalas para avaliar gravidade da doença, e não mudança (Bertolucci e Nitrini, 2003).

### **6.1. Métodos breves e objetivos de avaliar o estado mental de um paciente**

Pacientes com alterações do estado mental, agudas ou crônicas, são casos comuns na prática clínica, devendo tornar-se ainda mais freqüentes à medida que aumenta a expectativa de vida da população brasileira. O pronto reconhecimento de tais alterações é fundamental para dar prosseguimento à investigação diagnóstica, embora seja muitas vezes fonte de dúvidas para o clínico (Clínica médica, 2000). Atualmente, o diagnóstico definitivo da doença só é possível mediante exame anátomo-patológico. Desta forma, a definição de critérios clínicos para o seu diagnóstico provável torna-se fundamental, e a avaliação objetiva do estado mental imprescindível (Clínica Médica, 2000).

O aumento significativo da população de idosos nos últimos anos em decorrência da elevação da expectativa de vida tem como principal consequência o aumento da prevalência das demências (IBGE, 1994; United Nations, 1986), que são caracterizadas por declínio de memória e outras

alterações neuropsicológicas, que ocorrem preferencialmente no envelhecimento e com aumento exponencial em função da idade (Amaducci e Lippi, 1990; Häfner, 1990). A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais freqüente de demência e responde por cerca de 50% dos casos de demência em países ocidentais (Bachman e cols., 1993; Fratiglioni e cols., 1991; Herrera, e cols., 1998).

Os critérios mais utilizados para diagnóstico da doença são os do NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer' s Disease and Related Disorders) (McKhann e cols., 1984). Segundo estes critérios, o diagnóstico de demência deve ser estabelecido por uma avaliação clínica, documentada por exames de triagem e confirmado por testes neuropsicológicos. Os pacientes devem apresentar comprometimento progressivo em duas ou mais funções neuropsicológicas. Estas alterações devem prejudicar significativamente as atividades da vida diária. Desta forma, encontrar marcadores neuropsicológicos dos diferentes estágios da doença é importante para estudar a sua evolução clínica e auxiliar no diagnóstico.

O primeiro e mais evidente sintoma que emerge em pacientes com DA é o déficit de memória episódica anterógrada. Segundo Tulving (1995) memória episódica anterógrada refere-se à recordação de fatos e eventos recentes definidos no tempo e espaço. O comprometimento envolve a memória episódica e, num momento posterior, a memória semântica. Estas alterações mantêm paralelo com a evolução neuropatológica da doença (Caramelli e cols., 1998; Greene e Hodges, 1996; Hodges e Patterson, 1995). O déficit de memória episódica decorre de uma falha na aquisição e codificação de informações novas e a especificidade desta característica é mais saliente em testes de reconhecimento ou com auxílio de pistas semânticas (Christensen e cols., 1998; Mitrushina e cols., 1994).

Além de dificuldades de memória episódica associada ao sistema de longo-prazo, alguns autores como Morris e Baddeley (1988), Becker (1988), Baddeley (1986) Baddeley e cols., (1991) descreveram déficit de memória de

curto-prazo ou memória operacional em pacientes com DA. O conceito de memória operacional foi proposto por Baddeley e Hitch (1974) para entender e agrupar os numerosos experimentos sobre memória de curto-prazo. Eles sugeriram a substituição do conceito de estoque unitário da memória de curto-prazo pelo conceito de memória operacional constituído de sub-componentes. Eles identificaram três sub-componentes principais: centro executivo, alça fonológica e alça visuo-espacial. O centro executivo é o sistema controlador da atenção que tem acesso à memória de longo-prazo e estabelece conexão com os dois sub-componentes subordinados (fonológico e visuo-espacial). Como controlador da atenção, ele seleciona os estímulos relevantes e coordena a análise dos estímulos de diferentes fontes e naturezas, sendo desta forma fundamental para executar qualquer tarefa cognitiva.

Morris e Baddeley (1988) mostraram que déficit no controle do centro executivo da memória operacional pode ser característico da DA, que explicaria o baixo desempenho em outras tarefas cognitivas. Esta hipótese está de acordo com os achados de Becker (1988) que apontou como os dois principais marcadores cognitivos da DA a dificuldade de aprendizagem explícita de informações novas e o déficit no controle do centro executivo da memória operacional.

Um outro parâmetro potencialmente útil para o diagnóstico e acompanhamento da evolução clínica da DA é o tempo de reação (TR) motor que permite medir o tempo de processamento das informações das várias etapas envolvidas em uma tarefa cognitiva pelo sistema nervoso central. Os testes com medida de tempo de reação são sensíveis para avaliar a integridade do sistema nervoso central (Muller e cols., 1991; Nebes e Brady, 1992). Assim, o registro do tempo de reação proporciona uma investigação mais refinada do funcionamento neuropsicológico do que a simples mensuração do número de respostas corretas e erradas. Autores como Kerr e colaboradores (1992), Nebes e Brady (1992) encontraram tempo de reação aumentado em pacientes nos estágios iniciais da DA.

## **6.2. Procedimentos de alguns testes**

Nos testes neuropsicológicos, o objetivo é avaliar funções cognitivas que estejam sendo prejudicadas por limitações ou eventuais alterações características de um ou outro tipo de demência. Através desse comprometimento é possível registrar que áreas estão comprometidas.

### **- Teste Faces**

Objetiva avaliar memória episódica de estímulos visuais complexos faces de (pessoas) por intermédio de um teste de reconhecimento.

### **- Teste Desenhos**

Objetiva avaliar memória episódica visual por intermédio de um teste de reconhecimento e aprendizagem de desenhos concretos.

### **- Teste Palavras**

Objetiva avaliar memória episódica de estímulos auditivo-verbais e visuais por intermédio de um teste de reconhecimento e aprendizagem de palavras.

### **-Teste Formas Diretas**

Objetiva avaliar atenção e percepção visual por intermédio de um teste de Tempo de Reação de escolha entre figuras geométricas iguais e diferentes.

### **-Teste de Formas com Memória de Curto-Prazo**

Objetiva avaliar a memória de curto-prazo por intermédio de um teste de Tempo de Reação de escolha entre figuras geométricas iguais e diferentes separadas por intervalo tempo.

#### -Teste Números

Objetiva avaliar a memória implícita por intermédio de um teste de Tempo de Reação serial utilizando dígitos como estímulos.

A avaliação da atenção, percepção visual, memória de curto-prazo e velocidade de processamento das informações, além de reconhecimento e aprendizagem de informações novas para avaliar memória episódica e assimetria entre memória verbal e visual são importantes.

### **6.3. Memória Episódica**

Os estímulos de cada teste de reconhecimento são entidades únicas apresentadas em espaço e tempo definidos, sendo considerados parte do sistema de memória explícita, mais especificamente de memória episódica. O comprometimento acentuado de pacientes com DA nos testes de memória episódica é evidenciado por porcentagem de acertos diminuída e tempo de reação aumentado (Charchat, e cols., 2001)

Mitrushina e colaboradores (1994) e Christensen e colaboradores (1998) explicam o comprometimento de memória episódica já nos estágios iniciais da DA como uma falha na aquisição inicial ou codificação de informações novas. O declínio de memória episódica é, portanto, um marcador neuropsicológico dos estágios iniciais da DA ( Charchat e cols., 2001)..

A associação de déficit de memória episódica e de memória de curto-prazo em pacientes com DA mostra comprometimento de múltiplos sistemas de memória e ausência de dissociação entre sistema de memória de longo-prazo e curto-prazo. Assim, esses pacientes apresentam alterações

neuropsicológicas sugestivas de disfunção em estruturas do lobo temporal e frontal diferindo dos pacientes amnésicos e de casos pré-clínicos que apresentam exclusivamente déficit de memória episódica (Almkvist, 1996; Squire, 1986).

#### **6.4. Assimetria entre Memória Verbal e Visual**

A assimetria entre aprendizagem de estímulos verbais e visuais intragrupo é avaliada para verificar a existência de comprometimento mais acentuado de um dos hemisférios cerebrais. Segundo Lezak (1995), memória verbal avalia o funcionamento do lobo temporal dominante (esquerdo para destros) e a memória visual avalia o lobo temporal não dominante (direito para destros). Pacientes com DA apresentam comprometimento da memória verbal e visual. Porém parece que, DA promove um maior declínio da memória verbal quando comparada à visual.

Pacientes com DA apresentam tempo de reação de escolha aumentado, indicando que a DA promove lentificação do processamento de informações. Esta lentificação cognitiva envolve estruturas neurais perceptivas, motoras e associativas. O tempo de reação pode ser considerado, portanto, uma medida indireta da capacidade funcional do sistema nervoso central. Estudos de Kerr e colaboradores (1992) e Nebes e Brady (1992) que, utilizando procedimentos diferentes, observaram aumento do tempo de reação em pacientes nos estágios iniciais da DA. Segundo Nebes e Brady (1992), a DA gera uma lentificação generalizada dos processos cognitivos que é essencialmente independente da natureza da tarefa e das funções cognitivas envolvidas. O tempo de reação seria subjacente a todas as funções cognitivas, pois representaria a velocidade com que as informações são processadas pelo sistema nervoso central independente da acurácia deste processamento (Charchat e cols., 2001).

Mesmo em testes de memória episódica, a mensuração do tempo de reação como variável dependente é altamente sensível e específica, mostrando

que a associação do tempo de reação com a porcentagem de acertos poderia proporcionar uma análise mais refinada do grau de comprometimento de memória que o número de acertos exclusivamente.

### **6.5. Memória de Curto-Prazo**

Pacientes com DA apresentaram um declínio significativamente maior no seu desempenho com a introdução de intervalo de tempo entre estímulos. A diminuição do número de acertos e aumento no tempo de processamento de informações indica comprometimento da memória de curto-prazo nos estágios iniciais da doença.

Este déficit de memória de curto-prazo pode ser explicado por uma falha no controle atencional do centro executivo, um dos sub-componentes do modelo de memória operacional descrito por Baddeley e Hitch (1974). O centro executivo tem como função selecionar os estímulos relevantes, coordenar e manipular estímulos de naturezas e fontes diversas. Uma alteração no funcionamento deste centro executivo na DA tem sido descrita como explicação para o baixo desempenho dos pacientes em diversas tarefas cognitivas (Becker, 1988; Morris e Baddeley, 1988). Baddeley e cols., (1986); Baddeley e cols., (1991), ao proporem modelos experimentais para testar esta hipótese explicativa, pressupuseram que qualquer procedimento que aumentasse a demanda ou a complexidade da tarefa causaria uma redução no desempenho dos pacientes com DA. Neste sentido, o baixo desempenho dos pacientes com DA no que se refere a Memória de Curto-Prazo poderia estar representando uma falha no controle atencional do centro executivo da memória operacional. Goldman-Rakic (1992) descreveu, utilizando métodos funcionais de neuroimagem, um envolvimento do córtex pré-frontal em tarefas usadas como modelo de memória operacional. Baddeley (1996) reforçou esta idéia afirmando que pacientes com lesões no lobo frontal apresentaram comprometimento de memória operacional associado a déficit de funções executivas.

A associação da mensuração do tempo de reação e tipo de resposta de memória episódica proporciona análise mais refinada do desempenho dos pacientes com DA. Como a memória episódica encontra-se muito comprometida, a mensuração do TR poderia ser um procedimento útil para monitorar a evolução da doença ( Charchat e cols., 2001).

Estudos realizados de ' tratamento combinado' (inibidor da acetilcolinesterase + treinamento cognitivo), em grupo de pacientes com doença de Alzheimer (DA) leve, revelou haver estabilização ou discreta melhora dos déficits cognitivos e das atividades de vida diária dos pacientes; estabilização ou redução dos níveis de depressão e ansiedade nos pacientes e familiares, podendo assim, auxiliar na estabilização ou resultar em leve melhora dos déficits cognitivos e funcionais (Bottino e cols., 2002).

A DA pode ser dividida em três fases: leve, moderada e grave, de acordo com o nível de comprometimento cognitivo e o grau de dependência do indivíduo. Na fase leve da doença, o paciente mostra queda significativa no desempenho de tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de executar as atividades básicas do dia a dia, mantendo-se independente. Na fase moderada, o comprometimento intelectual é maior e o paciente passa a necessitar de assistência para realizar tanto as atividades instrumentais como as atividades básicas do dia a dia. Na fase grave da DA, o paciente geralmente fica acamado, necessitando de assistência integral. Nessa fase, o paciente pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos, incontinência urinária e fecal (Bottino e Almeida, 1995)

As opções de tratamento disponíveis visam aliviar os déficits cognitivos e as alterações de comportamento, através do uso de medicamentos, e melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família, com uma abordagem multidisciplinar. Com relação à farmacoterapia, o tratamento da DA recebeu grande impulso nos últimos anos, depois da introdução dos medicamentos anti-colinesterásicos, como o donepezil, epstatigmina, galantamina e rivastigmina que é um inibidor pseudo-irreversível seletivo da acetilcolinesterase, que não é

metabolizado pelo sistema microssomal hepático, melhora na cognição e nas atividades da vida diária(Bottino e cols., 2002).

## 7. TRATAMENTO

As estratégias gerais do tratamento dos sintomas cognitivos na DA são o uso de anticolinesterásicos, em especial nos casos leve e moderado, mas não deve ser de todo descartado nas fases mais avançadas da doença (Laks e cols., 2000)

### Tratamento Combinado

O tratamento multidisciplinar objetiva complementar o tratamento farmacológico na DA. A literatura descreve grande variedade de métodos de intervenção para melhorar ou manter o desempenho cognitivo na DA. Entre as principais técnicas que envolvem trabalho multidisciplinar destacam-se: treinamento cognitivo, técnica para melhor estruturação do ambiente, orientação nutricional, programas de exercícios físicos, orientação e suporte psicológico aos familiares e cuidadores (Bottino e cols., 2002).

### 7.1. Estratégias de atendimento multidisciplinar

Nas fases precoces da doença, a principal dificuldade cognitiva refere-se à memória explícita, enquanto a memória de procedimento está geralmente preservada. A prioridade da maioria das intervenções propostas é estabelecer o uso mais eficiente da memória. Essas intervenções incluem repetição e treinamento, estratégias de aprendizagem e estratégias compensatórias (Pliskin e cols., 1996). As técnicas de repetição e treinamento partem da concepção de que "exercícios" da memória podem melhorar de forma global o funcionamento mnésico. Esta abordagem tem sido muito estudada, mas seus resultados são pouco satisfatórios. Weingartner e colaboradores, (1993) observaram que exercícios de repetição não melhoram a memória para

palavras, em pacientes com DA. Por outro lado, Beck e colaboradores, (1988) verificaram que treino de memória pode ajudar os pacientes na retenção de números, mas não de histórias. De modo geral, a crítica que se faz sobre esta abordagem é que as habilidades treinadas não se generalizam para outras atividades, de forma que o uso desta técnica tem eficiência muito restrita na melhora do desempenho dos pacientes em atividades do dia a dia (Bottino e cols., 2002).

Resultados positivos são relatados quando o treinamento envolve memória implícita e de procedimento, e é realizado visando alguma habilidade específica. Nestes casos, a melhora no desempenho não depende de generalização para outras atividades como, por exemplo, utilizar um computador ou outro equipamento (Glisky e Schacter, 1986). Aplicando este raciocínio à reabilitação em pacientes com DA o treino deve envolver tarefas ligadas a déficits individuais específicos, além de ser realizado dentro do próprio contexto em que a habilidade será posteriormente utilizada. As estratégias de aprendizagem ou técnicas mnemônicas referem-se a formas de aprimorar o armazenamento, a codificação e/ou a evocação de informações aprendidas. Pode-se citar, por exemplo, o pareamento de estímulos visuais e verbais, isto é, facilitar a evocação do nome de pessoas associando-o a características físicas (Byrd, 1990). O envolvimento de múltiplos sistemas sensoriais na aquisição da informação também está associado ao aumento da evocação tardia em adultos mais velhos (Greenberg e Powers, 1987). Ocorre maior facilidade para recordar quando o sujeito participa da atividade do que se tal evento fosse apenas assistido ou relatado. Uma possível explicação para esse achado é que atividades realizadas envolvem não só registros verbais e visuais mas também cinestésicos e motores, relacionados à memória de procedimento e implícita, mais preservada em pacientes com DA (Butters e cols., 1997).

Da mesma maneira que a repetição e o treinamento, as estratégias de aprendizagem devem ser aplicadas a situações particulares, com contexto específico, e vinculadas a alguma necessidade do paciente em seu cotidiano. É difícil que o paciente, com a evolução da doença consiga empregar sozinho

tais técnicas, necessitando da ajuda de um familiar ou profissional (Bottino e cols., 2002). Outra técnica que pode ser eficiente, desde que manipulada por outra pessoa, é a "aprendizagem sem erros", a qual reduz as chances de erros do paciente, propiciando seu sucesso na execução da tarefa (Bottino e cols., 2002). Segundo Baddeley e Wilson (1994), a aprendizagem de um procedimento baseia-se em fortalecer a emissão de uma resposta, dentre uma gama de várias respostas possíveis. Portanto, se a resposta errada é repetida, acaba por fortalecer-se e dificultar a aprendizagem. Além disso, a possibilidade de obter sucesso aumenta a motivação do paciente, o que também se associa a facilitação da aprendizagem e melhor memorização.

As estratégias compensatórias são também muito usadas com pacientes demenciados. Esta metodologia de intervenção assume que os déficits de memória não podem ser diretamente enfrentados, sendo necessário o uso de 'ajudas externas'. Para tanto, utilizam-se agendas, blocos de notas, "pagers", despertadores, cartazes, sinalizações, etc., visando contornar os problemas de memória. Entretanto, a eficiência desta abordagem é limitada. Alguns pacientes apresentam déficits em outras áreas da cognição, que os impedem de aprender a usar os recursos. Em geral, estas estratégias trazem maior benefício quando o paciente ainda está em fases precoces da doença, ou quando o cuidador o auxilia no uso dos recursos (Bourgeois, 1990).

Outro tipo de intervenção fundamental é a realizada com as famílias, pois a qualidade de vida de pacientes com demência depende, primordialmente, daqueles que são responsáveis por seu cuidado. Dessa forma, a grande maioria das abordagens terapêuticas inclui trabalhos com grupos de familiares e cuidadores. Os grupos geralmente têm dois objetivos principais: ajudar a família a lidar melhor com sua sobrecarga emocional e ocupacional gerada pelo cuidado intensivo e dar subsídios para a família ajudar o paciente com suas dificuldades. Miesen, (1997) descreveu alguns aspectos fundamentais a serem abordados junto aos familiares: informações sobre a doença e os recursos disponíveis na comunidade, aconselhamento sobre como lidar com situações do dia a dia e a possibilidade de trocar experiências e falar de seus sentimentos com pessoas que vivem situações semelhantes. Foram

observados resultados positivos nos familiares, como a diminuição do sentimento de incerteza e culpa, melhor aceitação da doença e das mudanças do paciente e diminuição da solidão e da angústia de se achar "o único com aquele problema". Jorm, (1994) destacou outras vantagens do envolvimento dos cuidadores em programas de reabilitação: a possibilidade de aumentar o tempo de treinamento e manter as atividades do paciente, mesmo depois de interrompido o trabalho com os terapeutas, além da possibilidade de reduzir, com a presença de uma pessoa conhecida, a ansiedade que o paciente pode apresentar em situações de aprendizado.

A doença de Alzheimer está associada a deterioração das habilidades intelectuais e, com frequência, do comportamento do paciente, que têm percepção limitada dos déficits cognitivos e alterações de comportamento associadas à DA (Ott e cols., 1996).

Estudos indicam que pacientes com demência subestimam suas dificuldades intelectuais e alterações de comportamento por eles vivenciado o que sugere que as alterações de comportamento na DA não estão diretamente associadas à gravidade do declínio cognitivo (Almeida e Crocco, 2000).

Os fatores que contribuem para comprometer a capacidade de autopercepção de pacientes com DA ainda não foram devidamente esclarecidos. Seltzer e cols., (1995), observaram que a ausência de percepção quanto à existência de problemas com a memória em pacientes com DA estava associado à gravidade do quadro demencial. Reed e cols., (1993) sugeriram que a anosognosia estava associada a uma redução significativa da perfusão sanguínea em região dorsolateral direita do lobo frontal de pacientes com DA. Este achado sugere que a dificuldade de automonitoramento observada entre esses pacientes indica o comprometimento de funções do lobo frontal e não a presença de depressão ou gravidade do quadro demencial (Almeida e Crocco, 2000).

Estudos (Vasterling e cols., 1995) sugerem, ainda, que anosognosia não ocorre de forma homogênea para todas as funções cognitivas: a percepção das dificuldades com a memória é comprometida de forma mais intensa.

## CONCLUSÃO

Cada sensação que entra no hipocampo seja ela falada, impressão visual, ou instruções para uma célula nova, são acionadas nos neurônios, cargas elétricas nas células que vão ao cérebro. A carga estimula a célula para liberar neurotransmissores, que carregam a informação através das aberturas minúsculas chamadas sinapses que conectam os neurônios uns aos outros. Estes milhões dos sinais piscam, e quanto mais fortes são as conexões, mais sinapses são criadas - um único neurônio pode criar 10.000 sinapses. Finalmente, um jogo de neurônios une-se para reter os dados e criar no cérebro espaço de armazenamento.

Quando envelhecemos, o cérebro não pode executar esta dança complexa tão rapidamente. Estudo recente sugere que as mudanças genéticas de lentidão mental podem começar a partir dos 40 anos, e que a atividade mental continuada pode repelir a demência. Diversos estudos apóiam a estratégia do "use ou perca", ou seja, pessoas com grande atividade mental têm um risco 63% mais baixo de demência do que aquelas que tem baixa atividade mental. É certamente útil começar cedo os desafios mentais. Estudos mostram que pessoas com limitada ou nenhuma instrução formal antes dos 10 anos de idade estão em risco mais elevado de Alzheimer precoce na vida. Pode ser que o aprendizado intensivo quando o cérebro é novo e plástico, aumente o número das sinapses, e quanto mais sinapses você adquire em sua vida, maiores são as chances de você tê-las a seu favor quando envelhecer. O cérebro contém um trilhão de neurônios que se reconfiguram constantemente para dar forma a memórias novas. Quando tudo está certo, esse mecanismo age com incrível velocidade, como por exemplo, para se recordar de um número de telefone que apenas se ouviu, é capturado pelas células do cérebro, que transmite aos neurônios sinais elétricos que o transportam para o centro de processamento chamado de hipocampo,

responsável pela aprendizagem e memória; uma vez que o número de telefone é alojado no hipocampo, uma cascata dos produtos químicos do cérebro chamados neurotransmissores é liberada. Estes produtos químicos carregam a informação através das aberturas minúsculas, chamadas sinapses, conectando os neurônios; os neurotransmissores entregam o número de telefone à área apropriada do cérebro para o armazenamento. Mais forte a memória, mais sinapses são criadas, fortalecendo as conexões entre os neurônios. Eventualmente, um grupo de neurônios une-se para dar forma a um espaço de armazenamento em longo prazo para a informação, um processo que pode ser revisto depois de horas ou de dias.

Com o passar dos anos, o processo de formação da memória inicia um retardamento ou deterioração da memória associada à idade, pela morte natural dos neurônios, o que pode causar lapsos de memória. O declínio continuado da memória, chamado prejuízo cognitivo leve, poderia indicar que grupos de uma proteína insolúvel chamada amilóide estão se acumulando no hipocampo e em outras partes. O amilóide destrói os neurônios e faz com que os neurotransmissores fiquem fora de controle, causando um curto circuito no processo de formação da memória. Isto marca o começo da doença de Alzheimer, uma condição degenerativa do cérebro que começa com a perda da memória de curto prazo e destrói eventualmente todas as funções cognitivas.

De acordo com pesquisas recentes, a Doença de Alzheimer parece estar associada a fatores de risco genético do alelo E4 da apolipoproteína E (apoE4) e afetada por fatores ambientais que incluem a instrução e fatores socioeconômicos.

A estimulação neuronal e cognitiva que enriquecessem o indivíduo jovem, parecem estar marcadas pelo genótipo do apoE4, que danificaria a plasticidade hipocampal e obstruiria especificamente a estimulação ambiental da sinaptogênese da memória, o que forneceria mecanismos para interpretar por que fatores ambientais podem modular a função e a expressão fenotípica do genótipo do apoE.

Foram descobertos conjuntos neurotóxicos de peptídeos que podem ser responsáveis pela perda de memória de pessoas que sofrem da doença de Alzheimer, e cientistas estão esperançosos para desenvolver drogas que neutralizem essas neurotoxinas e ser possível a partir daí, retardar não somente a perda de memória, mas também trazer de volta a função da memória normal.

Os medicamentos até agora utilizados para tratar as demências, só são eficazes para pessoas com estado leve ou moderado da doença, porém estudos vêm sendo realizados para que demências severas também sejam beneficiadas com o uso de medicamentos, como o memantine, que é o primeiro de uma classe nova de medicamento para a doença de Alzheimer com mecanismo de ação distinta das drogas atualmente disponíveis. É um antagonista do receptor NMDA. A sua função seria proporcionar a pacientes com demência, uma vida mais independente por muito mais tempo, principalmente no que diz respeito a aprendizagem e memória.

Para tentar deter ou impedir Alzheimer, os cientistas precisam compreender o que está causando a morte dos neurônios. As amostras do tecido do cérebro de vítimas de Alzheimer revelam a morte neuronal extensiva da célula, e as duas estruturas patológicas anormais são conhecidas como emaranhados neurofibrilares e placas amilóides.

Uma maneira nova de olhar a doença é descrita em estudos onde foi desenvolvido trabalho extensivo em microtubos, filamentos finos e longos que servem como um citoesqueleto em todas as células, similares em muitas maneiras a nossos próprios ossos. Entretanto, ao contrário de nossos ossos, os microtubos são estruturas dinâmicas, constantemente crescendo e encurtando. O controle apropriado deles é essencial para que as células executem suas muitas tarefas e permaneçam vivas. Em células neuronais, uma proteína conhecida como tau é o regulador principal da dinâmica dos microtubos. Esta proteína é também o componente principal dos emaranhados neurofibrilares da doença de Alzheimer.

Pesquisa propõe que a perda da função normal da tau conduz à dinâmica anormal dos microtubos, tendo por resultado a morte da célula. Os emaranhados neurofibrilares não podem ser responsabilizados por causar a morte da célula, mas sim ser uma consequência da disfunção da tau. As placas e os emaranhados obstruem o transporte normal das mensagens elétricas entre os neurônios que nos permitem pensar, recordar, falar e mover. Enquanto a doença progride, as células dos neurônios morrem, o cérebro encolhe, e a habilidade de funcionar deteriora-se.

Enquanto a idade aumenta, aumentam também as chances de desenvolver a doença. Uma pessoa com diagnóstico possível vive em média oito anos após o início dos sintomas, mas pode viver por até 20 anos.

Os sintomas têm início com uma gradativa desordem cerebral. Começa com perda suave da memória, mudança na personalidade e no comportamento, e declínio em habilidades (cognição). Progride a perda do discurso e do movimento, e finaliza com incapacitação e eventualmente a morte.

O estudo da "doença de Alzheimer na população dos EUA", prediz que a prevalência da doença aumentará 27% até o ano de 2020, 70% até 2030, e quase 300% em 2050, a menos que a ciência encontre uma maneira de retardar ou impedir seu início de modo que milhões de pessoas não sofram seus efeitos incapacitantes. O aumento da prevalência da doença de Alzheimer é o resultado do declínio na taxa de mortalidade de pessoas idosas.

Não existe cura para a doença, mas há drogas para tratar alguns dos sintomas na doença de nível leve e moderado. Elas aumentam no cérebro, o nível de acetilcolina que os neurônios usam para se comunicar, e que estão deficientes neste neurotransmissor. Elas trabalham inibindo uma enzima chamada colinesterase que quebra a acetilcolina. Estes inibidores da colinesterase têm efeito nos sintomas, mas não há evidências que têm todo o efeito na progressão subjacente da doença. Durante o tratamento, tanto quanto se sabe, as células dos neurônios estão morrendo e as várias placas e emaranhados ainda estão dando forma.

Atualmente o diagnóstico conclusivo só pode ser dado com autópsia do cérebro. O diagnóstico provável de doença de Alzheimer é feito através de histórico médico completo, exame físico, testes laboratoriais de sangue e urina, exames de imagem e testes neurocognitivos.

Há indícios que antioxidantes possam ter efeito de impedir o declínio cognitivo. Os antioxidantes tais como a vitamina E, vitamina C e caroteno, podem ajudar a quebrar "os compostos radicais", células prejudiciais livres que são subprodutos de células que funcionam normalmente. As defesas naturais das células protegem-se destes compostos, mas estes mecanismos protetores declinam com a idade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERT, M.S.; KAPLAN, E. *Organic implications of neuropsychological deficits in the elderly*. In: Poon, L.W.; Fozard, J.L.; Cermak, L.S. et al, editors, *New directions in memory and aging: Proceeding of the George A. Talland memorial conference*. Hillsdale: Elbaum. p. 403-432; 1980
- ALLEGRI, R.F.; HARRIS, P.; DRAKE, M.; MANGONE, C.A.; ARIZAGA, R.L. *Memoria en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson: Estudio del aprendizaje serial, recuerdo con claves y reconocimiento*. Revista Neurologica Argentina; 23, 19-24; 1998
- ALLEGRI, R.F.; HARRIS, P.; SERRANO, C.; DELAVALD, N. *Perfis diferenciais de perda de memória entre a demência frontotemporal e a do tipo Alzheimer*. Psicol. Reflex. Crit. v.14 n.2; 2001
- ALMEIDA, O.P. *Queixa de problemas com a memória e o diagnóstico de demência*. Arq. Neuro-psiquiatr. v56 n.3A; 1998
- ALMEIDA, O.P.; HILL, K.; HOWARD, R. e col. *Demographic and clinical features of patients attending a memory clinic*. Int J Geriatr Psychiatry. 8:497-501; 1993
- ALMEIDA, O.P. *Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?* Rev Assoc Med Bras, 43:77-81; 1997
- ALMEIDA, O.P.; BOTTINO, C. *Em busca das causas da doença de Alzheimer*. Rev ABP-APAL; 18:117-124; 1996
- ALMEIDA, O.P.; CROCCO, E.I. *Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer*. Arq. Neuro-Psiquiatr. v.58 n.2A; 2000
- ALMKVIST, O. *Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: Preclinical and clinical stages*. Acta Neurologica Scandinavica Supplement, 165, 63-71; 1996
- AMADUCCI, L.A.; LIPPI, A. *Descriptive and analytic epidemiology of Alzheimer's disease*. Em K. Maurer, P. Riederer & H. Beckmann. (Orgs.), *Alzheimer's disease Epidemiology, neuropathology, neurochemistry, and clinics* (pp. 41-50); 1990. Viena: Springer-Verlag.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic criteria from DSM-IV*. Washington: American Psychiatric Association. 1994
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4 Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994
- ÁVILA, R.; MIOTTO, E. *Reabilitação neuropsicológica de déficits de memória em pacientes com demência de Alzheimer*. Rev. Psiqu. Clínica. 29(4): 190-196; 2002
- ÁVILA, R.; MIOTTO, E. *Funções executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer*. J. Bras. Psiquiatr. v.52(1): 53-63; 2003

- BACHMAN, D.L.; WOLF, P.A.; LINN, R.T.; KNOEFEL, J.E.; COBB, J.L.; BELANGER, A.J.; WHITE, L.R.; D' AGOSTINOR, B. *Incidence of dementia and probable Alzheimer' s disease in a geeral population: The Framingham study*. Neurology, 43, 515-519; 1993
- BADDELEY, A.D.; LOGIE, R.; DELLA SALA, S.; SPINNLER, H. *Dementia and working memory*. The quarterly Journal of Experimental Psychology. 38A: 603-618; 1986
- BADDELEY, A.D.; HITCH, G.J., 1974. *Working memory*. Em G. Bower (Org.), Recent advances in learning and motivation (pp. 47-90); 1974. Londres: Academic Press.
- BADDELEY, A D.; LOGIE, R.; BRESSI, S.; DELLA SALA, S.; SPINNLER, H. *Dementia and working memory*. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 38, 603-618; 1986
- BADDELEY, A. D.; BRESSI, S.; DELLA SALA, S.; LOGIE, R.; SPINNLER, H. *The decline of working memory in Alzheimer' s disease: longitudinal study*. Brain, 114, 2521-2543; 1991
- BADDELEY, A.D. *The fractionation of working memory*. Proceedings of National Academy of Science of USA, 93, 13468-13472; 1996
- BADDELEY, A.; WILSON, B.A. *When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination*. Neuropsychologia. 32:53-58; 1994
- BARKER, A.; JONES, R.; JENNISON, C. *A prevalence study of age-associated memory impairment*. Br J Psychiatry. 167:642-648; 1995
- BAYLES, K.A.; KASZNIAC, A.W. *Communication and cognition in anormal aging and dementia*. Boston: Little Brown. 1987
- BECK, C.; HEACOCK, P.; MERCER, S.; THATCHER, R.; SPARKMAN, C. *The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer' s disease or mixed dementia*. J Geriatr Psychiatry. 21:73-88; 1988
- BECKER, J.T. *Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer' s disease*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 739-753; 1988
- BERRIOS, G.E. *Dementia and aging since the nineteenth century*. In Huppert FA, Brayne C, O' Connor DW (eds). Dementia and normal aging. Cambridge: Cambridge Univ Press. 15-40; 1994
- BERTOLUCCI, P.H.F.; NITRINI, R. *Proposta de uma versão brasileira para a escala ADCS-CGIC*. Arq. Neuro-Psiquiatr. v.61 n.3B; 2003
- BERTOLUCCI, P.H.F.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O *Mini-exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade*. Arq Neuropsiquiatr. 52:1-7; 1994
- BOOKSTEIN, F. e cols. *Aging as explanation: how scientific measurement can advance critical gerontology*. Apud Thomas R. Cole e cols. in Voices and visions of aging: toward a critical gerontology. (eds) Nova York, Springer Publishing Company, p. 20-45; 1993
- BOTTINO, C.M.C.; CARVALHO, I.A.M.; ALVAREZ, A.M.A.M.; AVILA, R.; ZUKAUSKAS, P.R.; BUSTAMANTE, S.E.Z.; ANDRADE, F.C.; HOTOTIAN, S.R. SAFFI, F.; CAMARGO, C.H.P. *Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. Relato de trabalho em equipe multidisciplinar*. Arq. Neuro-Psiquiatr. v.60 n.1; 2002

- BOTTINO, C.M.C.; ALMEIDA, O.P. *Demências: quadro clínico e critérios diagnósticos*. In Almeida OP, Nitrini R. (eds.). *Demências*. São Paulo: Fundo Editorial Byk. 13-29; 1995
- BOURGEOIS, M.S. *Enhancing conversation skills in patients with Alzheimer' s disease using a prosthetic memory aid*. *J Appl Behav Analysis*. 23:29-42; 1990
- BRAAK, H.; BRAAK, E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol*. 82:239-259; 1991
- BREITNER, J.C. *Clinical genetics and genetic counselling in Alzheimer' s disease*. *Ann Intern Med*. 115:601-6; 1991
- BRUN, A.; ENGLUND, B.; GUSTAFSON, L.; PASSANT, U.; MANN, D.M.A.; NEARY, D.; SNOWDOWN, J. S. *Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia*. *J. of Neurol and Neurosurg Psychiatry*, 57, 416-418; 1994
- BUSATTO FILHO, G.; GARRIDO, G.E.J.; CID, C.G.; BOTTINO, C.M.C.; CAMARGO, C.H.P.; CHEDA, C.M.D.; GLABUS, M.F.; ALVAREZ, A.M.M.; CASTRO, C.C.; JACOB FILHO, W.; BUCHPIGUE, C.A. *Padrões de ativação cerebral em idosos sadios durante tarefa de memória verbal de reconhecimento*. *Rev. Bras. Psiquiatr*. v.23 n.2 S; 2001
- BUSATTO, G.F. *SPET blood flow studies and the functional anatomy of psychiatric disorders*. In: Kerwin RW, editor. *Neurobiology and Psychiatry*. V. 3. Cambridge: Cambridge University Press. p. 81-109; 1995
- BUTTERS, M.A.; SOETJ, E.; BECKER, J.T. *Memory rehabilitation*. In Nussbaum PD (ed.). *Handbook of neuropsychology and aging*. New York: Plenum Press. 515-527; 1997
- BYRD, M. *The use of visual imagery as a mnemonic device for healthy elderly and Alzheimer' s disease patients* *Am J Alzheimer Care Relat Disord Res*. 5:10-15; 1990
- BUSSE, E.; BLAZER. D.G. *Psiquiatria Geriátrica*. Ed. Artes Médicas, Porto Alegre, 1992
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. *Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de Demência?*. *Rev. Bras. Psiquiatr*. V.24 supl. 1; 2002
- CARAMELLI, P.; ROBITAILLE, Y.; LAROCHE-CHOLETTE, A.; NITRINI, R.; GAUVREAU, D.; JOANETTE, Y.; LECOURE, A.R. *Structural correlates of cognitive deficits in a selected group of patients with Alzheimer' s disease* *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*. 11, 184-190; 1998
- CHARCHAT, H.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; SAMESHIMA, K. *Investigação dos marcadores clínicos dos estágios iniciais da Doença de Alzheimer com testes neuropsicológicos computadorizados*. *Psicol. Reflex. Crit*. v.14 n.2; 2001
- CLÍNICA MÉDICA. *À beira do leito*. *Rev. Assoc. Med. Bras*. v.46 n.4; 2000
- COHEN, L. *No aging in India: Alzheimer' s, the bad family and other modern things*. Berkeley, University of California Press. 1998
- COMMENGES, D.; GAGNON, M.; LETENNEUR, L.; DATIGUES, J.F.; BARBEGER-GATEAU, P.; SALOMON, R. *Improving screening for dementia in the elderly using Mini-Mental State Examination subscores, Benton' s Visual Retention Test and Isaacs Set Test*. *Epidemiology*. 3:185-188; 1992

- COUDRY, M.I.H.; MORATO, E. *Alterações neurolinguísticas na demência do tipo Alzheimer*. II Congresso da Associação Brasileira de Psiquiatria Biológica. 1-6; 1990
- CONVIT, A.; LEON, M.J.; TARSHISH, C. *Hippocampal volume losses in minimally impaired elderly*. *Lancet* 345:266; 1995
- CRAIK, F.I.M. *Changes in memory with normal aging: a functional view*. In Wurtman RJ, Corkin S, Growdon JH, Ritter-Walker E. (eds). *Advances in Neurology* Vol. 51, *Alzheimer's Disease*. New York: Raven Press. 204-205; 1990
- CRISTENSEN, A.L. *Luria's neuropsychological investigation* 2.Ed. Copenhagen: Munksgaard, 1979.
- CHRISTENSEN, H.; KOPELMAN, M.D.; STANHOPE, N.; LORENTZ, L.; OWEN, P. *Rates of 13-forgetting in Alzheimer dementia*. *Neuropsychologia*, 36, 547-557; 1998
- CHRISTENSEN, H.; HENDERSO, A.S.; JORM, A.F. et al. *ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity*. *Psychol Med*. 25:105-120; 1995
- CROOK, T.H.; FEHER, E.P.; LARRABEE, G.J. *Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q*. *Int Psychogeriatr*. 4:165-176; 1992
- DAMASCENO, B.P. *Envelhecimento Cerebral. O problema dos limites entre o normal e o patológico*. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. v.57 n.1; 1999
- DANIELSEN, E.R.; ROSS, B. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. New York:Marcel Dekker; 1999.
- ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D.M.; LAKS, J.; MARINHO, V.M.; ROSENTHAL, M.; OLIVEIRA JR, A.C. *Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo*. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. v. 59 n.4; 2001
- ERKINJUNTTI, T.; LAAKSONEN, R.; SULKAVA, R.; SYRJALAINEN, R.; PALO, J. *Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer's disease and vascular dementia*. *Acta Neurol Scand*. 74:393-403; 1986
- EVANS, W.J.; STARR, A. *Electroencephalography and evoked potentials in the elderly*. In Albert ML, Knoefel JE (eds.). *Clinical neurology of aging*. New York: Oxford Univ Press. 235-265; 1994
- FABRIGOULE, C.; LAFONT, S.; LETTENEUR, L.; DARTIGUES J-F. *WAIS similarities subtest performances as predictors of dementia in elderly community residents*. *Brain Cog*. 30:323-326; 1996
- FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. *Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res* 12:189-98; 1975
- FRATIGLIONI, L.; GRUT, M.; FORSELL, Y.; VIITANEN, M.; GRAFSTRÖM, M.; HOLMEN, K. *Prevalence of Alzheimer disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education*. *Neurology*, 41, 1886-1892; 1991
- GLISKY, E.L. *Source memory, aging and frontal lobes*. In: Naveh-Benjamin, M.; Moscovitch, M.; Roegiger, H.L., editors. *Perspectives on human memory and cognition aging*. New York, Psychology Press, in press.

- GLISKY, E.L., SCHACTER, D.L. *Remediation of organic memory disorder: current status and future prospects*. J Head Trauma Rehabil. 1:54-63; 1986
- GOLDMAN-RAKIC, P.S. *Working memory and the mind*. Scientific American, 267, 111-117; 1992
- GREENBERG, C.; POWERS, S. *Memory improvements among adult learners*. Educational Gerontology. 13:263-280; 1987
- GREEN, J.; GOLDSTEIN, F.G.; SIROCKMAN, B.E.; GREEN, R.C. *Variable awareness of deficits in Alzheimer' s disease* Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol 6:159-165; 1993
- GREENE, J.D.; HODGES, J R. *The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type*. Brain, 119, 129-142; 1996
- GREGG, V. *Memória Humana*. Ed Zahar, Rio de Janeiro, 1976
- GROISMAN, D. *A velhice, entre o normal e o patológico* Hist. ciênc. saúde, Rio de Janeiro, vol. 9 (1):61-78; 2002
- GROBER, E.; DICKSON, D.; SLIWINSKI, M.J. e cols. *Memory and mental status correlates of modified Braak staging*. Neurobiol Aging. 20:573-579; 1999
- GRUT, M.; JORM, A, F.; FRATIGLIONI, L. e cols. *Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression*. J Am Geriatr Soc. 41:1295-1300; 1993
- HABER, C. *Geriatrics: a specialty in search of specialists*. Apud Tassel, D.V. e cols. *Old age in a bureaucratic society*. Nova York, Greenwood Press, pp. 66-84; 1986
- HÄFNER, H. *Epidemiology of Alzheimer' s disease* Em K. Maurer, P. Riederer & H. Beckmann. (Orgs.), *Alzheimer' s Disease. Epidemiology, neuropathology, neurochemistry, and clinics* (pp. 23-40); 1990. Viena: Springer-Verlag.
- HARMAN, D. *A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer' s disease* Ann NY 786:152-68; 1996
- HALBREICH, U. *Role of estrogen in postmenopausal depression*. Neurology 48(Suppl 7):S16-S20; 1997
- HANNINEN, T.; KOIVISTO, K.; REINIKAINEN, K.J. e cols. *Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population*. Age Ageing. 25:201-205; 1996
- HEILIG, C.W.; KNOPMAN, D.S.; MASTRI, A.R.; FREI, II W. *Dementia without Alzheimer pathology*. Neurology. 35:762-765; 1985
- HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R. *Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, Brasil*. Rev Psiquiatr Clin 25:70-73; 1998
- HODGES, J.R.; PATTERSON, K. *Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer' s disease? Neuroanatomical and diagnostic implications*. Neuropsychologia, 33, 441-459; 1995
- HOWIESON, D.B.; DAME, A.; CAMICIOLI, R.; SEXTON, G.; PAYAMI, H.; KAYE, J.A. *Cognitive markers preceding Alzheimer' s dementia in the healthy oldest old*. J Am Geriatr Soc. 45:584-589; 1997

- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção preliminar da população do Brasil para o período de 1980-2020*. 1994; Rio de Janeiro: IBGE, Diretoria de Pesquisas.
- INSTITUTO BRASILEIRO de GEOGRAFIA e ESTATÍSTICA. *Censo Demográfico e Estimativas*. Brasília, 1999.
- JARVIK, L.; GREENSON, H. *Translated Alzheimer A. "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" 1907*. *Alzh Dis Assoc Disord*. 1:7-8; 1987
- JACOBS, D.M.; SANO, M.; DOONEIEF, G.; MARDER, K.; BELL, K.L.; STERN, Y. *Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer' s disease* *Neurology*. 45:957-962; 1995
- JAGUST, W.L.; REED, B.R.; SEAB, J.P.; KRAMER, J.H.; BUDINGER, T.F. *Clinical-physiologic correlates of Alzheimer' s disease and frontal lobe dementia*. *American Journal of Physiologic Imaging*. 4, 89-96; 1989
- JOHANSON, A.; HAGBERG, B. *Psychometric characteristics in patients with frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type*. *Archives of Gerontological Geriatry*. 8, 129-137; 1989
- JORM, A.F.; CRISTENSEN, H.; HENDERSON, A.S.orm AF, e cols. *Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of report by subjects and informants in a community survey*. *Psychol Med*. 24:365-374; 1994
- JORM, A.F. *Disability in dementia: assessment, prevention, and rehabilitation*. *Disabil Rehabil*. 16:98-109; 1994
- KATZMAN, R.; TERRY, R.; DeTERESA, R.e cols. *Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques*. *Ann Neurol*. 23:138-144; 1988
- KATZMAN, R. *Alzheimer' s disease* *N Engl J Med*. 314:964-73; 1986
- KRAL, V.A. *Senescent forgetfulness: benign and malignant*. *Canad Med Ass J* . 86:257-260; 1962
- KERR, B.; CALOGERO, M.; VITIELLO, M V.; PRINZ, P.N.; WILLIAMS, D.E.; WILDIE, F. *Letter matching: Effects of age, Alzheimer' s disease, and major depression*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 14, 478-498; 1992
- KERTESZ, A.; MOHS, R.C. Cognition. In: Gauthier, S., editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer' s disease*. 2nd ed. Londres: Martin Dunitz. p.179-96; 2001
- KNOPMAN, D.S.; DeKOSKY, S.T.; CUMMINGS, J.L.; CHANCE, J.M.; FILIS, S. *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56:1143-53; 2001
- KNOPMAN, D.S.; KNAPP, M.I.; GRACON, S.I.; DAVIS, C.S. *The Clinician Interview Based Impression (CIBI): a clinician' s global change rating scale in Alzheimer' s disease* *Neurology*. 44:2315-2321; 1994
- KOIVISTO, K.; REINIKANEN, K.J.; HANNINEN, T. e col. *Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland*. *Neurology*. 45:741-747; 1995
- KOLB, L.C. *Psiquiatria Clínica*. Ed. Guanabara, 9<sup>a</sup>.ed, 1997
- KUMAR, A.; SHAPIRO, M.B.; HAXBY, J.V.; GRADY, C.L.; FRIEDLAND, R.P. *Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features*. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 97-109; 1990

- LAKS, J.; MARINHO, V.; ROSENTAHAL, M.; ENGELHARDT, E. *Doença de Alzheimer. Tratando as queixas mais comuns*. ARS CVRANDI v.33 n.6, 2000
- LEBER, P. *Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs*. Washington DC: Food and Drug Administration, 1990.
- LEHMANN, D.J.; JONHNSTON, C.; SMITH, A.D. *Synergy between the genes for butyrylcholinesterase K variant and apolipoprotein E4 in late-onset confirmed Alzheimer' s disease*Hum Mol Genet. 6:1933-1936; 1997
- LEVY, R. *Declínio cognitivo associado ao envelhecimento*. In Almeida OP, Nitrini R (eds). *Demência*. São Paulo: Fundo Editorial Byk. 101-105; 1995
- LEZAK, M. *Neuropsychological assessment*. Nova York: Oxford University Press. 1995
- LUDERS, S.L.A.; STORANI, M.S.B. *Demência: Impacto para a Família e a Sociedade*. In Netto, M.P. e cols.. *Gerontologia. A Velhice e o Envelhecimento em Visão Globalizada*. São Paulo, Ed Ateneu. p. 146-159; 1996
- McKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E.M. *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. 34:939-944; 1984
- MALAMUD, D.N. *Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging*. In Gaitz, C.M., editor. *Aging and the brain*. New York: Plenum Press. 1972.
- MANGONE, C.A.; ALLEGRI, R.F.; ARIZAGA, R.L.; OLLARI, J.A. *Demencia: Aproximación multidisciplinaria*. Buenos Aires: Sagitario. 1997
- MASORO, E.J. *Challenges of biological aging*. Nova York, Springer Publishing Company. 1999
- Mc KHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E.M. *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. 34:939-44; 1984
- MENDEZ, M.F.; CHERRIER, M.; PERRYMAN, K.M.; PACHANA, N.; MILLER, B. L.; CUMMINGS, J.L. *Frontotemporal dementia versus Alzheimer' s Disease: Differential cognitive features*. *Neurology*, 47, 1189-1194; 1996
- MESTEL, R. *Puttings prions to the test*. *Science*. 273:184-9; 1996
- MIESEN, B.M.L. *Awareness in dementia patients and family grieving: a practical perspective*. In Miesen BML, Jones GMM (eds.). *Care giving in dementia • vol 2*. London: Routledge. 67-79; 1997
- MILDER, B., PETRIDES, M. L. *Frontal lobes and temporal orgnization of memory*. *Human Neurobiology* . 4, p. 1937-1942; 1985
- MITRUSHINA, M.; SATZ, P.; DREBING, C.; VAN GORP, W.; MATHEWS, A.; HARKER, J.; CHERVINSKY, A. *The differential pattern of memory deficit in normal aging and dementias of different etiology*. *Journal of Clinical Psychology*, 50, 246-252; 1994
- MORRIS, R.G. *Cognition and ageing*. In Jacoby R, Oppenheimer C (eds). *Psychiatry in the elderly*. Oxford: Oxford Univ Press. 37-62; 1997

- MORRIS, R. *Cognition and aging*. In: Jacoby, R. Oppenheimer, O.P. editors. *Psychiatry in the elderly*. 2 ed. New York, Oxford Press. p. 37-45; 1997
- MORRIS, R.G.; BADDELEY, A. *Primary and working memory functioning in Alzheimer-type dementia*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 279-296; 1988
- MÜLLER, G.; RICHTER, R.A.; WEISBROD, S.; KLINGBERG, F. *Reaction time prolongation in the early stage of presenile onset Alzheimer's disease*. *European Archives of Psychiatric and Clinical Neuroscience*, 241, 46-48; 1991
- NEARY, D.; SNOWDOWN, J. S.; BOWEN, D.M.; SIMS, N.R.; MANN, D.M.A.; BENTON, J.S.; NORTHEN, B.; YATES, P.O.; DAVISON, N.A. *Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy*. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 49, 163-174; 1986
- NEBES, R.D.; BRADY, C.B. *Generalized cognitive slowing and severity of dementia in Alzheimer's disease: Implication for interpretation of response time data*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 14, 317-326; 1992
- NITRINI, R.; LEFÉVRE, B.; MATHIAS, S.; CARAMELLI, P.; CARRILHO, P. E.; SAUAIA, N. e cols. *Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência*. *Arq Neuropsiquiatr*. 52:457-65; 1994
- OTT, BR.; LAFLECHE, G.; WHELIHAN, W.M.; BUONGIORNO, G.W.; ALBERT, M.S.; FOGEL, B.S. *Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 10:68-76; 1996
- PACHANA, N.A.; BONNE, K.B.; MILLER, B.L.; CUMMINGS, J.L.; BERMAN, N. *Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's Disease and frontotemporal dementia*. *Journal of International Neuropsychological Society*, 2, 505-510; 1996
- PFEFFER, R.I.; KUROSAKI, T.T.; HARRAH, C.H.; CHANCE, J.M.; FILIS, S. *Measurement of functional activities in older adults in the community*. *J Gerontol* 37:323-9; 1982
- PLISKIN, N.H.; CUNNINGHAM, J.M.; WALL, J.R.; CASSISI, J.E. *Cognitive rehabilitation for cerebrovascular accidents and Alzheimer's disease*. In Corrigan PW, Yudofsky SC (eds.). *Cognitive rehabilitation for neuropsychiatric disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press. 193-222; 1996
- RAICHEL, M.E. *Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans*. In: Plum F, editor. *The nervous system: higher functions of the brain*. Bethesda: American Physiological Society. p. 643-74; 1987
- REED, B.R.; JAGUST, W.J.; COULTER, L. *Anosognosia in Alzheimer's disease: relationship to depression, cognitive function, and cerebral perfusion*. *J Clin Exp Neuropsychol*. 15:231-244; 1993
- REIMAN, E.M.; CASELLI, R.J.; YUN, L.S. et al. *Preclinical evidence of Alzheimer's disease in person homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E*. *N Engl J Med* 334:752-758; 1996
- SELTZER, B.; VASTERLING, J.J.; HALE, M.A.; KHURANA, R. *Unawareness of memory deficit in Alzheimer's disease: relation to mood and other disease variables*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 8:176-181; 1995

- SILVA, D.W.; DAMASCENO, B.P. *Demência na população de pacientes do hospital das clínicas da UNICAMP*. Arq. Neuro-Psiquiatr. v.60 n.4; 2002
- SHERWIN, B.B. *Estrogen effects on cognition in menopausal women*. Neurology 48(Suppl 7):S21-S26; 1997
- SHIMAMURA, A.P. *Aging and memory disorders: a neuropsychological analysis*. In: Hower, M.J.; Brainers, C.J., editors. Cognitive and behavioral performance factors in atypical aging. New York: Spring-Verlag. p. 37-65; 1990
- SMITH, M.A.C. *Aspectos citogenéticos do envelhecimento* [dissertação]. São Paulo: Unifesp/EPM; 1996.
- SMITH, M.A.C. *Doença de Alzheimer*. Rev. Bras. Psiquiatr. v.21 s.2; 1999
- SPANÓ, A.; FORSTL, H.; ALMEIDA, O.P.; LEVY, R. *Neuroimaging and the differential diagnosis of early dementia: quantitative CT scan analysis in patients attending a memory clinic*. Int J Geriatr Psychiatry. 7:879-883; 1992
- SQUIRE, L. *Mechanisms of memory*. Science, 232, 1612-1619; 1986
- TAMAI, S. *Tratamento dos Transtornos do Comportamento de Pacientes com Demência*. Rev. Bras. Psiquiatr. 24 (supl 1), p. 15-21, 2002
- TAMAROFF, L.; ALLEGRI, R.F. *Introducción a la neuropsicología clínica*. Buenos Aires: Argentum. 1995
- TANG, M.X.; JACOBS, D.; STERN, Y. e cols. *Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer' s disease* Lancet. 348:429-432; 1996
- TOMBAUGH, T.N.; MCINTYRE, N.J. *The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review*. JAGS. 40:922-935; 1992
- TULVING, E. *Organization of memory: Quo vadis?* Em S. Gazzaniga (Org.), The cognitive neurosciences (pp. 839-847); 1995. Massachusetts: MIT
- ULATOWSK, H.K; CANNITO, M.P; HAYASHI, M.M; FLEMING, S.G. *Language abilities in the elderly*. In Ulatowska HK (ed.). The aging brain: communication in the elderly. London: Taylor & Francis. 125-139; 1985
- UNITED NATIONS POPULATION DIVISION. *World Population Prospects*. The 1998 Revision, forthcoming, New York. 1998.
- UNITED NATIONS. *Report of the interregional seminar to promote the implementation of the international plan of action on aging*. United Nations Publications and Sales, 5, 86; 1986
- VASTERLING, J.J.; SELTZER, B.; FOSS, J.W.; VANDERBROOK, V. *Unawareness of deficit in Alzheimer' s disease: domain-specific differences and disease correlates*. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 8:26-32; 1995
- YING, W. *Deleterious network hypothesis of Alzheimer' s disease* Med Hypoth 1996:46:421-8. Apud Smith, M.A.C., Doença de Alzheimer. Rev. Bras. Psiquiatr. v.21 s.2; 1999
- WEGESIN, D.J.; JACOBS, D.M.; ZUBIN, N.R.; VENTURA, P.R.; STERN, Y. *Source memory and encoding strategy in normal aging*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 22: 455-464; 2002
- WEINGARTNER, H.; ECKARDT, M.; GRAFMAN, J. *The effects of repetition on memory performance in cognitively impaired patients*. Neuropsychology. 7:385-395; 1993

- WELSH, K.A.; BUTTERS, N.; HUGHES, J.P.; MOHS, R.C.; HEYMAN, A.  
*Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease* Arch Neurol.  
49:448-452; 1992
- WICKELGRE. *Estrogen stakes claim to cognition*. Science. 276:675-678; 1997
- WOODRUFF-PARK, D.S.; PAPKA, M. *Theories of neuropsychology and aging*.  
In: Bengtson, V.L.; Schaie, K.W., editors. Handbook of theories of aging.  
New York: Springer Publishing Company. p. 113-131; 1999