

Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Lucas Porcello Schilling^{1,2,3}, Marcio Luiz Figueredo Balthazar⁴, Márcia Radanovic⁵,
Orestes Vicente Forlenza^{5,6}, Marcela Lima Silagi^{7,8}, Jerusa Smid⁸, Breno José Alencar Pires Barbosa^{8,9,10},
Norberto Anízio Ferreira Frota^{11,12}, Leonardo Cruz de Souza¹³, Francisco Assis Carvalho Vale¹⁴,
Paulo Caramelli¹³, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci¹⁵, Márcia Lorena Fagundes Chaves^{16,17},
Sonia Maria Dozzi Brucki⁸, Benito Pereira Damasceno⁴, Ricardo Nitrini⁸

RESUMO. Este artigo apresenta o consenso realizado pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia sobre os critérios diagnósticos da Doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Foi realizada uma revisão da literatura e dos critérios clínicos e de pesquisa para DA, sendo propostos protocolos para o diagnóstico de DA em níveis de atenção primária, secundária e terciária. Dentro deste cenário clínico, são apresentados os critérios diagnósticos para DA típica e atípica, além de instrumentos de avaliação clínica, cognitiva e funcional; bem como propedêutica complementar com exames laboratoriais e de neuroimagem. A utilização de biomarcadores é também apresentada, tanto para o diagnóstico clínico em situações específicas quanto para pesquisa.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Demência; Diagnóstico.

¹Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

²Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

³Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

⁵Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociências, São Paulo SP, Brasil.

⁶Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Psiquiatria, São Paulo SP, Brasil.

⁷Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Fonoaudiologia, São Paulo SP, Brasil.

⁸Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

⁹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

¹⁰Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

¹¹Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

¹²Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

¹³Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

¹⁴Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

¹⁵Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

¹⁶Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

¹⁷Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre RS, Brasil.

Correspondente: Lucas Porcello Schilling; Email: lucas.schilling@puccrs.br.

Conflito de interesses: LPS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Desenvolvimento de material para educação continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; JS: Participação como palestrante em simpósio promovido pelo laboratório Roche; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodia; PHFB: Participação em *advisory boards* dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão das atividades de treinamento para os laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovido pelos laboratórios Apsen, Nutricia, RN: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen; Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo do laboratório Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Biogen. MR, OV, MLS, BJAPB, NAFF, FACV, MLFC, SMDB, BPD, : declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em 13 de julho de 2021; Recebido em sua forma final em 22 de novembro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY

ABSTRACT. This paper presents the consensus of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging from the Brazilian Academy of Neurology on the diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) in Brazil. The authors performed a review of the literature regarding clinical and research criteria for AD diagnosis and proposed protocols for use at primary, secondary, and tertiary care levels. Within this clinical scenario, the diagnostic criteria for typical and atypical AD are presented, as well as clinical, cognitive, and functional assessment tools; and complementary propaedeutics with laboratory and neuroimaging tests. The use of biomarkers is also discussed, both for clinical diagnosis (in specific conditions) and research.

Keywords: Alzheimer Disease; Dementia; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Epidemiologia e relevância

O envelhecimento da população mundial tem como consequência o aumento da prevalência e da incidência de doenças crônicas e neurodegenerativas. Atualmente, estima-se que existam 50 milhões de pessoas acometidas por alguma forma de demência no mundo e 10 milhões de novos diagnósticos por ano. Desses, cerca de 60% são devidos à doença de Alzheimer (DA), de forma que se espera haver cerca de 150 milhões de pessoas com demência devida à DA em 2050¹. No Brasil, estima-se que existam cerca de 1,7 milhões de idosos com demência, com uma prevalência de aproximadamente 1.036/100.000 habitantes².

Fatores de risco

Os fatores de risco para a DA podem ser divididos em ambientais e genéticos. Os fatores ambientais estão mais relacionados às formas esporádicas (DA de início tardio ou DA senil), sendo o principal fator de risco o próprio envelhecimento³. Outros fatores incluem baixa escolaridade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo, traumatismo craniano, depressão, tabagismo, perda auditiva e isolamento social⁴, destacando-se que podem ser prevenidos e modificados.

Do ponto de vista genético, destacam-se mutações responsáveis pelas formas autossômicas dominantes da DA. Em oposição à etiologia multifatorial da DA esporádica de início tardio, as formas autossômicas dominantes, que são relativamente raras, têm início precoce, antes dos 65 anos (DA pré-senil), e forte associação com mutações nos genes da proteína precursora do amiloide (APP), pré-senilina 1 ou pré-senilina 2, identificadas em 70% dos casos⁵.

Nas formas de início tardio, a herança dominante é muito rara, mas podem existir fatores de risco genéticos, como a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APOE), que aumenta o risco para desenvolvimento de DA e antecipa em alguns anos o seu início.

A homozigose para o alelo *APOE $\epsilon 4$* aumenta esse risco em cinco vezes quando em comparação a heterozigotos⁶.

Fisiopatologia

A principal hipótese estabelece que o processo degenerativo na DA é desencadeado pela hiperprodução e/ou diminuição do *clearance* e consequente acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) nos tecidos cerebrais acometidos, bem como de emaranhados neurofibrilares (ENFs) de proteína tau; acompanhados por alterações homeostáticas que levam ao colapso do citoesqueleto neuronal. Normalmente, a APP é clivada pela enzima α -secretase (ADAM-10) gerando peptídeos solúveis (APPs); na DA, ocorre clivagem alternativa e sequencial pelas secretases β (BACE-1) e γ , gerando peptídeos A β insolúveis que se agregam e depositam no espaço extracelular, desencadeando cascata de eventos patológicos que culminam na morte neuronal e formação das placas senis ou neuríticas (PNs). Por outro lado, os ENFs são depósitos intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada. Normalmente, a proteína tau é responsável pela manutenção da integridade dos microtúbulos intraneuronais, função que se perde com o processo de hiperfosforilação.

Os sintomas clínicos iniciais, de padrão amnésico, estão relacionados ao aumento de densidade dos ENFs na formação hipocampal, núcleo basal de Meynert e em regiões paralímbicas (giros fusiformes e giros temporais inferior e médio), correspondendo aos estágios III e IV de Braak⁷. Nas fases pré-clínicas (estágios I e II de Braak), os ENFs ocorrem quase exclusivamente em estruturas do sistema límbico (córtex entorrinal, subículo e hipocampo, além da amígdala, núcleo basal de Meynert e córtex temporopolar). Na fase de demência leve, os achados patológicos correspondem ao estágio V de Braak, com aumento da densidade de ENFs no sistema límbico e seu aparecimento nas regiões neocorticais associativas dos giros temporais médio e superior (linguagem), córtex pré-frontal, retrosplênico e parietal posterior (disfunções executivas, desorientação espacial), onde também aparecem as PNs. O estágio

clínico de demência moderada corresponde ao estágio VI de Braak, com alta densidade de ENFs e PNs em todas as regiões neocorticais, inclusive em áreas corticais de associação unimodais (visuais, auditivas, somestésicas) e multimodais da junção parieto-têmporo-occipital e frontal dorsolateral. Já na demência grave, observa-se o estágio VI (avançado) de Braak, com todas as áreas de associação, inclusive os núcleos da base, densamente atingidas por ENFs e PNs, poupando relativamente os córtices motor e sensorial.

Outros mecanismos fisiopatológicos incluem disfunção sináptica, depleção de neurotransmissores (principalmente acetilcolina) e neurotrofinas, disfunção mitocondrial e das vias de sinalização da insulina, estresse oxidativo, inflamação, alterações vasculares⁸ e do metabolismo do colesterol⁹. Estudos recentes sugerem que a interação entre diferentes processos fisiopatológicos, como o comprometimento da substância branca associado ao acúmulo de A β ¹⁰ e oligômeros solúveis de A β interagindo com outras proteínas (como α -sinucleína e tau), contribuem para a desestabilização dos microtúbulos, disfunção mitocondrial e sináptica, e neurodegeneração^{11,12}.

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA

Caracterização clínica

A DA costuma manifestar-se inicialmente com a forma típica amnésica, com dificuldade predominante da memória episódica associada a lesões degenerativas das estruturas temporais mediais. Esse perfil ocorre em cerca de 85% dos casos. Outras apresentações atípicas e menos frequentes começam com predomínio de alterações da linguagem, das habilidades visuais-espaciais, das funções executivas ou motoras complexas. As formas atípicas (geralmente pré-senis) mais comuns são a variante logopênica da afasia progressiva primária (vlAPP) e a visual-espacial-aprática da atrofia cortical posterior (ACP); e as menos comuns são a síndrome corticobasal (SCB) e a variante comportamental e disexecutiva (vcdDA).

Devido a estas variantes não-amnésicas, nos critérios diagnósticos mais recentes da Academia Brasileira de Neurologia¹³, baseados no National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)¹⁴, o comprometimento da memória passou a não ser mais obrigatório para o diagnóstico da doença. A fim de facilitar a identificação destas formas iniciais de apresentação, vamos detalhar suas características clínicas, fases evolutivas, e seus correspondentes substratos neuropatológicos.

Apresentação amnésica da DA

Os pacientes iniciam com dificuldades para lembrar de recados, notícias recentes, e repetem as mesmas perguntas, comentários e narrativas. Os sintomas, inicialmente leves e intermitentes, vão progredindo, caracterizando primeiro o comprometimento subjetivo de memória, seguido do comprometimento cognitivo leve (CCL), geralmente do tipo amnésico de múltiplos domínios (prejudicando também a linguagem e funções executivas), o qual posteriormente evolui para a fase de demência, quando os sintomas começam a interferir nas atividades habituais da vida diária e na autonomia do paciente¹⁴.

Variante logopênica da afasia progressiva primária (vlAPP)

Os primeiros e predominantes sintomas são de disfunção da linguagem, com fala não fluente, pausas por dificuldades para encontrar palavras, erros (inclusive fonológicos) ao repetir sentenças e na fala espontânea, mas preservando a semântica, sintaxe (gramática), compreensão de palavras isoladas e produção motora da fala^{15,16}.

Atrofia cortical posterior (ACP) ou variante posterior

A ACP é uma forma rara da DA, geralmente começando entre 50 e 60 anos de idade. O subtipo occipitotemporal apresenta-se com comprometimento da identificação visual de objetos, faces ou símbolos; e o subtipo biparietal, mais comum, com disfunção visual-espacial, desorientação topográfica, incoordenação mão-olho, apraxia de membros, síndrome da negligência visual e, à avaliação, elementos da síndrome de Balint (ataxia óptica, apraxia ocular e simultanagnosia) e/ou da síndrome de Gerstmann (acalculia, agrafia, desorientação direita-esquerda e agnosia para dedos)^{17,18}.

Nas fases iniciais, a memória episódica, linguagem e funções executivas ainda estão relativamente preservadas. A ACP apresenta patologia DA em 62 % a 100 % dos casos¹⁹.

Variante comportamental e disexecutiva (vcdDA)

A variante disexecutiva da DA (vdDA) afeta principalmente o planejamento, memória operacional, capacidade de executar múltiplas tarefas ao mesmo tempo, com perda do controle inibitório e mudança flexível do foco de atenção entre tarefas, raramente ocorrendo transtornos comportamentais.

A variante comportamental da DA (vcDA) é similar à vcDFT mas, comparada com esta, apresenta mais alterações da memória, apatia, ideias delirantes e alucinações, mas menos desinibição, comportamento compulsivo ou perseverativo, indiferença afetiva ou alteração da personalidade²⁰⁻²³. A vcDA é rara, ocorrendo em

cerca de 2% em grandes amostras de pacientes com DA e em 7-20% de pacientes clinicamente diagnosticados como DFT^{19,24,25}.

Síndrome corticobasal (SCB)

A SCB manifesta-se com sinais e sintomas notadamente assimétricos ou unilaterais de rigidez, distonia, mioclonias, bradicinesia e tremor; associados a alteração da marcha, apraxia assimétrica, fenômeno da mão alienígena, heminegligência sensorial, déficits visuais-espaciais, além de manifestações típicas da doença, tais como déficit de memória episódica e visual-espacial e afasia^{19,23}. A DA é responsável por 15-50% dos casos de SCB, levando à degeneração de estruturas corticais e dos núcleos da base inclusive da substância negra, manifestando-se clinicamente com predomínio de sinais motores.

Estágios clínicos da demência:

Demência leve

A fase de demência leve caracteriza-se por piora progressiva dos sintomas amnésicos, associada a transtornos cognitivos, tais como comprometimento da memória operacional (dificuldade de realizar mais de uma tarefa ao mesmo tempo), linguagem (anomia), funções executivas (planejamento, solução de problemas) e orientação temporal-espacial²⁶.

Sintomas neuropsiquiátricos ocorrem em todas as fases evolutivas (em até 80% dos casos) e pioram com a progressão da demência, principalmente apatia, depressão e ansiedade^{27,28}, bem como a falta de autocritica quanto aos déficits cognitivos (anosognosia), que se apresentam em até 50% dos pacientes^{19,29}.

Demência moderada

Na fase de demência moderada, o paciente torna-se mais dependente para as atividades instrumentais da vida cotidiana (embora ainda capaz de autocuidados), tem maior dificuldade para se recordar de nomes de familiares, eventos remotos ou recentes mais significativos. Pode haver piora de outros sintomas cognitivos, como por exemplo desorientação temporal e espacial, afasia transcortical sensorial, apraxia ideomotora, discalculia, agnosia visual e sintomas neuropsiquiátricos como delírios (tipicamente de traição ou roubo), alucinações e agitação, com ou sem agressividade.

Demência grave

Na fase de demência grave, o paciente é totalmente dependente, com memória reduzida a fragmentos de informações, desorientação temporal e

peçoal (mantendo apenas conhecimento de si próprio), linguagem restrita a poucas palavras ininteligíveis, e, nas fases mais avançadas, incontinência urinária e fecal, parkinsonismo, mioclonias, crises epiléticas em até 20% dos casos^{30,31}, dificuldades de marcha e, posteriormente, para manter-se sentado e engolir. A sobrevivência é em média de cinco a 12 anos após o início dos sintomas, mas com grande variabilidade entre pacientes³².

Diagnóstico

Diagnóstico clínico de DA

O diagnóstico clínico de demência da DA é baseado na avaliação minuciosa, especialmente dos domínios cognitivos afetados e do comprometimento funcional do paciente, conforme descrita na seção de critérios diagnósticos e baterias de testagem neuropsicológica^{13,14}. DA é um processo patológico progressivo, que cursa com diferentes estágios clínicos, sendo que a demência ocorre em um estágio em que as alterações patológicas já estão disseminadas³³.

A compreensão deste *continuum* cognitivo é necessária para a adequada avaliação clínica do paciente e, através de exames complementares (incluindo aqui os biomarcadores), realizar o diagnóstico preciso em casos atípicos ou de início precoce. Os biomarcadores permitem também identificar pacientes com possível indicação para futuros tratamentos específicos para DA³⁴.

Diagnóstico da demência da doença de Alzheimer (modificado de McKhann et al., 2011¹³ e Frota et al. 2011¹⁴)

• Demência da doença de Alzheimer provável

Preenche critérios para demência³⁵ e tem adicionalmente as seguintes características:

- I. Início insidioso (meses ou anos).
- II. História clara ou observação de piora cognitiva.
- III. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
 - Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado);
 - Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado);
 - Linguagem (lembranças de palavras);
 - Visual-espacial (cognição espacial ou agnosia para objetos ou faces e alexia);
 - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).
- IV. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral;

V. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:

- Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporariamente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou
- Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo, distúrbio comportamental do sono REM e flutuação cognitiva); ou
- Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou
- Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente (com agramatismo e/ou apraxia de fala importante); ou
- Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

Anamnese

Uma anamnese detalhada focada nas alterações cognitivas e neuropsiquiátricas mais comuns da DA permite diagnosticá-la de forma mais segura, estabelecer seu subtipo de apresentação inicial e estágio evolutivo, e diferenciá-la de outras doenças neurodegenerativas. O interrogatório ao paciente e a seu familiar/informante deve abranger (1) *alterações neuropsiquiátricas* como depressão, ansiedade, apatia, ideias delirantes, alucinações, comportamento motor aberrante ou desinibido, socialmente inapropriado; e (2) *dificuldades cognitivas* nos seguintes domínios mais afetados pela doença:

- I. Memória episódica: O paciente esquece fatos e datas recentes, itens de compra, compromissos, local onde guarda objetos? Ou fica repetindo as mesmas perguntas ou comentários?
- II. Funções executivas: Dificuldade em manter a atenção concentrada, tomar decisões, planejar atividades, resolver problemas cotidianos, fazer compras e lidar com pequenas quantias de dinheiro? Perdeu a motivação e iniciativa? Julga situações inadequadamente?

III. Habilidades visuais-espaciais ou práticas: Dificuldade para se orientar espacialmente (fora e dentro de casa), vestir-se, pentear-se, barbear-se, usar objetos comuns, reconhecer rostos familiares? Perdeu a destreza com tarefas que antes fazia bem?

IV. Linguagem: Dificuldade para encontrar palavras ao conversar ou nomear objetos e pessoas? Ou para compreender palavras ou frases, explicar as coisas e fazer-se entendido, apresentando vocabulário pobre e redução da fluência da fala?

Avaliação neuropsicológica

Conforme estudos específicos sobre o tema^{36,37}, o diagnóstico de DA em sua fase inicial (ou de CCL) tem maior *confiabilidade* quando se usam dois subtestes para cada um dos quatro domínios cognitivos mais afetados pela doença; e maior *sensibilidade* quando se define escore deficitário como >1 desvio padrão – DP – (e não >1.5 ou >2DP) em relação aos valores normativos. Assim, adicionalmente a um teste de escore cognitivo global (MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; ou MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*), a avaliação deve abranger o exame da memória episódica, linguagem, funções executivas e visuais-espaciais, com dois subtestes para cada domínio cognitivo.

A seguir, serão apresentados os principais instrumentos recomendados para avaliação cognitiva na DA no contexto brasileiro. Dada a heterogeneidade sociocultural e educacional da nossa população, é aconselhável a utilização de instrumentos com notas de corte ajustáveis por nível de escolaridade, com o objetivo de evitar resultados falso-positivos no processo³⁸. Os instrumentos encontram-se subdivididos em testes de rastreio cognitivo, provas específicas para avaliação dos diferentes domínios cognitivos e instrumentos para avaliação da funcionalidade (Tabela 1).

Por isso, estudos mais recentes têm abandonado os escores globais da escala CDR e usado a soma de seus boxes (CDR-Soma das Caixas, CDR-SB) por ter maior número de valores graduais que permitem detectar pequenas mudanças dentro de e entre um escore global e outro, bem como dentro de e entre os estágios da doença, tornando possível diferenciar CCL de demência inicial, tal como demonstrado por O'Bryant et al.³⁷, que encontraram as seguintes faixas de variações da CDR-SB correspondendo aos escores da CDR-EG: 0,5 a 4,0 para o CDR-EG de 0,5; 4,5 a 9,0 para CDR-EG de 1,0; 9,5 a 15,5 para o CDR-EG de 2,0; e 16,0 a 18,0 para o CDR-EG de 3,0.

Tabela 1. Principais instrumentos de avaliação cognitiva na DA.

Tipo de instrumentos	Principais testes e exemplos de estudos normativos
Testes de rastreio	
Testes breves	Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ^{39,40} , <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ^{41,42} , <i>Cognitive Abilities Screening Instrument – Short Form (CASI-S)</i> ^{43,44} , Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) ^{45,46}
Baterias multi-funcionais	Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) ^{47,48} , Cambridge Cognitive Examination – Revised: CAMCOG-R) ⁴⁹⁻⁵¹ , Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-COG) ^{52,53} , Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD) ^{54,55} , Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ^{56,57}
Avaliação dos diferentes domínios cognitivos	
Memória episódica verbal	Teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey (RAVLT) ^{58,59} , Subteste de aprendizado de palavras da Bateria CERAD
Memória não verbal	Subteste de reconhecimento das figuras da BBRC, Subteste de recordação das figuras geométricas da Bateria CERAD, Figura Complexa de Rey ^{60,61}
Linguagem	Fluência verbal (fonêmica e semântica) ^{62,63} , Teste de nomeação de Boston ^{64,65}
Atenção e função executiva	Span ou extensão de dígitos em ordem direta e inversa ^{66,67} , Teste do desenho do relógio ^{68,69} , Fluência verbal
Habilidades visuais-espaciais / visuais-construtivas	Subteste de cópia das figuras do CERAD / MoCA, Teste do desenho do relógio
Avaliação da funcionalidade	
Atividades instrumentais de vida diária	Functional Activities Questionnaire ^{70,71} , Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) ^{72,73} , Direct Assessment of Functional Status-Revised (DAFS-R) ^{74,75} , Disability Assessment for Dementia (DAD) ^{76,77} , Activities of Daily Living Questionnaire (ADL-Q) ^{78,79} , Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL) ^{80,81} , AD8 Dementia Screening Interview ⁸²
Atividades básicas de vida diária	Katz scale ^{83,84} , Functional Activities Questionnaire ^{71,72}
Estadiamento da demência	Clinical dementia rating scale (CDR) ^{85,86}

Nota: Os escores globais da escala CDR (CDR-EG: 0 ou 0,5 ou 1,0 ou 2,0 ou 3,0) têm a limitação de ser baseados no escore do item Memória, considerando os outros itens como secundários, e subestimando assim informações relevantes de atividades instrumentais que podem estar primária e precocemente afetadas.

Exames laboratoriais na propedêutica clínica da DA

Diversas situações clínicas podem causar alterações cognitivas, como por exemplo hipotireoidismo, hipovitaminoses e neurosfilis; e em uma avaliação médica inicial é recomendada realizar uma avaliação laboratorial básica para afastar as principais causas secundárias de declínio cognitivo. Na avaliação inicial, procura-se identificar também doenças sistêmicas e comorbidades que possam contribuir para o agravamento do quadro neurológico, como dislipidemia e diabetes⁸⁸⁻⁹¹.

A lista de exames laboratoriais recomendados deve incluir avaliação hematológica, renal, hepática, perfil lipídico e metabólico (sódio, potássio, cálcio séricos), glicemia de jejum, vitamina B12, TSH, T4 livre, VDRL e, especialmente casos atípicos ou em situações de suspeita clínica, sorologia anti-HIV⁹².

Neuroimagem estrutural

A avaliação cerebral por exames de neuroimagem estrutural como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio é um

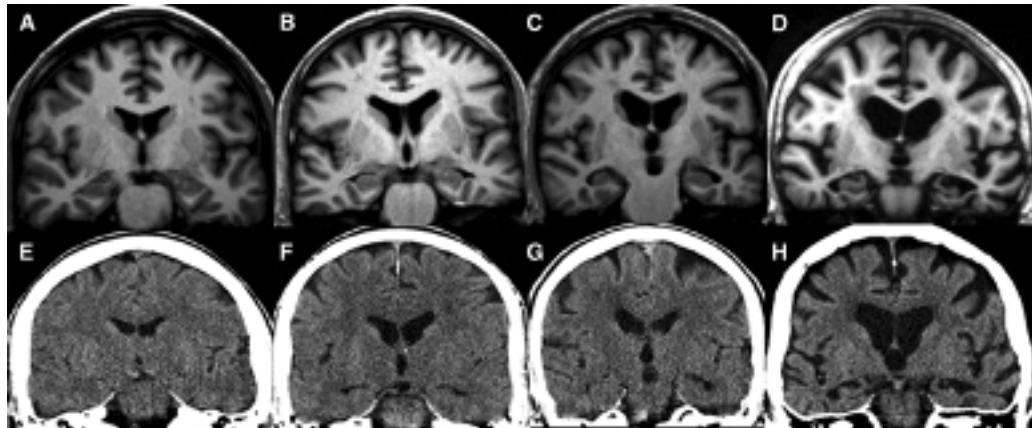
passo fundamental para o diagnóstico adequado da DA, tanto para descartar lesões secundárias, como para identificar padrões de atrofia cerebral que sejam próprios da doença. A RM é o método de escolha por fornecer melhor resolução anatômica e diferentes técnicas de aquisição que são mais úteis que a TC para diagnósticos diferenciais com outras demências, como as de causa vascular ou priônica, por exemplo.

A DA, por ser neurodegenerativa, cursa invariavelmente com atrofia cerebral. O padrão mais comum de alteração volumétrica é de atrofia de estruturas mesiais temporais (EMTs), como hipocampo e córtex entorrinal, que guarda correlação com a clínica de dificuldade com memória episódica. Porém, pode haver atrofia também em diferentes regiões, sobretudo nas apresentações atípicas e comumente pré-senis, como o que ocorre com as variantes linguística, disexecutiva e/ou comportamental (frontal), visual-espacial, entre outras, as quais serão discutidas posteriormente⁹³.

A tomografia computadorizada (TC), por ser um exame útil, mais disponível e de menor custo,

pode ser um recurso mesmo em nível de atenção primária à saúde. A TC pode ter valor semelhante ao da RM para descartar lesões estruturais como hematoma subdural, tumor, hidrocefalia, por exemplo⁹⁴. Ainda, a TC também pode ser útil na avaliação de atrofia hipocampal, sobretudo com a reconstrução no plano coronal. Embora a resolução anatômica da RM seja superior, a Escala de Atrofia Mesial Temporal (MTA

ou escala de Scheltens) também pode ser usada na TC (Figura 1)^{94,95}. Esta escala é sensível para o diagnóstico de DA e específica para a diferenciar DA de idosos normais, embora outras demências também possam apresentar atrofia hipocampal, como demência vascular ou demência com corpos de Lewy. A escala de Scheltens avalia a largura da fissura coroídea do corno temporal, e também a altura do hipocampo (Figura 2)⁹⁶.



Escore	Largura da fissura coroídea	Largura do corno temporal	Altura do hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Figura 1. Aplicação da escala MTA na RM (acima) e na TC (abaixo). Abaixo de 75 anos de idade, escore ≥ 2 é anormal; acima de 75 anos, escore ≥ 3 é anormal⁹⁵.

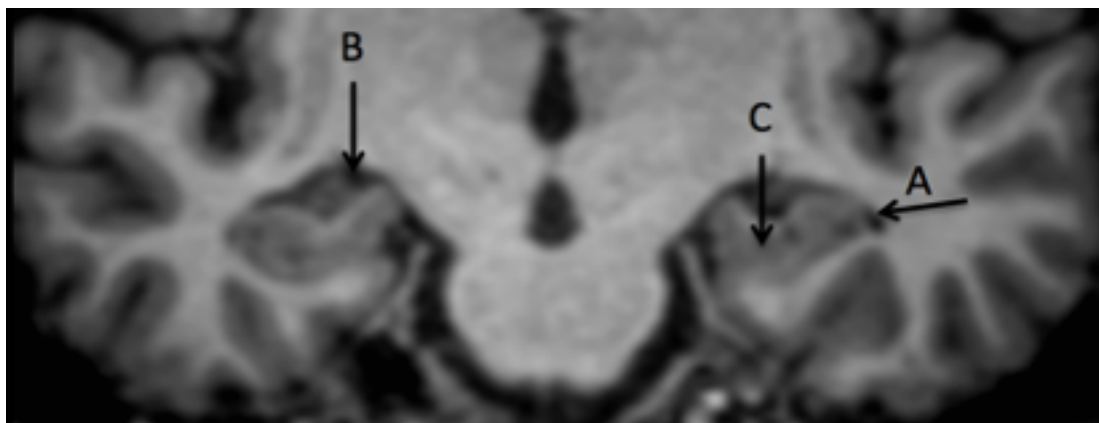


Figura 2. Estruturas avaliadas na escala MTA. A: corno temporal; B: fissura coroídea; C: hipocampo.

Como descrito acima, a RM apresenta melhor resolução anatômica e possibilidade de realização de outras técnicas de aquisição de imagens. Do ponto de vista de diagnóstico clínico, a inspeção visual de EMTs com o uso de escalas como a MTA, ainda é o método mais difundido e disponível, com sensibilidade e especificidade de 80 a 85% em diferenciar DA de indivíduos cognitivamente normais⁹⁷. Alguns centros radiológicos, assim como alguns softwares disponíveis na internet, oferecem uma medida do volume hipocampal por RM, o que pode aumentar a sensibilidade/especificidade. Embora esse dado seja importante, sobretudo para controle evolutivo, ainda há carência de normatização para nossa população considerando idade e sexo. Ainda em relação às EMTs na DA, há possibilidade de quantificar as subpartes do hipocampo, como CA1 e subiculum, porém ainda sem aplicação clínica difundida⁹⁸. Em relação ao CCL devido à DA, recente revisão mostrou baixa sensibilidade/especificidade (73 e 71%, respectivamente) de medidas de EMTs para diferenciar pacientes que evoluíram ou não para demência⁹⁹.

Outras técnicas de RM ainda não têm papel consolidado na prática clínica para diagnóstico de DA. Por exemplo, embora a técnica de espectroscopia de prótons por RM, que avalia metabólitos cerebrais como N-acetil-aspartato (Naa), creatina (Cr) e mioinositol (mI), possa mostrar diferenças entre grupos de pacientes com e sem DA, apresenta ainda muitas limitações e heterogeneidade do método para que possa ser aplicado na prática clínica como um marcador da doença. Os principais achados são diminuição do NAA, da relação NAA/Cr, aumento do mI e da relação mI/Cr¹⁰⁰.

Diversas outras técnicas, como, por exemplo, imagem por tensor de difusão, análise de textura, perfusão por RM e conectividade funcional, ainda estão restritas ao uso em pesquisa.

Neuroimagem estrutural da DA atípica

Uma característica comum das apresentações atípicas da DA é a relativa preservação das EMTs em relação à atrofia de outras regiões cerebrais. Cada variante tem características próprias de imagem que, em geral, guardam correlação com os sintomas clínicos. Serão descritas brevemente algumas características da neuroimagem das três apresentações atípicas mais comuns: variante visual-espacial (parte do espectro da atrofia cortical posterior); variante linguística, mais comumente vlAPP e a vcDA/vdDA.

- ACP: predomínio de atrofia de estruturas parietais e temporais posteriores. A escala de atrofia parietal de Koedam vai de 0 a 3 e avalia a integridade do precúneo e a dilatação dos sulcos

do cíngulo posterior, parieto-occipital e do lobo parietal. Pode ser útil para o diagnóstico de ACP e escores ≥ 2 podem ser considerados alterações, segundo a proposta do autor¹⁰¹;

- vlAPP: atrofia assimétrica de estruturas têmporo-parietais, mais à esquerda (hemisfério dominante para linguagem)¹⁶;
- vcDA/vdDA: é a mais heterogênea das apresentações em termos de imagem. Apresenta mais atrofia em córtex pré-frontal dorso-lateral em relação à DA típica, porém pode apresentar um padrão também de atrofia têmporo-parietal²⁰.

Diagnóstico assistido por biomarcadores

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

Os biomarcadores líquóricos na DA utilizados para fins de diagnóstico são o peptídeo A β de 42 aminoácidos (A β_{1-42}) e a proteína tau em sua composição total e porção fosforilada no resíduo de 181 de treonina (T-tau e P-tau, respectivamente). A assinatura patológica da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) consiste em um padrão determinado pela redução da concentração de A β_{1-42} e aumento das concentrações de T-tau e P-tau¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Nos últimos anos, houve um amadurecimento importante em relação ao uso dos biomarcadores da DA no LCR para fins de diagnóstico. Idealmente, as concentrações de A β_{1-42} devem ser normalizadas em relação às de A β_{1-40} , que não variam significativamente entre as demências. A razão A β_{1-42} /A β_{1-40} também prediz melhor a carga amiloide aferida por PET do que a concentração de A β_{1-42} isoladamente¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Há correspondência entre o padrão de biomarcadores líquóricos e as alterações fisiopatológicas subjacentes à DA. A redução de A β_{1-42} e o aumento de P-tau no LCR são indicativos da amiloidose cerebral e da tauopatia, mecanismos que conduzem, respectivamente, à formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares. Já o aumento de T-tau sinaliza o processo neurodegenerativo em curso, usualmente representado por alterações estruturais (atrofia) e comprometimento metabólico regional.

Biomarcadores de neuroimagem molecular

Os processos fisiopatológicos relacionados à DA podem ser alternativamente inferidos *in vivo* por métodos de imagem molecular baseados na emissão de pósitrons (PET), através da injeção de diferentes radiotraçadores.

Uma das consequências do processo degenerativo progressivo da DA é o hipometabolismo cerebral, que pode ser avaliado através do [¹⁸F]Fluordesoxiglicose (FDG). Pacientes com DA apresentam padrão de hipometabolismo

que envolve os córtices cingulado posterior, pré-cuneo, têmporo-parietal e temporal medial¹⁰⁸⁻¹¹¹.

O acúmulo cerebral de A β pode ser avaliado através de diversos agentes moleculares com afinidade para o peptídeo A β , como o [¹¹C]Pittsburgh compound-B (PiB), [¹⁸F]Flutemetamol, [¹⁸F]Florbetaben e [¹⁸F]Florbetapir^{112,113}, sendo que o primeiro (PiB), apresenta maior limitação ao uso clínico, por ter o carbono em sua estrutura molecular, com meia-vida de apenas 20 minutos. Quando comparado à mensuração do A β no líquido, a imagem molecular por PET apresenta a vantagem de identificar topograficamente o acúmulo de A β no cérebro, apresentando na DA um padrão que envolve o pré-cuneo e córtex fronto-têmporo-parietal bilateral¹¹³.

O acúmulo de proteína tau, outra importante característica patológica da DA, também pode ser avaliada através de PET por meio de radiotraçadores específicos, como [¹⁸F]Flortaucipir¹¹⁴. O acúmulo de tau observado nos exames de neuroimagem molecular apresenta importantes correlações clínicas: o maior acúmulo de tau relaciona-se com a gravidade do declínio cognitivo¹¹⁵⁻¹¹⁷ e, em situações de DA atípica, as regiões de maior retenção do radiotraçador estão associadas com sintomas relacionados a estas regiões, como os lobos occipitais na atrofia cortical posterior e também ao padrão de hipometabolismo glicolítico¹¹⁸. Biomarcadores de A β teriam boa sensibilidade para identificar casos de DA incipiente¹¹⁹, enquanto marcadores de P-Tau teriam maior especificidade para o diagnóstico de DA^{120,121}.

Atualmente, os biomarcadores são utilizados especialmente em cenários de pesquisa. Sob o ponto de vista clínico, a utilização dos biomarcadores é recomendada na avaliação de quadros considerados atípicos, seja pela apresentação clínica inicial não-amnésica ou em pacientes com início precoce, cenários que serão abordados de forma mais detalhada na próxima seção.

Quando solicitar o exame de LCR e biomarcadores na DA?

As indicações para o exame do LCR em geral não se alteraram em relação ao último consenso⁹². Assim, o exame do LCR é indicado na investigação de demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), em casos com apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central.

Se após todo o processo diagnóstico que envolve anamnese, avaliação cognitiva, exames gerais e neuroimagem, ainda permanecer a dúvida diagnóstica sobre a etiologia da síndrome demencial, pode-se lançar mão dos biomarcadores para DA. Mais comumente,

essa dúvida surge no diagnóstico diferencial dos quadros atípicos de DA em relação a outras demências, como a variante comportamental da demência frontotemporal ou as APP agramática e semântica, por exemplo. Uma outra indicação clínica para o uso de biomarcadores líquidos na propedêutica dos transtornos cognitivos é a predição de demência em casos oligossintomáticos, onde a identificação da ‘assinatura patológica’ da DA em casos de comprometimento cognitivo leve permite inferir a etiologia subjacente com elevada acurácia.

Com a possibilidade do uso futuro de drogas potencialmente modificadoras da doença, como os anticorpos monoclonais anti-A β , espera-se que a avaliação de biomarcadores seja mais disseminada, pois a alteração dos marcadores é condição *sine qua non* para a indicação dessa classe de medicações.

Diagnóstico biológico de DA através de biomarcadores

O diagnóstico assistido por biomarcadores permitiu a formulação das recomendações para o diagnóstico *biológico* da DA por meio da classificação A/T(N)¹²². Segundo essa proposta, os casos suspeitos de DA podem ser classificados segundo a positividade de biomarcadores que permitem inferir a presença subjacente de um ou mais processos patogênicos característicos da DA, onde: “A” refere-se à informação obtida por biomarcadores indicativos do acúmulo do A β cerebral (i.e., redução de A β ₁₋₄₂ no LCR ou positividade em métodos de imagem molecular do amiloide); “T” refere-se à positividade de biomarcadores indicativos da *hiperfosforilação da tau* (aumento de P-Tau no LCR ou positividade em métodos de imagem molecular com tau-PET); e “N” indica inespecificamente a ocorrência de *neurodegeneração*, que pode ser inferida pelo aumento da T-Tau no LCR, pela caracterização de atrofia hipocampal e/ou temporoparietal por ressonância magnética, ou pela caracterização de perda da integridade metabólica cerebral regional, conforme perfil de captação de glicose por [¹⁸F]FDG-PET^{122,123}. Tais medidas, segundo padrão topográfico específico, estariam mais estreitamente relacionadas à presença de processo degenerativo em estágio precoce, havendo correspondência com o grau de atrofia cerebral e o declínio cognitivo^{115,124}.

De acordo com as recomendações para fins de pesquisa da NIA/AA de 2018, que incluiu a classificação AT(N), para estar no espectro da DA é preciso haver evidência de acúmulo do peptídeo A β , sendo que a DA é definida pela combinação da positividade desse marcador (A+) e de marcadores indicativos da presença da proteína tau fosforilada (T+). Quando há positividade de marcadores de amiloidose cerebral (A+) e de neurodegeneração (por exemplo, aumento de tau total no LCR) (N+),

porém na ausência de marcadores indicativos de aumento de P-tau (T-), considera-se que há alteração patológica de DA e suspeita de processo patológico não-DA, de forma concomitante. Em resumo:

A -: não está no espectro DA

A+: espectro da DA

A+/T+: DA

A+/T-/N+: DA + suspeita de outro processo patológico não-DA

Os autores¹²² advertem que essas recomendações valem apenas para pesquisas (observacionais e intervencionais), não devendo ser entendidas como diretrizes ou critérios diagnósticos a serem usados na prática clínica, uma vez que (1) estabelecem o diagnóstico de uma doença sem levar em conta sintomas, sinais clínicos e prejuízo funcional; e (2) 40% de idosos cognitivamente normais podem apresentar anormalidades de biomarcadores e alterações neuropatológicas de DA¹²⁵, e cerca de 20% desses indivíduos nunca desenvolvem demência, mesmo em seus 90 anos de idade¹²⁶.

Diagnóstico patológico de DA

O diagnóstico anatomopatológico da DA baseia-se no achado de atrofia cortical, em especial do hipocampo e das regiões parietais e frontais (áreas associativas),

com acentuada perda neuronal, e presença de placas neuríticas (extracelulares) e emaranhados neurofibrilares (intra-neuronais). Estes últimos são os marcadores histopatológicos da DA, com base nos quais se estabelece o seu diagnóstico definitivo. Formam-se inicialmente no sistema límbico (hipocampo e córtex entorrinal), progredindo para o córtex de associação, núcleos subcorticais e finalmente estruturas do tronco encefálico. Outros achados neuropatológicos incluem a perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degeneração sináptica que afeta estruturas límbicas e corticais associativas, iniciando-se pelo hipocampo, com relativa preservação das áreas primárias (motora, somatossensitiva e visual).

Diagnóstico da DA nos diferentes níveis de atenção à saúde

O Brasil apresenta realidades econômicas e de acesso aos serviços de saúde bastante heterogêneas, sendo fundamental adaptar os instrumentos e abordagens diagnósticas dentro dos níveis de atenção estabelecidos nas Diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) (Atenção Primária, Secundária e Terciária).

A Tabela 2 mostra os protocolos sugeridos para a avaliação e diagnóstico da DA em cada nível de atenção.

Tabela 2. Protocolo sugerido para o diagnóstico da DA em cada nível de atenção.

Diagnóstico na Atenção Primária	
Anamnese	perguntar, ao paciente e a seu familiar/informante, pelos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e comportamentais. A entrevista deveria ser feita preferencialmente de forma separada.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico.
Avaliação cognitiva	sugere-se a aplicação de um teste breve de rastreio cognitivo, como o MoCA, BBRC ou o CASI-S. Destaca-se a BBRC (Material Suplementar) devido à sua aplicação simples e alta sensibilidade inclusive para indivíduos de baixa escolaridade. Adicionalmente, recomenda-se a aplicação conjunta de tarefas breves, porém com alta sensibilidade diagnóstica, como a tarefa de fluência verbal semântica (animais) e teste de aprendizado de palavras, cujo déficit é altamente sugestivo de disfunção do sistema hipocampal (amnésia). Dados sobre a funcionalidade podem ser abordados na anamnese ou por questionários breves específicos, como o Questionários de Atividades Funcionais (Material Suplementar).
Neuroimagem estrutural	TC de crânio é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência (como tumor, hidrocefalia ou infartos cerebrais) e identificar, dentro das limitações do método, padrões de atrofia compatíveis com DA.
Diagnóstico na Atenção Secundária	
Anamnese	perguntar, ao paciente e a seu familiar/informante pelos sintomas cognitivos, neuropsiquiátricos e comportamentais.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais do item 3.3.1. para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico. Caso exista suspeita de meningite crônica, deve ser realizada punção lombar e coleta e análise do LCR.

Continua...

Table 2. Continuação.

Avaliação cognitiva	sugere-se a utilização de um teste breve de rastreio cognitivo ou bateria multifuncional de média abrangência, em conjunto com pelo menos uma tarefa para o exame de cada domínio cognitivo. Complementar com a aplicação de um instrumento de avaliação da funcionalidade, conforme descrito anteriormente.
Neuroimagem estrutural	TC de crânio ou preferencialmente RM encefálica é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência e se investigue com maiores detalhes estruturas mesiais temporais, com escalas visuais ou volumetria manual ou automatizada.
Pesquisa de biomarcadores	O uso da pesquisa de biomarcadores da DA é principalmente indicado em casos em que há dúvida diagnóstica entre DA e outras demências neurodegenerativas que não são do espectro amiloide, como demência frontotemporal, por exemplo, por conta da mudança de conduta em relação ao uso de medicações aprovadas para DA, como os inibidores de colinesterase e a memantina. Outras situações pontuais sugeridas na seção de biomarcadores. Cabe lembrar que é possível que, com o surgimento e disponibilidade de drogas potencialmente modificadoras da doença, seja necessário no futuro avaliar todos os pacientes com DA leve, potenciais candidatos a esses tipos de tratamento. Os biomarcadores podem ser realizados desde o nível secundário de atenção à saúde, desde que em casos selecionados e sendo solicitados e interpretados por profissionais capacitados.
Diagnóstico na Atenção Terciária	
Anamnese	entrevista inicial detalhada com o paciente e seu familiar/informante.
Exame clínico	exame físico geral buscando estigmas de doenças sistêmicas e exame neurológico completo atento para sinais focais.
Exames laboratoriais	realizar os exames laboratoriais para detecção de causas de demências secundárias e comorbidades que possam contribuir para o quadro clínico e, adicionalmente, outros exames se houver suspeita de doença sistêmica relevante. Caso exista suspeita de meningite crônica, deve ser realizada punção lombar e coleta e análise do LCR.
Avaliação cognitiva	sugere-se a realização de avaliação neuropsicológica completa, com a utilização de um teste de rastreio cognitivo, somado à aplicação de instrumentos para aprofundamento do exame de todos os domínios cognitivos, além da aplicação de um instrumento de avaliação da funcionalidade e de transtorno neuropsiquiátrico.
Neuroimagem estrutural	Ressonância magnética encefálica é fundamental para que se possa descartar outras causas de demência e se investigue com maiores detalhes estruturas mesiais temporais e de outras regiões cerebrais, com escalas visuais ou volumetria manual ou automatizada.
Neuroimagem funcional	o exame de PET-FDG ou a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) poderá mostrar alterações regionais de metabolismo cerebral ou alterações de fluxo sanguíneo nos casos de quadros demenciais leves e/ou iniciais, mesmo na ausência de alterações estruturais nos exames de neuroimagem.
Pesquisa de biomarcadores	O uso da pesquisa de biomarcadores da DA é principalmente indicado em casos em que há dúvida diagnóstica entre DA e outras demências neurodegenerativas que não são do espectro amiloide, como demência frontotemporal, por exemplo, por conta da mudança de conduta em relação ao uso de medicações aprovadas para DA, como os inibidores de colinesterase e a memantina. Outras situações pontuais são sugeridas na seção de biomarcadores. Cabe lembrar que é possível que, com o surgimento e disponibilidade de drogas potencialmente modificadoras da doença, seja necessário no futuro avaliar todos os pacientes com DA leve, potenciais candidatos a esses tipos de tratamento.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Diagnóstico da DA pré-clínica

O processo patogênico da DA inicia-se muitos anos antes do aparecimento das primeiras manifestações clínicas, sendo possível inferir a presença do mesmo, em indivíduos assintomáticos, a partir da análise dos biomarcadores¹²⁷. Portanto, a DA pré-clínica corresponde a um longo e silencioso estágio da doença que precede as primeiras alterações cognitivas que, mais adiante, permitirão o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA. Corresponde a uma janela de oportunidade para implementar intervenções com o objetivo de retardar (ou, idealmente, interromper)

o processo patogênico da DA¹²⁸. A existência de intervenções modificadoras da patogenia da DA, associada à possibilidade de identificar a doença em fase assintomática, representará uma forma efetiva de se estabelecer a prevenção da demência.

Os critérios diagnósticos para DA pré-clínica, restritos hoje ao contexto de pesquisa, foram propostos para identificar indivíduos em risco de DA em fase assintomática¹²⁹⁻¹³¹. Foram propostos três estágios evolutivos inerentes à DA pré-clínica: no primeiro, há evidência isolada de amiloidogênese cerebral segundo a positividade de biomarcadores de A β ; no segundo estágio, somam-se evidências de processo neurodegenerativo em curso, segundo biomarcadores liquóricos e/ou

de imagem cerebral; no terceiro estágio, há também indícios de alterações cognitivas ou comportamentais muito sutis, ainda insuficientes para o diagnóstico de CCL¹²⁹.

Biomarcadores periféricos da DA

A baixa disponibilidade e o alto custo para obtenção de imagens moleculares por PET, bem como a necessidade de se realizar a punção lombar para obtenção de amostras de LCR, representam limitações para o uso desses métodos para o diagnóstico da DA em maior escala. Assim, o desenvolvimento de novos biomarcadores em sangue periférico, com boa acurácia diagnóstica e sensibilidade preditiva, representará um grande avanço na instrumentação laboratorial do diagnóstico da DA. A determinação dos níveis plasmáticos de A β , proteína tau e neurofilamento de cadeia leve (NFL), outra proteína do citoesqueleto neuronal, com métodos ultrassensíveis poderá fornecer estimativas confiáveis sobre a amiloideogênese cerebral e sobre a ocorrência de neurodegeneração em estágios precoces da DA^{121,132,133}. Há uma correlação confiável entre os níveis plasmáticos de amiloide, medido pela relação entre peptídeos A β_{1-42} e A β_{1-40} , e a positividade futura no PET-amiloide¹³⁴. Embora presentes em outros transtornos degenerativos, os níveis de tau fosforilada têm sido relatados como elevados no plasma de indivíduos com DA, com a forma ¹⁸¹P-tau mostrando maior especificidade^{133,135}. A presença de NFL no LCR indica dano neuronal não específico. Estudos recentes mostraram uma correlação positiva entre os níveis plasmáticos e líquóricos dessa proteína, mas apenas no que diz respeito à neurodegeneração¹³⁶. Uma meta-análise recente mostrou que os níveis de NFL tanto no LCR quanto no plasma possuem alta sensibilidade diagnóstica para DA e outras demências neurodegenerativas¹³⁷.

Outras abordagens usando genômica, transcriptômica, metabolômica, lipidômica e proteômica têm sido usadas para gerar diferentes biomarcadores em DA. Um estudo

mostrou que microRNAs alterados resultantes da falha da função sináptica são biomarcadores plasmáticos potenciais para DA¹³⁸. Outro estudo mostrou diminuição dos níveis das APP-secretases ADAM10 em plaquetas, níveis de PSEN1 diminuídos em plaquetas e leucócitos e níveis de BACE1 (β -secretase) diminuídos em leucócitos¹³⁹.

Implicações do diagnóstico precoce para terapias modificadoras da doença

O sistema de classificação baseado em biomarcadores proposto em 2018 é uma evidência de um conceito mais amplo do processo patológico na DA. Entretanto, os ensaios clínicos ainda enfrentam muitos desafios. Embora haja um entendimento crescente de que a avaliação clínica, isoladamente, é uma ferramenta limitada para avaliar um resultado de intervenção, as medidas de melhoria cognitiva ainda são os principais desfechos em todos os ensaios clínicos. Identificar os melhores alvos moleculares, ou uma combinação deles, desenvolvendo melhores protocolos para avaliar os resultados das intervenções usando medidas bioquímicas, fisiológicas e neuropsicológicas como desfechos são estratégias necessárias para identificar indivíduos em estágios pré-clínicos da doença e facilitar intervenções terapêuticas precoces. Esta é a premissa da maioria dos esforços para encontrar novas terapias.

AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

Contribuição dos autores. LPS, MLFB, MR, OVF, MLS, BPD, RN, JS, BJAPB: concepção; LPS, MLFB, MR, OVF, MLS, BPD, RN: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London: Alzheimer's Disease International (UK); 2021. 313 p.
- Melo SC, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VMA. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 ;78(12):762-71. doi:10.1590/0004-282X20200059
- Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):317-30. doi:10.3233/JAD-161149
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Kim JH. Genetics of Alzheimer's disease. *Dement Neurocogn Disord*. 2018;17(4):131-36. doi:10.12779/dnd.2018.17.4.131
- Berkowitz CL, Mosconi L, Rahman A, Scheyer O, Hristov H, Isaacson RS. Clinical application of APOE in Alzheimer's prevention: a precision medicine approach. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):245-52. doi:10.14283/jpad.2018.35
- Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but Amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol*. 2013;126(5):631-41. doi:10.1007/s00401-013-1139-0
- Brundel M, Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):425-36. doi:10.1038/jcbfm.2011.200
- Sáiz-Vázquez O, Puente-Martínez A, Ubillos-Landa S, Pacheco-Bonrostro J, Santabárbara J. Cholesterol and Alzheimer's disease risk: a meta-meta-analysis. *Brain Sci*. 2020;10(6):386. doi:10.3390/brainsci10060386

10. Schilling LP, Pascoal TA, Zimmer ER, Mathotaarachchi S, Shin M, Rieder CRM, et al. Regional Amyloid- β load and white matter abnormalities contribute to hypometabolism in Alzheimer's dementia. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4916-24. doi:10.1007/s12035-018-1405-1
11. Guerrero-Muñoz MJ, Gerson J, Castillo-Carranza DL. Tau oligomers: the toxic player at synapses in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:464. doi:10.3389/fncel.2015.00464
12. Sengupta P, Satpute-Krishnan P, Seo AY, Burnette DT, Patterson GH, Lippincott-Schwartz J. ER trapping reveals Golgi enzymes continually revisit the ER through a recycling pathway that controls Golgi organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(49):E6752-E61. doi:10.1073/pnas.1520957112
13. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV, Dias-Tosta E, Silva AB, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):146-52. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030002
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
16. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol*. 2018;9:692. doi:10.3389/fneur.2018.00692
17. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):870-84. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.014
18. Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Mercurio M, Scarioni M, Carandini T, et al. Parieto-occipital sulcus widening differentiates posterior cortical atrophy from typical Alzheimer disease. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102453. doi:10.1016/j.nicl.2020.102453
19. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(10):2636-45. doi:10.1093/brain/awm213
20. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138(9):2732-49. doi:10.1093/brain/aww191
21. Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research criteria for the behavioral variant of Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):48-60.
22. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, Botha H, Polsinelli AJ, Przybelski SA, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun*. 2020;2(1):1-19. doi:10.1093/braincomms/fcaa068
23. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):222-34. doi:10.1016/S1474-4422(20)30440-3
24. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007;43(7):835-45. doi:10.1016/s0010-9452(08)70683-x
25. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80(6):561-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815547
26. Reisberg B, Ferris SH, Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
27. Tatsch MF, Bottino CMC, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto JC, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):438-45. doi:10.1097/01.JGP.0000218218.47279.db
28. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(3):346-72. doi:10.1017/S1041610209991505
29. Lacerda IB, Santos RL, Belfort T, Neto JPS, Dourado MCN. Patterns of discrepancies in different objects of awareness in mild and moderate Alzheimer's disease. *Aging Ment Health*. 2020;24(5):789-96. doi:10.1080/13607863.2018.1544219
30. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2009;66(4):435-40. doi:10.1001/archneurol.2009.15
31. Xu Y, Lavrencic L, Radford K, Booth A, Yoshimura S, Anstey KJ, et al. Systematic review of coexistent epileptic seizures and Alzheimer's disease: incidence and prevalence. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(7):2011-20. doi:10.1111/jgs.17101
32. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):888-98. doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001
33. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
34. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6. doi:10.1038/nature19323
35. Smid J, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Studart-Neto A, Barbosa BJAPB, et al. Subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia – syndromic approach. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(S1).
36. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, et al. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(5):368-75. doi:10.1097/JGP.0b013e31819431d5
37. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, Clark LR, Delano-Wood L, McDonald CR, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(1):275-89. doi:10.3233/JAD-140276
38. Ortega LFV, Aprahamian I, Borges MK, Cação JC, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease in low-educated or illiterate older adults in Brazil: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(4):279-88. doi:10.1590/0004-282X20190024
39. Folstein MF, Folstein SE, Folstein, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
40. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81. doi:10.1590/s0004-282x2003000500014
41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9. Errata em: *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(9):1991. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
42. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(1):34-40. doi:10.1002/gps.3787
43. Teng EL, Larson EB, Lin KN, Graves AB, Liu HC. Screening for dementia: the Cognitive Abilities Screening Instrument – short version (CASI Short). Proceedings of the 106th Annual Convention of the American Psychological Association; 1998 Aug 14-18; San Francisco, US. Washington, DC: American Psychological Association; 1998.
44. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, Zullo JFD, Scherer P, Ng RTY, et al. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2b):416-21. doi:10.1590/S0004-282X2005000300010
45. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sawaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65. doi:10.1590/s0004-282x1994000400001
46. Nitrini R, Brucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-85. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004
47. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078-85. doi:10.1002/gps.1610
48. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*. 2007;1(2):212-216. doi:10.1590/S1980-57642008DN10200015
49. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. 1986;149:698-709. doi:10.1192/bjp.149.6.698
50. Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS, et al. CAMCog as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(11):1127-33. doi:10.1002/gps.2038

51. Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Izbicki R, Yassuda MS. Can the CAMCOG be a good cognitive test for patients with Alzheimer's disease with low levels of education? *Int Psychogeriatr*. 2011;23(1):96-101. doi:10.1017/S104161021000116X
52. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-64. doi:10.1176/ajp.141.11.1356
53. Schultz RR, Siviero MO, Bertolucci PH. The cognitive subscale of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale" in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(10):1295-1302. doi:10.1590/S0100-879X2001001000009
54. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1159-65. doi:10.1212/wnl.39.9.1159
55. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Toniolo J Neto, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3A):532-36. doi:10.1590/S0004-282X2001000400009
56. Vitaliano PP, Breen AR, Russo J, Albert M, Vitiello MV, Prinz PN. The clinical utility of the dementia rating scale for assessing Alzheimer patients. *J Chronic Dis*. 1984;37(9-10):743-53. doi:10.1016/0021-9681(84)90043-2
57. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(2B):339-45. doi:10.1590/s0004-282x2003000300004
58. Rey A. L'examen clinique en psychologie [The clinical examination in psychology]. Paris (France): Presses Universitaires de France; 1964. French.
59. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):324-29. doi:10.1590/S1516-44462006005000053
60. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol*. 1944;30:206-356.
61. Foss MP, Bastos-Formighieri MS, Speciali JG. Rey's complex figures for the elderly. *Aval Psicol*. 2010;9(1):53-61.
62. Hazin I, Leite G, Oliveira RM, Alencar JC, Fichman HC, Marques PN, et al. Brazilian Normative Data on Letter and Category Fluency Tasks: effects of gender, age, and geopolitical region. *Front Psychol*. 2016;7:684. doi:10.3389/fpsyg.2016.00684
63. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Fichman HC, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(1):65-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31802f244f
64. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
65. Mansur LL, Radanovic M, Araújo GC, Taquemori LY, Greco LL. Boston Naming Test: performance of Brazilian population from São Paulo. *Pro Fono*. 2006;18(1):13-20. doi:10.1590/S0104-56872006000100003
66. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
67. Zimmermann N, Cardoso CO, Trentini CM, Grassi-Oliveira R, Fonseca RP. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(2):120-7. doi:10.1590/1980-57642015DN92000006
68. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1(2):135-40. doi:10.1002/gps.930010209
69. Fuzikawa C, Lima-Costa MF, Uchoa E, Barreto SM, Shulman K; Bambuí Health and Ageing Study. A population based study on the intra and inter-rater reliability of the clock drawing test in Brazil: the Bambuí Health and Ageing Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(5):450-6. doi:10.1002/gps.863
70. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9. doi:10.1093/geronj/37.3.323
71. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8. doi:10.1097/00002093-200204000-00007
72. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19(4):1015-22. doi:10.1017/s0033291700005742
73. Sanchez MA, Lawrence RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): adaptação transcultural para uso no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2009; 25(7):1455-65. doi:10.1590/S0102-311X2009000700003
74. Loewenstein DA, Bates CB. The Direct Assessment of Functional Status-Revised (DAFS-R). Manual for administration and scoring. Miami: Mount Sinai Medical Center; 2006.
75. Pereira FS, Oliveira AM, Diniz BS, Forlenza OV, Yassuda MS. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the DAFS-R in a sample of Brazilian older adults. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010;25(4):335-43. doi:10.1093/arclin/acq029
76. Gauthier L, Gélinas I, McIntyre M, Gauthier S, Labege H, Dauphinee SW. Disability Assessment for Dementia (DAD) user's guide; 1994.
77. Bahia VS, Carthery-Goulart MT, Novelli MM, Kato-Narita EM, Areza-Fegyveres R, Caramelli P, et al. Functional disability in Alzheimer disease: a validation study of the Brazilian version of Disability Assessment for Dementia (DAD-Br). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(3):291-5. doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc878
78. Johnson N, Barion A, Rademaker A, Rehkemper G, Weintraub S. The Activities of Daily Living Questionnaire: a validation study in patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):223-30.
79. Medeiros ME, RO Guerra. Translation, cultural adaptation and psychometric analysis of the Activities of Daily Living Questionnaire (ADLQ) for functional assessment of patients with Alzheimer's disease. *Braz J Phys Ther*. 2009;13(3):257-66. doi:10.1590/S1413-35552009005000027
80. Hindmarch I, Lehfeld H, Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl 2):20-6. doi:10.1159/000051195
81. Folquitto JC, Bustamante SEZ, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, et al. The Bayer: Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging. *Braz J Psychiatry*. 2007;29(4):350-3. doi:10.1590/S1516-44462006005000037
82. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005;65(4):559-64. doi:10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a
83. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914-9. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016
84. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro ST Filho, Buksman S. Cross-cultural adaptation of the Independence in Activities of Daily Living Index (Katz Index). *Cad Saude Publica*. 2008;24(1):103-12. doi:10.1590/s0102-311x2008000100010
85. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72. doi:10.1192/bjp.140.6.566
86. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-7. doi:10.1097/WAD.0b013e31811ff2b4
87. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Laczit L, Massman PJ, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1091-5. doi:10.1001/archneur.65.8.1091
88. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53. doi:10.1212/wnl.56.9.1143
89. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):720-7. doi:10.1590/s0004-282x20050004000034
90. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl 5):v2-7. doi:10.1136/jnnp.2005.082867
91. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtilla T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236-48. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
92. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004
93. Sintini I, Graf-Radford J, Senjem ML, Schwarz CG, Machulda MM, Martin PR, et al. Longitudinal neuroimaging biomarkers differ across Alzheimer's disease phenotypes. *Brain*. 2020;143(7):2281-94. doi:10.1093/brain/awaa155
94. Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. Neuroimaging in dementia. Berlin: Springer; 2011.
95. Amato ACS Filho, Balthazar MLF. Neuroimagem nas demências: como ela pode nos ajudar? In: Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica. São Paulo: Omnifarma; 2016.

96. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM, de Vries O, Träber F, Geurts JJ, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology*. 2009;253(1):174-83. doi:10.1148/radiol.2531082262
97. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67-77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215
98. Leocadi M, Canu E, Calderaro D, Corbetta D, Filippi M, Agosta F. An update on magnetic resonance imaging markers in AD. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-17. doi:10.1177/1756286420947986
99. Lombardi G, Crescioli G, Cavado E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD009628. doi:10.1002/14651858.CD009628.pub2
100. Maul S, Giegling I, Rujescu D. Proton magnetic resonance spectroscopy in common dementias – current status and perspectives. *Front Psychiatry*. 2020;11:769. doi:10.3389/fpsy.2020.00769
101. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of an MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618-25. doi:10.1007/s00330-011-2205-4
102. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):228-34. doi:10.1016/S1474-4422(06)70355-6
103. Diniz BS, Pinto JA Jr, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and beta-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):172-82. doi:10.1080/15622970701535502
104. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(4):455-63. doi:10.1016/j.dadm.2015.09.003
105. Dorey A, Perret-Liaudet A, Tholance Y, Fourier A, Quadrio I. Cerebrospinal fluid A β 40 improves the interpretation of A β 42 concentration for diagnosing Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2015;6:247. doi:10.3389/fneur.2015.00247
106. Racine AM, Kosciak RL, Nicholas CR, Clark LR, Okonkwo OC, Oh JM, et al. Cerebrospinal fluid ratios with A β 42 predict preclinical brain β -amyloid accumulation. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:27-38. doi:10.1016/j.dadm.2015.11.006
107. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):34. doi:10.1186/s13195-019-0485-0
108. Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia. Sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clin Positron Imaging*. 1999;2(3):119-30. doi:10.1016/s1095-0397(99)00020-5
109. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, De Aburto MAK, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001;286(17):2120-7. doi:10.1001/jama.286.17.2120
110. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):486-510. doi:10.1007/s00259-005-1762-7
111. Schöll M, Damián A, Engler H. Fluorodeoxyglucose PET in neurology and psychiatry. *PET Clin*. 2014;9(4):371-90. doi:10.1016/j.cpet.2014.07.005
112. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19. doi:10.1002/ana.20009
113. Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, Leuzy A, Pascoal TA, Benedet AL, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(2):79-90. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1002003
114. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Lu M, Arora AK, Trucchio SP, et al. Positron emission tomography imaging with [18F]flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):829-39. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0528
115. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee JH, Kim YJ, Lee HM, et al. Tau PET in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2016;87(4):375-83. doi:10.1212/WNL.0000000000002892
116. Counts SE, Ikonovic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(1):35-53. doi:10.1007/s13311-016-0481-z
117. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol*. 2019;37(11):735-49. doi:10.1007/s11604-019-00867-7
118. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(5):1551-67. doi:10.1093/brain/aww027
119. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5(1):272-93. doi:10.1016/j.trci.2019.05.008
120. Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-47. doi:10.1212/WNL.0000000000002923
121. Blennow K. A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):15-24. doi:10.1007/s40120-017-0073-9
122. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
123. Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(7):560-74. doi:10.1038/nrd3115
124. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, et al. Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between β -Amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1070-7. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2078
125. Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1026-36. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002
126. Josefsson M, Luna X, Pudas S, Nilsson LG, Nyberg L. Genetic and lifestyle predictors of 15-year longitudinal change in episodic memory. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2308-12. doi:10.1111/jgs.12000
127. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
128. Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, Buckner RL, De Jager PL, Smoller JW, et al. Polygenic risk of Alzheimer's disease is associated with early- and late-life processes. *Neurology*. 2016;87(5):481-8. doi:10.1212/WNL.0000000000002922
129. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004
130. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
131. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):818-31. doi:10.1017/S135561771700100X
132. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):115-31. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.013
133. Bateman RJ, Blennow K, Doody R, Hendrix S, Lovestone S, Salloway S, et al. Plasma biomarkers of AD emerging as essential tools for drug development: an EU/US CTAD task force report. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(3):169-73. doi:10.14283/jpad.2019.21
134. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):841-9. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.2266
135. Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Minthon L, Blennow K, Randall J, et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(2):9. doi:10.1186/alzrt1163
136. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):557-66. doi:10.1001/jamaneurol.2016.6117
137. Zhao Y, Xin Y, Meng S, He Z, Hu W. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:123-38. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.014
138. Siedlecki-Wullich D, Català-Solsona J, Fàbregas C, Hernández I, Clarimón J, Lleó A, et al. Altered microRNAs related to synaptic function as potential plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):46. doi:10.1186/s13195-019-0501-4
139. Bram JMF, Talib LL, Joaquim HPG, Sarno TA, Gattaz WF, Forlenza OV. Protein levels of ADAM10, BACE1, and PSEN1 in platelets and leukocytes of Alzheimer's disease patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269(8):963-72. doi:10.1007/s00406-018-0905-3