

Sistema Nervoso e Envelhecimento

- Mais da $\frac{1}{2}$ dos pacientes com idade acima de 85 anos, requer ajuda nas Atividades instrumentais da vida diária.
- A lentificação do processamento central de informações é inevitável.
- Declínio em recuperar memórias.
- Declínio na atenção seletiva.
- Sinais neurológicos anômalos, até se prove em contrário, indicam doença (Odenheimer et al. Arch Neurol 51:573-580, 1994).
- O peso cerebral é máximo durante a segunda e terceira décadas de vida (1350 a 1400 gramas), sendo que o volume cerebral começa a diminuir principalmente a partir dos 50 anos (2 a 3% em cada década subsequente).
- A relação entre o volume cerebral e o volume intracraniano é estável até os 60 anos, caindo em até 20% entre a 7ª e 10ª décadas de vida, em decorrência de rarefação neuronal difusa, principalmente em área periventricular (Leucoaraiose), com perda de mielina, gliose e perda axonal variável.
- Ocorre aumento de espaço perivascular e perda de células endimárias.
- Os vasos evoluem com espessamento da parede.
- Em indivíduos com mais de 60 anos a redução da densidade sináptica pode chegar a 20% do total de sinapses.
- Lembrar que o cérebro contém aproximadamente 100 bilhões ou mais de neurônios, sendo que ocorre a morte de aproximadamente 2 a 3 neurônios/segundo.

Demências

Definição:

- É a síndrome de perda das capacidades cognitivas adquiridas pelo indivíduo, causando prejuízo funcional em suas atividades diárias, sejam elas profissionais ou de relacionamento social.
- Segundo o DSM-IV deve haver prejuízo de memória com prejuízo de alguma outra habilidade cognitiva (afasia, apraxia, agnosia ou dificuldade para planejar e executar uma idéia).

Epidemiologia:

- A prevalência da doença dobra a cada 5 anos a partir dos 60 anos de idade.
- Atinge mais de 20% da população com mais de 85 anos de idade.
- A previsão é de 34 milhões de pessoas com demência em 2005.

DSM-IV Criteria for Dementia[†]

1. Memory impairment
2. At least one of the following:
 - Aphasia
 - Apraxia
 - Agnosia
 - Disturbance in executive functioning
3. The disturbance in 1 and 2 significantly interferes with work, social activities, or relationships
4. Disturbance does not occur exclusively during delirium

Additional criteria for dementia type:

Dementia of the Alzheimer's type:
 Gradual onset and continuing cognitive decline
 Not caused by identifiable medical, psychiatric, or neurologic condition

Vascular dementia:
 Focal neurological signs or laboratory evidence of cerebrovascular condition

Dementia due to other medical conditions:
 Evidence from history, physical exam, or laboratory findings of a specific medical condition causing cognitive deficits (HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Pick's disease, Creutzfeld-Jacob)

[†]Adapted from American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual, 4th ed, APA Press, Washington DC, 1994.

Classificação:

- De acordo com o padrão de apresentação clínica
 - Demências corticais → amnésia + afasia, agnosia ou apraxia (Ex: Doença de Alzheimer).
 - Demências subcorticais → bradifrenia + distúrbio de atenção e motivação (Ex: Paralisia Supranuclear Progressiva).
- De acordo com a causa
 - Demências primárias → são as demências degenerativas, sem causa conhecida (Ex: Doença de Alzheimer, Demência dos Corpúsculos de Lewy, Demência Frontotemporal).
 - Demências secundárias → são demências secundárias a alguma causa conhecida (Ex: Demência vascular, neoplasia intracranianas, doenças carenciais, doenças infecciosas, hematomas subdurais).

DEMÊNCIAS			
	Cortical	Subcortical	Delirium
início	insidioso	insidioso	súbito
duração	Meses a anos	Meses a anos	Meses a anos
curso	progressivo	progressivo	flutuante
atenção	normal	lento	flutuante
fala	normal	hipofônico	incoerente
linguagem	afasia	Normal ou anomia	Anomia e disgrafia
memória	Déficit de aprendizagem	Déficit de recuperação	Déficit de codificação

cognição	acalculia	lento	desorganizado
consciência	déficit	preservado	déficit
comportamento	desinibido	Abulia e apatia	Agitado e apatia
psicose	Pode ocorrer	Pode ocorrer	Pode ocorrer
motricidade	normal	Tremor, coréia, rigidez, distonia	Tremor, asterixis

Frequência dos diferentes tipos de demência pré-senil (início antes dos 65 anos):

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

Frequência dos diferentes tipos de demência senil (início após os 65 anos):

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

Doença de Alzheimer

- Descrita em 1906 por Alois Alzheimer.
- É a causa mais comum de demência.

Manifestações Clínicas Precoces

- Início com comprometimento da memória recente (declarativa), que pode se associar com desorientação de tempo e espaço.
- Alterações da linguagem, tais como anomia e diminuição da fluência, em especial nas formas pré-senis. Ocorre acalculia.
- Apraxia e desorientação visuo-espacial.
- Presença dos reflexos primitivos (preensão, sucção, palmo-mentoniano).
- Apraxia de marcha por lesão do lobo frontal (passos curtos, lentos e arrastados; postura fletida, base ampla e dificuldade em iniciar a marcha).

Manifestações Clínicas Tardias

- Perda da capacidade de relacionamento social.
- Rigidez extrapiramidal e bradicinesia.
- Sintomas neuropsiquiátricos, tais como distúrbio de humor (sintomas depressivos ocorrem em 70% dos pacientes), delírios e alucinações (delírios de roubo e ciúme ocorrem em mais de 30% dos pacientes, sendo que alucinações visuais podem ocorrer em até 20% dos pacientes), alterações de personalidade (apatia e desinteresse) e distúrbios de comportamento (agressão físico e verbal, agitação psicomotora e comportamento sexual inapropriado ocorrem em 80% dos pacientes).
- Mutismo, incontinência e restrição ao leito são manifestações terminais, ocorrendo 5 a 10 anos após o início dos sintomas.

Fatores de Risco

- O principal fator de risco para DA é a idade.
- Sexo feminino
- Baixa escolaridade

- História familiar para DA
- Doença coronariana
- HAS
- Níveis elevados de homocisteína no sangue
- Antecedente de trauma craniano grave
- Dieta rica em gorduras
- Polimorfismo específico no gene da apolipoproteína E (um ou dois alelos $\epsilon 4$).

Genética da Doença de Alzheimer

- Em geral a DA é esporádica.
- 5% apresentam herança genética autossômica dominante, com instalação na fase pré-senil, com alterações precoces e importantes de linguagem.
- Pacientes com trissomia do 21 (Sd. Down) apresentam elevada incidência de DA a partir da quarta década de vida.
- Nas formas familiares podem ser herdadas as seguintes mutações:

Gene	Lócus genético	Proteína	Fenótipo
PPA	21q21.3-q22.05	Proteína Precursora do β -amilóide A4	DA familiar autossômica dominante
PS1	14q24.3	Presenelina - 1	DA familiar autossômica dominante com início precoce (35-55 anos) e evolução ruim
PS2	1q31-q42	Presenelina - 2	DA familiar autossômica dominante em alemães do Volga
APOE	19q13.2	Apolipoproteína E	Aumento da suscetibilidade à DA
Múltiplo	21	Desconhecida	Sd. Down

Neuropatologia

- Atrofia cerebral mais proeminente em lobos temporais.
- Notadamente os sistemas colinérgicos são comprometidos.
- Emaranhados neurofibrilares →
 - São de localização intracelular e são constituídos por proteína τ hiperfosforilada e insolúvel. A proteína τ está associada aos microtúbulos do citoesqueleto e a sua hiperfosforilação provoca diminuição da sua ligação a estes microtúbulos, com conseqüente alteração do citoesqueleto. Ocorrem inicialmente na região mesial do lobo temporal, para depois se tornarem difusas.
- Placas neuríticas →
 - São de localização extracelular e são constituídos por proteína beta amilóide em sua porção central. A proteína β -amilóide é processada a partir da assim chamada proteína precursora do amilóide (APP), que é codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo 21. A APP é uma proteína transmembrana que normalmente sofre clivagem proteolítica pela enzima α -secretase, dando assim origem ao fragmento

solúvel da proteína β -amilóide (β -amilóide 1-40), que é secretado e eliminado do cérebro. Pequena parte do fragmento de APP é clivada pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, dando origem a formas insolúveis da proteína β -amilóide (β -amilóide 1-42), que se depositam no cérebro formando o centro das placas neuríticas.

- APOE4 →
 - Apolipoproteína E produzida pelos astrócitos provavelmente é captada pelos neurônios e interage anormalmente com as proteínas associadas com os microtúbulos, tal como a proteína τ , produzindo dessa forma filamentos helicoidais pareados nos emaranhados neurofibrilares.
- Deficiência Colinérgica →
 - Ocorre perda dos neurônios colinérgicos e a enzima sintetizadora da acetilcolina (colina acetiltransferase) está acentuadamente depletada no córtex cerebral e no hipocampo.
 - Ocorre degeneração do núcleo basal de Meynert (principal origem da inervação cortical colinérgica) e do trato colinérgico septal-hipocampal.

Investigação

- Não auxilia no diagnóstico, exceto para excluir outras doenças.
- Testes neuropsicológicos auxiliam a distinguir DA de outras demências.

Diagnóstico Diferencial

- Depressão
- Demência dos corpúsculos de Lewy
- Demência por múltiplos infartos
- Demência de Creutzfeldt-Jakob

Tratamento

- Terapia de reposição colinérgica com uso de inibidores da acetilcolinesterase.
- Donepezil (Aricept) → 5 a 10mg/dia/ao deitar-se.
- Rivastigmina (Exelon) → 1,5 a 6mg/2xdia.
- Galantamina (Reminyl) → 4 a 12mg/ 2xdia.
- Memantina (Alois, Ebix) → 5 a 10mg/2xdia.

Demência dos Corpúsculos de Lewy

- É o segundo tipo de demência mais comum.
- Encontrada em ¼ dos pacientes idosos dementes submetidos à necropsia.
- Os corpúsculos de Lewy são inclusões neuronais citoplasmáticas eosinofílicas arredondadas, encontradas no córtex e no tronco cerebral.
- Pode ser encontrada em pacientes com ou sem achados histopatológicos de DA.
- Ocorre declínio cognitivo sem comprometimento precoce da memória.
- Alucinações visuais bem formadas e parkinsonismo (rigidez e bradicinesia) são achados clínicos proeminentes.
- Podem responder a inibidores da acetilcolinesterase.
- Deve-se evitar o uso de neurolépticos.

Demência Vascular

- É a terceira causa mais comum de demência.
- A causa desta demência são os infartos lacunares, infarto isquêmico único em localização estratégica (tálamo, núcleos da base, substância branca subcortical e

giro angular esquerdo), múltiplos infartos em território de grandes artérias, lesões extensas da substância branca (Doença de Binswanger) ou acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (hemorragias subdurais, subaracnóides ou intracerebrais).

- Os principais fatores de risco são HAS, doença cardíaca (FA), diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo e alcoolismo.
- Clinicamente ocorre uma progressão gradual do déficit, início mais ou menos abrupto da demência e sinais ou sintomas neurológicos focais.
- Ao exame constata-se paralisia pseudobulbar com disartria, disfagia, incontinência emocional, déficits motor e sensorial focal, ataxia, apraxia de marcha e sinais piramidais.
- A RNM pode evidenciar múltiplas lesões em substância branca (Doença de Binswanger).

Demência Frontotemporal (Doença de Pick)

- O início geralmente é precoce.
- A disfunção comportamental é mais proeminente do que a cognitiva.
- Atrofia dos lobos frontal e temporal (lesão em golpe de sabre).
- Presença de células de Pick e dos corpos de inclusão de Pick, com ausência de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares.
- Ocorre a proteína τ nos neurônios e na glia (tauopatia).
- Ocorrência familiar da doença associada ao cromossoma 17 (17q21).
- Não existe tratamento.

Hidrocefalia de Pressão Normal (Sd. De Hakim-Adams)

- Ocorre uma hidrocefalia comunicante (não-obstrutiva) secundário à não absorção do LCR nas granulações aracnóides, por fibrose ou aderências meníngeas após HSA ou meningite. A maioria dos casos, entretanto, é idiopática.
- É uma causa potencialmente reversível de demência.
- Caracteriza-se pela tríade demência, ataxia de marcha e incontinência.
- A demência é leve e de instalação insidiosa (inicialmente com bradifrenia, evoluindo com disfunção cognitiva global), com evolução de semanas a meses, sendo precedida por distúrbio de marcha (apraxia de marcha).
- Incontinência urinária ocorre tardiamente, sendo raro a incontinência fecal.
- Afasia e agnosia são raras.
- Exames complementares
 - Raquimanometria com pressão normal ou baixa.
 - TAC e RNM evidenciam alargamento dos ventrículos laterais sem aumento da proeminência dos sulcos corticais.
 - Cisternografia com radionuclídeos mostra acúmulo de radioisótopos nos ventrículos, retardo na eliminação e falência na ascensão sobre as convexidades cerebrais.
 - Após remoção de 30 a 50ml de LCR pode ocorrer melhora transitória da marcha e dos testes cognitivos, sendo este o melhor preditor de uma resposta clínica favorável à derivação.

- O tratamento consiste em derivação ventriculoatrial, vnetriculoperitoneal ou lomboperitoneal (na hidrocefalia idiopática com pressão normal, metade dos pacientes se manteve melhor e 1/3 obteve uma resposta boa ou excelente).