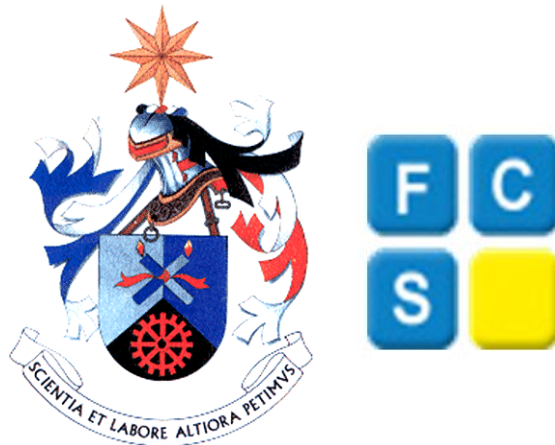


UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



**Avaliação da Atrofia Encefálica mediante
TAC em doentes com provável demência
neurodegenerativa. Estudo de casos e
controles.**

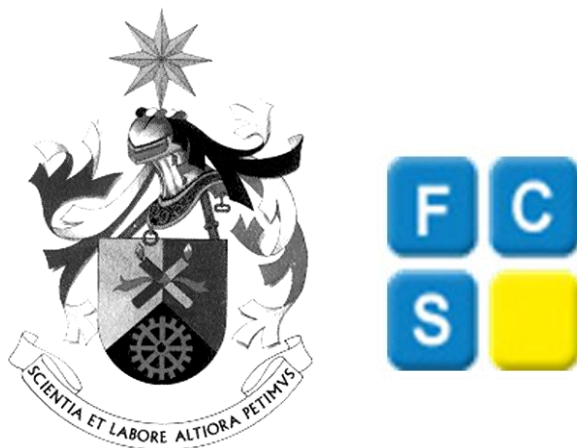
- Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina -

Rita Bárbara Sampaio

Covilhã, Junho de 2010

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



**Avaliação da Atrofia Encefálica mediante
TAC em doentes com provável demência
neurodegenerativa. Estudo de casos e
controles.**

Por: Rita Bárbara Sampaio

Orientador: Dr. Francisco José Álvarez

Covilhã, Junho de 2010

“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida
Que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança”.

António Gedeão in “Pedra Filosofal”

Trabalho de investigação apresentado à Universidade da Beira Interior para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Título: Avaliação da Atrofia Encefálica mediante TAC em doentes com provável demência neurodegenerativa. Estudo de casos e controlos.

Autor: Rita Bárbara Sampaio

a17547@fcsaude.ubi.pt

Orientação Científica: Doutor Francisco José Alvarez, Assistente da Faculdade de Ciências da Saúde, na Universidade da Beira Interior.

À minha mãe

Agradecimentos

O meu obrigada especial:

Ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez, porque nem sempre este caminho foi fácil e ele esteve sempre presente e disponível, como uma luz ao fundo do túnel, na hora em que mais precisei. Dele, levo o exemplo do que deve ser um mentor, a admiração e o respeito de um verdadeiro profissional de saúde e investigador cuja sabedoria inspira desejo de conhecimento.

Ao Dr. Pedro Rosado, à Dr^a. Luiza Rosado e à Dr. Manuela Palmeira por me terem facultado os processos dos seus doentes para poder incluir na minha amostra.

À neuropsicóloga Teresa Bordalo pela ajuda na recuperação de alguns doentes do arquivo.

Aos técnicos e médicos do Serviço de Imagiologia do Hospital Pêro da Covilhã, em especial ao Dr. Manuel Simões e à técnica Rosa Farate pela sua disponibilidade, simpatia e ajuda preciosa.

Índice

Agradecimentos.....	III
Índice de tabelas.....	V
Índice de figuras.....	VI
Índice de gráficos.....	VII
Abreviaturas.....	VIII
Resumo.....	IX
Abstract.....	X
Introdução.....	1
Métodos.....	6
Resultados.....	19
Discussão.....	25
Limitações.....	31
Conclusão.....	32
Referências bibliográficas.....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1: Diagnóstico diferencial de demência.....2

Tabela 2: Critérios diagnósticos de DA e DV segundo os critérios de NINCDS-ADRDA e NINDS-AIREN..... 8

Tabela 3: Distribuição das variáveis dicotômicas, da idade e do sexo nos 3 grupos de doentes estudados e o valor de significância de algumas variáveis.....20

Tabela 4: Comparação das variáveis dicotômicas, da idade e do sexo entre o grupo de DA e DM com os respectivos valores de p.....20

Tabela 5: Distribuição das variáveis clínicas principais nos dois grupos de doentes.....21

Tabela 6: Distribuição das variáveis principais e secundárias e respectivos valores de p no subgrupo de doentes com leucoaraiose/enfarte lacunar e doentes com DA24

Índice de Figuras

Figura 1: Corte ao nível dos lobos temporais e no limite superior da sela turca.....12

Figura 2: Corte ao nível dos lobos temporais e no limite superior da sela turca.....13

Figura 3: Corte ao nível do 3º ventrículo na parede inferior da orbita.....13

Figura 4: Corte ao nível dos cornos frontais dos ventrículos laterais, à altura da fissura de Sylvius e cabeça do caudado.....14

Figura 5: Corte ao nível dos cornos occipitais dos ventrículos laterais, à altura da fissura de Sylvius e cabeça do caudado.....15

Figura 6: Corte ao nível do uncus.....16

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Prevalência de doentes afectados de cada um dos grupos de estudo por factor de risco cardiovascular.....	21
Gráfico 2 – Médias em mm da espessura mínima do hipocampo direito e esquerdo de cada grupo de estudo.....	22
Gráfico 3 – Médias em mm da largura máxima do corno temporal do ventrículo lateral direito e esquerdo de cada grupo de estudo.....	22
Gráfico 4 – Médias da largura máxima dos cornos frontais e occipitais dos VL em cada grupo de estudo.....	23
Gráfico 5- Médias da largura máxima do 3º ventrículo e da razão entre a distância interuncal e a distância inter-óssea em cada grupo de estudo.....	23

Abreviaturas

AVC – Acidente vascular encefálico

CDR – Clinical Dementia Rating

CHCB – Centro Hospitalar da Cova da Beira

CT-scan – computerized tomography

DA – Doença de Alzheimer

DiabetesM – Diabetes Mellitus

DM – Demência mista

Dp – Desvio padrão

DSM IIIR – Diagnostic and Statistical Manual, 3ª edição revista

DV – Demência vascular

E.P.E – Entidade Pública Empresarial

FA – Fibrilhação auricular

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTA – Hipertensão arterial

mm – milímetros

MMSE – Mini-Mental State Examination

n – tamanho da amostra

NINDCDS-ADRDA – National Institute of Neurologic, Communicative disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences

RMN –Ressonância Magnética

TAC-CE – Tomografia axial computadorizada – Crânio Encefálica

VL –Ventrículos laterais

Resumo

Introdução: Em Portugal estima-se que existam cerca de 153.000 pessoas com demência, a qual conduz a perda progressiva da autonomia e da capacidade para as actividades diárias, profissionais e sociais. Apesar das suas várias etiologias, a doença de Alzheimer e a demência vascular são as duas formas mais frequentes de demência na população idosa. A neuroimagem é actualmente a investigação mais importante para ajudar no diagnóstico diferencial das demências e nas decisões terapêuticas. Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a atrofia do lobo temporal medial e a dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais, visualizada em tomografia axial computadorizada e o diagnóstico de doença de Alzheimer histologicamente confirmada

Objectivos: O objectivo principal deste trabalho é testar nos grupos de doentes que sofrem de DA e de DM um eventual padrão de atrofia a nível radiológico, medido através de TAC – CE e compará-lo com os controlos. Os objectivos secundários são: correlacionar os parâmetros avaliados entre cada grupo de doentes, (MMSE, CDR, tempo de evolução, factores de risco cardiovascular) e relacionar as medidas das estruturas encefálicas entre estes grupos e com o grupo controlo.

Métodos: Neste estudo retrospectivo procedeu-se à recolha (entre Dezembro de 2009 e Abril de 2010) de TAC´s crânio-encefálicas e outras informações clínicas do processo hospitalar de doentes com DA, DM e de controlos procedentes da consulta de Neurologia do CHCB, E.P.E. A largura máxima dos ventrículos occipitais que nunca tinha sido medida em TAC-CE ou RMN associada a demência e a distância inter-uncal que apenas tinha sido medida por RMN, foram também avaliadas.

Resultados: Foram analisados os processos e medidas as TAC – CE´s de 68 doentes dos quais 38 tinham diagnóstico clínico de demência e 30 eram doentes controlo. Dos 38 doentes, 25 tinham diagnóstico de DA e 13 tinham diagnóstico clínico de DM. Todas as medidas de estruturas encefálicas estudadas, exceptuando-se o ratio da distância interuncal com a distância interóssea, foram significativas ($p < 0,001$) entre os grupos de doentes e controlos mas não nos dois grupos de doentes entre si. A largura dos cornos occipitais dos ventrículos laterais mostrou-se significativa entre os grupos de DA e controlos ($p = 0,019$), não sendo significativa nem entre os grupos de DM e controlos, nem entre DA e DM.

Conclusão: Apesar do tamanho reduzido da amostra, este estudo confirmou a existência de um padrão de atrofia encefálica em doentes com DA muito semelhante ao encontrado também em doentes com DM. O aumento da largura dos cornos occipitais dos ventrículos laterais mostrou-se também associado a atrofia neurodegenerativa. Considerando a variável tempo de evolução, como não se correlacionou com as medidas das estruturas encefálicas estudadas, destaca-se a sua utilidade de diagnóstico na prática clínica para a detecção de atrofia cortico-subcortical do lobo temporal medial em doentes com DA.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, demência mista, cornos occipitais dos ventrículos laterais, atrofia encefálica, demência neurodegenerativa

Abstract

Introduction: In Portugal, it is estimated that there are 153,000 people with dementia, which leads to a progressive loss of autonomy, and capacity for the realization of daily activities, both professional and personal. Despite its various etiologies, Alzheimer's disease and vascular dementia are the most frequent forms in the elderly. Neurological imaging is currently the most important investigation used for the differential diagnosis of dementia and therapeutic decision-making. Various studies have showed an association between the atrophy of the medial temporal lobe and the dilatation of the temporal horns of the lateral ventricles, visualized by cranial-encephalic CT-scan, and the diagnosis of Alzheimer's disease with histological confirmation.

Objectives: The main goal of this study is to test an eventual pattern of atrophy, at a radiological level, through cranial-encephalic CT-scan, in groups of patients with diagnosis of Alzheimer's disease and mixed dementia, and to compare them with controls. The complementary goals are the following: assess correlations of clinical parameters (MMSE, CDR, evolution time, cardiovascular risk factors) and measurements of encephalic structures between both groups.

Methods: In this retrospective study, data were obtained from hospital records of patients with Alzheimer's disease, mixed dementia and controls from the Neurology of CHCB, E.P.E. The maximum width of the occipital ventricles, never before measured by CT-scan or MRI, was also evaluated.

Results: The sample was integrated by 68 subjects, 38 of which had clinical diagnoses of dementia and 30 were controls. Of the 38 patients, 25 had the diagnosis of Alzheimer and 13 had the clinical diagnosis of mixed dementia. All of the measurements of studied cephalic structures, except the ratio of the interuncal distance with the cranial interbone distance, were significant ($p < 0,001$) between the groups of patients and controls but not between both groups of patients. The width of the occipital horns of the lateral ventricles was significant between the Alzheimer disease patients and controls ($p = 0.01$), but not so between groups of mixed dementia and controls and between Alzheimer disease patients and mixed dementia. Regarding the cardiovascular risk factors and other clinical factors studied, only dyslipidemia was found to be significantly in mixed dementia patients when compared with Alzheimer's disease patients.

Conclusion: Despite the reduced size of the sample, this study confirmed the existence of an encephalic pattern of atrophy in patients with Alzheimer's disease, very similar to that also found in patients with mixed dementia. The width of the occipital horns of the lateral ventricles was associated to this neurodegenerative disease. Regarding the variable of time evolution, since it was not correlated with the measurements of the studied encephalic structures, its diagnostic utility can be distinguished in clinical practice for the detection of cortical-subcortical atrophy of the medial temporal lobe in patients with Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, mixed dementia, width of occipital horns of lateral ventricles, cephalic atrophy, neurodegenerative dementia.

Introdução

A demência é uma afecção neurológica que se caracteriza essencialmente por uma diminuição das capacidades cognitivas e alterações do comportamento que conduzem a uma perda progressiva da autonomia e da capacidade para as actividades diárias, profissionais e sociais (1). Apesar da síndrome demencial ter várias etiologias (tabela1) (2), a DA de causa neurodegenerativa e DV que ocorre secundariamente à doença cerebrovascular são as duas formas mais frequentes de demência na população idosa (3). Nos doentes é habitual coexistirem duas ou mais causas de demência (demência mista), a sua forma mais frequente é a caracterizada pela ocorrência simultânea de eventos característicos de DA e de DV.

O Projecto European Collaboration on Dementia calcula o número de cidadãos europeus com demência em 7,3 milhões. Em Portugal estima-se que existam cerca de 153.000 pessoas com demência, 90.000 com DA. Face ao envelhecimento da população nos estados-membros da União Europeia os especialistas prevêem uma duplicação destes valores em 2040 na Europa Ocidental, podendo atingir o triplo na Europa de Leste. Todos os anos, 1,4 milhões de cidadãos europeus desenvolvem demência, o que significa que a cada 24 segundos, um novo caso é diagnosticado. (4)

A DA tem etiologia desconhecida, excepto nos raros casos familiares, de início precoce, em que se encontra uma mutação genética específica. Os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à demência vascular ainda não foram inteiramente esclarecidos. (3)

Diagnóstico Diferencial de Demência

Causas mais comuns de demência

Doença de Alzheimer

Demência vascular

- Multi-enfarte

- Doença difusa da substância branca

Doença de Parkinson

Alcoolismo*

Drogas/intoxicação medicamentosa*

Causas menos comuns de demência

Deficiências vitamínicas

Tiamina B1 (encefalopatia de Wernicke)*

B12 (anemia perniciosa)*

Ácido nicotínico (pelagra)*

Disfunção endócrina e de outros órgãos

Hipotireoidismo*

Insuficiência adrenal e síndrome de Cushing*

Hipo e Hiperparatireoidismo*

Falência renal*

Falência hepática*

Falência pulmonar*

Infecções crônicas

HIV

Neurosífilis*

Papovavírus

Prião (Creutzfeldt-Jakob and Gerstmann-Sträussler-Scheinker diseases)

Tuberculose, fungos e protozoários*

Doença de Whipple*

Traumatismo craniano e dano difuso da substância branca

Demência pugilística

Hematoma crônico subdural*

Anóxia

Encefalite

Hidrocéfalo - pressão normal*

Neoplasias

Tumor cerebral primário*

Metástase cerebral*

Encefalite límbica paraneoplásica

Doenças tóxicas

Drogas, medicação, envenenamento por narcóticos*
Intoxicação por metais pesados*
Demência diálise (alumínio)
Tóxicas orgânicas

Doenças psiquiátricas

Depressão (pseudodemência)*
Esquizofrenia*
Reacção conversiva*

Doenças neurodegenerativas

Doença de Huntington
Doença de Pick
Demência por corpos de Lewy
Paralisia progressiva supranuclear (Steel-Richardson-Olzewsky syndrome)
Degeneração multi sistémica
Ataxia Hereditária
Doença do Neurónio Motor (esclerose lateral amiotrófica)
Demência frontotemporal
Degeneração cortical basal
Esclerose múltipla
Síndrome de Down e Alzheimer
Complexo Parkinson Demência de Guam

Miscelânea

Sarcoidose*
Vasculite*
CADASIL
Porfíria aguda intermitente*
Crises recorrentes não convulsivas*

Factores adicionais em crianças e adolescentes

Doença de Hallervorden-Spatz
Panencefalite subaguda esclerosante
Doenças metabólicas (ex. doenças de Wilson e de Leigh, leucodistrofias, doença do armazenamento de lípidos, doenças mitocondriais)

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial de demência. Adaptado da referência bibliográfica nº 2. *Demência potencialmente reversível.

Com a notável excepção das demências de causa autossómica dominante, não há biomarcadores específicos para as demências degenerativas. Como tal, e na ausência de confirmação neuropatológica, o diagnóstico etiológico de uma síndrome demencial degenerativa pode ser feito apenas em termos de probabilidade. O diagnóstico clínico deve basear-se nos critérios que têm sido propostos para aumentar a fiabilidade e precisão do diagnóstico associados a uma cuidadosa avaliação clínica, determinações bioquímicas e métodos de neuroimagem.(5)

A neuropatologia da DA caracteriza-se pela atrofia do lobo temporal medial e pela acumulação de emaranhados de neurofibrilhas e placas de amilóide (6). A perda de memória é o sintoma precoce mais comum da DA e o hipocampo, conhecidamente associado ao processamento da memória está particularmente lesionado nos estadios precoces desta doença (7).

Esta estrutura tem sido medida usando uma variedade de técnicas de delineação e de limites anatómicos. Alguns estudos de TAC têm usado medidas lineares ou visuais (8-12), um deles, prospectivo (classe 1), estudou quantitativamente a largura do lobo temporal em doentes DA confirmada por autópsia e concluiu uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 40% para este diagnóstico. Outros estudos têm usado medidas volumétricas das estruturas do lobo temporal interno. A sensibilidade e especificidade global para a detecção de DA ligeira a moderada vs. controlos em ressonância magnética, foi respectivamente de 85% e 88% numa meta-análise (13), e a precisão da atrofia do hipocampo na DA ligeira variou entre 67% e 100% numa revisão sistemática. (14)

A neuroimagem é actualmente uma das investigações mais importantes para ajudar no diagnóstico diferencial das demências e nas decisões terapêuticas (5). Vários

estudos têm mostrado uma associação entre a atrofia do lobo temporal medial visualizada em tomografia axial computadorizada e o diagnóstico de doença de Alzheimer histologicamente confirmada (15-18). As alterações no lobo temporal medial influenciam também a dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais e o alargamento das cisternas supracelares (15) sendo também os ventrículos importantes estruturas para distinguir doentes com DA de controlos saudáveis, através da TAC (19-21). A distância interuncal e a sua associação com DA tem sido alvo de controvérsia em diferentes estudos (7,22-25).

Neste contexto e como actualmente não existe um marcador definitivo de diagnóstico e os exames de neuroimagem, TAC e RMN, são instrumentos cada vez mais utilizados na avaliação dos doentes, desenhou-se este estudo, cujo objectivo é comprovar se existe um padrão de atrofia a nível radiológico, medido através de TAC-CE, nas áreas cerebrais mais intensamente afectadas na DA e correlacionar os resultados obtidos das medições e os parâmetros avaliados em cada grupo de doentes.

Métodos

1. Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, em que se procedeu à recolha (entre Dezembro de 2009 e Abril de 2010) de TAC's crânio-encefálicas e outras informações clínicas do processo hospitalar de doentes com DA, DM e de controlos procedentes da consulta de Neurologia do CHCB, E.P.E.

2. Objectivo

O objectivo principal deste trabalho é testar nos grupos de doentes que sofrem de DA e de DM um eventual padrão de atrofia a nível radiológico, medido através de TAC - CE, nas áreas cerebrais mais intensamente afectadas na DA. Este padrão de atrofia foi já testado e confirmado por outros estudos de TAC-CE, em algumas estruturas encefálicas em doentes com DA. No entanto, para além de introduzir duas novas medições, este estudo tem também como objectivos secundários: correlacionar os resultados obtidos dos parâmetros avaliados em cada doente (MMSE, CDR, tempo de evolução e factores de risco cardiovascular) entre os dois grupos (DA e DM) e finalmente relacionar as medidas das estruturas encefálicas entre estes grupos e com o grupo controlo.

3. Estudo dos doentes

A população de estudo é constituída por doentes com o diagnóstico clínico de DA segundo os critérios usados na prática clínica desenvolvido pelo National Institute of Neurologic, Communicative disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINDCDS-ADRDA) (26) e por doentes com diagnóstico clínico de DM segundo os mesmos critérios citados, associados a lesões vasculares (leucoaraiose, enfarte parcial/territorial e lacunar). Os critérios do National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (tabela 2) servem como critérios de exclusão de doentes com DV.

Para a DA provável, quer os critérios do Diagnostic and Statistical Manual, 3^a edição revista (DSM IIIR), quer os do NINDCDS-ADRDA têm uma boa sensibilidade (até 100%, 81% em média considerando os vários estudos) mas uma baixa especificidade (70% de média entre os estudos), baseado em estudos classe I-II com confirmação em autópsia (27). Para a DV, a neuroimagem revela-se essencial para o diagnóstico, de acordo com os critérios internacionais NINDS-AIREN, um dos mais frequentemente usados, sem ela, o diagnóstico de DV será quando muito “possível” (28). Além disso, os critérios especificam quais os territórios vasculares mais implicados na DV e usando as normas de classificação dos aspectos radiológicos cumprindo os critérios NINDS-AIREN, a fiabilidade inter-observador do diagnóstico subiu significativamente de 40% para 60% (29).

Doença de Alzheimer segundo os critérios do NINCDS-ADRDA	Demência vascular segundo os critérios do NINDS-AIREN (Roman et al., 1993)
<p><u>Critérios para o diagnóstico clínico de doença de Alzheimer provável: (A e uma ou mais características de suporte B, C, D ou E</u></p> <p>A. Presença de défices significativos da memória nos estágios iniciais da doença que incluem as seguintes características:</p> <p>1 -Alterações graduais e progressivas na memória segundo o paciente ou contactos próximos.</p> <p>2 -Evidência objectiva de disfunção da memória em testes.</p> <p>3 -Episódio de memória disfuncional pode ser isolado ou associado a outras alterações cognitivas no início da DA ou na DA avançada.</p> <p>B. Presença de atrofia no lobo temporal medial;</p> <p>C. Biomarcadores anormais no liquido cefalorraquidiano;</p> <p>D. Padrão específico em neuroimagem funcional com PET</p> <p>E. Teste genético revelador de mutação autossómica dominante de DA</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>História:</p> <p>- Início súbito</p> <p>- Convulsões, distúrbios da marcha ou alterações de comportamento nos estágios</p>	<p><u>I. Os critérios para o diagnóstico clínico de demência vascular provável incluem todos os seguintes:</u></p> <p>1 -Demência, definida por declínio cognitivo, prejuízo de memória e de dois ou mais domínios cognitivos, estabelecida por avaliação clínica e documentada por testes neuropsicológicos; os défices devem ser graves o suficiente para causar prejuízos nas actividades do dia-a-dia, e não devidos à consequência física de um acidente vascular cerebral (AVC) isolado. Critérios exclusão: distúrbios da consciência, doenças sistêmicas e outras que não-cerebrais, que por si só podem ser responsáveis pelo declínio cognitivo e memória.</p> <p>2 -Doença cerebrovascular, definida pela presença de sinais focais ao exame neurológico, consistentes com lesão vascular (com ou sem história de AVC), e evidência de doença cerebrovascular relevante em exame de imagem (TAC ou RMN) incluído enfarte múltiplos de grandes vasos ou enfarte único estrategicamente localizado (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal ou nos territórios da artéria cerebral anterior e posterior), assim como múltiplas lacunas em gânglios da base e substância branca.</p> <p>3 -Uma relação entre os distúrbios citados acima, mais um ou mais dos seguintes: (a) início da demência dentro de três meses após um AVC reconhecido; (b) deterioração abrupta das funções cognitivas; ou flutuações, progressão em “degraus” dos défices cognitivos.</p>

iniciais da doença

Características clínicas:

- Sinais neurológicos focais que incluem: hemiparésia, perda sensorial, défices no campo visual

- Sinais extrapiramidais nos estágios iniciais da doença

Outras doenças graves o suficiente para afectar a memória e os sintomas relacionados:

- Demência não Alzheimer

- Depressão major

- Doença cerebrovascular

- Anormalidades tóxicas e metabólicas

- Sinal de RM FLAIR ou T2 com alterações no lobo temporal medial consistentes com infecção ou problemas vasculares.

Crítérios de DA definitiva:

- Evidência clínica e histopatológica da doença.

- Evidência clínica e genética da doença (mutações nos cromossomas 1, 14 ou 21).

II. Características clínicas compatíveis com o diagnóstico de demência vascular provável:

1 - Presença precoce de distúrbio da marcha;

2 - História de desequilíbrio e quedas frequentes não provocadas;

3 - Urgência urinária precoce e outros sintomas urinários não explicados por doença urológica;

4 - Paralisia pseudobulbar;

5 - Mudanças na personalidade e no humor, incluindo enlentecimento psicomotor e função executiva anormal.

III. Características que tornam o diagnóstico de demência vascular incerto ou pouco provável:

1 - Início precoce de défice mnésico e piora progressiva da memória e outras funções cognitivas como linguagem, habilidade motora e percepção, na ausência de lesões focais correspondentes em exame de imagem;

2 - Ausência de sinais neurológicos focais, além do distúrbio cognitivo;

3 - Ausência de lesões cerebrovasculares em exames de imagem (TC ou RNM).

Tabela 2 – Critérios diagnósticos de DA e DV segundo os critérios de NINCDS-ADRDA e NINDS-AIREN. Adaptado das referências bibliográficas nº26 e 28.

Estes dois grupos de doentes tinham sido também avaliados quanto à função cognitiva global através do “Mini-Mental State Examination” (MMSE) e do Clinical Dementia Rating (CDR).

O “Mini-Mental State Examination” (MMSE) elaborado por Folstein et al. (1975) (30) é um dos testes mais utilizados e mais estudados em todo o mundo. Usado isoladamente ou incorporado a outras escalas e instrumentos mais amplos, permite a avaliação da função cognitiva e o rastreio de quadros demenciais. (31,32) A sua sensibilidade aumenta se se analisar um declínio na pontuação ao longo do tempo (30). Tem sido utilizado clinicamente, para a detecção de declínio cognitivo, para o seguimento de quadros de demência e na monitorização de resposta ao tratamento. (33)

O Clinical Dementia Rating (CDR) desenvolvido por Hughes et al e adaptado por Morris (34,35), é um teste que avalia a cognição, o comportamento e a influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar as actividades da vida diária. Tem uma especificidade 94%, e sensibilidade de 92% para o diagnóstico de demência (36) além de identificar os casos questionáveis, ou seja, aqueles que não são considerados normais. Estes casos podem corresponder ao chamado declínio cognitivo associado ao envelhecimento ou ao transtorno cognitivo leve que em outros estudos epidemiológicos pertencem ao grupo de doentes com maior taxa de evolução para demência. (37)

O tempo estimado de evolução da doença, a partir dos primeiros sintomas considerados pelo doente ou familiares foi também registado assim como antecedentes familiares de demências e sintomas depressivos. Factores de risco cardiovascular como HTA, dislipidémias, DiabetesM, FA, cardiopatia isquémica, consumo de álcool ou tabaco foram também tidos em conta uma vez que são factores de risco conhecidos para a demência.

A população de controlos é constituída por doentes, procedentes também da consulta de Neurologia do CHCB mas sem patologias demenciais ou alterações vasculares cerebrais. Nesta população também foram estudados os factores de risco cardiovascular.

4. Técnicas de Medição

As TAC-CE's dos doentes e controlos recolhidas do Serviço de Imagiologia do CHCB têm uma espessura de corte de 4mm na fossa posterior e de 8mm a nível supratentorial. O plano de inclinação da cabeça é paralelo ao plano orbito-meatal. A máquina utilizada foi uma Toshiba Aquillon multicorte com 16 detectores, tipo de radiação X, na janela de parênquima cerebral, algoritmo 69. Todas as estruturas foram mediadas em milímetros. As TAC's de doentes e controlos foram medidas igualmente segundo as técnicas mencionadas de seguida.

4.1 Medição da espessura mínima do lobo temporal medial direito e esquerdo

As TAC-CE's de pacientes com diagnóstico clínico de DA mostram considerável atrofia em comparação com os controlos (38). Foi comprovado que a atrofia do lobo temporal medial determinada por TAC-CE está fortemente associada a DA histologicamente confirmada.(18) Foi também proposto que a medição da taxa de atrofia em indivíduos assintomáticos pode ser um predictor da doença de Alzheimer e poderia ser usado para monitorizar terapias para retardar a taxa de neurodegeneração (17). Segundo a técnica mencionada por Jobst KA et al, 1992 (18) procedeu-se à medição da espessura mínima do lobo temporal medial direito e esquerdo, segundo indica a figura1.



Figura 1 – Corte ao nível dos lobos

temporais e no limite superior da sela turca.

4.2 Largura máxima dos ventrículos

O alargamento dos ventrículos mais do que a atrofia cortical distingue melhor os pacientes com DA de indivíduos não dementes da mesma idade segundo DeCarli et al.;1990 (20) e mudanças no seu tamanho estão fortemente associadas a declínio clínico (21). Outro estudo demonstrou uma significativa correlação entre a largura do 3º ventrículo medida por TAC-CE e a actividade da colina acetiltransferase no lobo frontal e temporal postmortem (19). Sendo assim e usando a técnica referida por Soininen et al., 1993 mediram-se as estruturas que se seguem, da forma que mostram as figuras:

4.2.1 Largura máxima do corno temporal direito e esquerdo dos VL



Figura 2 – Corte ao nível dos lobos temporais e

no limite superior da sela turca.

4.2.2 Largura máxima do 3º ventrículo

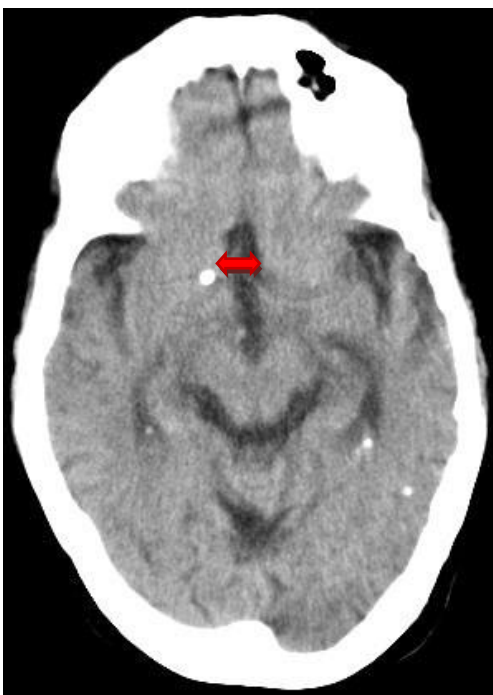


Figura 3 – Corte ao nível do 3º ventrículo na
parede inferior da órbita e dos pedúnculos
cerebrais.

4.2.3 Distância máxima entre os cornos frontais dos ventrículos laterais



Figura 4 – Corte ao nível dos cornos frontais dos ventrículos laterais, à altura da fissura de Sylvius e cabeça do caudado.

4.2.4 Distância máxima entre os cornos occipitais dos ventrículos laterais (figura 5)

Esta distância que nunca tinha sido medida por TAC ou RMN associada a demência e apesar de não haver referência bibliográfica foi medida neste estudo porque a atrofia occipito-parietal pode estar relacionada com sintomas do tipo visual/espacial, que podem ser relevantes em determinados doentes.

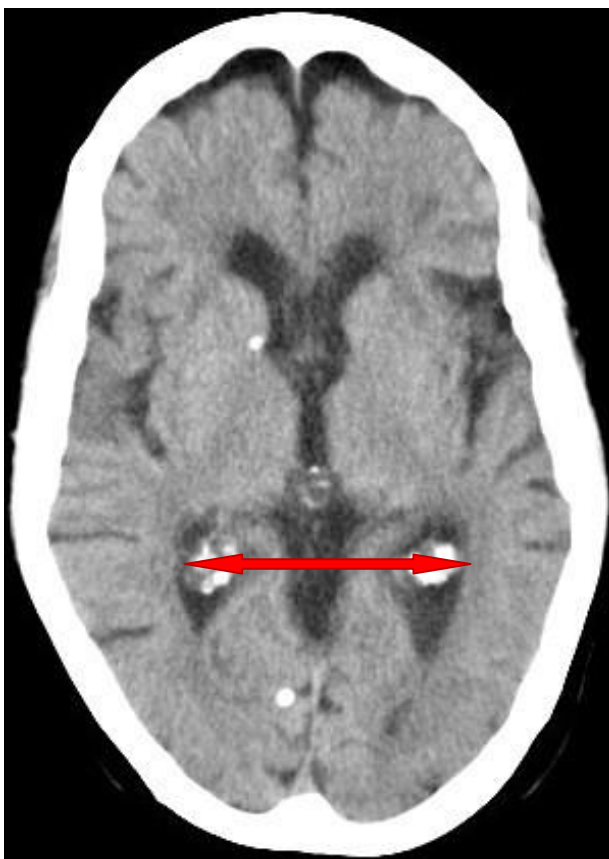


Figura 5 - Corte ao nível dos cornos

occipitais dos ventrículos laterais, à altura da fissura de Sylvius e cabeça do caudado.

4.3 Distância interuncal/Distância Inter-óssea máxima

A distância interuncal introduzida por Dahlbeck et al.,1991 (23) foi apresentada como um método simples obtido através de uma única secção de RMN para o diagnóstico de DA. Foi considerado que a distância interuncal reflectia a atrofia do hipocampo. Esse estudo conseguiu separar 10 doentes com DA de 10 controlos através da distância interuncal (22,23). No entanto, resultados de estudos posteriores mostraram-se controversos (7,24,25).

Devido a esta informação prévia inconclusiva este estudo mediu a distância interuncal dos doentes e controlos, no entanto, o método seguido, Laakso M e al., 1995

(7) apenas foi estudado em RMN, pelo que neste estudo se adaptará o mesmo método à TAC. (ver figura 6)

Para se determinar o efeito do tamanho individual do crânio de doentes e controlos como variável de confundimento mediu-se também a distância inter-óssea para que o valor do ratio com a distância inter-uncal nos pudesse permitir incluir ou excluir esta variável (ver figura 6). Ratio= distância interuncal/distância interóssea.



Figura 6 - Corte ao nível do uncus

5. Critérios de inclusão e exclusão

5.1. Critérios de inclusão de doentes:

Doentes com diagnóstico clínico de DA, segundo os critérios usados na prática clínica (NINCDS-ADRDA, DSM-IV) e de DM segundo os critérios anteriores associados a lesões vasculares (leucoaraiose, enfarte parcial/territorial e lacunar). Todos procedentes da consulta de Neurologia do CHCB, E.P.E.

5.2. Critérios de inclusão de controlos:

5.2.1. Pacientes sem demência de nenhum tipo, sem sintomas de esquecimento e sem alterações vasculares na TAC-CE procedentes da consulta de Neurologia do CHCB, E.P.E.

5.3. Critérios de exclusão de doentes e controlos:

5.3.1 Doentes com outros tipos de demência que não DA ou DM.

5.3.2 Doentes que não dispõem de TAC-CE e de nenhuma das variáveis clínicas principais.

6. Variáveis

6.1. Variáveis principais:

6.1.1. Variáveis clínicas principais: MMSE, CDR e tempo de evolução.

6.1.2. Espessura em mm do lobo temporal direito e esquerdo, largura do corno temporal direito e esquerdo dos ventrículos laterais, largura do 3º ventrículo, distância entre os cornos frontais dos ventrículos laterais, distância entre os cornos occipitais dos ventrículos laterais e o ratio entre a distância inter-uncal e a distância inter-óssea.

6.2. Variáveis secundárias

6.2.1. Variáveis demográficas: idade e género.

6.2.2. Factores de risco cardiovascular: HTA, dislipidémia, DiabetesM, FA, cardiopatia isquémica, tabagismo, consumo de álcool.

6.2.3. Antecedentes familiares de demência, sintomas de depressão.

7. Análise Estatística

Os dados foram analisados numa base de dados elaborada no programa estatístico SPSS versão 15.0. As variáveis foram tratadas como dicotómicas (sexo, HTA, dislipidémias, FA, DiabetesM, cardiopatia isquémica, consumo de álcool e tabaco, depressão, antecedentes familiares e CDR), e quantitativas contínuas (idade, MMSE, tempo de evolução da doença, espessura do lobo temporal direito e esquerdo, largura do corno temporal direito e esquerdo dos ventrículos laterais, largura do 3º ventrículo, distância entre os cornos frontais dos ventrículos laterais, distância entre os cornos occipitais dos ventrículos laterais e ratio entre a distância inter-uncal e a distância inter-óssea). Compararam-se as médias das quantitativas contínuas utilizando o teste T de Student e U de Mann-Whitney para a variável tempo de evolução que não seguia uma distribuição normal e aplicou-se o Xi quadrado ou o teste de Fisher para as variáveis dicotómicas. O teste ANOVA com teste post-hoc de Tukey foi utilizado também para comparar o grau de significância das variáveis contínuas entre os 3 grupos. Para todas as comparações foi considerado um valor de significância estatística inferior a 0,05.

Resultados

No período compreendido entre Dezembro de 2009 e Abril de 2010 foram analisados os processos e medidas as TAC's - CE de 68 doentes dos quais 38 tinham diagnóstico clínico de demência e 30 eram doentes controlo sem patologia neurodegenerativa ou vascular. Dos 38 doentes, 25 tinham diagnóstico de doença de Alzheimer e 13 tinham diagnóstico clínico de demência mista por incluírem patologia neurodegenerativa e vascular. A tabela 3 compara os dados recolhidos relativamente à idade, sexo e análise de frequência dos factores de risco cardiovascular entre os 3 grupos formados: grupo de doentes com DA, grupo de doentes com DM e controlos. Os doentes do grupo DM foram os que apresentaram média de idade mais elevada. Apesar dos testes revelarem uma diferença significativa para idade entre os 3 grupos ($p=0,027$), não se observaram diferenças entre os doentes com DA e controlos ($p=0,105$), nem entre os doentes com DA e DM ($p=0,770$), apenas existe significância entre os controlos e DM ($p=0,045$). Relativamente à variável de género, os 3 grupos apresentaram uma percentagem de doentes do sexo masculino inferior à do sexo feminino, sem haver diferenças significativas entre grupos. Constatou-se também que a hipertensão é o factor de risco mais frequente, seguida pela dislipidémia no caso dos grupos de doentes e da DiabetesM no caso dos controlos. O gráfico 1 dá uma visão geral da prevalência destes factores de risco nos 3 grupos e apesar destes serem bastante frequentes, principalmente no grupo de doentes com DM, apenas se verificou significância para a dislipidémia ($p=0,002$). Curiosamente e após analisados os grupos aos pares, observaram-se diferenças significativas na prevalência de dislipidémia e FA entre os grupos de DA e DM conforme apresentado na tabela 4. Os antecedentes familiares correspondem apenas

a 8% da amostra dos doentes com DA, não havendo antecedentes familiares conhecidos nos doentes com DM.

Variáveis	D. Alzheimer (n=25)	Demência mista (n=13)	Controlos (n=30)	Valor de p
Idade (anos), média ± DP	74,4 ±8,6	76,6 ±6,8	69,7 ±9,0	0,027 ¹
Sexo - Homens, n(%)	10 (40%)	4 (30,8%)	14 (46,7%)	0,616
HTA, n(%)	13 (52%)	9 (69,2%)	17 (56,7%)	0,592
Dislipidémia, n(%)	6 (24%)	9 (69,2%)	5 (16,7%)	0,002
DiabetesM, n(%)	3 (12%)	4 (30,8%)	8 (26,7%)	
FA, n(%)	2 (8%)	4 (30,8%)	5 (16,7%)	
Cardiopatia Isquémica,n(%)	2 (8%)	3 (23,1%)	3 (10%)	
Álcool, n(%)	3 (12%)	1 (7,7%)	3 (10%)	
Tabaco, n(%)	4 (16%)	2 (15,4%)	8 (26,7%)	
Sintomas depressivos, n(%)	2 (8%)	3 (23,1%)	3 (10%)	

Tabela 3 – Distribuição das variáveis dicotómicas, da idade e do sexo nos 3 grupos estudados e o valor de significância de algumas variáveis. As variáveis dicotómicas foram comparadas mediante X². A variável ¹ foi comparada mediante ANOVA teste post-hoc de Tukey.

Variáveis	Alzheimer (n=25)	Demência mista (n=13)	Valor de p
Idade (anos), média ± DP	74,44 ±8,55	76,62 ±6,78	0,77 ¹
Sexo - Homens, n(%)	10 (40%)	4 (30,8%)	0,728 ²
HTA, n(%)	13 (52%)	9 (69,2%)	0,307 ³
Dislipidémia, n(%)	6 (24%)	9 (69,2%)	0,007 ³
Diabetes M, n(%)	3 (12%)	4 (30,8%)	0,203 ²
FA, n(%)	2 (8%)	4 (30,8%)	0,154 ²
Cardiopatia Isquémica,n(%)	2 (8%)	3 (23,1%)	0,315 ²
Álcool, n(%)	3 (12%)	1 (7,7%)	1,000 ²
Tabaco, n(%)	4 (16%)	2 (15,4%)	1,000 ²
Sintomas depressivos, n(%)	2 (8%)	3 (23,1%)	0,315 ²
Antec.Familiares, n(%)	2 (8%)	0 (0%)	0,538 ²

Tabela 4 –Comparação das variáveis dicotómicas, da idade e do sexo entre o grupo de DA e DM com os respectivos valores de p. A variável ¹ foi comparada usando o teste T de Student. As variáveis dicotómicas ² foram comparadas mediante o teste exacto de Fisher As variáveis dicotómicas ³ foram comparadas mediante X².

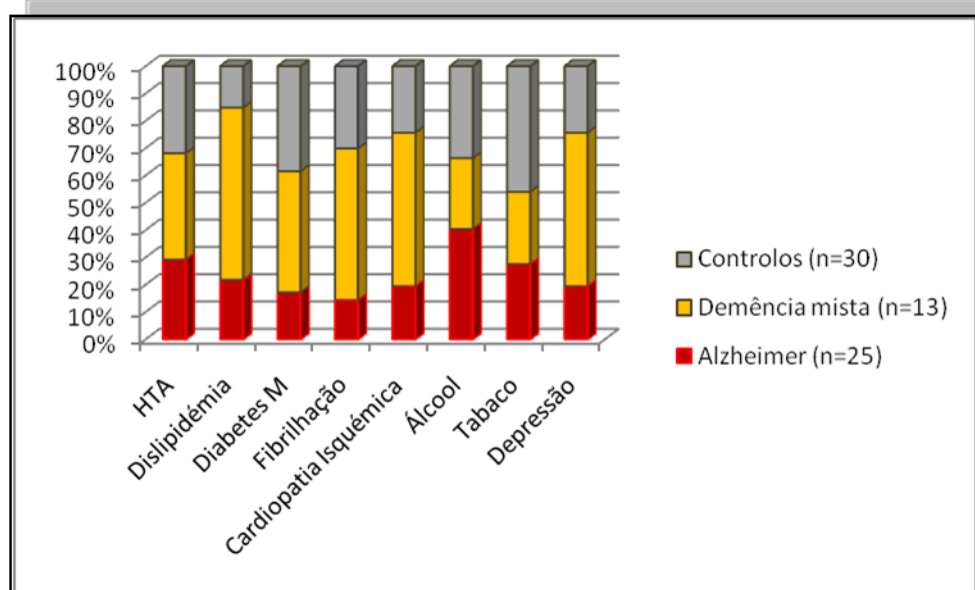


Gráfico 1 – Prevalência de doentes afectados de cada um dos grupos de estudo por factor de risco cardiovascular.

Relativamente às variáveis principais, verificou-se uma clara semelhança entre as medidas das estruturas encefálicas dos 2 grupos de doentes e uma clara diferença entre estes grupos e o grupo dos controlos. Analisando a significância dos resultados, em todos a p foi inferior a 0,001 excepto para o ratio entre a distância interuncal e a distância interóssea ($p=0,429$) e para a largura dos cornos occipitais dos ventrículos laterais ($p=0,019$). O tempo de evolução a partir dos primeiros sintomas referidos pelo doente não se mostrou significativo neste estudo, assim como o MMSE e a CDR. A distribuição destas variáveis encontra-se resumida na tabela 5.

Variáveis	Alzheimer (n=25)	Demência mista (n=13)	Valor de p
MMSE (média \pm dp)	17,86 \pm 6,54	13,78 \pm 7,45	0,181
CDR 1 (n; %)	(9); 36%	(1); 7,7%	0,170
CDR 2 (n; %)	(11); 44%	(8); 61,5%	
CDR 3 (n; %)	(5); 20%	(4); 30,8%	
Tempo de Evolução (mediana, intervalo interquartilico)	12(12-36)	12(9-23)	0,377

Tabela 5 – Distribuição das variáveis clínicas principais nos dois grupos de doentes. A variável MMSE foi comparada pelo teste T de Student, a variável CDR pelo X^2 e a variável Tempo de Evolução pelo teste U de Mann-Whitney.

Os gráficos 2, 3, 4 e 5 mostram a clara diferença das estruturas encefálicas entre o grupo de doentes e controlos. De realçar que entre os dois grupos de doentes (DA e DM) não se verificaram diferenças significativas.

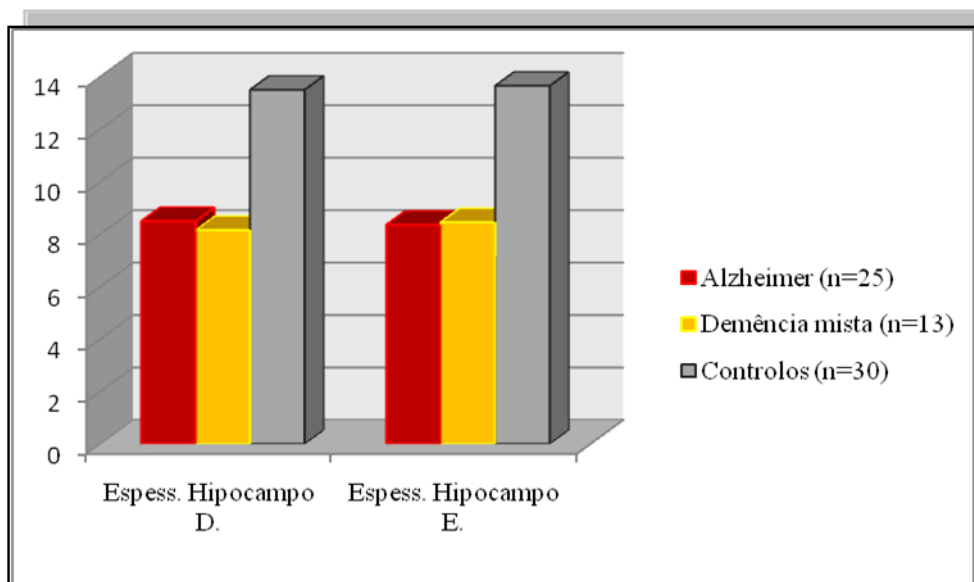


Gráfico 2 – Médias em mm da espessura mínima do hipocampo direito e esquerdo de cada grupo de estudo.

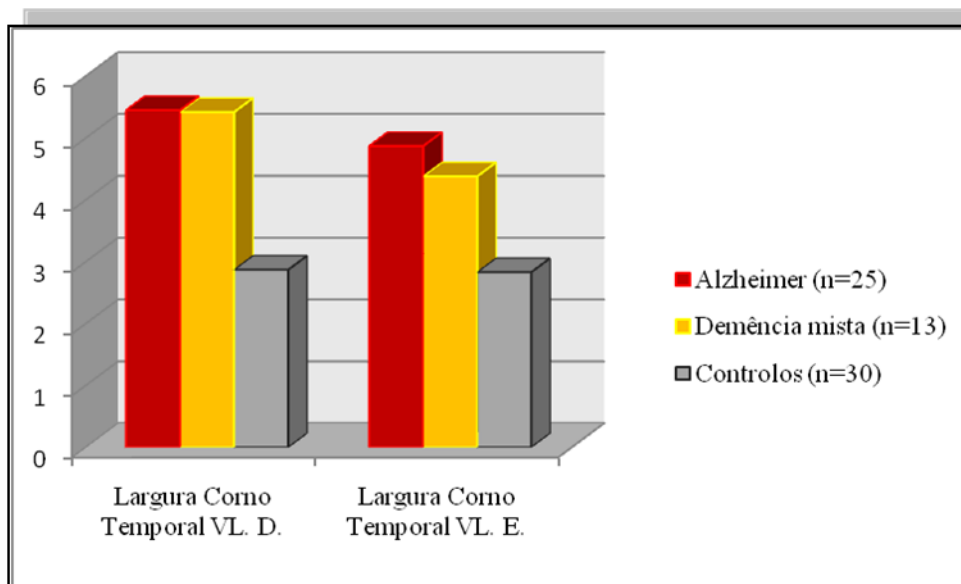


Gráfico 3 – Médias em mm da largura máxima do corno temporal do ventrículo lateral direito e esquerdo de cada grupo de estudo.

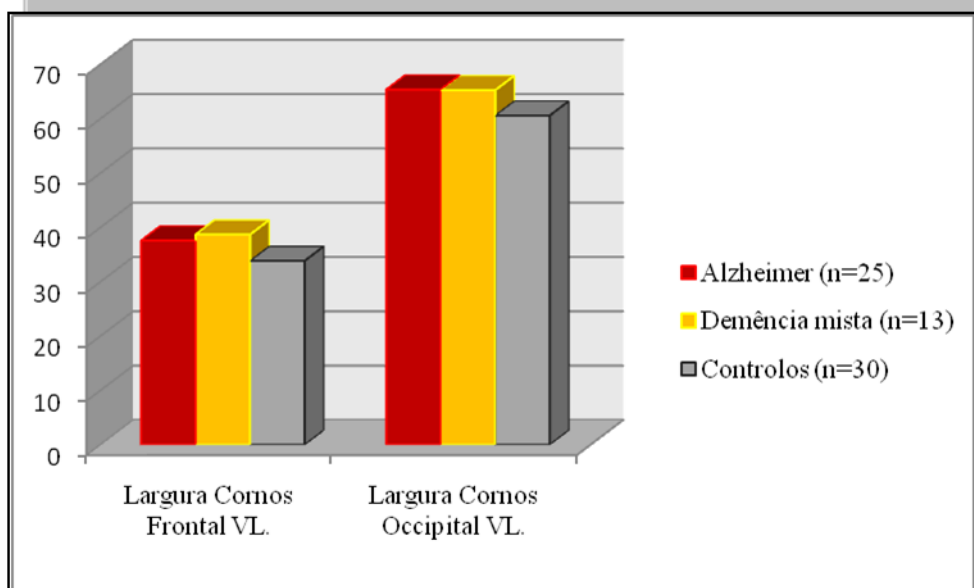


Gráfico 4 – Médias em mm da largura máxima dos cornos frontais e occipitais dos VL em cada grupo de estudo.

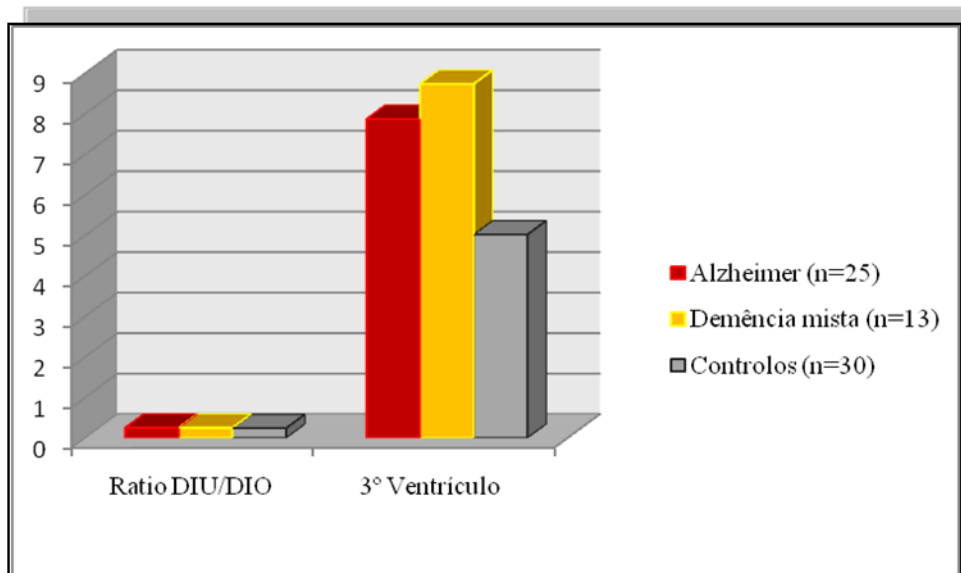


Gráfico 5- Médias em mm da largura máxima do 3º ventrículo e da razão entre a distância interuncal e a distância inter-óssea em cada grupo de estudo.

Foi também recolhido, através dos relatórios clínicos das TAC- CE's medidas, o tipo de lesões vasculares (leucoaraiose, enfartes lacunares, e enfartes territoriais) existentes no grupo de doentes com DM. Analisaram-se as doenças vasculares de pequenos vasos excluindo-se os enfartes territoriais e correlacionou-se esta informação com as variáveis principais e secundárias, os resultados encontram-se na tabela seguinte.

Variáveis	DM com Leucoaraiose/L acunar (n=5)	DA (n=25)	Valor de p
Idade (anos), média ± DP	74,00 ±8,03	74,44 ±8,55	0,735 ¹
Sexo - Homens, n(%)	1 (20%)	10 (40%)	0,397 ²
HTA, n(%)	1 (20%)	13 (52%)	0,19 ²
Dislipidémia, n(%)	3 (60%)	6 (24%)	0,109 ²
DiabetesM, n(%)	0 (0%)	3 (12%)	1,000 ²
Fibrilhação, n(%)	2 (40%)	2 (8%)	0,119 ²
Cardiopatia Isquémica, n(%)	0 (0%)	2 (8%)	0,433 ²
Ácool, n(%)	0 (0%)	3 (12%)	1,000 ²
Tabaco, n(%)	0 (0%)	4 (16%)	1,000 ²
Sintomas depressivos, n(%)	2 (8%)	2 (8%)	0,433 ²
Antec.Familiares, n(%)	0 (0%)	2 (8%)	1,000 ²
Espess. Hipocampo D. (média ±dp)	7,39 ±3,33	8,49 ±2,37	0,219 ¹
Espess. Hipocampo E. (média ±dp)	7,94 ± 3,42	8,35 ± 2,22	0,198 ¹
Largura Corno Temporal VL. D. (média ±dp)	7,90 ±4,44	5,45 ±2,04	0,003 ¹
Largura Corno Temporal VL. E. (média ±dp)	5,35 ±1,52	4,87 ±2,11	0,276 ¹
3º Ventrículo (média ±dp)	8,76 ±2,13	7,87 ±2,32	0,91 ¹
Largura Cornos Frontal VL.	38,31 ±2,36	37,58 ±4,67	0,061 ¹
Largura Cornos Occipital VL.	66,75 ±3,28	65,37 ±6,53	0,097 ¹
Ratio DIU/DIO (média ±dp)	0,26 ±0,027	0,25 ±0,02	0,298 ¹
MMSE (média ±dp)	11,25 ±6,99	17,86 ±6,54	0,924 ¹
CDR 1 (n; %)	(1); 20%	(9); 36%	0,760 ³
CDR 2 (n; %)	(3); 60%	(11); 44%	
CDR 3 (n; %)	(1); 20%	(5); 20%	
Tempo de Evolução	12(7,5-36)	12(12-36)	0,56 ⁴

Tabela 6 – Distribuição das variáveis principais e secundárias e respectivos valores de p no subgrupo de doentes com leucoaraiose/enfarte lacunar e doentes com DA. As variáveis ¹ foram comparadas pelo teste T de Student, as variáveis ² foram comparadas segundo o teste exacto de Fisher, as variáveis ³ foram comparadas mediante X² e a variável ⁴ foi comparada pelo teste U de Mann-Whitney.

Discussão

À semelhança de trabalhos de investigação previamente realizados e publicados, este estudo verificou que de facto existe um padrão de atrofia do córtex occipito-temporo- parietal em doentes com DA nas estruturas mais acometidas por esta doença.

A demência mista, em consequência do constante aumento da incidência dos acidentes vasculares encefálicos, quer isquémicos quer hemorrágicos, tem-se associado cada vez mais à doença de Alzheimer formando um efeito sinérgico que contribui para o aumento dos efeitos patológicos desta doença neurodegenerativa, acentuando o défice cognitivo e resultando em expressão mais precoce da demência (39). Segundo estudos mais recentes as alterações neuropatológicas da demência vascular associada a comprometimento cognitivo incluem entre outras lesões, atrofia do hipocampo e defeitos colinérgicos característicos da DA (5,40). Sendo que a atrofia verificada na DM se poderá dever não só a aspectos neurodegenerativos como também a consequências da própria lesão vascular.

Discussão das variáveis principais:

Como já referido e observado nas tabelas e gráficos os nossos resultados foram consistentes com estudos de TAC – CE realizados anteriormente. Todas as medidas de estruturas encefálicas estudadas, exceptuando-se o ratio da distância interuncal com a distância interóssea, foram significativas entre os grupos de doentes e controlos mas não

nos dois grupos de doentes entre si. No entanto, destaca-se o facto de a largura máxima dos cornos occipitais dos ventrículos laterais, que não tinha sido testada em TAC ou RMN associado a demência, se mostrou significativa entre os grupos de DA e controlos ($p=0,019$), não sendo significativa nem entre os grupos de DM e controlos, nem entre DA e DM, o que se poderá dever à amostra reduzida de doentes com DM, sendo arriscado associá-la a uma característica mais típica da DA. Do alargamento dos ventrículos occipitais podemos inferir que o lobo occipital estará atrofiado nestes doentes. O lobo occipital contém o córtex visual e áreas associativas que processam as informações visuais recebidas do exterior depois de passarem pelo tálamo, é aqui que a informação percebida é comparada com informação anterior e nos permite identificar objectos, pessoas e lugares. Habitualmente, na doença de Alzheimer os sintomas de défice cognitivo que conduzem ao não reconhecimento de familiares próximos ocorrem mais tardiamente na evolução da doença, no entanto não conseguimos associar esta medida a maior tempo de evolução. Neste estudo, a largura dos cornos occipitais apenas se mostrou correlacionada com o 3º ventrículo e com o corno frontal nos dois grupos de doentes. Seria interessante em estudos posteriores analisar uma amostra de doentes maior e relacionar estas medidas com o tempo de evolução da doença e com sintomas visuoespaciais dos doentes.

O ratio entre a distância interuncal e a distância interóssea apenas testada em RMN não mostrou grau de significância com nenhuma variável, sendo as suas médias muito semelhantes nos 3 grupos. Esta medida tinha sido já alvo de conclusões controversas em vários estudos (7,24,25). Uma possível explicação baseada na observação das TAC- CE's medidas seria o facto do padrão de atrofia se manifestar aparentemente a partir dos ventrículos laterais e em direcção excêntrica ou

predominantemente no eixo antero-posterior dos ventrículos laterais. Desta forma a distância interuncal manter –se –ia apesar da atrofia do lobo temporal.

O MMSE não se mostrou significativo neste estudo nem entre os grupos de doentes nem quando correlacionado com as variáveis principais de que se estaria à espera, como o tempo de evolução, a espessura do hipocampo ou o alargamento dos ventrículos. Isto pode dever-se ao facto da amostra de doentes ser pequena e de nem todos eles terem sido avaliados com esta escala, apenas 14 dos 25 doentes com DA e 9 dos 13 doentes com DM possuíam avaliação por MMSE. No entanto quando comparado com doentes que apresentavam leucoaraiose/enfartes lacunares e DA, apesar do tempo de evolução ser o mesmo, a média do MMSE era respectivamente de 11,25 e 17,86. Estas lesões vasculares nomeadamente a leucoaraiose parecem afectar directamente processos de memória e outras funções cognitivas mediadas pelo lobo frontal (40) o que pode estar na origem das diferenças no MMSE. De realçar também que a média de MMSE foi de 17,86 para doentes com DA e de 13,78 para doentes com DM, o que poderá reflectir apesar de não ser significativo, a evolução mais acelerada da demência nestes doentes que para além do componente degenerativo possuem também lesões vasculares que conhecidamente contribuem para demência. Para suportar este argumento temos o facto do tempo médio de evolução ser menor na DM (18,58 meses) e maior na DA (27,13 meses), corroborando a hipótese de processo de défice de memória e cognitivo mais acelerado na DM.

Relativamente ao CDR este também não se mostrou significativo neste estudo nem entre os grupos de doentes nem por exemplo quando correlacionado com as variáveis principais de que se estaria à espera uma possível relação, como tempo de evolução, a espessura do hipocampo ou até alargamento dos ventrículos. Os maiores

graus de demência 2 e 3 são ocupados maioritariamente por doentes com DM como se verifica a tabela 5. Este facto está também de acordo com o argumento anterior da evolução rápida da deterioração cognitiva em doentes com DM.

A mediana de meses de evolução para doentes com DA foi de 12(12-36) e de 12(9-23) para doentes com DM, esta variável não se mostrou significativa entre estes grupos, nem se relacionou com nenhuma outra variável como o MMSE, o CDR ou algumas estruturas encefálicas nomeadamente o hipocampo e a largura de ventrículos. Mostrou-se sim correlacionada com o 3º ventrículo no grupo de doentes com DM ($p=0,015$). Estes resultados podem ser devidos ao facto da amostra ser reduzida mas também ao facto deste parâmetro ser baseado no referido pelo doente durante as consultas, podendo ter sido subvalorizado ou sobrevalorizado, o que o torna bastante subjectivo.

Discussão das variáveis secundárias:

A maioria dos casos de DA são esporádicos, têm um início tardio e fazem parte de uma complexa interacção entre predisposição genética e factores de risco cardiovascular. Estes factores podem conduzir a disfunção cerebrovascular, a qual por sua vez pode precipitar DA. Os factores de risco vascular para DA incluem AVC, HTA, diabetesM, tabaco, deslipidémia, homocisteinémia, cardiopatia isquémica, FA e hábitos alcoólicos (42). Neste trabalho todos estes parâmetros foram avaliados excepto a homocisteinemia. Como verificado nos resultados, estes factores estavam presentes nos 3 grupos estudados, contudo, foram os doentes com DM comparativamente aos doentes com DA e controlos que apresentaram maior prevalência de factores de risco

cardiovascular, sendo mais um dado a favor da importância destes agentes no desenvolvimento de demência. No entanto e provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra de doentes, apenas a dislipidemia se mostrou significativa entre os grupos de DA e DM ($p=0,007$) com uma percentagem de 69,2% no grupo DM e de 24% no grupo de DA. A dislipidemia além de contribuir para problemas cerebrovasculares, também revelou ter uma interação adicional na DA, devido ao efeito do colesterol na degradação da proteína precursora amilóide e no metabolismo da apolipoproteína E (43). A diabetes apesar de não ser significativa neste estudo também apresentou maior prevalência no grupo da DM, estando fortemente associada a demência vascular e a DA.

A FA teve maior prevalência entre doentes do grupo de DM, o que se torna interessante uma vez que esta patologia de forma independente está significativamente associada a todo o tipo de demências e que existe um risco elevado de evolução para demência em pacientes com idade inferior a 70 anos que sofrem de FA. Esta patologia identifica também doentes dementes com elevado risco de mortalidade (44).

Quanto aos sintomas depressivos, um estudo recente que compara DA e DV revelou que das poucas diferenças consistentes entre estas duas patologias a depressão e o comprometimento funcional se destacavam com uma taxa mais elevada comparativamente a doentes de Alzheimer (45). Neste estudo apesar de não estarmos a estudar doentes com DV, a percentagem de doentes com sintomas depressivos era de 23,1% em doentes com DM em comparação a 8% na DA.

Relativamente às restantes variáveis dicotómicas, a HTA e a cardiopatia isquémica, apesar de não terem significância, tiveram maior prevalência no grupo da DM. O álcool e o tabaco apresentaram frequências muito semelhantes entre os 3 grupos, destacando-se o tabaco nos controlos com maior prevalência. O grupo dos controlos,

mostrou muitas vezes frequências de outros factores de risco próximas de um ou de outro grupo de doentes, sendo relativamente a estes parâmetros, uma amostra comparável às amostras de doentes.

Quanto a antecedentes familiares, os conhecidos foram apenas encontrados em doentes com DA.

Limitações

Este trabalho de investigação é um estudo retrospectivo e como tal esteve completamente dependente de informação clínica recolhida no passado que nem sempre estava presente de acordo com os parâmetros avaliados neste estudo.

A falta de experiência e variabilidade intraindividual na medição das estruturas encefálicas e o facto do estudo não ser cego poderão ter contribuído para a volubilidade nas medições entre grupos.

O tamanho da amostra era pequeno para estabelecer relações com determinadas variáveis nomeadamente com as dos factores de risco cardiovascular e algumas estruturas encefálicas.

Não se teve em conta a medicação dos doentes, um factor que pode alterar a progressão de demência e os factores de risco cardiovascular.

Foram medidas e comparadas TAC-CE de doentes com evolução sintomatológica muito variada.

A variável tempo de evolução foi baseada no referido pelo doente durante as consultas, sendo por isso um dado bastante subjectivo.

Conclusão

Apesar do tamanho reduzido da amostra, este estudo confirmou a existência de um padrão de atrofia encefálica em doentes com DA e encontrou um padrão muito semelhante no grupo de doentes com DM. Esta atrofia mostrou-se claramente significativa assim que comparada com doentes da mesma faixa etária, com factores de risco cardiovascular mas sem patologias demenciais ou alterações vasculares cerebrais. Relativamente às estruturas encefálicas que não tinham sido medidas em TAC-CE ou RMN no contexto de demência ou que ainda não tinham sido medidas apenas em TAC-CE, a largura dos cornos occipitais dos ventrículos laterais mostrou um padrão de atrofia encefálica nos dois grupos de doentes e a distância interuncal, à semelhança de estudos anteriores, não mostrou grau de significância com nenhuma variável, sendo as suas médias muito semelhantes nos 3 grupos.

Considerando a variável tempo de evolução, apesar da sua subjectividade e do reduzido número de doentes, como não se correlacionou com as medidas das estruturas encefálicas estudadas, destaca-se a sua utilidade de diagnóstico na prática clínica na detecção de atrofia cortico-subcortical do lobo temporal medial nos doentes com DA.

Referências Bibliográficas

1. Rosenstein LD. Differential diagnosis of the major progressive dementias and depression in middle and late adulthood: a summary of the literature of the early 1990s. *Neuropsychol Review* 1998;8:109-67.
2. Thomas DB, Bruce LM. "Harrison's Principles of Internal Medicine". 17th Edition. McGrawhill Medical. New York. 2008;365:2537.
3. Román, G.C. - Defining Dementia: Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:6-9.
4. Resultados do Projecto European Collaboration on Dementia (Eurocode) conduzido pela Alzheimer Europe e financiado pela Comissão Europeia. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/action1_2005_10_en.htm (Online Maio 2010)
5. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J e tal. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer e de outras doenças associadas a demência: orientações da EFNS. 2008;2:69-74.
6. Hayashi T, Wada A, Uchida N, Kitagaki H. Enlargement of the hippocampal angle: a new index of Alzheimer disease. *Magn Reson Med Sci*. 2009;8:33-8.
7. Laakso M, Soininen H, Partanen K et al. The interuncal distance in Alzheimer disease and age-associated memory impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:727-34.
8. Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. I. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94:277-89.
9. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995;242:557-60.
10. de Leon MJ, Convit A, George AE, et al. In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1996; 777:1-13.
11. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychological Medicine* 1997; 27:1267-1275.

12. Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, et al. Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *AJNR. Am J Neuroradiol* 2002; 23: 35–47.
13. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurology* 2002;1:13–21.
14. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003;18:525–541.
15. Smith AD, Jobst KA. Use of structural imaging to study the progression of Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin* 1996;52:575-586.
16. Nagy Zs, Hindley N.J, Braak H et al. Relationship between Clinical and Radiological Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease and the Extent of Neuropathology as Reflected by 'Stages': A Prospective Study. *Dement Geriatric Cogn Disord* 1999;10:109–114.
17. Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Oxford Project to Investigate Memory and Ageing* 2002; 99:4135–4137.
18. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*.1992;14:1179-83.
19. Soininen H, Reinikainen KJ, Puranen M, Helkala EL, Paljärvi L, Riekkinen PJ. Wide third ventricle correlates with low choline acetyltransferase activity of the neocortex in Alzheimer patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1993;7:39-47.
20. DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B et al. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990;40:872-883.
21. De Leon MJ, George AE, Reisberg B et al. Alzheimer's disease: longitudinal CT studies of ventricular change. *Am J Neuroradiol* 1989;10:371-376.
22. Dahlbeck JW, McCluney KW, Yeakley JW et al. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:931-932.
23. Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, Husain MM, Figiel GS, Boyko OB, Krishnan KR. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:141-143.

24. Howieson J, Kaye JA, Holm L, Howieson D. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:647-50.
25. Early B, Escalona PR, Boyko OB et al. Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:907-10.
26. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-746.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidencebased review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56: 1143–1153.
28. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDSAIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–260.
29. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, van Buchem MA, van Dijk EJ, Hofman PA, Karas G, Kjartansson O, de Leeuw FE, Prins ND, Schmidt R, Visser MC, Weinstein HC, Barkhof F. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke.* 2003;34:1907-1912.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res.* 1975;12:189-198.
31. Almeida OP. Mini-exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56:605-612.
32. Grut M, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B. Accuracy of the Mini-Mental Status Examination as a screening test for dementia in a Swedish elderly population. *Acta Neurol Scand.* 1993;87:312-317.
33. Lourenço RA, Veras RP. [Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients]. *Rev Saude Publica.* 2006;40:712-719.
34. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
35. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.

36. Juva K, Sulkava R, Erkinjutti K, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Usefulness of the clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics* 1995;7:17-24.
37. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-680.
38. Pasquier F, Hamon M, Lebert F, Jacob B, Pruvo JP, Petit H. Medial temporal lobe atrophy in memory disorders. *J Neurol.* 1997;244:175-181.
39. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, Morris JH, King EMF, McDonald B, et al. The effects of additional pathology of the cognitive deficit in Alzheimer disease. *J Neurophatol Exp Neurol.* 1997;56:165-170.
40. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol.* 2007;113:349-388.
41. Suades-González E, Jódar-Vicente M, Pérdrix-Solàs D. [Memory deficit in patients with subcortical vascular cognitive impairment versus Alzheimer-type dementia: the sensitivity of the 'word list' subtest on the Wechsler Memory Scale-III]. *Rev Neurol.* 2009;49:623-629.
42. de Toledo TC, Ferreira LK, Wajngarten M, Busatto GF. Cardiac Disorders as Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;22.
43. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *Neuroreport.* 1999;10:1699-1705.
44. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm.* 2010;7:433-437.
45. Groves, W.C.; Brandt, J.; Steinberg, M. et al. - Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: is There a Difference? A Comparison of Symptoms by Disease Duration. *J Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 2000;12:305-315.

