



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VICTOR DE MELO CAIXETA

**DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL: ASPECTOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS, NEUROPATOLÓGICOS E DE
NEUROIMAGEM EM 70 PACIENTES**

**GOIÂNIA
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: *Victor de Melo Caixeta*

Título do trabalho: *Degeneração corticobasal: Aspectos Neuropsiquiátricos, Neuropatológicos e de neuroimagem em 70 pacientes*

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento **SIM** **NÃO**¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Victor de Melo Caixeta
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 12 / 05 / 16

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VICTOR DE MELO CAIXETA

**DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL: ASPECTOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS, NEUROPATOLÓGICOS E DE
NEUROIMAGEM EM 70 PACIENTES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Caixeta

**GOIÂNIA
2015**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

de Melo Caixeta, Victor
Degeneração Corticobasal: Aspectos Neuropsiquiátricos,
Neuropatológicos e de neuroimagem em 70 pacientes [manuscrito] /
Victor de Melo Caixeta. - 2015.
xciii, 93 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade
de Medicina (FM) , Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Goiânia, 2015.
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas,
lista de figuras, lista de tabelas.

1. Corticobasal. 2. Demência. 3. Neuropsiquiatria. 4. Degeneração.
5. Fenótipos. I. Ferreira Caixeta, Leonardo, orient. II. Título.

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Victor de Melo Caixeta**. Aos quinze dias do mês outubro de 2015, às 14:00 horas, reuniu-se na Faculdade de Medicina/UFG, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada: "**DEGENERAÇÃO CORTICOBASAL: ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS, NEUROPATOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM EM 70 PACIENTES**", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Mestre, área de concentração **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta**, iniciando os trabalhos concedeu à palavra ao candidato, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir ao candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando ao candidato aprovado ou reprovado.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta - Presidente
Prof. Dr. Delfino da Costa Machado - Membro
Profª. Drª. Renata Teles Vieira - Membro
Prof. Dr. Alexandre Chater Taleb - Suplente
Prof. Dr. Tales Aversi Ferreira - Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Aprovado
Aprovado - 10 (dez) com laude
Aprovado

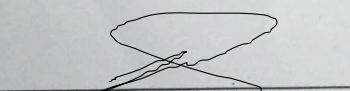
Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Victor de Melo Caixeta** () Habilitado () Não habilitado. Nada mais havendo a tratar, eu, **Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Assinatura:

Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta - Presidente
Prof. Dr. Delfino da Costa Machado - Membro
Profª. Drª. Renata Teles Vieira - Membro
Prof. Dr. Alexandre Chater Taleb - Suplente
Prof. Dr. Tales Aversi Ferreira - Suplente

[Signature]
Delfino da Costa Machado.
Renata Teles Vieira

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:


Victor de Melo Caixeta



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**BANCA EXAMINADORA DA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno: Victor de Melo Caixeta

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Caixeta

Membros:

1. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta
2. Dr. Delfino da Costa Machado
3. Dra. Renata Teles Vieira

Suplentes:

1. Dr. Tales Aversi-Ferreira
2. Dr. Alexandre Chater Taleb

Data: 15/10/2015

Dedico este trabalho àqueles que sofrem dos males da demência, pacientes e família, e que buscam esperanças em Deus e na Ciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai, Marcelo Caixeta, pela criação em mim do amor pela ciência, por me revelar modos construtivos de pensar e por ter segurado tantas pontas no hospital enquanto me ausentei, dias e noites;

Ao meu orientador, amigo, e sobretudo tio do coração, Leonardo Caixeta, por todo o incentivo, tempo e paciência;

À minha mais que querida e amada mãe, Dione, por cuidar de mim nos momentos mais difíceis e doídos, por causar tantos momentos felizes e pelos tantos incentivos;

Aos meus amados avós, Naruna, Heleno, Maura e João, em quem tento me espelhar em tudo que faço, e que me amaram desde o berço, obrigado pela força;

À minha paixão e amor, Ana, pela ajuda no projeto e por entender serenamente minhas ausências nesta jornada;

Ao meu irmão Cedric, e meus primos-irmãos, especialmente o Ciro, que cobriu tantas lacunas por mim deixadas no trabalho;

À todos os funcionários da ASMIGO, parte querida de minha família, por proporcionar um ambiente tão agradável para o trabalho;

À Valdecina Quirino, pela paciência e pelo tempo dispendido com todas as necessárias burocracias;

Aos meus professores de toda a vida, especialmente ao mestre-Professor Delfino Machado, influência importantíssima no ofício da família.

...primeiro mandou-o matar a terrífica Quimera. Ela é de raça divina, não pertence à dos homens: à frente tem forma de leão, atrás de dragão, no meio de cabra; seu sopro é a fúria terrível do fogo ardente. Mas Belerofonte matou-a, obedecendo aos portentos dos deuses.

Homero, Ilíada

TABELAS	X
QUADROS	XI
FIGURAS	XII
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS:	XIII
RESUMO:	XV
ABSTRACT:	XVI
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 GERAL.....	1
1.2 HISTÓRICO.....	1
1.3 NEUROBIOLOGIA.....	3
1.3.1 MACROSCOPIA.....	3
1.3.1.1 ATROFIA CORTICAL FOCAL.....	3
1.3.1.2 DEGENERAÇÃO FRONTOBULBAR.....	3
1.3.1.3 GÂNGLIOS DA BASE E TRONCO.....	4
1.3.2 MICROSCOPIA.....	4
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.5 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO.....	6
1.5.1 ALTERAÇÕES COGNITIVAS E PSIQUIÁTRICAS.....	8
1.6 DURAÇÃO E PROGNÓSTICO.....	9
2. OBJETIVOS	10
3. MÉTODOS	11
3.1 GERAL.....	11
3.2 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	11
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	12

3.5 LOCAL E ASPECTOS ÉTICOS.....	12
3.6 COLHEITA DE DADOS.....	13
3.7 ANÁLISE INDIVIDUAL DE PRONTUÁRIOS.....	13
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
4. RESULTADOS.....	18
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	18
4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	18
4.3 IDADE DE INÍCIO.....	19
4.4 FORMAS INICIAIS.....	20
4.5 FORMAS PREDOMINANTES.....	22
4.6 ACHADOS PATOLÓGICOS/SINDRÔMICOS.....	24
4.7 ANTECEDENTES FAMILIARES.....	25
4.8 HEMISFÉRIO COMPROMETIDO.....	28
4.9 DCB RAPIDAMENTE PROGRESSIVA.....	29
4.10 RESPOSTA À LEVODOPA.....	32
4.11 TESTES FUNCIONAIS/ COGNITIVOS.....	32
4.12 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS.....	35
4.13 COMORBIDADES CLÍNICAS.....	35
4.14 CASOS CONFIRMADOS (NECROPSIA).....	35
5. DISCUSSÃO.....	38
5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	38
5.2 PREVALÊNCIA DA DCB NO UNIVERSO DE DEMÊNCIAS.....	40
5.3 FORMAS INICIAIS DA DCB.....	41
5.4 FORMAS PREDOMINANTES DA DCB.....	42
5.5 HETEROGENEIDADE CLÍNICA.....	42
5.6 MÚLTIPLOS DIAGNÓSTICOS.....	44
5.7 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR.....	45

5.8 SOBREPOSIÇÃO DE FENÓTIPOS – COMPLEXO DE PICK.....	45
5.9 HETEROGENEIDADE NA NEUROIMAGEM.....	46
5.10 DCB “VASCULAR”.....	48
5.11 DCB FAMILIAR.....	48
5.11.1 DCB FAMILIAR E HPN.....	49
5.12 RESPOSTA À LEVODOPA.....	49
5.13 TESTES FUNCIONAIS/ COGNITIVOS.....	50
5.14 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS.....	51
5.15 COMORBIDADES CLÍNICAS.....	53
5.16 PONTOS FORTES DO ESTUDO.....	55
5.17 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	55
5.18 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
6. CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICES.....	70
Apêndice A: Tabela: Comparativo de frequências de formas iniciais por sexo.....	70
Apêndice B: Tabela: Comparativo de frequências de formas predominantes por sexo.....	70
Apêndice C: Tabela: Comparativo de frequências de achados por sexo.....	70
Apêndice D: Quadro: Dados individuais, casos 1 a 35.....	71
Apêndice E: Quadro: Dados individuais, casos 36 a 70.....	72
Apêndice F: Figura 21: Sinal da Torre de Pisa.....	73
ANEXOS.....	74
Anexo A: Quadro: Critérios de Cambridge modificados por Bak e Hodges (2011) - SCB.....	74
Anexo B: Quadro: Critérios Diagnósticos Transtorno Bipolar (Akiskal et al., 2006).....	75
Anexo C: Quadro: Clinical Dementia Rating (CDR).....	76

Anexo D: Quadro: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....77

TABELAS

Tabela 1: Apêndice A: Comparativo de frequências de formas iniciais por sexo.....70

Tabela 2: Apêndice B: Comparativo de frequências de formas predominantes por sexo.....70

Tabela 3: Apêndice C: Comparativo de frequências de achados por sexo.....70

QUADROS

Quadro 1: Principais etiologias associadas ao fenótipo de SCB.....	6
Quadro 2: Dados sociodemográficos da amostra.....	19
Quadro 3: Frequência de características por grupos.....	28
Quadro 4: Frequência de acometimento do hemisfério esquerdo por grupo.....	29
Quadro 5: Comparação com amostras de outros estudos.....	39
Quadro 6: Comparativo: Frequência na amostra (prevalência amostral) e populacional de transtornos psiquiátricos.....	52
Quadro 7: Comparativo: Frequência na amostra (prevalência amostral) e populacional de doenças clínicas.....	53
Quadro 8: Anexo A: Critérios de Cambridge modificados por Bak e Hodges (2011) -SCB.....	74
Quadro 9: Anexo B: Critérios Diagnósticos Transtorno Bipolar (Akiskal et al., 2006).....	75
Quadro 10: Anexo C: Clinical Dementia Rating (CDR).....	76
Quadro 11: Anexo D: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	77

FIGURAS

Figura 1: Colheita de dados.....	13
Figura 2: Idade de início (anos).....	20
Figura 3: Frequência das formas iniciais.....	21
Figura 4: Frequência das formas iniciais (%), por sexo.....	21
Figura 5: Frequência das formas predominantes (%).....	23
Figura 6: Formas predominantes (%) por sexo.....	23
Figura 7: Frequência dos achados (%).....	24
Figura 8: Frequência de antecedentes familiares de demências.....	26
Figura 9: Distribuição de casos (n ^o) por idade de início e subtipo (DCB familiar ou não).....	27
Figura 10: Idade de início (anos) por grupos.....	27
Figura 11: Hemisfério acometido por sexo (número absoluto).....	29
Figura 12: Frequência (%) de formas iniciais no grupo DCB rapidamente progressiva (6).....	31
Figura 13: Frequência (%) de forma predominante na DCB rapidamente progressiva (6).....	31
Figura 14: Frequência (%) de achados no grupo com DCB rapidamente progressiva (6).....	32
Figura 15: Escore de Pfeiffer por tempo de início (anos) da doença (n=54).....	33
Figura 16: Escore do MEEM por tempo de início (anos) da doença (n=58).....	34
Figura 17: Escore do CDR por tempo de início (anos) da doença (n=54).....	34
Figura 18: Frequência (%) de formas iniciais no grupo com necropsia (6).....	36
Figura 19: Frequência (%) de formas predominantes no grupo com necropsia (6).....	37
Figura 20: Frequência (%) de achados no grupo com necropsia (6).....	37
Figura 21: Apêndice F: Sinal da Torre de Pisa.....	73

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

α - Nível de significância (alfa)

ACP - Atrofia Cortical Posterior

ADA – American Diabetes Association

ANOVA - Análise de variância

APP - Afasia Progressiva Primária

CCL - Comprometimento Cognitivo Leve

CDR - Clinical Dementia Rating

CEP/C - NEP - Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças - 10^a edição

Compr - Comprometimento

Comp Olhar Conj - Comprometimento do olhar conjugado

Dça - Doença

DCB - Degeneração Corticobasal

DFT - Demência Frontotemporal

DLFT - Degeneração Lobar Frontotemporal

DM - Diabetes Mellitus

DP ou dp - Desvio padrão

DPI - Doença de Parkinson Idiopática

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HC-FMUGF - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

HPN - Hidrocefalia de Pressão Normal

IMC - Instituto da Memória e Comportamento

MEEM - Mini-Exame do Estado Mental
PSP - Paralisia Supranuclear Progressiva
RNM – Ressonância Nuclear Magnética
SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCB - Síndrome Corticobasal
Sd - “Síndrome de”
T (ou Tr) - Transtorno
TAB - Transtorno Afetivo Bipolar
T Dep - Transtorno Depressivo
TOC - Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TSH - Hormônio Tireoestimulante

Introdução: A Degeneração Corticobasal (DCB), é uma doença rara e heterogênea em suas apresentações, representando um grande desafio diagnóstico. Não há descrições de grandes amostras de DCB no Brasil, e poucas no mundo. Seus aspectos cognitivos e comportamentais têm recebido pouca (apesar de crescente) atenção.

Objetivos: Descrever aspectos sociodemográficos, clínicos, neuropsiquiátricos, neuropatológicos e de neuroimagem em uma grande série de casos brasileiros com DCB. Realizar uma revisão da literatura sobre a DCB, com especial enfoque em aspectos cognitivos e comportamentais.

Metodologia: Foram colhidos dados de 70 pacientes com DCB de acordo com critérios de Cambridge modificados por Bak e Hodges (2011). Os pacientes foram submetidos à avaliação retrospectiva clínica e neuropsiquiátrica, de neuroimagem estrutural e funcional e seis pacientes ao exame neuropatológico. Foram estudadas variáveis sociodemográficas, clínicas, neuropsiquiátricas, neuroanatômicas, e antecedentes familiares.

Resultados e Discussão: A idade média de início dos sintomas foi de 62,8 anos (dp=9,5), sendo os dois sexos igualmente afetados (52,9% masculino). Assimetria hemisférica esteve presente em 97% dos casos e o hemisfério esquerdo foi o mais acometido (68,2% dos casos). A apresentação inicial mais freqüente foi a “psiquiátrica” (com alterações do comportamento e/ou humor), presente em 68,1% dos casos, seguida da apresentação motora-extrapiramidal (54,3%). No decorrer da doença, a forma clínica (fenótipo) predominante foi a motora-extrapiramidal, com 61,4% dos casos, seguida da “psiquiátrica”, com 51,4%. Houve cinco casos com apresentação de Atrofia Cortical Posterior (ACP). Em 37,7% não ocorreram achados clássicos da DCB (por exemplo, síndrome da mão estrangeira). Encontramos 18,7% de casos com DCB familiar, com quatro famílias apresentando um fenótipo ainda não descrito, de DCB com HPN (Hidrocefalia de Pressão Normal). Observamos também prejuízos cognitivos e funcionais nas escalas avaliadas (MEEM, Pfeffer e CDR), e comorbidades clínicas e psiquiátricas frequentes, em especial Diabetes Mellitus (23,5%), hipotireoidismo (22,1%) e Transtornos do Espectro Bipolar (46,4%), os dois últimos com frequência na amostra significativamente maior que na população. Houve seis casos de DCB rapidamente progressiva e seis casos confirmados por necropsia na amostra.

Conclusão: Observamos, em consenso com a literatura, uma grande variedade de apresentações da DCB, inclusive com formas novas e pouco descritas (HPN e ACP). Na caracterização da amostra, percebemos grande frequência e importância das apresentações comportamentais, afetivas e cognitivas.

Palavras-chave: Degeneração Corticobasal; Neuropsiquiatria; Neuroimagem; Neuropatologia; Fenótipos; Demência.

ABSTRACT

Background: Corticobasal Degeneration (CBD) is an rare and heterogeneous disease in its presentations, representing an great diagnostic challenge. There aren't, in Brasil, large CBD case series, and there aren't many in the world as well. Its cognitive and behavioural aspects have received little (despite growing) attention.

Objectives: To describe sociodemographic, clinic, neuropsychiatric, neuropathological, and neuroradiologic aspects in a large brazilian DCB case series. To perform a literature review on CBD, with special focus on cognitive and behavioural aspects.

Methods: 70 patients data was collected, with CBD diagnosis according to the Cambridge criteria modified by Bak and Hodges (2011). The patients underwent clinical, neuropsychiatric, neuroradiologic (structural and functional) and pathologic (in six cases) retrospective analysis. There were studied clinical, sociodemographic, neuropsychiatric, neuroanatomic variables and family history.

Results and Discussion: The mean age at onset was 62.8 years (sd=9,5), and both sexes were equally affected (52,9% male). Hemispheric asymmetry was present in 97% of cases, and the left brain hemisphere was the most affected (68,2% of cases). The most frequent initial presentation was "psychiatric" (with changes in behaviour and/or mood), present in 68,1% of cases, followed by motor-extrapyramidal presentation (54.3%). In the course of the disease, the predominant clinical form (phenotype) was the extrapyramidal-motor with 61.4% of cases, followed by "psychiatric" with 51.4%. There were five cases with presentation of Posterior Cortical Atrophy (PCA) In 37.7% there were not found classic CBD syndromes (e.g., alien hand syndrome). We found 18.7% of cases with family DCB, with four families presenting a phenotype not yet described, of CBD with NPH (Normal Pressure Hydrocephalus). We also observed cognitive and functional impairments in the evaluated scales (MMSE, Pfeffer and CDR), and frequent medical and psychiatric comorbidities, especially diabetes mellitus (23.5%), hypothyroidism (22.1%) and Bipolar Spectrum Disorders (46, 4%), the last two significantly more frequent in the sample. There were six cases of rapidly progressive DCB and six confirmed by autopsy CBD cases in the sample.

Conclusion: We observed, in agreement with the literature, a wide variety of CBD presentations, including new and little described phenotypes (NPH and PCA). In the characterization of the sample, we observed a great prevalence and importance of cognitive, affective and behavioural presentations.

Keywords: Corticobasal Degeneration; Neuropsychiatry; Psychiatry; Neuroimaging; Neuropathology; Phenotypes; Dementia.

1.1 GERAL

Casos incomuns de parkinsonismo (sem o tremor de repouso, nem a postura típica, por exemplo) são geralmente agrupados sob a rubrica de “síndromes parkinsonianas atípicas”. A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), a Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS) e a Degeneração Corticobasal (DCB) são exemplos dessas síndromes.

A DCB é uma doença rara, recentemente descrita e heterogênea, tanto clinicamente (várias formas de apresentação), quanto neurobiologicamente (genética molecular, neuropatologia, etc.). Sua apresentação clássica consiste basicamente em parkinsonismo (sobretudo rigidez e bradicinesia) associado a sintomas motores assimétricos (mioclonias, distonias, apraxia). Apesar de novos estudos na área terapêutica (Shehata HS et al. 2015), o tratamento é ainda basicamente sintomático (Kompolitti K. et al. 1998). A melhor caracterização clínico-patológica da doença é uma das formas de direcionar novas abordagens nesse sentido (Lang A, 2005).

1.2 HISTÓRICO

Em 1817 foi feita a primeira descrição da Doença de Parkinson, por James Parkinson (Parkinson, 1817). A descrição clínica completa de casos arquetípicos, no entanto, foi feita mais adiante no século XIX, por Charcot e sua equipe (Charcot, 1879), que descreveram muitas variantes parkinsonianas (Charcot, 1888).

O termo “degeneração corticodentatonigral com acromasia neuronal” foi introduzido por Rebeiz et al. (1967) para descrever o que acreditava-se constituir uma nova entidade neurodegenerativa (antes considerada apenas um parkinsonismo atípico). Os autores descreveram pacientes com parkinsonismo focal, distonia e mioclonia. Embora eles tenham sugerido que os pacientes têm “preservação relativa das faculdades mentais”, eles na verdade não avaliaram de forma detalhada a cognição nem o comportamento de sua casuística. Na autópsia,

havia, na macroscopia, a presença de atrofia na região frontoparietal direita, e na microscopia, neurônios edemaciados que pouco se coravam. Rebeiz et al. (1967) chamaram esse aspecto de “acromasia neuronal”. Esses mesmos autores reconheceram que tais achados histopatológicos remetiam às modificações neuronais encontradas na doença de Pick, porém as outras características da entidade eram muito inconsistentes com essa outra condição.

Curiosamente, essa descrição de Rebeiz et al. (1967) coincide com a observação de Delay et al. (1957), na qual descrevem um subtipo de doença de Pick, por eles denominada doença de Pick tipo II, que exibia exatamente as mesmas características clínicas e histopatológicas do que seria posteriormente classificada como Degeneração Corticobasal (DCB) por Gibb, Luthert e Marsden (1989).

Inicialmente, a DCB foi caracterizada dentro do capítulo dos distúrbios de movimento, que tradicionalmente enfatiza as características alterações extrapiramidais dessa doença, embora poucos desses pacientes tenham tido a DCB confirmada com autópsia.

Após a primeira caracterização, em 1967, pouco mudou nas décadas seguintes. Pode-se dizer que a patologia foi praticamente esquecida por duas décadas (Kompoliti K et al. 1998). Riley et al. (1990), definiram a DCB dentro desse âmbito, ou seja, enfatizando as características sensoriais e motoras da doença, assim definindo-a: “entidade caracterizada por perda sensorial cortical, mioclonias reflexas focais, fenômeno da mão estrangeira, apraxia, rigidez e acinesia, tremor cinético-postural, distonia de membro, hiperreflexia e instabilidade postural, sendo que essas características são marcadamente assimétricas”.

Se por um lado essas características mencionadas por Riley et al. (1990) provaram ser robustas para se capturar um grupo de pacientes com um fenótipo clínico específico, por outro esta ênfase mostra-se ineficaz para contemplar outros subgrupos de DCB, como por exemplo aqueles que se apresentam inicialmente com alterações da linguagem e outros com alterações de comportamento (Armstrong et al. 2013, Miller, 2014).

Em 2003, Boeve et al. descreveram uma “síndrome corticobasal”, na tentativa de reconhecer os limites preditivos dos sintomas da DCB clínica, definindo a patologia característica da DCB. De igual modo um consenso recente de especialistas na área também destacou a diferença entre DCB possível e provável,

sendo que a DCB possível guardaria correlatos com o conceito de síndrome corticobasal de Boeve et al. (2003).

1.3 NEUROBIOLOGIA DA DCB

1.3.1 MACROSCOPIA

Os principais achados na macroscopia (primeiros marcos na descrição da DCB) estão descritos nos itens a seguir.

1.3.1.1 ATROFIA CORTICAL FOCAL

Pela avaliação externa, geralmente observa-se afinamento dos giros de forma mais marcada nas regiões parassagitais. O giro frontal superior (dorso do lobo frontal) tende a ser mais afetado que o médio e o inferior, nos casos típicos, com assimetria, rigidez, apraxia progressivos. Regiões pré e pós-centrais também tendem a ser afetadas. Os lobos temporais e occipitais comumente são poupados, assim como cerebelo e tronco cerebral.

Em casos com demência ou afasia progressiva, a distribuição da atrofia é geralmente mais generalizada e também envolve regiões mais inferiores do lobo frontal e temporal (Ikeda, 1996).

A atrofia é geralmente assimétrica, mas a assimetria pode ser sutil. O giro do cíngulo pode apresentar atrofia (Dickson et al., 2000).

1.3.1.2 DEGENERAÇÃO FRONTOBULBAR

Muitas vezes o corpo caloso anterior encontra-se afinado, uma característica útil para, através da neuroimagem, auxiliar o diagnóstico (Yamauchi, 1998). O ramo anterior da cápsula interna também pode apresentar adelgaçamento, mas outros feixes de substância branca, como o trato óptico, comissura anterior e fórnix, estão preservados (Dickson et al. 2000).

1.3.1.3 GÂNGLIOS DA BASE E TRONCO

Pode ocorrer um afinamento da cabeça do núcleo caudado, e em muitos casos o tálamo também apresenta redução. Há perda de neuromelanina na substância nigra, e geralmente atrofia do tegmento mesencefálico, associada à dilatação do aqueduto.

Os pedúnculos cerebelares podem apresentar atrofia no terço medial (degeneração de fibras corticobulbares). É incomum encontrar atrofia da ponte ou medula (Dickson et al., 2000).

1.3.2 MICROSCOPIA

Como o próprio nome da descreve, a patologia da doença distribui-se preferencialmente pelo córtex e substância cinzenta profunda.

A DCB faz parte do grupo das 'Taupatias', um grande grupo de doenças associadas à patologia de proteínas intracelulares neuronais. Na neurodegeneração relacionada à Tau, os núcleos da base e a circuitaria frontal são especialmente vulneráveis (Saper et al. 1987), e isto é responsável pelas várias apresentações clínicas possíveis da DCB, como por exemplo as síndromes motoras, comportamentais, e executivas. Além dessas áreas, a patologia da proteína Tau atinge o *locus ceruleus* e substância nigra (Dickson et al., 2000).

Espongiose superficial em regiões atróficas e gliose na substância branca são achados comuns. Desmielinização e gliose são comuns na topografia da atrofia cortical, circuitos cortico-estriatal e corticobulbar. Placas astrocíticas e neurônios balonizados são comuns no córtex afetado, e emaranhados neurofibrilares ocorrem em todas as regiões acometidas (Dickson et al. 2000).

1.4 EPIDEMIOLOGIA

A Degeneração Corticobasal (DCB) é uma doença neurológica considerada incomum, não obstante sua prevalência e incidência não terem sido determinadas. Não existem estudos populacionais investigando a extensão da DCB na comunidade, provavelmente porque a DCB é qualificada como uma doença órfã (doenças com prevalência menor que 200000 casos nos EUA).

Togasaki e Tanner (2000) estimaram, através de estudos prévios, uma taxa de incidência para DCB de 0,62 a 0,92/100.000 ao ano, e uma taxa de prevalência de 4,9 a 7,3/100.000. Observaram também, para o diagnóstico clínico, uma sensibilidade de apenas 35%, com valor preditivo positivo de 69,2%. Ou seja, testes de *screening* (rastreamento) não detectariam a maioria dos casos. De acordo com eles, os casos clinicamente diagnosticados de DCB podem não captar metade a 2/3 dos pacientes parkinsonianos que seriam diagnosticados como DCB na necropsia

Numa grande clínica especializada em transtornos do movimento foi relatado que a DCB representou 0,9% de todos os pacientes com Parkinsonismo (18 de 2052 casos) (Stacy & Jankovic, 1992).

Numa série de 232 casos de degeneração lobar frontotemporal (DLFT), Ioannidis et al. (2012) identificaram 8,6% da amostra (20 casos) como sendo constituída por casos com DCB ou Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP).

Não há predominância evidente de algum sexo (Watts et al., 1997; Togasaki e Tanner, 2000).

A DCB é raramente diagnosticada corretamente e é provavelmente negligenciada e subdiagnosticada em favor da doença de Parkinson idiopática (DPI), um de seus principais diagnósticos diferenciais.

Uma das razões do subdiagnóstico da DCB é que quase a totalidade das estatísticas de prevalência provêm de serviços de neurologia especializados em transtornos do movimento, onde se usam critérios diagnósticos para DPI muito inclusivos e critérios para DCB confusos ou muito excludentes. Esta, aliás, é uma das razões pelas quais a DCB é raramente diagnosticada em vida (Miller, 2014).

1.5 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Uma razão para a confusão diagnóstica, é que se reconhece não apenas a DCB como entidade diagnóstica, mas também uma “síndrome Corticobasal” (SCB), ou seja, um conjunto de sinais e sintomas que remetem à DCB, mas com possibilidades etiológicas diversas (Boeve et al. 2003). A SCB é caracterizada pela manifestação assimétrica de parkinsonismo resistente à levodopa, mioclonia e distonia, e é a manifestação predominante (fenótipo) em aproximadamente 50% dos casos confirmados de DCB (Kouri et al., 2011). É possível encontrar um paciente com sinais e sintomas sugestivos de DCB (SCB, por exemplo) causados por uma doença priônica, Doença de Alzheimer ou uma doença cerebrovascular, além de diversas outras etiologias, das degenerativas até as infecciosas (Boeve, 2011). No quadro 1 citamos as principais etiologias associadas ao fenótipo de SCB.

Quadro 1- Principais etiologias associadas ao fenótipo de SCB

DOENÇAS INFECCIOSAS

Doenças priônicas (Doença de Creutzfeldt-Jakob)

Neurotoxoplasmose

DOENÇAS DEGENERATIVAS

Paralisia Supranuclear Progressiva

Doença de Parkinson idiopática

Demência Frontotemporal

Afasia Progressiva Primária

Atrofia Cortical Posterior

Atrofia de Múltiplos Sistemas

DOENÇA CEREBROVASCULAR

Infartos estratégicos (tálamo)

Parkinsonismo vascular unilateral

Apenas muito recentemente tem se procurado a DCB em outros serviços além dos ambulatórios de transtornos do movimento, isto porque na atualidade se reconhecem formas de apresentação da DCB que não são inauguradas pela SCB (50% dos casos segundo Litvan et al. 2000), e sim por outras modalidades de distúrbios, como por exemplo:

1. Alterações cognitivas (principalmente distúrbios de linguagem), demência (Bergeron et al., 1996; Grimes et al. 1999; Kertesz et al., 2005; Murray et al., 2007);
2. Alterações de comportamento, do tipo deficit frontal (Rinne et al., 1994; Boeve et al., 2003; Hassan et al., 2010);
3. Alterações afetivas (transtorno de humor) (Caixeta & Caixeta, 2011);
4. Síndrome de Richardson (Ling et al., 2010; Kouri et al., 2011).

Pacientes com estudo anatomopatológico definitivo para DCB tipicamente apresentaram em vida uma das três principais síndromes clínicas:

1. Variante comportamental da Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT);
2. Afasia Progressiva Primária (forma não fluente);
3. Distúrbio Executivo Motor, onde as anormalidades motoras e as anormalidades no controle executivo emergem concomitantemente (Miller, 2014).

Aproximadamente 50% dos pacientes com a variante não-fluente/agramática da afasia progressiva primária (Josephs et al. 2006) e muitos pacientes com a variante comportamental de possível DFT (Rascovsky et al. 2011) apresentam neuropatologia de DCB na necropsia.

O quadro é bastante heterogêneo e, muitas vezes, características tidas como pontos-chave, como assimetria, podem estar ausentes tanto na clínica quanto na neuroimagem (Hassan et al., 2010).

Os critérios diagnósticos têm tentado abarcar cada vez mais essa heterogeneidade, otimizando sensibilidade e especificidade. Mathew et al. (2011) utilizaram 3 critérios diferentes e um maior enfoque em aspectos cognitivos na elaboração dos seus (encontraram comprometimento cognitivo em 100% dos casos). Já os critérios mais recentes, de Armstrong et al. (2013), elaborados com base em dados multicêntricos de 209 casos confirmados (maior série até o presente), definiram 4 fenótipos distintos que compreenderiam a maioria dos casos de DCB (apesar do viés de seleção dos casos, na maioria provenientes de clínicas especializadas em transtornos do movimento):

1. Síndrome corticobasal (SCB ou *CBS* em inglês);
2. Síndrome comportamental-espacial frontal (SCF ou *FBS* em inglês);
3. Variante agramática/não-fluente da Afasia Progressiva Primária (APPna ou *naPPA* em inglês);
4. Síndrome Paralisia Supranuclear Progressiva (SPSP ou *PSPS* em inglês).

Apesar dos esforços, os critérios ainda são insuficientes. Por exemplo, os critérios mais recentes, de Armstrong et al. (2013), apesar de ampliar os fenótipos possíveis de DCB, ainda possuem uma baixa especificidade, de acordo com o estudo de validação de Alexander et al. (2013).

1.5.1 ALTERAÇÕES COGNITIVAS E PSIQUIÁTRICAS

Apesar de déficits cognitivos já terem sido considerado critério de exclusão para a DCB (Kumar et al. 1998; Lang et al. 1994), como discutido adiante, estudos recentes indicam uma frequência elevada na DCB.

Pode-se dizer que o instrumento de rastreio cognitivo mais utilizado hoje é o MEEM (Mini-Exame do Estado Mental) (Brucki et al., 2003). Outras escalas são também úteis no contexto das demências, como a escala de Pfeffer (Questionário de Atividades Funcionais, Pfeffer et al., 1982) utilizada para avaliar a funcionalidade do indivíduo e a presença de demência; e a CDR (Clinical Dementia Rating), para avaliar a presença ou não e classificar as demências de leves a graves, além de analisar as tarefas de vida diária (Montaño e Ramos, 2005).

Grimes et al. (1999), em uma série de 13 casos confirmados, detectaram demência em nove pacientes, sendo esta a forma de apresentação mais comum na série. Mathew et al. (2011) detectaram déficit cognitivo em 100% dos casos analisados por eles. Nishida et al. (2015) encontraram indicativos de CCL (Comprometimento Cognitivo Leve) em dois de três pacientes diagnosticados incidentalmente, na necropsia.

No campo das alterações psiquiátricas, os estudos vêm aumentando em número e tamanho. Em 1998, Litvan et al. encontraram, em 15 pacientes com DCB, 73% com depressão, 40% com apatia e 20% com irritabilidade. Cummings e Litvan (1999) apontaram para a grande prevalência de em pacientes com DCB, indicando

também uma maior gravidade em comparação com outras demências. Por outro lado, Geda et al. (2007) encontraram apenas 22% de casos com alterações frontais em uma série de 36 casos confirmados, e sugeriram que alucinações podem ser critério contra o diagnóstico de DCB (também sugerido por Armstrong et al., 2013), uma vez que indicam maior probabilidade de Demência por Corpos de Lewy.

1.6 DURAÇÃO E PROGNÓSTICO

A duração média da doença é de 6,6 anos (dp=2,4, variação de 2 a 12,5 anos), segundo dados de Armstrong et al. (2013). O estudo de Wenning et al. (1998) indica uma duração de 7,9 anos (dp=2,6), e a broncopneumonia como a principal *causa mortis*.

Shehata et al. (2015) observaram evolução mais lenta, melhora na qualidade de vida e conservação cognitiva em uma série de pacientes tratados com farmacoterapia, EMT (Estimulação Magnética Transcraniana), injeções de toxina botulínica e terapias de reabilitação. De acordo com Kompoliti et al. (1998), e Lang (2005), há necessidade de novos tratamentos. No estudo de Kompoliti et al. (1998), clonazepam melhorou a mioclonia em 23% dos casos e distonia em 9%. Lang (2005) aponta que drogas dopaminérgicas podem ser benéficas, mas geralmente o são em casos limitados e atípicos.

Ainda não existem tratamentos específicos para a DCB ou outras taupatias, sendo o tratamento basicamente sintomático, até o momento (Lang, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar uma grande amostra de pacientes com Degeneração Corticobasal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar, na literatura, aspectos históricos, epidemiológicos e clínicos da Degeneração Corticobasal (DCB);
- Obter uma amostra de pacientes com critérios diagnósticos completos, previamente estabelecidos, para DCB;
- Traçar o perfil sociodemográfico da amostra;
- Determinar as características clínicas, neuropsicológicas, neuropsiquiátricas, neuroimagiológicas e antecedentes familiares de demência da amostra;
- Comparar as frequências das formas clínicas observadas;
- Identificar e quantificar formas de apresentação e evolução, sejam elas clássicas, incomuns ou inéditas;
- Verificar diferenças entre os grupos: sexo masculino e feminino, DCB rapidamente progressiva e lentamente progressiva;
- Verificar a associação dos escores funcionais e cognitivos com tempo de doença;
- Comparar os resultados com dados da literatura.

3.1 GERAL

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva, observacional, descritiva, transversal e compartimentalizada, com revisão de prontuários de dois serviços especializados em demência.

3.2 REVISÃO DA LITERATURA

Primeiramente, realizou-se uma revisão sistemática da literatura usando as bases de dados PubMed, LILACS, e Google Acadêmico, com busca orientada pelos termos: “corticobasal degeneration”, “corticobasal”, “series”, “Tauopathy”, “Pick Complex”, “neuropsychiatric”, “cognition”, “cognitive”, “criteria”, a fim de levantar dados demográficos, epidemiológicos, clínicos/ neuropsiquiátricos, e imaginológicos de séries e casos relativos à DCB.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Mahapatra et al. (2004) ressaltam que a maioria dos critérios têm um viés para “parkinsonismo atípico”, excluindo pacientes com uma apresentação mais cognitiva/ psiquiátrica.

Já tomando em consideração tal subdiagnóstico de casos com apresentação cognitiva/ psiquiátrica, foram inclusos apenas os casos diagnosticados com DCB que preencheram os critérios de Cambridge modificados por Bak e Hodges (Mathew et al. 2011) para SCB, em que o paciente deve satisfazer todos os critérios mandatórios, dois maiores e dois menores (Anexo 4). Tais critérios foram escolhidos por serem atuais, apresentarem uma maior sensibilidade em casos precoces e, como já mencionado, por darem maior ênfase a aspectos cognitivos (geralmente desconsiderados nos outros critérios) (Mathew et al. 2011).

Dessa forma, quando se refere, neste trabalho, aos casos sem necropsia como casos de DCB, lê-se SCB (classificação que busca conter em si a maior parte

possível dos casos de DCB, segundo Mathew et al., 2011), uma vez que o conceito atual de DCB, a rigor, refere-se aos casos confirmados na necropsia.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os prontuários com dados insuficientes ou imprecisos (mas buscamos preservar na casuística os casos com critérios completos, mesmo que com outros dados ausentes), os prontuários não encontrados/ extraviados, e os prontuários cujos pacientes apresentavam comorbidades neurológicas complexas (alta probabilidade de um diagnóstico distinto de DCB).

3.5 LOCAL E ASPECTOS ÉTICOS

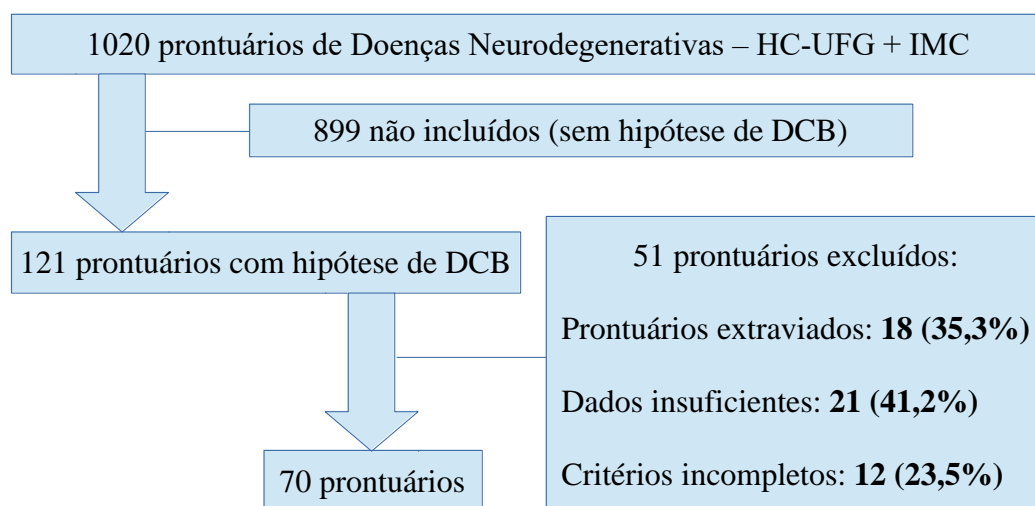
Os dados, de fontes secundárias, foram obtidos de forma retrospectiva por revisão de prontuários de pacientes, arquivados em dois centros: no Ambulatório de Neurociências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (HC-FMFG), um serviço do SUS, seguindo as normas de respeito ao sigilo preconizadas pelo Sistema CEP/CONEP, conforme a Resolução no. 466/2012 de 12 de dezembro de 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012); e no Instituto da Memória e Comportamento (IMC), serviço particular de Neuropsiquiatria, também obedecendo às normas preconizadas pelo CEP/CONEP, após aprovação.

Foram pré-selecionados, de 15 de janeiro de 2013 a 20 de junho de 2015, aproximadamente 1020 prontuários de demências e doenças neurodegenerativas, de pacientes atendidos entre 27 de junho de 1998 e 20 de junho de 2015 em dois serviços de Goiânia-GO (prontuários do Ambulatório de Demências e Doenças Neurodegenerativas do HC-UFG + Ambulatório de Demências e Doenças Neurodegenerativas do Instituto da Memória e Comportamento). Desses aproximadamente 1020, foram selecionados todos os prontuários de pacientes que contivessem, em qualquer ponto das avaliações, hipótese diagnóstica de DCB, resultando em 121 prontuários.

3.6 COLHEITA DE DADOS

Os prontuários foram colhidos de 15 de janeiro de 2013 a 20 de junho de 2015. O método de colheita encontra-se descrito na figura 1, a seguir:

Figura 1: Colheita de dados



Dos 121 prontuários com hipótese diagnóstica de DCB, 51 foram excluídos, por preencherem algum dos seguintes critérios de exclusão:

- 1 - Falta de dados: 21 prontuários, ou 41,2% dos excluídos;
- 2 - Extraviados: 18 prontuários, ou 35,3% dos excluídos;
- 3 - Comorbidades neurológicas complexas (alta probabilidade de um diagnóstico distinto de DCB): 12 prontuários, ou 23,5% dos excluídos.

Restaram 70 prontuários, a serem submetidos à análise individual.

3.7 ANÁLISE INDIVIDUAL (PRONTUÁRIO)

Cada um dos 70 prontuários foi revisado da primeira até a mais recente consulta, buscando uma caracterização de acordo com as seguintes variáveis:

- 1- Data de nascimento, pela qual foi obtida a exata idade na primeira consulta.
- 2- Tempo de doença na primeira consulta, com o relato de tempo de sintomas iniciais.

- 3- Idade de início (deduzida a partir dos itens 1 e 2).
- 4- Sexo, etnia, estado civil, zona de moradia predominante (rural e/ou urbana), anos de escolaridade.
- 5- Classificação em DCB lentamente ou rapidamente progressiva (classificada como rapidamente progressiva quando o quadro progride, do início até fases avançadas/ incapacitantes em, no máximo, 4 anos de evolução).
- 6- Classificação da resposta à levodopa: parcial ou ausente.
- 7- Classificação da dominância manual e hemisfério cerebral acometido (com base na clínica e, principalmente, nas imagens).
- 8- Escores de primeira consulta do MEEM (anexo D), Pfeffer e CDR (anexo C), as escalas mais utilizadas no ambulatório de demências do HC-FMUFG.
- 9- Presença ou não de antecedentes familiares de demência (anotados o número de parentes e o grau de parentesco, considerou-se parente até o grau de primo primeiro). Classificação em DCB familiar (presença de parentes com DCB) ou não.
- 10- Classificação da(s) forma(s) inicial(is) da doença (sintomas de apresentação, não excludentes entre si, ou seja, o paciente pode ter mais de um), feita pelo examinador do prontuário e pelo orientador com base nas queixas e sintomas observados:
 - Motora (sintomas extrapiramidais [SEP], parestias, distonia, rigidez, mioclonias, Síndrome da mão estranha/ *alien limb*);
 - Afásica;
 - Comportamental (comportamento característico de disfunção dos lobos frontais [como apatia e desinibição], e/ou psicoses sem fundo afetivo);
 - Atrofia Cortical Posterior, ACP (sintomas e síndromes características, como síndrome de Balint);
 - Humor (afetiva, como estados depressivos ou maníacos);

- Apraxia;
- Dismnesia.

11- Classificação da(s) forma(s) predominante(s) no curso da doença, com a mesma divisão adotada no item anterior, exceto apraxia e dismnesia.

12- Classificação, de acordo com a presença ou não, ao longo do curso da doença, de achados relatados na DCB (no caso das síndromes, caso o paciente apresentasse, em um mesmo espaço de tempo, todos os sinais/sintomas correspondentes, marcava-se como “presente”):

- Convulsões (na maioria dos casos anotado o tipo);
- Comprometimento do olhar conjugado vertical;
- *Petit pas* (pequenos passos);
- Sinal da torre de Pisa, ou simplesmente sinal da Torre (inclinação postural para o lado acometido, foto no apêndice F);
- Transtorno comportamental do sono REM;
- Síndrome (Sd) da mão estrangeira;
- Síndrome (Sd) de Othello (delírios de ciúme relativos ao cônjuge);
- Síndrome (Sd) de Balint (sintomas visuais: ataxia ótica, apraxia oculomotora, simultanagnosia);
- Síndrome (Sd) de Gerstmann (disgrafia, discalculia, desorientação direita/esquerda, agnosia digital);
- Doença do neurônio motor.

13- Notação das comorbidades psiquiátricas prévias ou presentes (transtorno do espectro bipolar [de acordo com Akiskal, 2006, anexo B], transtorno depressivo [diagnóstico de F32 ou F33 pela CID-10], obsessivo-compulsivo [diagnóstico de F42 pela CID-10], etilismo [F10.2 pela CID-10], tabagismo [Z72.0 pela CID-10]);

14- Notação das comorbidades clínicas presentes, com foco em: HAS (hipertensão arterial sistêmica, pelas VI Diretrizes de Hipertensão da SBC), DM (diabetes mellitus, pelo algoritmo da ADA, 2014), hipotireoidismo (relato no prontuário). Todos os pacientes com um diagnóstico clínico qualquer estavam em tratamento (fazendo uso, sempre que necessário, de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou hormônio tireoidiano);

15- Notação dos exames de imagem, estruturais e funcionais, com base nos laudos e no parecer do especialista.

O tempo de doença e os escores de testes são relativos apenas à primeira consulta. Os demais dados foram obtidos com a revisão completa dos prontuários: a notação de achados comuns (síndromes, sinais e sintomas isolados); exames de imagem; presença de comorbidades; classificação em síndromes predominantes; classificação de velocidade de evolução, e classificação de resposta à levodopa.

As formas de início, assim como as formas predominantes (ou fenótipos), não são excludentes. Cada paciente pode ter mais de uma forma de apresentação inicial (sintomas motores e afásicos abrindo o quadro, por exemplo) ou predominante no curso da doença (formas com maior impacto em cada caso).

Os dados de cada caso (prontuário), em especial as neuroimagens, foram colhidos e checados com um especialista (um neuropsiquiatra com mais de 20 anos na área). Nos apêndices D e E, encontram-se os dados individuais, por paciente (respectivamente dos casos 1 a 35 e 36 a 70).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os cálculos estatísticos envolvendo cada variável foram feitos apenas com base nos prontuários em que se percebia que tal variável foi avaliada. Por exemplo, os casos em que a Síndrome de Gerstmann não foi pesquisada (14 dos 70) não foram incluídos no cálculo de frequência da síndrome na amostra (incluídos no cálculo apenas os casos que certamente possuíam ou não possuíam a síndrome).

A análise estatística dos dados deu-se com o uso do programa Minitab 17. Para testes de comparação de subamostras foram utilizados o teste Exato de Fisher (para variáveis categóricas) e o teste t de Student (para variáveis contínuas). Utilizou-se teste de correlação para variáveis contínuas (método de Pearson), e

Anderson-Darling para checar a normalidade de amostra. Para comparação das frequências amostrais com prevalências populacionais utilizou-se o método exato (distribuição binomial). Foi efetuada regressão múltipla, para análise multivariada do impacto de fatores nos escores avaliados (MEEM, CDR e Pfeffer), na

Adotou-se, por convenção, em todas as análises, o nível de decisão $p < 0,05$ (nível de significância, α , de 0,05).

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Restaram 70 prontuários ao final do processo de inclusão e exclusão. Este número corresponde a 6,9% da amostra total de pacientes com demência nestes serviços (contabilizados 1020). Esse número poderia aumentar até um máximo de 11,9%, caso todos os excluídos tivessem diagnóstico de DCB (totalizando 121 pacientes com DCB).

4.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

A média da idade da primeira consulta foi de 66,4 anos (desvio padrão de 9,7). Um paciente (caso 21) teve a primeira consulta aos 30 anos, com início dos sintomas aos 28 (*outlier* no *boxplot* da figura 2, adiante).

Dos 70 pacientes da amostra final, 37 (52,9%) foram do sexo masculino e 33 (47,1%) do sexo feminino. Constatou-se 80% da amostra procedente de zona urbana (20% de zona rural), 82,1% de etnia branca (14,3% de mestiços e apenas 1,8% negros e 1,8% asiáticos).

Houve 67,2% de indivíduos casados, 21,9% de viúvos, 4,7% de solteiros e 6,2% de separados. Em todo o grupo, a escolaridade média foi de 8,3 anos (desvio padrão de 5,3 anos).

As características sociodemográficas estão sumarizadas no quadro 2, e disponíveis por cada caso nos Apêndices D e E.

Quadro 2 - Dados sociodemográficos da amostra

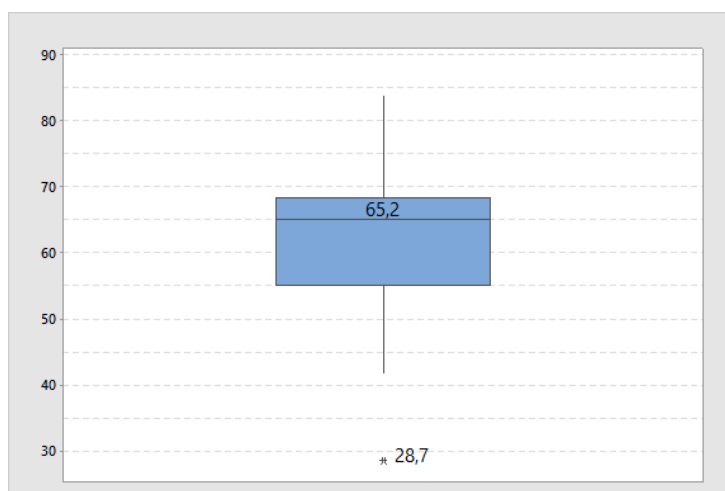
Idade na 1ª consulta	Escolaridade	Sexo	Zona de moradia	Etnia	Estado civil
66,4 anos (dp=9,7)	8,3 anos (dp=5,3)	Masculino 52,9% (37)	Urbana 80% (52)	Branços 82,1% (46)	Casados 67,2% (43)
		Feminino 47,1% (33)	Rural 20% (13)	Mestiços 14,3% (8)	Viúvos 21,9% (14)
				Negros 1,8% (1)	Solteiros 4,7% (3)
				Asiáticos 1,8% (1)	Divorciados 6,2% (4)

4.3 IDADE DE INÍCIO

Com relação à idade de início dos sintomas relativos à DCB, nossa amostra teve, como média, 62,8 anos, com desvio padrão (DP=9,5 anos). A mediana foi de 65,2 anos, e a máxima e mínima, 84 e 28,7 anos respectivamente. Esses dados foram calculados com base na idade na primeira consulta e tempo relatado de sintomas (tempo de início da doença).

O tempo médio de doença até a primeira consulta foi de 3,5 anos, com desvio-padrão de três anos (DP=3). A idade de início, representada na figura 2, adequou-se a uma distribuição normal, pelo teste de Anderson-Darling ($p=0,029$).

Figura 2 – Idade de início (anos)



Constatou-se uma média de idade de início de 61,5 anos ($dp=9,9$) para o sexo masculino e 64,2 anos ($dp=9,1$) para o sexo feminino. Não houve evidência suficiente para concluir que há diferença estatisticamente significativa de idade de início entre os sexos ($p=0,244$), pelo teste t de Student.

4.4 FORMAS INICIAIS

Com relação aos subtipos de início, o mais comum, isoladamente, foi o motor, ocorrendo, na apresentação, em 54,3% dos pacientes (ao longo da doença, todos apresentaram sintomas motores). Ao unir em uma única categoria “psiquiátrica” os pacientes com forma comportamental e/ou afetiva (humor), a frequência ultrapassou a da forma motora de início, atingindo 68,1% dos casos. Seguiram-se: comportamental (40,6%), humor (37,7%), afásico (22,3%), apraxia (11,8%), dismnesia (8,7%), e ACP/Balint (5,8%). Esses dados estão expressos na figura 3.

Como se pode observar visualmente na figura 4, as maiores diferenças encontradas entre os sexos quanto à forma inicial foram na forma motora e ACP/Balint. Tais diferenças (assim como as demais observadas) não foram estatisticamente significativas pelo teste exato de Fisher ($p=0,472$ e $p=0,330$). Dados de comparação no Apêndice A.

Figura 3 – Frequência das formas iniciais

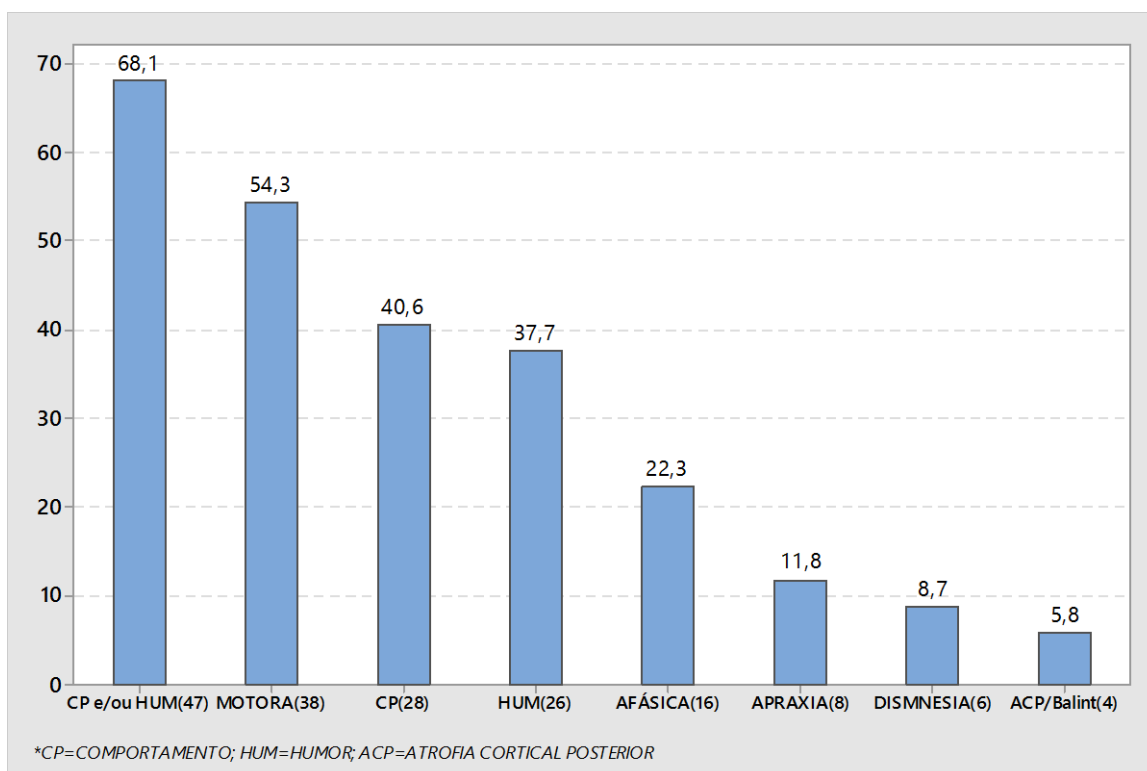
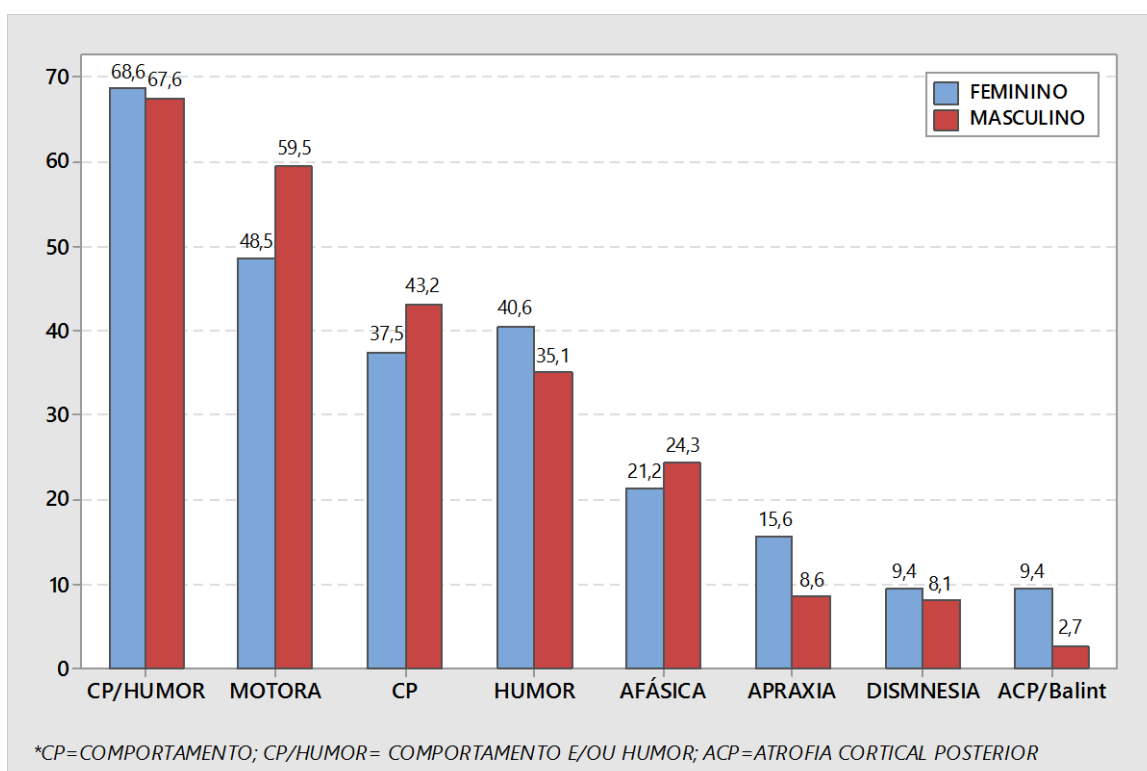


Figura 4 – Frequência das formas iniciais (%), por sexo



4.5 FORMAS PREDOMINANTES

A frequência das formas patológicas predominantes (ou fenótipos) específicas (como motora ou afásica) assemelhou-se à frequência das formas de início (os pacientes geralmente mantiveram o padrão sindrômico inicial). Todos os casos apresentaram acometimento motor e apraxia importantes (houve apenas um caso sem apraxia e um caso sem sintomas motores, ambos em fase bem inicial da doença). 40% dos casos apresentaram apraxia da marcha. Lembrando que a apraxia não foi incluída nas alterações motoras (sua presença foi caracterizada como uma variável à parte). Na figura 5 pode-se observar a frequência das formas predominantes na amostra total.

A ACP esteve presente em cinco casos (7,1%) da amostra. Não houve diferenças significativas entre os sexos (frequências na figura 6). No Apêndice B observa-se a diferença entre as frequências de formas predominantes nos sexos.

Figura 5 – Frequência das formas predominantes (%)

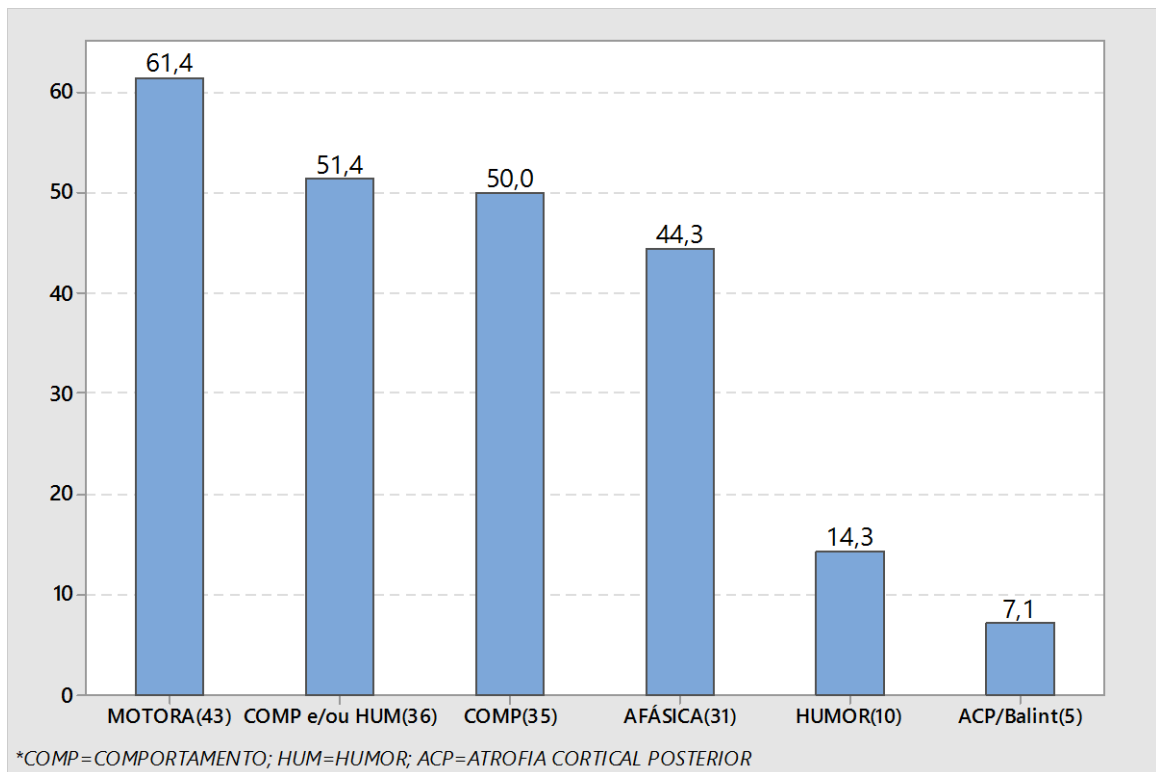
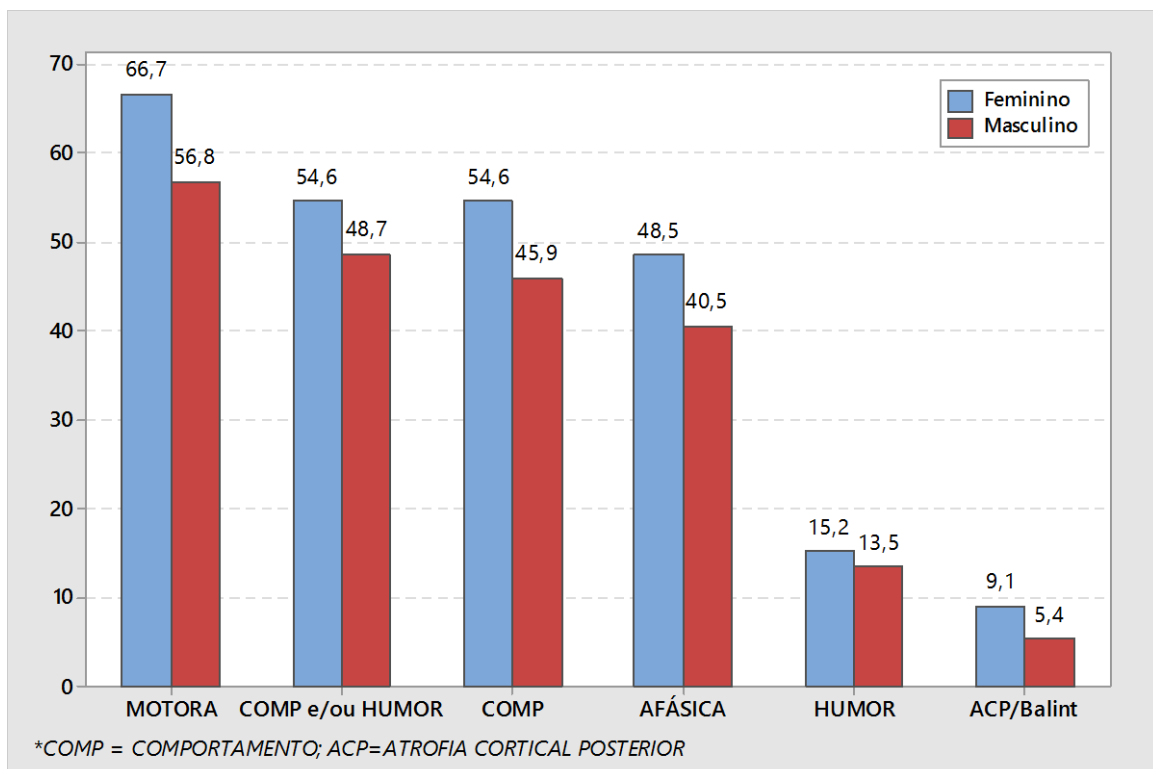


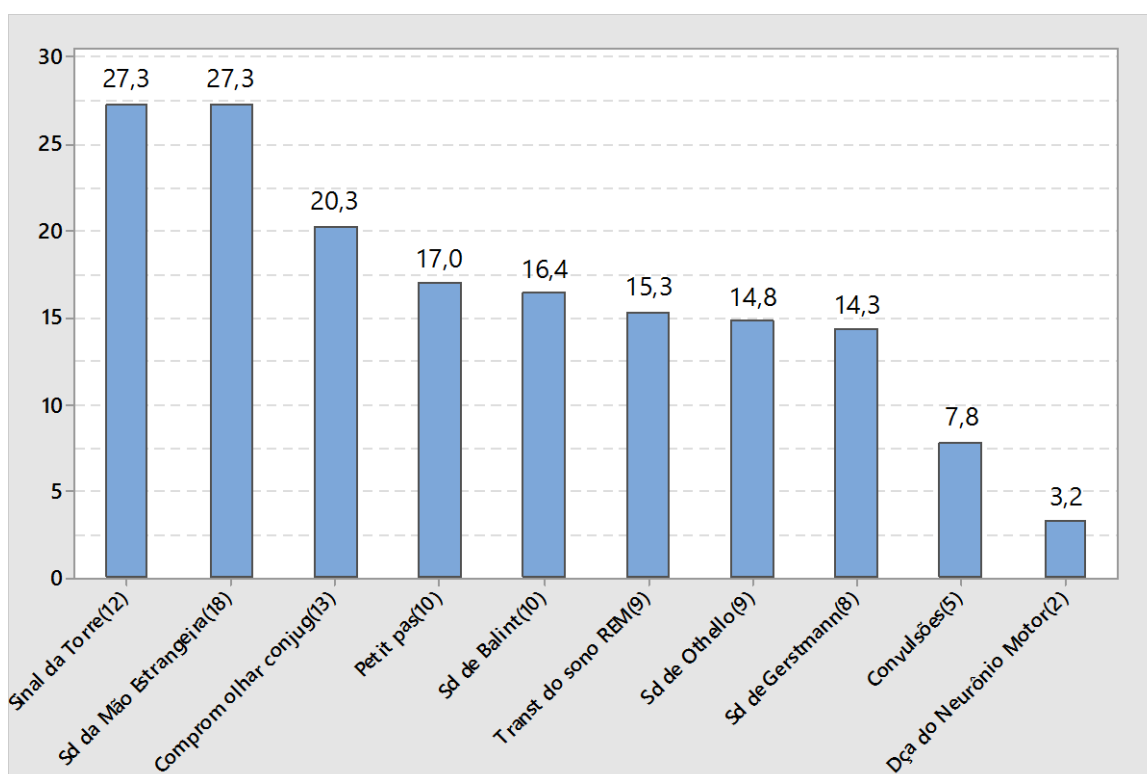
Figura 6 – Formas predominantes por sexo (%)



4.6 ACHADOS PATOLÓGICOS/SINDRÔMICOS

Pesquisou-se, em toda a amostra, a presença (ou não) de achados associados com DCB, 10 no total (descritos nos métodos). A presença de algum achado (um ou mais) ocorreu em 62,3% da amostra (37,7% dos pacientes não apresentaram nenhum achado dentre os 10 listados). A figura 7, adiante, expressa a frequência observada destes achados (em porcentagem da amostra total).

Figura 7 – Frequência dos achados (%)



A frequência desses achados não diferiu entre os sexos em nove dos 10 casos. Observou-se diferença estatisticamente significativa, pelo teste exato de Fisher ($p < 0,05$), apenas na frequência de *petit pas* (presente em 6,7% dos homens e em 27,6% das mulheres; $p = 0,041$). As outras diferenças observadas entre os sexos, como na frequência da síndrome de Othello (21,9% dos homens e 6,9% das

mulheres $p=0,151$), Transtorno comportamental do sono REM (presente em 21,9% dos homens e em 7,4% das mulheres $p=0,160$) não foram estatisticamente significativas pelo teste exato de Fisher.

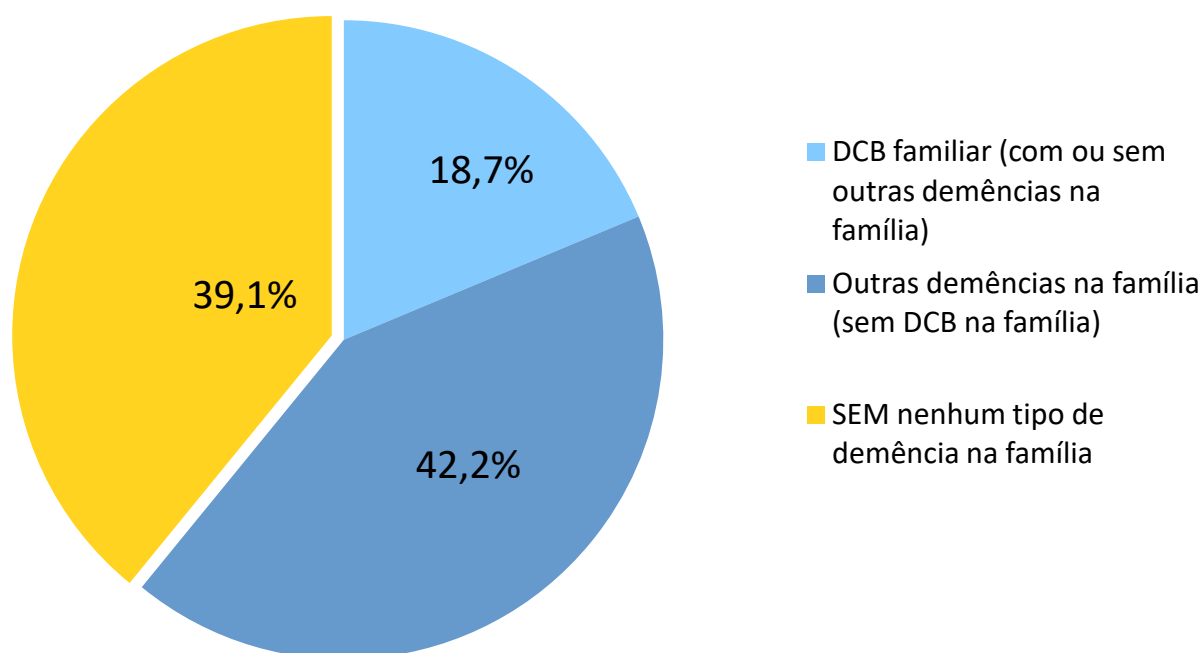
Os dois casos de Doença do Neurônio Motor da amostra (37 e 31) são do sexo masculino.

No Apêndice C está demonstrado um comparativo das frequências de achados por sexo, com valor de p (comparação entre sexos pelo teste exato de Fisher), sendo que a única diferença estatisticamente significativa observada foi, como já mencionado, foi a maior frequência, no sexo feminino, do achado de *petit pas*.

4.7 ANTECEDENTES FAMILIARES

Com relação a antecedentes familiares, 60,9% dos pacientes da amostra possuíam algum antecedente de qualquer tipo (considerado até primo primeiro) de demência na família (39,1% dos pacientes não possuíam antecedentes familiares de demência). Do total, 12 pacientes (ou 18,7% dos 64 pacientes com investigação completa de antecedentes familiares) foram enquadrados na categoria de DCB familiar, por possuírem algum parente com diagnóstico específico de DCB. Esses dados encontram-se expressos na figura 8.

Figura 8 – Frequência de antecedentes familiares de demências



Não houve diferença significativa entre a média de idade de início de pacientes com antecedentes familiares de demência (64 anos, DP=10,5) e a de pacientes sem antecedentes familiares de demência (60,7 anos, DP=8,1), pelo teste t de Student ($p=0,166$).

Também não se observou diferença significativa entre a idade média do grupo com DCB familiar (média=60,6 anos, DP=16) e o grupo sem DCB familiar (63,3 anos, DP=7,6), pelo mesmo teste ($p=0,571$). A distribuição de idade no grupo sem DCB familiar foi normal (assim como na amostra total) pelo teste de Anderson-Darling ($n=55$, $p=0,006$), o que não foi observado no grupo de DCB familiar ($n=12$, $p=0,946$). As figuras 9 e 10 expressam a distribuição de idade entre esses grupos.

Figura 9 – Distribuição de casos (nº) por idade de início e subtipo (DCB familiar ou não)

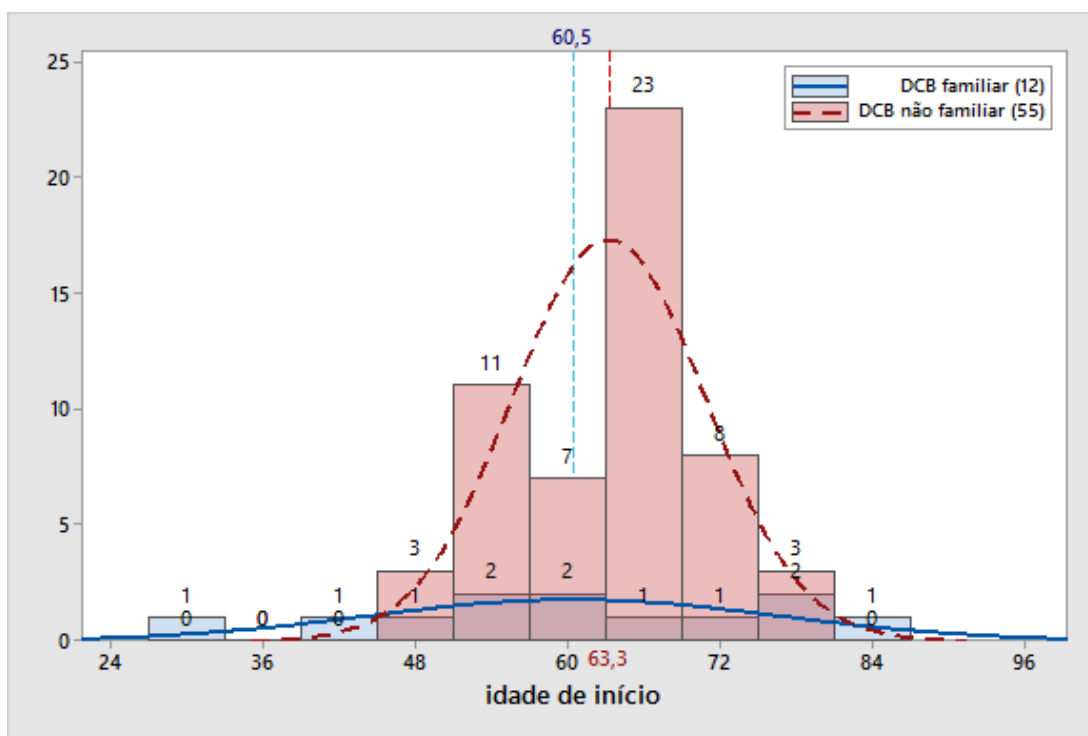
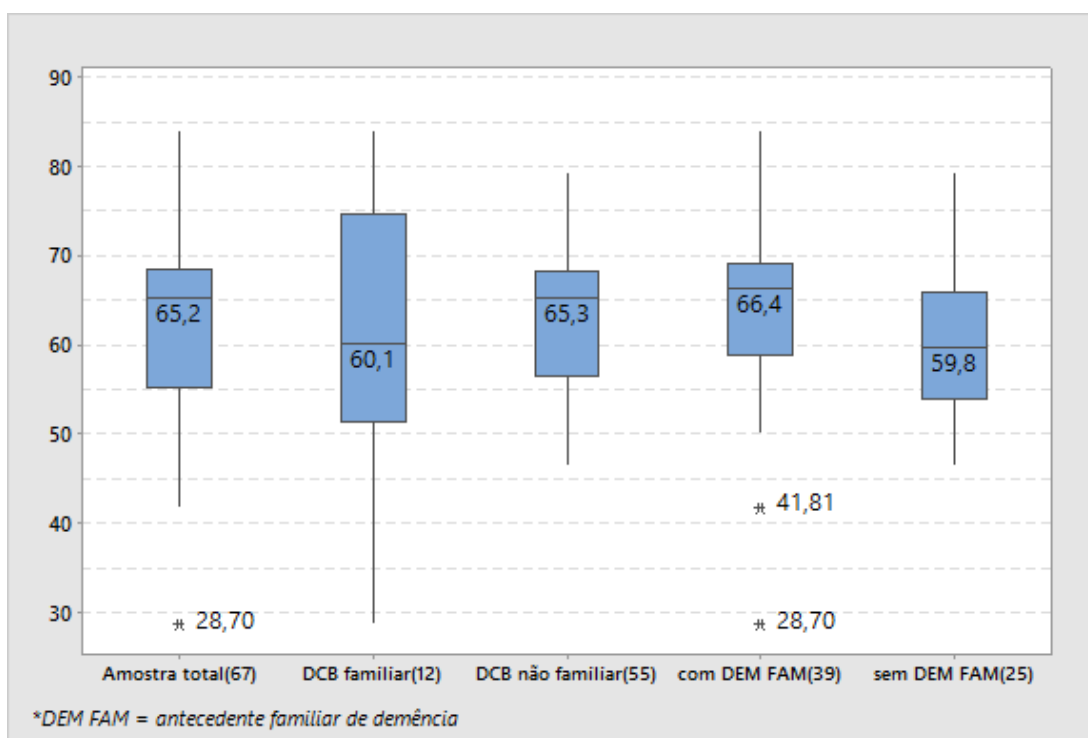


Figura 10 – Idade de início da DCB (anos) por grupos



No quadro 3 abaixo, observa-se a média de idade, proporção de hemisfério acometido e proporção do sexo acometido, na amostra total, no grupo de DCB familiar e em grupos discutidos adiante.

Quadro 3 – Frequência de características por grupos

	Idade de início (anos)	Proporção sexo masculino
Amostra total (70)	62,8 (dp=9,5)	52,3% (37)
DCB familiar (12)	60,6 (dp=16)	33,3% (4)
Rapidamente progressiva (6)	60,4 (dp=12,9)	33,3% (2)
Com necropsia (6)	58,9 (dp=7,8)	50% (3)
Sexo Masculino (37)	61,5 (dp=9,9)	100%(37)
Sexo Feminino (33)	64,2 (dp=9,1)	0%(0)

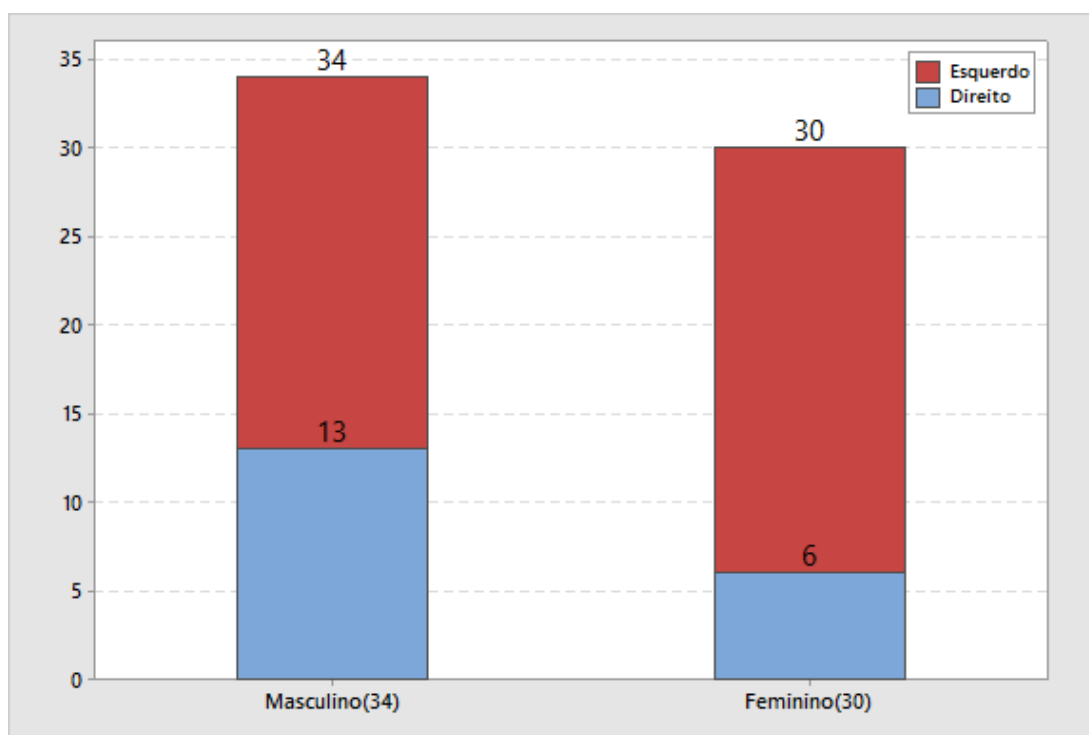
4.8 HEMISFÉRIO COMPROMETIDO

A assimetria esteve presente em 97% da amostra (64 pacientes, dos 66 pacientes com registro completo sobre lado afetado). Houve um predomínio de pacientes com acometimento do hemisfério cerebral esquerdo (HE), correspondendo a 68,2% da amostra (45 pacientes). 19 pacientes, 28,8% da amostra, apresentaram comprometimento do hemisfério direito (HD), e dois pacientes (3%), comprometimento simétrico (sem predomínio de nenhum lado). Em mais da metade dos casos, a imagem funcional apresentou alterações mais nítidas e precoces que a imagem estrutural.

Constatou-se que 60% dos pacientes do sexo masculino apresentaram acometimento do hemisfério esquerdo, acometido em 77,4% das pacientes de sexo feminino. Houve um paciente com acometimento simétrico de cada sexo. Não houve diferença estatisticamente significativa (entre as proporções de hemisférios acometidos em cada sexo) pelo teste exato de Fisher ($p=0,170$). A representação gráfica se encontra na figura 11.

O acometimento do HE por grupos se encontra representado no quadro 4.

Figura 11 – Hemisfério acometido por sexo (número absoluto)



Quadro 4 - Frequência de acometimento do hemisfério esquerdo por grupo

Amostra Total(70)	Necropsia(6)	DCB familiar(12)	Rapidamente(6)	Masculino(37)	Feminino(33)
68,2% (45)	66,7% (4)	75% (9)	83,3% (5)	60% (21)	77,4% (24)

4.9 DCB RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Apenas 9,1% dos pacientes (seis pacientes, de 66 cuja velocidade de evolução pôde ser observada) tiveram evolução rápida dos sintomas (início da doença até estadios avançados/terminais em até 4 anos). A idade de início média do grupo foi de 60,4 anos (dp=12,9).

Três (50%) apresentaram DCB familiar, contra 18,7% da amostra total. Essa diferença não foi significativa pelo teste exato de Fisher ($p=0,068$). Quatro tinham antecedentes de demência na família (66,7%, contra 60,9% da amostra total).

Nesses seis pacientes observou-se como forma de início: motora em três (50%); afásica em três (50%), comportamental em dois (33,3%) e humor em um (16,7%), comportamental e/ou humor em 2 (33,3%, menos frequente que na amostra total, mas não houve significância estatística para essa diferença [$p=0,175$ pelo teste exato de Fisher]). Os dados de início encontram-se na figura 12.

Na evolução, a afasia foi a forma predominante, estando presente como forma predominante em cinco pacientes (83,3%), tendo esses cinco apresentado comprometimento do hemisfério esquerdo (também 83,3% dos casos). Três (50%) apresentaram forma comportamental e apenas dois (33,3%) tiveram predomínio da forma motora. Nenhum teve sintomas afetivos predominantes (humor). Esses resultados encontram-se expressos na figura 13.

Apesar de mais comum no grupo de doença rapidamente progressiva, a frequência da afasia não foi estatisticamente diferente da frequência no grupo de doença lentamente progressiva (41,7%), pelo teste exato de Fisher ($p=0,084$)

Apenas um paciente não apresentou nenhum achado dentre os pesquisados (cinco, ou 83,3%, apresentaram algum achado). O mais comum foi o fenômeno da mão estrangeira, presente em três pacientes (50%). A frequência da mão estrangeira não diferiu da frequência no grupo com doença lentamente progressiva. (25%), pelo teste exato de Fisher ($p=0,333$). Dados na figura 14.

Apenas uma paciente (caso 49) desse grupo tem confirmação por necropsia.

Um caso de Doença do Neurônio Motor (de dois da amostra) está nesse grupo de DCB rapidamente progressiva (caso 31).

Figura 12 – Frequência (%) de formas iniciais no grupo com DCB rapidamente progressiva (6)

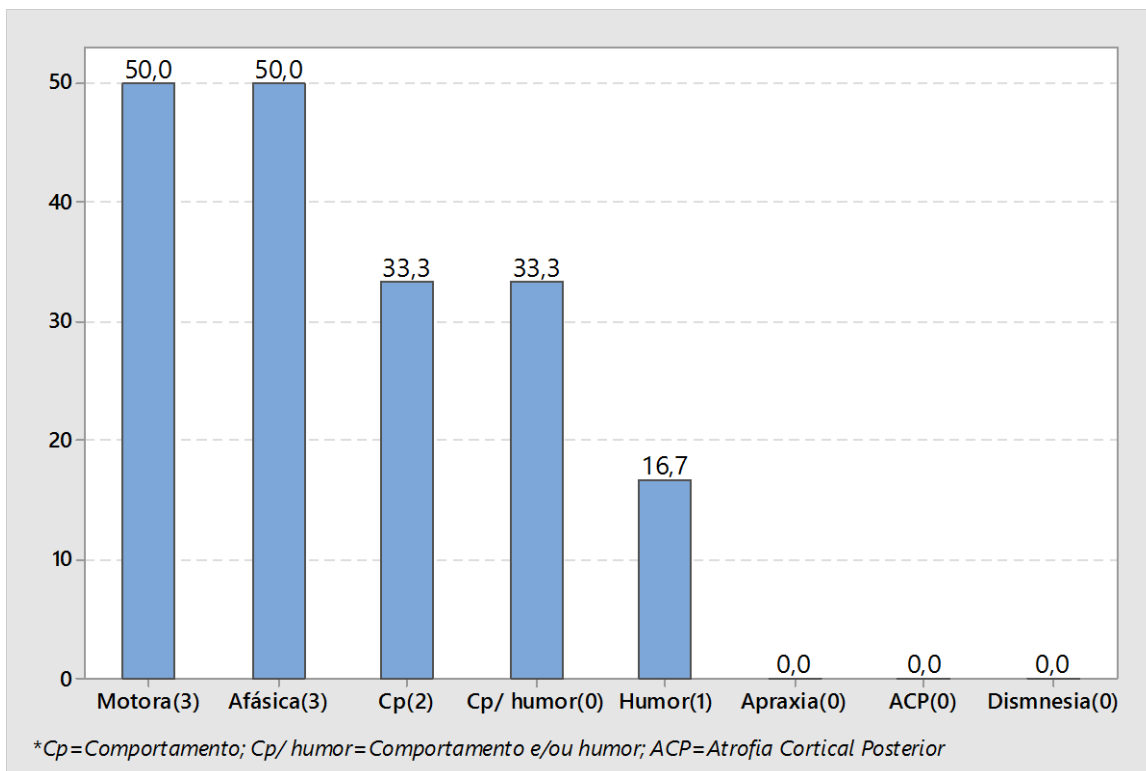


Figura 13 – Frequência (%) de forma predominante no grupo DCB rapidamente progressiva (6)

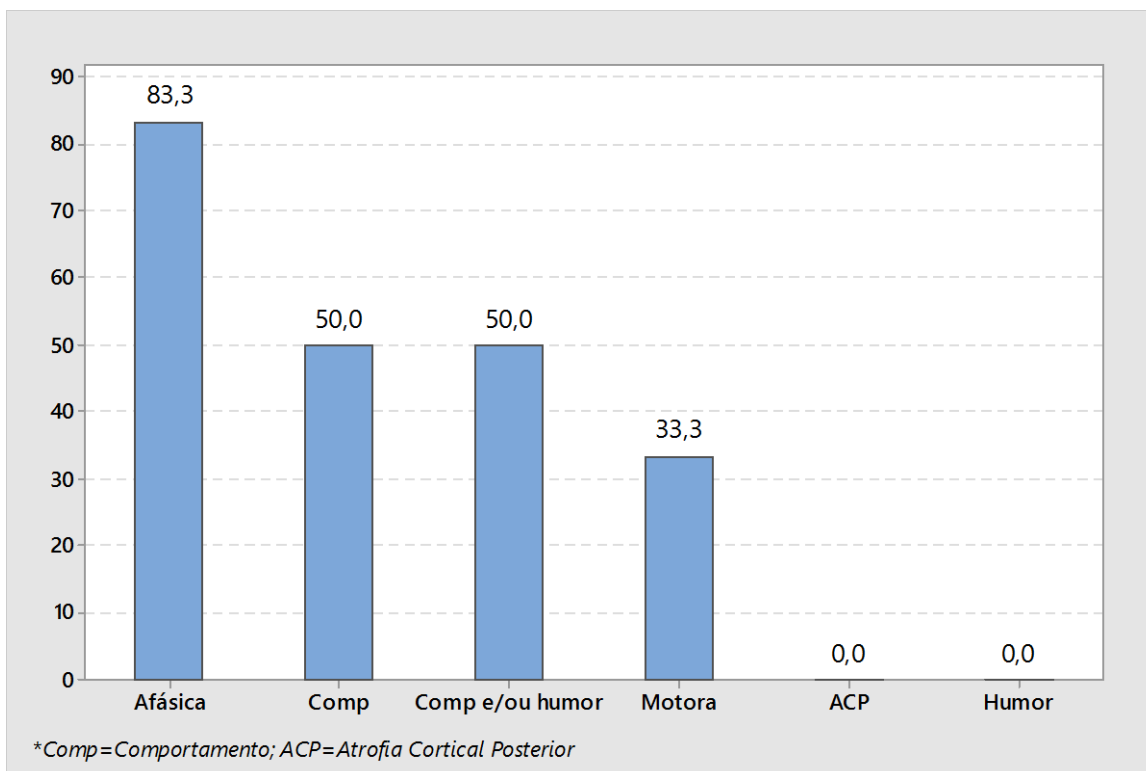
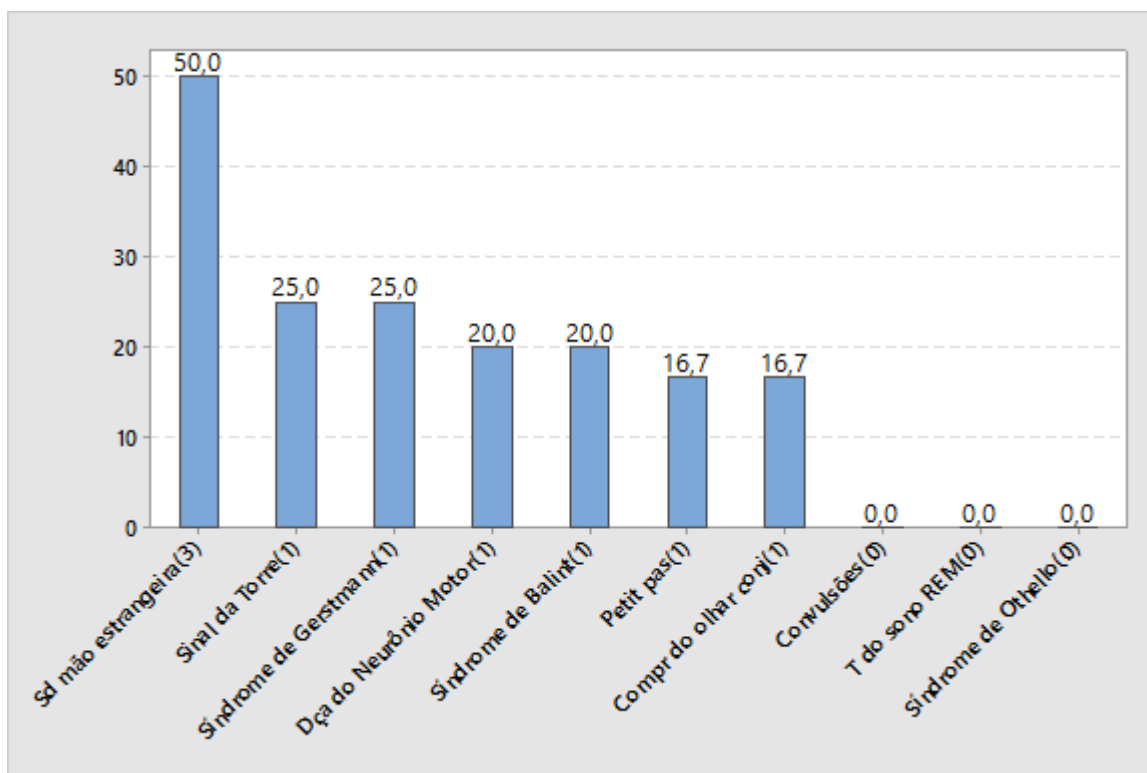


Figura 14 – Frequência (%) de achados no grupo com DCB rapidamente progressiva (6)



4.10 RESPOSTA À LEVODOPA

Constatou-se que 29,4% dos pacientes da amostra tiveram resposta parcial à levodopa (geralmente por curto prazo); os demais, 70,6% não tiveram resposta (lembrando que a resposta plena é importante critério inicial de exclusão).

Todos os respondedores parciais (100%) apresentaram comprometimento predominantemente motor, 40% apresentaram afasia e nenhum apresentou sintomas visuais (síndrome de Balint, comprometimento do olhar conjugado).

4.11 TESTES FUNCIONAIS/ COGNITIVOS

A média do escore do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) no primeiro exame (dado obtido em 58 pacientes) foi de 19,9, com desvio padrão de 7,5

(DP=7,5). Para a escala de Pfeffer, a média de escore (de 54 pacientes avaliados, na primeira consulta) encontrada foi de 10,2, com desvio padrão de 9,3 (DP=9,3).

No campo da Avaliação Clínica de Demência (CDR), 42,6% (de 54 pacientes com CDR na 1ª consulta) apresentaram escore de 0,5; 33,3% de um; 16,7% de dois e 7,4% de um, na primeira consulta.

Não houve correlação estatisticamente significativa, pelo método de Pearson, entre tempo de doença e escore do MEEM ($p=0,052$, indicando tendência, com coeficiente de correlação de Pearson de $-0,268$), nem entre tempo de doença e escore do Pfeffer ($p=0,103$). O grau de correlação sofreu nova redução na análise multivariada (após a inclusão da idade e escolaridade, como possíveis fatores impactantes nos escores).

Nas figuras 15, 16 e 17 pode-se observar a distribuição, respectivamente, dos escores de Pfeffer, MEEM e CDR em função do tempo de início. Não há um claro padrão de distribuição: há casos com escores diversos em tempos diversos.

Figura 15 - Escore de Pfeffer por tempo (anos) de início da doença (n=54)

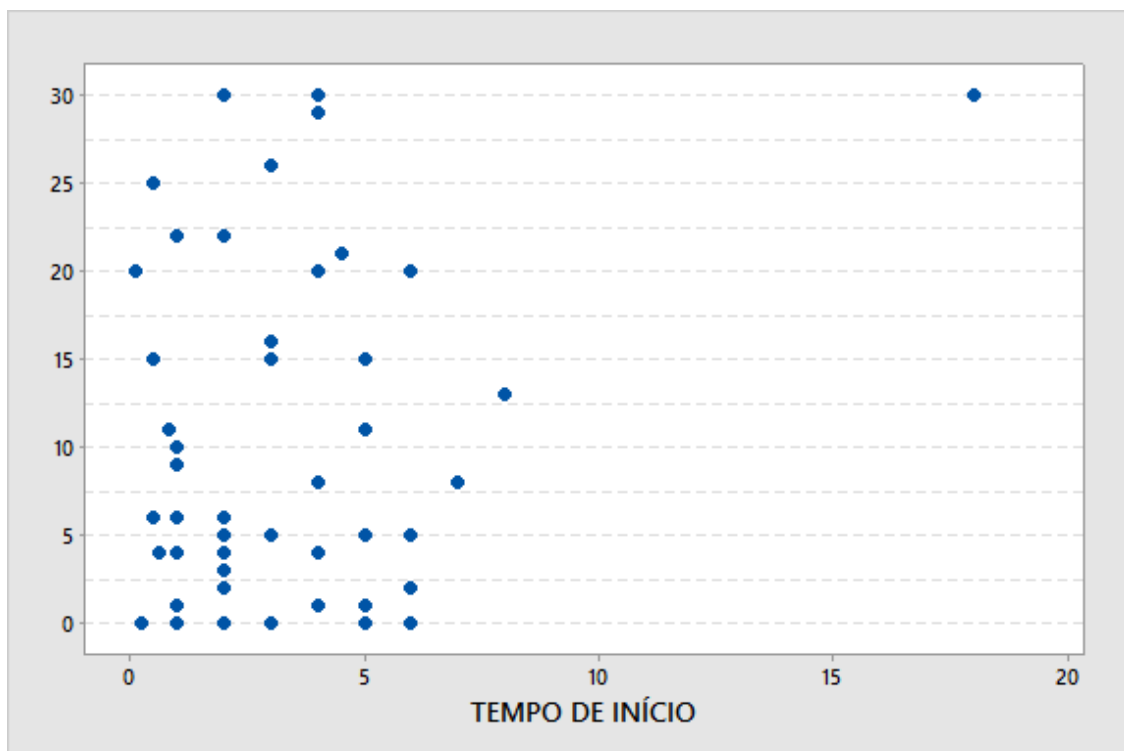


Figura 16 – Escore do MEEM por tempo (anos) de início da doença (n=58)

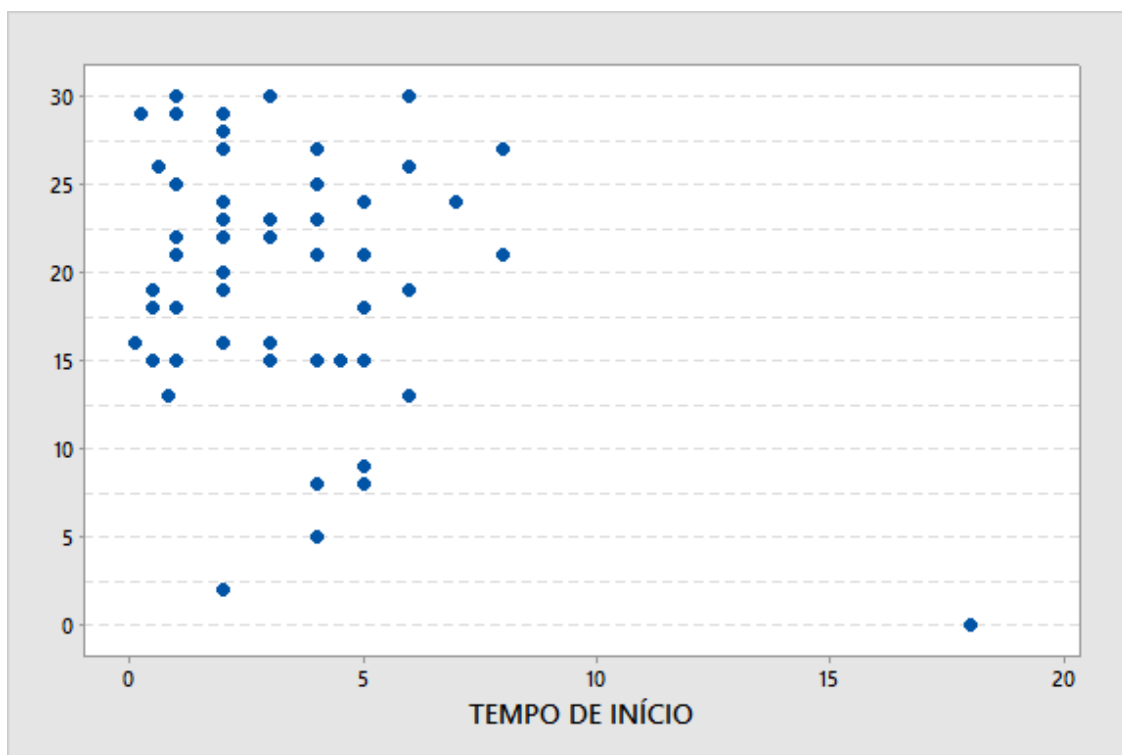
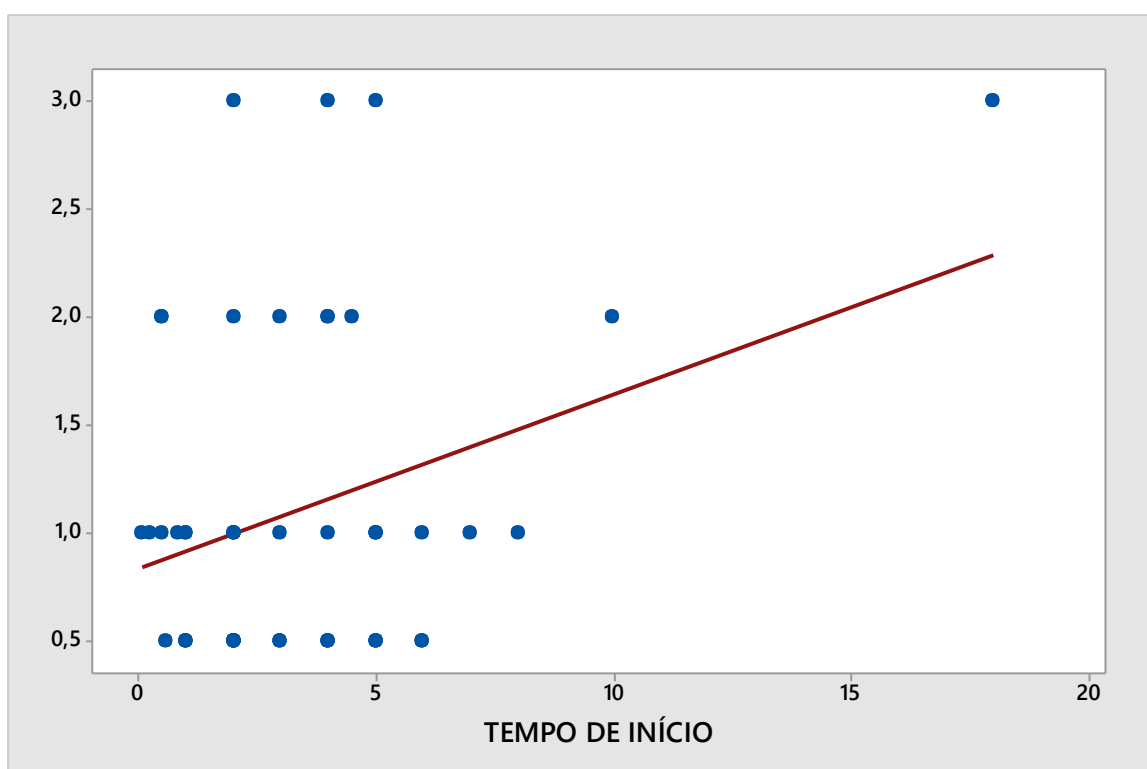


Figura 17 – Escore do CDR por tempo de início (anos) da doença (n=54)



4.12 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

A frequência observada de transtorno do espectro bipolar (TAB) na amostra foi de 46,4%. De transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), 1,4%, e de transtorno depressivo, 10,1%. Etilismo esteve presente em 8,8% da amostra, e tabagismo em 7,4%.

A prevalência amostral de TAB (46,4%) foi significativamente maior que a prevalência populacional descrita por Judd et al. (2000), pelo método exato ($p=0,000$).

4.13 COMORBIDADES CLÍNICAS

A frequência observada na amostra de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi de 53,6%, de Diabetes Mellitus (DM) 23,5% e hipotireoidismo 22,1%.

4.14 CASOS CONFIRMADOS (NECROPSIA)

Sete pacientes da amostra vieram a óbito, a partir de que foi obtida a duração média da doença (do início da DCB ao óbito), de 6,7 anos ($dp=1,1$).

Destes sete, foram obtidos seis casos com diagnóstico de DCB confirmado no anatomopatológico em nossa amostra (casos 3, 12, 13, 41, 51 e 67). Três (50%) de cada sexo. A média de idade de início encontrada foi de 58,9 anos, com desvio padrão de 7,8, sem diferença estatisticamente significativa com a média de idade de início da amostra total, pelo teste t de Student ($p=0,307$). A idade mínima foi de 52,5 e a máxima de 71,8 anos.

Constatou-se que 83,3% dos pacientes com necropsia apresentaram sintomas afásicos importantes, contra 40,6% do restante da amostra. Essa diferença, no entanto, não foi estatisticamente significativa pelo teste exato de Fisher ($p=0,081$).

Todos os pacientes desse grupo (os seis confirmados) apresentaram pelo menos um dos achados.

Na figura 18, observa-se a frequência de formas iniciais nesse grupo. Na figura 19, de formas predominantes e na figura 20, de achados (com respectivos n representados no eixo x).

Figura 18 – Frequência (%) de formas iniciais no grupo com necropsia (6)

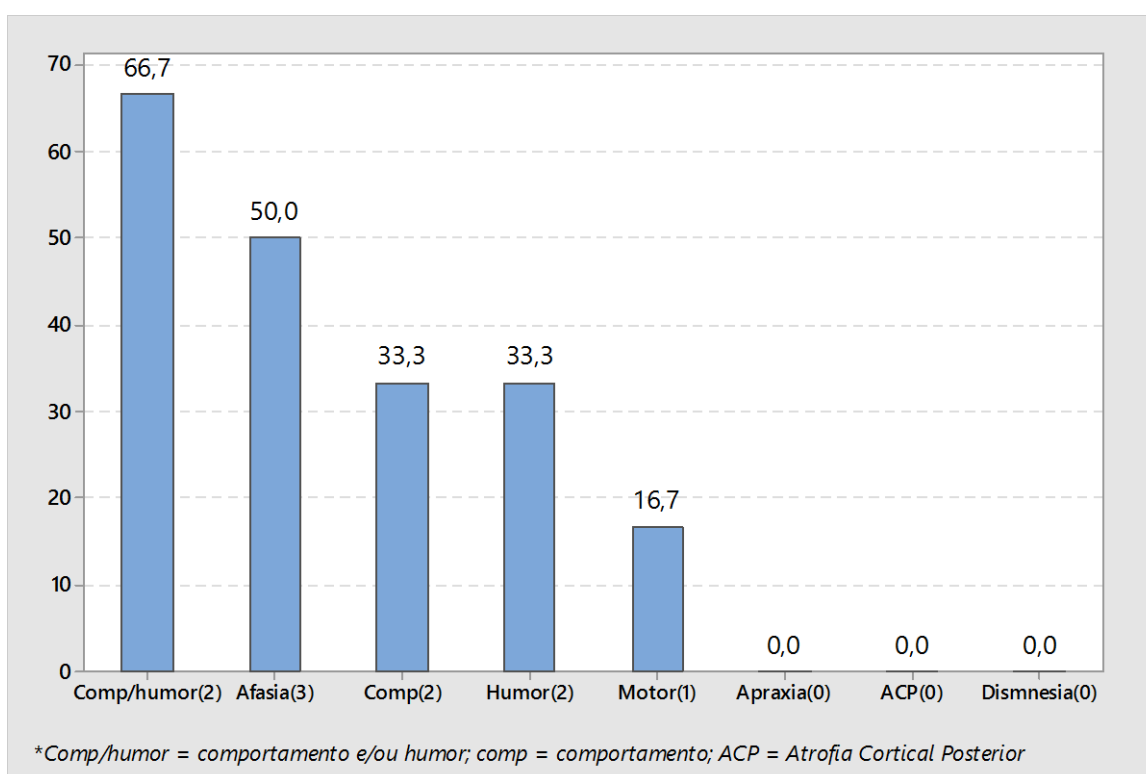


Figura 19 – Frequência (%) de formas predominantes no grupo com necropsia (6)

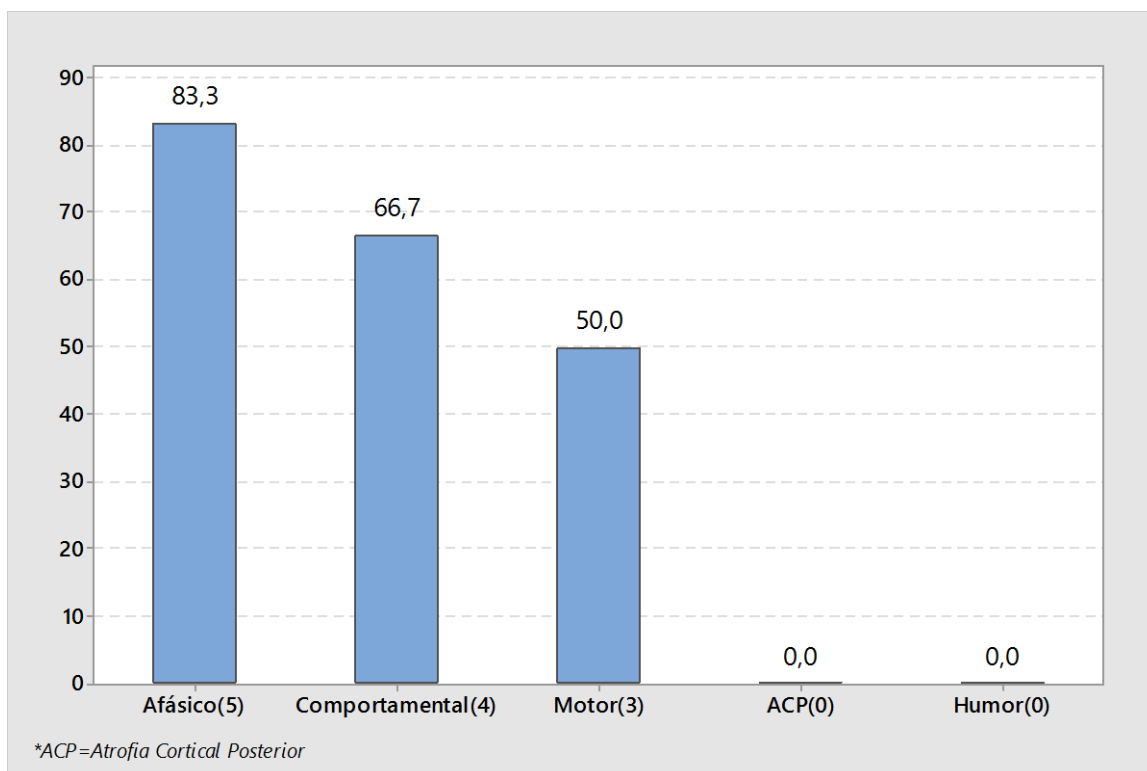
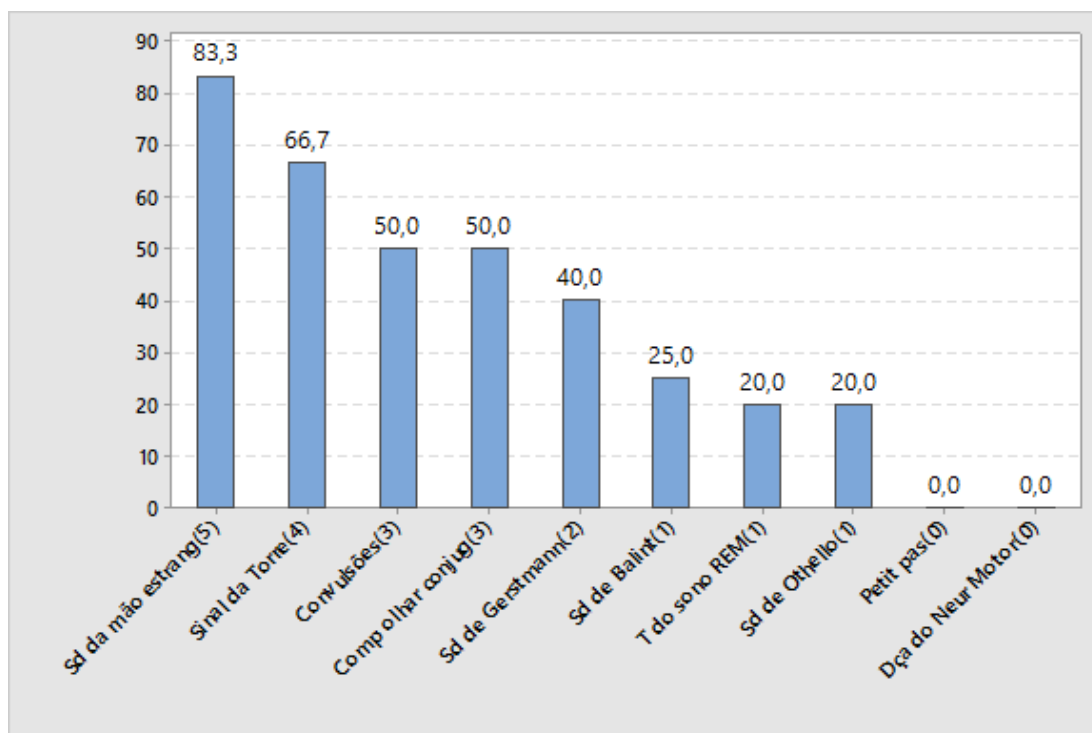


Figura 20 – Frequência (%) de achados no grupo com necropsia (6)



Esta é a única série de DCB, até o momento, realizada no Brasil, onde encontramos apenas poucos relatos de caso (Prezzi et al. 2014; Oliveira e Cardoso, 1992; Carrilho et al. 2001).

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Houve um grande predomínio de pacientes brancos (82,1%). Esse achado poderia representar um viés, refletindo possivelmente uma maior facilidade de acesso aos serviços por indivíduos de etnia branca. De acordo com o censo demográfico de 2010 (IBGE), 48% da população brasileira considera-se branca e 44% considera-se parda. Esses dados (do IBGE), entretanto, não servem para comparação direta, uma vez que são auto-referidos, e o serviço de demências não se atende, uniformemente, a população brasileira.

O valor da média de idade (e respectivos desvios-padrão) aproximou-se dos valores encontrados em séries mundiais (quadro 3), assim como o tempo médio até o óbito (calculado com base no tempo de doença ao óbito de sete pacientes que vieram a óbito), e a idade máxima. Tivemos um paciente, com DCB familiar (caso 21), de início bastante precoce, aos 28 anos, mesma idade do caso mais jovem da literatura com diagnóstico clínico (Hohler, 2003). Na série multicêntrica de Armstrong et al. (2013), o caso mais jovem, patologicamente confirmado, tinha 45 anos.

Em nossa casuística observamos um maior tempo de doença até a primeira consulta, na comparação com essas séries. Possivelmente devido à maior dificuldade de acesso a serviços especializados na população brasileira.

No quadro 5 encontram-se demonstrados, em comparativo com outras séries, as médias de idade de início e de duração da doença até o óbito, número de casos, idade mínima e máxima, proporção de pacientes com sexo masculino, tempo de doença até a primeira consulta e principais achados do estudo.

Quadro 5 – Comparação com amostras de outros estudos

	N	Média-Idade inicial	Idade Mínima-Máxima	Tempo início a óbito	Tempo de doença até 1ª consulta	Proporção (sexo masculino)	Achados
Essa amostra (Caixeta 2015)	70 (6c)	62,8 dp=9,5	29-84	6,7 dp=1,1	3,5 dp=3	52,8%	68% hemisfério esquerdo acometido; 68% com alterações psiquiátricas no início; 18,7% familiar; 7 casos forma HPN.
Shehata et al. (2015)	26 (0c)	NR	NR	NR	2,9 dp=0,8	38,5%	Hemisfério esquerdo acometido em 73%; Depressão em 73%; apatia em 19%; Disfunção cognitiva em 42%; Benefícios de abordagem multidisciplinar e EMT
Nishida et al. (2015)	3c	67,3 dp=8,7	60-77	NR	NR	66,7%	Um com clínica de DFT; Dois com clínica de CCL; Perda neuronal e atrofia são importantes para ocorrência de achados típicos.
Armstrong et al. (2013)	209c	63,7 dp=7	45-77	6,6 dp=2,4	3 dp=1,9	NR	Depressão em 51%; SCB em 37%; Sd de Richardson 23%; DFT em 14%; DA-símile em 8%; Afasia em 5%; Novos critérios estabelecidos.
Ling et al. (2010)	35 (19c)	63,3 dp=5,3	56-77	6,1	NR	52,6%	26% dos DCB com SCB, 42% com síndrome de Richardson; 74% com outros diagnósticos <i>antemortem</i> ; 24% dos SCB com diagnóstico patológico diferente de DCB.
Chang et al. (2006)	9 (0c)	60,3 dp=5,2	51-68	NR	NR	66,7%	Rigidez em 100% Déficit frontal em 89% Prejuízo na memória em 67% Acometimento visuoespacial em 67
Wenning et al. (1998)	14c	63 dp=7,7	NR	7,9 dp=0,7	3 dp=1,9	42,9%	Principais sintomas, iniciais e no curso, motores; Demência em 36%; Nenhum com resposta à levodopa.
Kompoliti et al. (1998)	147 (7 c)	NR	NR	NR	NR	41%	100% sintomas motores; 42% mão estrangeira; 25% demência; Intervenção farmacológica ineficaz.

* NR : Não relatado; c=confirmados pelo anatomopatológico; N=número de pacientes com DCB no estudo. Tempo em anos.

A proporção de sexos na amostra também foi similar a amostras mundiais: tivemos 52,9% de homens, em comparação com 52,6% de Ling et al. e 55% de Mathew, Bak & Hodges. Diante destes achados, constata-se que a DCB atinge igualmente ambos os sexos, diferentemente de outras formas de demência (por exemplo, a doença de Alzheimer) que têm nítida predominância no sexo feminino (Azad et al., 2007).

5.2 PREVALÊNCIA DA DCB NO UNIVERSO TOTAL DAS DEMÊNCIAS

Somando-se a casuística dos dois serviços especializados em demências (HC-UFG e Instituto da Memória [este com a maioria dos casos]), a DCB respondeu por 6,9% (70 de 1020 pacientes com demência) do total de casos de demência. No estudo de Vieira et al. (2013), do nosso grupo de pesquisa, realizado apenas no ambulatório de demências do HC-UFG, com prontuários de 2008 a 2009, encontrou-se uma parcela de 3,5% para a DCB, também em comparação com outras demências (três pacientes com DCB em 80 com critérios para demência). Esta diferença (não significativa pelo teste exato de Fisher, $p=0,357$) pode ser explicada pelo fato de que no HC-UFG existe ambulatório especializado em transtornos do movimento, para onde a maioria dos casos de DCB com manifestações predominantemente motoras são direcionados.

São indicativos de que a prevalência da DCB entre as demências provavelmente é maior do que frequências reportadas na literatura (relato, por exemplo, de DCB em 0,9% dos pacientes com parkinsonismo em um serviço de distúrbios do movimento [Stacy & Jankovic, 1992]), sendo vítima de subdiagnóstico nos serviços de neurologia. A alta frequência de síndromes psiquiátricas associadas e mesmo a frequente abertura do quadro de DCB a partir de sintomas comportamentais e/ou afetivos realçam a importância dessa entidade na psiquiatria, área que tem negligenciado seu conhecimento e seu estudo. Talvez pelo motivo de que muitos casos de DCB sejam inaugurados com síndrome comportamental, e, portanto sejam atendidos inicialmente pelo psiquiatra, justifique seu subdiagnóstico na prática médica. Muitos de nossos casos (68,1%) se iniciaram com forma

comportamental ou de humor, (quatro dos seis confirmados por necropsia, inclusive: casos 3, 13, 41, 67).

5.3 FORMAS INICIAIS DA DCB

A pesquisa de casos de DCB em seus estadios iniciais é importante para gerar dados sobre quais seriam os critérios diagnósticos mais adequados (em termos de sensibilidade e especificidade) para o diagnóstico precoce da DCB. Estudando casos de DCB com diagnóstico precoce (caso 6 e caso 21), observamos que exames de neuroimagem estrutural pouco auxiliam no diagnóstico nas fases iniciais deste processo degenerativo. Também observamos que nenhum de nossos pacientes apresentou demência nas fases iniciais da doença (apesar de muitos apresentarem déficits cognitivos inicialmente).

Constatou-se que 22,3% dos casos tiveram como síndrome inicial de sua DCB um quadro afásico, enquanto 40,6% iniciaram com alterações de comportamento, e 54,3% iniciaram com comprometimento motor (como síndrome extrapiramidal, paresia, mioclonia).

Foi observado em nossa casuística que muitos casos de DCB foram inaugurados com sintomas psiquiátricos, ou seja, comportamentais e/ou de humor (65,6%, uma frequência maior que a de sintomas motores), um dado importante, que aponta para a possibilidade de que tais sintomas podem preceder os motores/apráticos, talvez na maioria dos casos.

Em um trabalho de 2011, Caixeta & Caixeta já haviam chamado atenção para a possibilidade de sintomas psiquiátricos constituírem pródromos de APP que depois evolui para DCB, e justificavam esse achado com base na conhecida associação de sintomas depressivos (e depressão secundária) e comprometimento de hemisfério esquerdo. Em 1996, Ikeda et al. relataram um caso com a associação DCB-APP.

Dentre os sintomas ou síndromes psiquiátricas prodrômicas de DCB, encontramos em nossa casuística casos com síndrome de Cotard (como o caso 4) e

depressão ansiosa grave resistente a tratamento. A maioria dos casos de depressão da amostra está contida nos casos de Transtorno do Espectro Bipolar.

5.4 FORMAS PREDOMINANTES DA DCB

Podemos notar uma redução na importância relativa dos quadros de humor, dentre as formas predominantes, quando comparamos com a importância desses quadros (humor) nas formas de início da patologia: quase 40% dos casos apresentaram sintomatologia afetiva significativa na abertura, mas tal sintomatologia é predominante (forma predominante) apenas em apenas 14,3% dos casos com doença já estabelecida.

Atribuimos essa queda ao fato de que os sintomas motores, afásicos, apraxia e as outras síndromes, com piora progressiva, tornam-se mais evidentes, disfuncionais e incapacitantes, sobressaindo sobre os sintomas afetivos tanto aos olhos do especialista quanto da família e do paciente.

5.5 HETEROGENEIDADE CLÍNICA

Nossa amostra reflete a grande heterogeneidade da DCB, a qual é observada na ampla variação clínica e neuroimagiológica dos casos.

A heterogeneidade clínica, por exemplo, pôde ser verificada nas diversas formas iniciais, formas predominantes, modos de evolução (lentamente ou rapidamente progressivas) e demais achados. Nenhum sintoma foi unânime em todas as fases da doença (sintomas motores estiveram presentes em todos os casos, pois fazem parte majoritária dos critérios). A apraxia, por exemplo, tida como um “sintoma maior” da DCB, esteve presente no início de apenas 11,8% dos casos (no curso da doença apresentou-se em todos).

Destacamos que 40% dos pacientes de nossa casuística apresentaram apraxia da marcha, uma modalidade de apraxia raramente reportada na DCB (encontramos uma breve citação dessa apraxia por Mathew et al., 2011), mesmo em estudos específicos sobre apraxia em DCB (Leiguarda et al., 1994).

A síndrome convulsiva foi encontrada em 7,8% dos casos. Excluímos da estatística dessa síndrome os casos com mioclonia, sabidamente muito comum na quase totalidade de casos de DCB. A maior parte dos casos de DCB que iniciaram epilepsia teve, como síndrome convulsiva predominante, crises parciais com generalização secundária.

A apresentação afásica certamente foi negligenciada nos primeiros estudos sobre DCB, inclusive na descrição original pioneira de Rebeiz et al. (1967), pelo motivo de que os primeiros casos relatados apresentaram comprometimento preferencial do hemisfério direito. Encontramos afasia em 44,3% dos pacientes.

Nas formas rapidamente progressivas a afasia esteve presente como forma predominante na maioria dos casos (83,3%), diante do que podemos elevá-la à condição de provável marcador clínico de celeridade na evolução clínica da doença (apesar de esta associação não ter sido comprovada pelo teste exato de Fisher, provavelmente devido ao tamanho da amostra: $p=0,084$). Doran et al. (1995) observaram casos afásicos com DCB rapidamente progressiva e Doença do Neurônio Motor.

A presença de qualquer um dos achados analisados ocorreu em 62,3% da amostra. Não muitos pacientes apresentaram sintomas considerados clássicos ou quase patognomônicos da DCB, como por exemplo síndrome da mão estrangeira (Doody e Jankovic, 1992)(foi o achado mais comum dentre os 10 pesquisados, juntamente com o sinal da Torre, presente em apenas 27,7% dos casos), razão pela qual defendemos que, para o diagnóstico dessa doença, tais achados são importantes, mas não necessários. Todos os pacientes confirmados por necropsia apresentaram pelo menos algum dos achados.

5.6 MÚLTIPLOS DIAGNÓSTICOS

Em nossa casuística, encontramos casos com diagnósticos triplos (afasia progressiva primária [APP] mais demência frontotemporal [DFT] mais DCB, ou DCB mais APP mais ACP), como os casos 27,46 e 56. Um deles (caso 46), por exemplo, iniciou seu quadro com uma síndrome afásica, que rapidamente evoluiu para DFT e posteriormente fechou o quadro com uma DCB. Isso pode ser explicado pelo fato do processo degenerativo iniciar-se de forma muito circunscrita no lobo frontal dominante e depois espalhar-se para toda a região frontal e finalmente estender-se para regiões mais posteriores (lobos temporais e parietais). A tradução clínica desta progressão degenerativa é representada pela tríade: APP->DFT->DCB reportada acima, e observada nos casos 41, 46 e 51. Os casos 25, 41, 42, 54 e 65 ilustram a associação entre ACP-APP-DCB.

Apesar de a ACP ser geralmente associada a formas atípicas da Doença de Alzheimer (Levine, 1993; Graff-Radford, 1993, Alladi et al. 2007) a forma de apresentação da DCB como uma síndrome cortical posterior (ACP) já foi registrada na literatura como um subtipo possível na apresentação dessa doença (Renner et al. 2004; Tang-Wal et al. 2003, Jellinger et al. 2011, Crutch et al. 2012).

Esse polimorfismo fenotípico revela a complexidade da DCB e as dificuldades que cercam seu diagnóstico. A título de ilustração, citamos o caso 41 (comprovado por necropsia), que se iniciou com alteração de comportamento, evoluiu com afasia progressiva, iniciando posteriormente sintomas motores de DCB e finalmente fechando com síndrome de ACP e sintomas comportamentais de DFT. Essa paciente, inclusive, foi a óbito por AVCH na mesma região encefálica onde existia a atrofia mais extensa. Hipotetizamos se a presença de atrofia grave encefálica numa determinada região predisporia ou tornaria aquela área mais vulnerável à ocorrência de acidentes vasculares, achado nunca antes descrito em casos de DCB.

5.7 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR

Doença do Neurônio Motor foi encontrada em dois pacientes (casos 37 e 31) da amostra (2,9%). Um deles apresentou também anartria progressiva como um elemento marcante na rápida evolução do quadro clínico (caso 31), culminando posteriormente com afasia.

A relação de processos demenciais afásicos rapidamente progressivos com Doença do Neurônio Motor já foi previamente observada (Doran et al. 1995). Caselli et al. em 1993, relataram sete casos similares, com essas características. Hodges et al. (2004) da mesma forma, chamaram a atenção para a associação de fenótipos de DCB com APP e DCB com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).

O predomínio do sexo masculino na Doença do Neurônio Motor, como observamos, é bem descrito na literatura (Fga, 2009).

5.8 SOBREPOSIÇÃO DE FENÓTIPOS – COMPLEXO DE PICK

Kertesz et al. (1998) chamaram a atenção para a sobreposição de fenótipos entre DCB e DFT, diante do que cunharam o termo “Complexo de Pick”, que englobaria um elenco extenso de fenótipos diversos com a mesma histopatologia, bem como o contrário, ou seja, histopatologias distintas apresentando o mesmo fenótipo.

Em nossa casuística observamos casos em que o diagnóstico diferencial com DLFT é especialmente desafiador (por exemplo, casos 27, 41, 46 e 51), haja vista a sobreposição de sintomas entre ambas. Como já mencionado, não é incomum encontrarmos 3 diferentes síndromes (APP, DCB e DFT) no mesmo paciente, sendo que, progressivamente, vão acumulando características de cada uma delas. Da mesma forma, podemos também observar uma associação tripla em um com casos que compartilham sintomas de ELA, APP e DFT. Os casos 31 e 37, por exemplo, ilustram isso.

Os nossos dados permitem levantarmos a hipótese de que um grande número de casos que recebem a rubrica de “DFT associada a parkinsonismo” podem constituir, na verdade, exemplares de DCB. Ou mais, a SCB poderia corresponder a uma evolução natural de alguns casos de DFT. Resta saber se esses casos apresentam mais histopatologia de DFT ou de DCB. O caso 61, por exemplo, tinha neuroimagem e clínica típicas de Doença de Pick, quando começou a apresentar sintomas extrapiramidais quando na fase intermediária da doença.

5.9 HETEROGENEIDADE NA NEUROIMAGEM

Na neuroimagem estrutural também observamos uma variação muito ampla de achados, aumentando o leque de apresentações: casos com atrofia frontal em fio-de-navalha (como caso 56); atrofia mesencefálica; atrofia hipocampal bilateral grave (como caso 69); assimetria inter-hemisférica (97% dos casos); atrofia de área 6 (córtex pré-motor); e exames normais nos estadios iniciais (caso 7).

Na neuroimagem funcional (SPECT), realizada em 37 pacientes, também observamos um leque amplo de apresentações, como hipoperfusão focal em lobo temporal direito (caso 4); e hipoperfusão focal em giro do cíngulo anterior e áreas pré-frontais mesiais (caso 9). Em mais da metade dos casos a imagem funcional apresentou alterações mais precoces e nítidas que a imagem estrutural, especialmente em casos mais precoces, o que condiz com uma maior sensibilidade da imagem funcional na DCB já descrita na literatura (por exemplo, na série de Chang et al., 2007, em que a assimetria foi detectada pelo SPECT em 8/9 dos pacientes, contra 1/9 pela ressonância).

Dois pacientes (casos 42 e 55) submetidos ao SPECT-TRODAT (exame de imagem funcional específico para o transportador de dopamina), demonstraram respectivamente hipoperfusão acentuada e moderada de núcleos da base, assimétrica nos dois casos. No caso 50 (também feito SPECT-TRODAT) evidenciou-se hipoperfusão nos Frontais, núcleos da base, cíngulos anteriores, estriato bilateralmente e Temporal direito. Existem poucos dados na literatura sobre a

realização de TRODAT em pacientes com DCB. Um exemplo é o estudo de Cilia et al. (2011), em que os autores encontraram grande variabilidade nas imagens, e concluíram que não há diferenças marcantes (nem clínicas nem neuropsicológicas) entre pacientes com SCB e imagem normal e pacientes com SCB e imagem alterada.

A maior parte de nossos casos (68,2%) apresentou comprometimento preferencial (atrofia) do hemisfério esquerdo (pela imagem e clínica). Inferimos que essa possa ser a razão pela qual a apresentação afásica foi tão prevalente em nossa casuística. Essa associação, de processos degenerativos do hemisfério esquerdo com afasia, já foi bem estabelecida na literatura (Mesulan, 1987), inclusive no contexto da degeneração corticobasal (Levin J et al. 2015).

Pela análise estatística (teste exato de Fisher), entretanto, não foi possível estabelecer relação significativa entre acometimento do hemisfério esquerdo e forma predominante afásica ($p=0,789$), nem forma inicial afásica ($p=0,195$). Isso ocorreu possivelmente devido ao tamanho da amostra e à possibilidade da inclusão de casos de disartria no grupo de afasia por algum dos médicos responsáveis pelo atendimento (de acordo com Levin et al. 2015, não há correlação de disartria com hemisfério acometido).

Pode-se dizer que a DCB apresenta achados característicos na neuroimagem, porém até nesse campo há sobreposição importante com outras patologias, o que leva à necessidade de estudos específicos. Kouri et al. (2011), por exemplo, apontaram a atrofia anterior do corpo caloso como um potencial marcador neuroimagiológico para diferenciação da Síndrome de Richard na DCB (atrofia mais significativa) e Síndrome de Richard na PSP. Por outro lado, Josephs et al. (2004), em um estudo específico sobre neuroimagem em DCB, concluíram que, nem a atrofia de corpo caloso anterior, nem alterações de substância branca periventricular, são específicas da DCB.

5.10 DCB “VASCULAR”

Em nossa casuística observamos três casos de Síndrome Corticobasal possivelmente de origem vascular (por acometimento de gânglios da base e/ou tálamo): os casos 10 (que teve início mais abrupto e curso mais estável dos sintomas, com lesão isquêmica em estriato esquerdo à RNM), 53 e 57. Entretanto, houve progressão da doença mesmo com controle dos fatores de risco para lesões isquêmicas/ vasculares, e como apresentaram-se com achados bem mais indicativos de DCB que de lesão vascular, foram mantidos na casuística (de fato, cinco outros pacientes não foram incluídos devido ao diagnóstico de demência vascular ser mais provável).

5.11 DCB FAMILIAR

Nossa série de casos teve 12 casos (18,7%) de DCB familiar, em conformidade com as séries mundiais, que colocam a forma familiar mais como exceção que como regra (Armstrong M. et al. 2013). Porém, a maioria dos pacientes (60,9%) teve antecedentes de demência na família (DCB e/ou outras). Possivelmente trata-se de diferentes formas de apresentação da mesma doença.

Na DCB familiar (casos 6, 7, 8, 9, 12, 13, 20, 21, 24, 39, 49 e 68), encontramos indivíduos na mesma família que iniciam a doença em regiões cerebrais anteriores (como APP) e progridem para regiões cerebrais mais posteriores, adquirindo o fenótipo de DCB (caso 24, filha), enquanto outros percorrem o caminho inverso: iniciam posteriormente como ACP e depois evoluem anteriormente (caso 39, mãe).

Encontramos também, numa mesma família, entre irmãos, indivíduos com fenótipo de DCB (caso 7) e fenótipo de PSP (irmã, excluída por falta de dados).

5.11.1 DCB familiar e Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN)

Encontramos, em nossa casuística, quatro famílias portadoras de um fenótipo de DCB ainda não descrito na literatura, caracterizado pela associação de DCB com HPN em indivíduos da mesma família: pacientes 12 (irmão) e 13 (irmã), 6 (filho) e 9 (mãe), 20 (pai) e 21 (filho) e 49 (cuja irmã não entrou em nossa casuística por ter tido o prontuário extraviado).

Há na literatura apenas um caso descrito de HPN sendo complicado por DCB em um paciente idoso (Terasawa, 2006).

5.12 RESPOSTA À LEVODOPA

Em nossa casuística, apenas 29,4% dos pacientes apresentou algum grau de resposta à levodopa (não houve nenhum caso de resposta plena ou duradoura). Os demais 70,6% não tiveram resposta alguma. Não houve resposta plena em nenhum caso (critério de exclusão). Na primeira grande série multicêntrica (147 pacientes com DCB, 7 confirmados com necropsia), de Kompoliti et al. (1998), relatou-se que 26% tiveram resposta à levodopa.

Na série de 19 casos patologicamente confirmados de DCB de Ling H. et al. (2010), 56% apresentaram resposta leve e transitória à levodopa. Porém, nessa mesma série, dos 5 únicos casos de DCB com diagnóstico de DCB *antemortem* (preenchendo critérios para diagnóstico clínico de DCB), apenas um (20%) teve resposta à levodopa. A maioria dos casos respondedores possuíam a forma visual, ou síndrome de Richardson, e tiveram o equívoco diagnóstico *antemortem* de Paralisia Supranuclear Progressiva, ou PSP (principalmente devido a comprometimento do olhar conjugado e ausência de assimetrias evidentes). Em nossa amostra, nenhum dos respondedores parciais apresentou sintomas visuais.

Todos os respondedores parciais de nossa amostra apresentavam predominância de sintomas motores. Na série de Kompoliti et al. (1998), dos

respondedores à levodopa, 76% apresentaram parkinsonismo, um tipo de sintoma motor.

5.13 TESTES FUNCIONAIS/ COGNITIVOS

Até recentemente, os critérios diagnósticos de DCB postulavam demência como fator de exclusão diagnóstica (Kumar et al. 1998; Lang et al. 1994). O comprometimento cognitivo já foi tido como raro e tardio na DCB (Rebeiz et al. 1968; Rinne et al. 1994). Porém, estudos mais recentes têm mostrado que o declínio cognitivo é comum na DCB (Graham N. et al. 2003; Shehata et al., 2015). Mathew et al. (2011), quando atentaram para tal aspecto, constataram algum tipo de comprometimento cognitivo em 100% dos pacientes com DCB inicial.

Tal comprometimento pode ter utilidades no rastreio da patologia. Alguns autores indicam, para o rastreio de demências em idosos escolarizados, o escore de 24 no MEEM, valor recomendado por Brucki et al. (2003).

Em nossa amostra, o valor médio observado no escore do MEEM foi de 19,9 (dp=7,5), com uma escolaridade média de 8,3 anos (dp=5,3), idade no primeiro exame de 66,4 anos (dp=9,7) e média de tempo de doença de 3,5 anos (dp=3). Esse escore foi significativamente menor que o escore esperado para uma mesma faixa etária, de acordo com dados populacionais de Brucki et al. (2003), pelo teste t de Student ($p < 0,001$).

Por pouco não foi encontrada correlação entre o escore do MEEM e o tempo de doença (coeficiente de correlação de Pearson= -0,268, $p=0,05$). Na análise multivariada (incluindo idade no exame e escolaridade), essa significância foi reduzida, sendo a escolaridade o fator de maior impacto (concordando com Brucki et al., 2003 e Lourenço e Veras, 2006).

Na escala de Pfeffer, o valor médio foi de 10,2 (dp=9,3), um valor indicativo de prejuízo cognitivo e funcional (Pfeffer et al., 1982). Entretanto, não encontramos

correlação, na análise estatística, entre os escores o tempo de doença (coeficiente de correlação de Pearson= 0,233, $p=0,103$).

Na primeira consulta, 75,9% dos pacientes apresentaram CDR de 1 ou 0,5 (demência “leve” ou “questionável”). Encontramos correlação estatisticamente significativa dos valores do CDR com o tempo de doença (coeficiente de correlação de Pearson=0,320, $p=0,023$), demonstrando a deterioração com o tempo. Tal correlação manteve-se significativa mesmo na análise multivariada (p ainda 0,023).

Provavelmente, não encontramos correlação estatisticamente significativa do Pfeffer e do MEEM com o tempo de início devido ao tamanho da amostra, heterogeneidade dos casos (diferença nas velocidades de deterioração) e maior sujeição dos escores a fatores confundidores.

5.14 COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

Encontramos uma frequência, em nossa amostra, de 46,4% para TAB (espectro bipolar), 1,4% para TOC e 10,1% para Transtorno Depressivo. No quadro 6, abaixo, estão demonstradas as frequências observadas em um comparativo com prevalências na população brasileira (lembrando que esta comparação merece algumas ressalvas pelo fato de que a frequência observada na amostra não é, estatisticamente, idêntica à prevalência nessa amostra, a qual não pôde ser aferida com exatidão pelo fato de não termos dados simultâneos de toda a amostra).

A frequência encontrada do Transtorno de espectro bipolar nessa amostra é significativamente maior ($p=0,000$) que a frequência populacional descrita em estudos de prevalência (até 7% da população, quando utilizados critérios mais abrangentes, para espectro bipolar [Judd et al. 2003]). Alguns estudos já apontaram para uma associação entre o Transtorno Bipolar e Demências/Doenças Neurodegenerativas (Silva Junior, 2015; Shioya et al. 2015).

A frequência de 1,4% para TOC não teve diferença significativa dos dados epidemiológicos da literatura (2% ao longo da vida, de acordo com Torres & Lima,

2005), assim como a de 10,1% para transtorno depressivo (6,6% ao ano [Kessler et al. 2005; Andrade et al. 2002]), lembrando que essas parcelas não representam o total de sintomas depressivos ou de TOC na amostra (a maioria dos pacientes com sintomas depressivos ou TOC está dentro do grupo do espectro bipolar). Como já mencionado acima sobre outros estudos, sintomas depressivos são associados principalmente à deterioração do hemisfério cerebral esquerdo (acometido em 68,2% da amostra).

Encontrou-se uma frequência de etilismo de 8,8% (dependência do álcool) sem diferença estatisticamente significativa da prevalência da dependência do álcool no Centro-Oeste 10,4% (Galduróz e Caetano, 2004), com intervalo de confiança (95%) de 3,3% a 18,2%, $p=0,704$.

Para tabagismo, a frequência encontrada foi 7,4%. Pela PNS 2013 (IBGE 2014), o tabagismo no Brasil hoje atinge 14,7% da população (13,4% na região Centro-Oeste). A diferença encontrada não foi significativa (intervalo de confiança [95%]: 2,4%-16,3%, $p=0,089$).

Quadro 6 – Comparativo: Frequência na amostra (prevalência amostral) e populacional de transtornos psiquiátricos

Comorbidade psiquiátrica	Frequência (Amostra)	Intervalo de confiança (95%)	Prevalência	p
T. Bipolar (TAB)	46,4%	34,3-58,8%	7% (Judd, 2003)	0,000*
T. Obsessivo-Compulsivo (TOC)	1,4%	0-7,8%	2% (Torres, 2005)	1,000
T. depressivo	10,1%	4,2-19,8%	6,6% (Kessler, 2005)	0,328
Tabagismo	7,4%	2,4-16,3%	14,7% (IBGE, 2014)	0,089
Etilismo	8,8%	3,3-18,2%	10,4% (Galduroz, 2004)	0,704

*Diferença estatisticamente significativa pelo método exato

5.15 COMORBIDADES CLÍNICAS

As frequências de doenças clínicas em nossa amostra foram altas, em geral maiores que as prevalências referidas em bases de dados populacionais. Porém, devemos levar em consideração o viés de amostragem (idade média de 66,4 anos na primeira consulta, exames de rotina e maior atenção a tais patologias no centro de atendimento). Apresentamos um comparativo das frequências no quadro 7.

Entre os antecedentes médicos mais comuns registrados na presente casuística, encontramos o de diabetes mellitus tipo II (DM), hipotireoidismo e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O quadro 7 apresenta um comparativo entre as frequências observadas e dados populacionais de prevalência.

Quadro 7 – Comparativo: Frequência na amostra (prevalência amostral) e populacional de doenças clínicas

Comorbidade Clínica	Frequência (amostra)	Intervalo de Confiança(95%)	Prevalência na População	p
Hipertensão (HAS)	53,6%	41,2-65,7%	39-59% acima de 60 anos (Passos, 2006) >50% 60-69 (VI diretrizes da SBC)	0,471 (para uma prevalência de 49%)
Diabetes (DM)	23,5%	14,1-35,4%	17,4%, faixa 60-69 anos - DATASUS 1988 (mais abrangente até hoje)	0,264
Hipotireoidismo	22,1%	12,9-33,8%	2,5-10% (Da Silva & Da Costa, 2013) Em mulheres > 60 anos, subclínico em até 15% (Simonsick, 2009)	0,003* (p/ 10%) 0,124 (p/ 15%)

Valores de p obtidos pelo método exato. *Diferença estatisticamente significativa.

Há indícios de que o diabetes tipo II (presente em quase um quarto da amostra) constitua um importante fator de risco clínico para doenças neurodegenerativas (geralmente associadas a alterações na fosforilação oxidativa e no metabolismo mitocondrial), com as quais compartilha a patologia da precipitação de proteínas aberrantes (Ristow, 2004). Há também correlações genéticas entre essas patologias (Coy et al., 2005), e estudos experimentais relacionando a diabetes especificamente à patologia da proteína Tau, criticamente envolvida na DCB (Kim et al., 2009). Encontramos uma frequência de diabetes maior que a prevalência descrita para a faixa etária de 60 a 69 anos, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,264$).

A frequência da HAS ultrapassou os 50%, mas não houve diferença significativa na comparação com dados populacionais. A hipertensão, quando não recebe um rigoroso tratamento, está diretamente associada à demência vascular (Sharp et al., 2011). Os hipertensos da amostra estavam com a pressão sob controle.

A única comorbidade clínica cuja frequência na amostra diferiu (foi maior), significativamente, da prevalência populacional, foi o hipotireoidismo ($p=0,003$). Todos os pacientes com hipotireoidismo na amostra estavam com adequado controle, fazendo uso de hormônio tireoidiano quando necessário.

A natureza da relação entre hipotireoidismo e processos neurodegenerativos ainda não foi bem estabelecida. Os resultados de Persa et al. (2013) sugerem correlação entre função tireoidiana, estresse oxidativo e demência mista. Gangulli et al. (1996), mostraram associação entre demência, comprometimento cognitivo e hipotireoidismo subclínico em uma amostra de 194 indivíduos. Em uma revisão sistemática e metanálise de 2015, encontrou-se relação entre prejuízo cognitivo e hipotireoidismo apenas em indivíduos abaixo de 75 anos e em indivíduos com altos níveis de TSH (Pasqualetti, 2015). Em outra revisão/metanálise, também de 2015, não foi encontrada evidência de associação entre hipotireoidismo subclínico e prejuízo cognitivo (Akintola, 2015).

5.16 PONTOS FORTES DO ESTUDO

Nosso estudo apresentou uma grande amostra para uma série de casos de DCB, uma doença relativamente rara. Colhemos e analisamos um grande número de variáveis, podendo caracterizar bem nossa amostra em diversos aspectos, o que dá margem para múltiplas análises, presentes e futuras.

Tendo uma formação também inclinada para a psiquiatria, a equipe envolvida pôde dar maior ênfase a aspectos comportamentais/ afetivos da doença, geralmente pouco estudados no *setting* neurológico em que geralmente se dá o estudo das síndromes Parkinson plus (o foco tende a ser motor).

5.17 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, com dados secundários, sem uma plena padronização das avaliações (o que reduz a validade de algumas observações), sujeito a falhas nas memórias dos relatos dos pacientes e responsáveis. Muitos dados estavam em forma “bruta” nos prontuários, sendo necessário esforço e tempo extra na síntese dos dados finais.

Sendo uma entidade relativamente nova (primeira descrição em 1967), com definição/caracterização recente, há ainda heterogeneidade importante nos critérios diagnósticos, e as ferramentas de rastreio/ diagnóstico clínico deixam muito a desejar em termos de especificidade e sensibilidade.

Apesar de ser considerada uma amostra grande para uma série de casos de DCB, a amostra não foi suficiente para estabelecer significância estatística em algumas relações esperadas entre variáveis, como o acometimento encefálico esquerdo e sintomas iniciais afásicos.

Tivemos apenas 6 casos, dos 70, confirmados por necropsia (devido principalmente a dificuldades burocráticas e culturais).

Devido ao grande número de variáveis avaliadas, muitas possíveis associações não foram ainda analisadas. Não fizemos, por exemplo, uma análise estatística mais aprofundada dos achados de imagem, nem de diferenças entre grupos etários.

5.18 COSIDERAÇÕES FINAIS

Pudemos analisar, a partir de múltiplas variáveis, uma amostra de 70 pacientes com SCB em serviços especializados, responsáveis por grande parte (possivelmente a maioria) dos atendimentos de demência no Centro-Oeste.

Sendo uma doença relativamente recente, rara e por demais heterogênea (tanto em termos anatomopatológicos quanto clínicos e imaginológicos), com critérios ainda em formação (sendo constantemente revisados, uma vez que possuem especificidade e, especialmente, sensibilidade, ainda insatisfatórios), a DCB convida à realização de muitos estudos futuros.

Estudamos a possibilidade de seguir os pacientes desta série (inclusive alguns excluídos) prospectivamente, buscando plena padronização dos dados e novas confirmações anátomo-patológicas, que gerariam a possibilidade de estabelecer novas correlações.

Nosso estudo contribuiu principalmente do sentido de trazer atenção à patologia e de apresentar dados que destacam a grande importância dos aspectos psiquiátricos (comportamento, humor e cognição) da doença, tanto no quadro já estabelecido quanto em fases iniciais (possivelmente anteriores às alterações motoras na maioria dos casos).

Maior atenção e novos estudos acerca desses aspectos devem gerar avanços quanto à precocidade e acuidade do diagnóstico da doença.

6. CONCLUSÕES

Foi obtida a maior, e única, até o momento, série de casos de DCB no Brasil, composta por 70 casos de SCB (de acordo com os critérios de Cambridge, modificados por Bak e Hodges), seis dos quais com confirmação de DCB.

Constatou-se, dentre todas as demências dos serviços, uma frequência de 6,9% de DCB.

A idade média de início dos sintomas foi de 62,8 anos (dp=9,5); houve um leve predomínio masculino (52,9%); e o hemisfério esquerdo foi acometido na maioria (68,2%) dos casos.

A apresentação inicial mais freqüente foi a “psiquiátrica” (comportamento e/ou humor), presente em 68,1% dos casos, seguida da apresentação motora-extrapiramidal (54,3%). No decorrer da doença, a forma (fenótipo) predominante foi a motora-extrapiramidal, com 61,4% dos casos, seguida da “psiquiátrica”, com 51,4%. Houve cinco casos com apresentação de ACP. Achados clássicos não ocorreram em 37,7% da amostra.

Encontramos 18,7% de casos com DCB familiar, com quatro famílias apresentando um fenótipo não descrito, de DCB com HPN (Hidrocefalia de Pressão Normal).

Observamos também prejuízos nas escalas avaliadas (MEEM, Pfeffer e CDR), e comorbidades clínicas e psiquiátricas frequentes, em especial Diabetes Mellitus (23,5%), hipotireoidismo (22,1%) e Transtornos do Espectro Bipolar (46,4%), os dois últimos com frequência na amostra significativamente maior que na população.

Houve seis casos de DCB rapidamente progressiva e seis casos confirmados por necropsia na amostra.

Na neuroimagem, observamos assimetria em 97% dos casos, e, novamente, achados heterogêneos.

Observamos, em consenso com a literatura, uma grande miríade de apresentações da SCB/ DCB, inclusive com formas novas e pouco descritas (HPN e ACP). Na caracterização da amostra, percebemos grande frequência e importância das apresentações psiquiátricas, comportamentais, afetivas e cognitivas.

AKINTOLA, Abimbola. A. et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 7, 2015.

AKISKAL, Hagop S. The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. **Psychopharmacology bulletin**, v. 40, n. 4, p. 99-115, 2006.

ALEXANDER, S. K. et al. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, p. jnnp-2013-307035, 2014.

ALLADI, S. et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. **Brain**, v. 130, n. 10, p. 2636-2645, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes--2014. **Diabetes care**, v. 37, p. S14, 2014.

AZAD, Nahid A.; AL BUGAMI, Muneerah; LOY-ENGLISH, Inge. Gender differences in dementia risk factors. **Gender medicine**, v. 4, n. 2, p. 120-129, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of medical care in diabetes**. Diabetes Care; p. 14-80, 2014.

ANDRADE, Laura et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 37, n. 7, p. 316-325, 2002.

ARMSTRONG, Melissa J. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. **Neurology**, v. 80, n. 5, p. 496-503, 2013.

BAK, Thomas H.; HODGES, John R. Corticobasal degeneration: clinical aspects. **Handbook of clinical neurology**, v. 89, p. 509-521, 2008.

BAUMGARTNER, Christine; BLUM, Manuel R.; RODONDI, Nicolas. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. **Swiss Med Wkly**, v. 144, p. w14058, 2014.

BERGERON, C. et al. Unusual clinical presentations of cortical-basal ganglionic degeneration. **Annals of neurology**, v. 40, n. 6, p. 893-900, 1996.

BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 59, n. 3A, p. 532-536, 2001.

BOEVE, Bradley F. Corticobasal degeneration. In: LITVAN, I (ed). **Atypical parkinsonian disorders**. Humana Press, 2005. p. 309-334.

BOEVE, Bradley F.; LANG, Anthony E.; LITVAN, Irene. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. **Annals of neurology**, v. 54, n. S5, p. S15-S19, 2003.

BOEVE, B. F. et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. **Neurology**, v. 53, n. 4, p. 795-795, 1999.

BOEVE, Bradley F. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 45, n. 3, p. 350-353, 2011.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde.** Rio de Janeiro: IBGE, 2014.

BRUCKI, Sonia MD et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-81, 2003.

CAIXETA, Leonardo; CAIXETA, Marcelo. Primary progressive aphasia beginning with a psychiatric disorder. **Clinics**, v. 66, n. 8, p. 1505-1508, 2011.

CARRILHO, Paulo EM et al. Involuntary hand levitation associated with parietal damage: another alien hand syndrome. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 59, n. 3A, p. 521-525, 2001.

CASELLI, Richard J. et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. **Annals of neurology**, v. 33, n. 2, p. 200-207, 1993.

CHANG, Kuo-Hsuan et al. Clinical characteristics of corticobasal syndrome amongst Chinese in Taiwan. **Parkinsonism & related disorders**, v. 13, n. 4, p. 219-223, 2007.

CHARCOT, Jean Martin. **Leçons du mardi à la Salpêtrière.** Bureaux du progrès médical, 1892.

CHARCOT, J. M.; SIGERSON, George Trans. **On paralysis agitans.** 1879.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1.** Edusp, 1994.

CILIA, Roberto et al. Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. **PLoS One**, v. 6, n. 5, p. e18301, 2011.

COY, Johannes F. et al. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer. **Clinical laboratory**, v. 51, n. 5-6, p. 257-274, 2005.

CRUTCH, Sebastian J. et al. Posterior cortical atrophy. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 2, p. 170-178, 2012.

CUMMINGS, Jeffrey L.; LITVAN, Irene. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. **Advances in neurology**, v. 82, p. 147-152, 1999.

DELAY, J.; BRION, S.; ESCOUROLLE, R. [Anatomo-clinical opposition between Pick's disease and Alzheimer's disease; diagnostic value of complementary examinations.]. **La Presse medicale**, v. 65, n. 68, p. 1515-1518, 1957.

DICKSON, Dennis D. et al. Neuropathologic and Molecular Considerations. In: LITVAN, I. (ed). **Corticobasal degeneration and related disorders**. Adv. Neurol. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 9-27.

DOODY, Rachelle Smith; JANKOVIC, Joseph. The alien hand and related signs. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 9, p. 806-810, 1992.

DORAN, M.; XUEREB, J.; HODGES, J. R. Rapidly progressive aphasia with bulbar motor neurone disease: a clinical and neuropsychological study. **Behavioural Neurology**, v. 8, n. 3-4, p. 169-180, 1995.

FGA, Simone Palermo; DE LIMA, José Mauro Braz; ALVARENGA, Regina Papais. Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica-Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 45, n. 2, p. 5-10, 2009.

GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil [Epidemiology of alcohol use in Brazil]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. Supl I, p. 3-6, 2004.

GANGULI, Mary et al. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. **Biological psychiatry**, v. 40, n. 8, p. 714-725, 1996.

GEDA, Yonas E. et al. Neuropsychiatric features in 36 pathologically confirmed cases of corticobasal degeneration. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 19, n. 1, p. 77-80, 2007.

GIBB, W. R. G. et al. Corticobasal degeneration. **Brain**, v. 112, n. 5, p. 1171-1192, 1989.

GRAFF-RADFORD, NEILL R. et al. Simultanagnosia as the initial sign of degenerative dementia. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 1993. p. 955-964.

GRAHAM, Naida L.; BAK, Thomas H.; HODGES, John R. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. **Movement Disorders**, v. 18, n. 11, p. 1224-1232, 2003.

GRIMES, D. A.; LANG, A. E.; BERGERON, C. B. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. **Neurology**, v. 53, n. 9, p. 1969-1969, 1999.

HASSAN, Anhar et al. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). **Parkinsonism & related disorders**, v. 16, n. 3, p. 208-214, 2010.

HODGES, John R. et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. **Annals of neurology**, v. 56, n. 3, p. 399-406, 2004.

HOHLER, Anna DePold et al. The youngest reported case of corticobasal degeneration. **Parkinsonism & related disorders**, v. 10, n. 1, p. 47-50, 2003.

IBGE, IBGE. Cidades@. Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm>, v. 1, 2010.

IKEDA, Kenji et al. Corticobasal degeneration with primary progressive aphasia and accentuated cortical lesion in superior temporal gyrus: case report and review. **Acta neuropathologica**, v. 92, n. 5, p. 534-539, 1996.

IOANNIDIS, Panagiotis et al. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. **Journal of the neurological sciences**, v. 318, n. 1, p. 171-173, 2012.

JELLINGER, Kurt A. et al. Four-repeat tauopathy clinically presenting as posterior cortical atrophy: atypical corticobasal degeneration?. **Acta neuropathologica**, v. 121, n. 2, p. 267-277, 2011.

JOSEPHS, Keith A. et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. **Brain**, v. 129, n. 6, p. 1385-1398, 2006.

JOSEPHS, Keith A. et al. Correlation between antemortem magnetic resonance imaging findings and pathologically confirmed corticobasal degeneration. **Archives of neurology**, v. 61, n. 12, p. 1881-1884, 2004.

JUDD, Lewis L.; AKISKAL, Hagop S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. **Journal of affective disorders**, v. 73, n. 1, p. 123-131, 2003.

KE, Yazi D. et al. Experimental diabetes mellitus exacerbates tau pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **PLoS One**, v. 4, n. 11, p. e7917, 2009.

KERTESZ, Andrew et al. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 128, n. 9, p. 1996-2005, 2005.

KESSLER, Ronald C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of general psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593-602, 2005.

KIM, Bhumsoo et al. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. **Endocrinology**, v. 150, n. 12, p. 5294-5301, 2009.

KIM, Young-Do et al. Progressive "vascular" corticobasal syndrome due to bilateral ischemic hemispheric lesions. **Internal Medicine**, v. 48, n. 18, p. 1699-1702, 2009.

KOMPOLITI, K. et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. **Archives of neurology**, v. 55, n. 7, p. 957-961, 1998.

KOURI, Naomi et al. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. **Nature Reviews Neurology**, v. 7, n. 5, p. 263-272, 2011.

KOURI, Naomi et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. **Brain**, p. awr234, 2011.

KUMAR, R. et al. Cortical basal ganglionic degeneration. In: JANKOVIC, J., TOLOSA, E. (eds). **Parkinson's Disease and Movement Disorders**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p. 297-316.

LANG, Anthony E. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. **Movement disorders**, v. 20, n. S12, p. S83-S91, 2005.

LANG, Anthony E.; Riley D.E.; Bergeron C. Cortico-basal ganglionic degeneration. In: CALNE, D. (ed). **Neurodegenerative Diseases**. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 297-316.

LEIGUARDA, R. et al. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 57, n. 4, p. 455-459, 1994.

LEVIN, Johannes et al. The association of aphasia and right-sided motor impairment in corticobasal syndrome. **Journal of neurology**, p. 1-6, 2015.

LEVINE, David N.; LEE, John M.; FISHER, C. M. The visual variant of Alzheimer's disease: A clinicopathologic case study. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 305-305, 1993.

LING, Helen et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. **Brain**, v. 133, n. 7, p. 2045-2057, 2010.

LITVAN, Irene; CUMMINGS, Jeffrey L.; MEGA, Michael. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 65, n. 5, p. 717-721, 1998.

LOURENÇO, Roberto A.; VERAS, Renato P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712-9, 2006.

MAHAPATRA, Robert K. et al. Corticobasal degeneration. **The Lancet Neurology**, v. 3, n. 12, p. 736-743, 2004.

MATHEW, Robert; BAK, Thomas H.; HODGES, John R. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, p. jnnp-2011-300875, 2011.

MESULAM, Marsel et al. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. **Annals of neurology**, v. 11, n. 6, p. 592-598, 1982.

MILLER, Bruce L. **Frontotemporal dementia**. Oxford University Press, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Informações de Saúde. **Diabetes**, 1988. Disponível na Internet: <http://www.datasus.gov.br/cgi/sim/dxopcao.htm>. Acesso em 05 mai. 2015.

MONTAÑO, M. B. M. M.; RAMOS, Luiz Roberto. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. **Rev Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 912-7, 2005.

MURRAY, R. et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. **Neurology**, v. 68, n. 16, p. 1274-1283, 2007.

NISHIDA, Naoki et al. Pathological features of preclinical or early clinical stages of corticobasal degeneration: a comparison with advanced cases. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 41, n. 7, p. 893-905, 2015.

OLIVEIRA, J.; CARDOSO, Francisco E. Cota. Cortico-basal ganglionic degeneration a case report. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 50, n. 2, p. 216-218, 1992.

PARKINSON, J. An Essay on rhe Shaking Palsy. **London: Whittingham & Rowland**, 1817.

PASSOS, Valéria Maria de Azeredo; ASSIS, Tiago Duarte; BARRETO, Sandhi Maria. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e serviços de Saúde**, v. 15, n. 1, p. 35-45, 2006.

PASQUALETTI, Giuseppe et al. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 11, p. 4240-4248, 2015.

PERSA, O. D. et al. Correlations Between Thyroid Stimulating Hormone (Tsh) And Oxidative Stress In Mixed Dementia. **Acta Endocrinologica (1841-0987)**, v. 9, n. 2, 2013.

PFEFFER, R. I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.

PREZZI, Eduardo Della Valle; VASCONCELLOS, Luiz Felipe; MARUSSI, Victor Hugo. Overlapping MRI findings in progressive supranuclear palsy? corticobasal syndrome. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 7, p. 569-570, 2014.

RASCOVSKY, Katya et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 134, n. 9, p. 2456-2477, 2011.

REBEIZ, J. J.; KOLODNY, E. H.; RICHARDSON JR, E. P. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. **Transactions of the American Neurological Association**, v. 92, p. 23-26, 1966.

REBEIZ, Jean J.; KOLODNY, Edwin H.; RICHARDSON, Edward P. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. **Archives of Neurology**, v. 18, n. 1, p. 20-33, 1968.

RENNER, J. A. et al. Progressive posterior cortical dysfunction A clinicopathologic series. **Neurology**, v. 63, n. 7, p. 1175-1180, 2004.

RILEY, D. E. et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. **Neurology**, v. 40, n. 8, p. 1203-1203, 1990.

RINNE, J. O. et al. Corticobasal degeneration. **Brain**, v. 117, p. 1183-1196, 1994.

RISTOW, Michael. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. **Journal of Molecular Medicine**, v. 82, n. 8, p. 510-529, 2004.

SAPER, C. B.; WAINER, B. H.; GERMAN, D. C. Axonal and transneuronal transport in the transmission of neurological disease: potential role in system degenerations, including Alzheimer's disease. **Neuroscience**, v. 23, n. 2, p. 389-398, 1987.

SBD, Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 1-51, 2010.

SHARP, Sally I. et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 26, n. 7, p. 661-669, 2011.

SHEHATA, Hatem S. et al. Corticobasal degeneration: clinical characteristics and multidisciplinary therapeutic approach in 26 patients. **Neurological Sciences**, p. 1-7, 2015.

SHIOYA, Ayako et al. Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. **Neuropathology**, v. 35, n. 3, p. 245-253, 2015.

SILVA JUNIOR, G. N. **Transtorno bipolar associado à demência: tipologia, correlações clínicas e fisiopatologia**. 2015. 88 f. Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2015.

DA SILVA, Guilherme Almeida Rosa; DA COSTA, Thiago Boscher. Hipotireoidismo subclínico: uma revisão para o médico clínico. **Revista da Sociedade Brasileira de**, v. 11, n. 3, p. 289-95, 2013.

SIMONSICK, Eleanor M. et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 21, p. 2011-2017, 2009.

STACY, Mark; JANKOVIC, J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. **Neurologic clinics**, v. 10, n. 2, p. 341-359, 1992.

TANG-WAI, D. F. et al. Pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with visuospatial dysfunction. **Neurology**, v. 61, n. 8, p. 1134-1135, 2003.

TERASAWA, Y. A Case of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Complicated with Corticobasal Degeneration. **IRYO**, v. 60, n. 8, p. 510, 2006.

TOGASAKI, D. M.; TANNER, C. M. Epidemiologic aspects. In: LITVAN, I. (ed). **Corticobasal degeneration and related disorders**. Adv. Neurol. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 53-59.

TORRES, Albina Rodrigues; LIMA, Maria Cristina Pereira. Epidemiologia do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a review. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 3, p. 237-42, 2005.

VIEIRA, R. T. et al. Clinical diagnosis of 80 cases of dementia in a university hospital. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 62, n. 2, p. 139-143, 2013.

WATTS, R. L. et al. Corticobasal Degeneration. In: WATTS, R. L. e KOLLER W. C. (ed). **Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice**. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 611-21.

WENNING, G. K. et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 184-189, 1998.

YAMAUCHI, Hiroshi et al. Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. **Archives of neurology**, v. 55, n. 5, p. 609-614, 1998.

APÊNDICES

Apêndice A – **Comparativo de frequências de formas iniciais por sexo (teste exato de Fisher)**

	Total (70)	Feminino (33)	Masculino (37)	p
Apraxia	11,8 (8)	15,6 (5)	8,6 (3)	0,471
Motora	54,3 (38)	48,5 (16)	59,5 (22)	0,472
Comportamental	40,6 (28)	37,5 (12)	43,2 (16)	0,806
Humor	37,7 (26)	40,6 (13)	35,1 (13)	0,804
Afásica	22,3 (16)	21,2 (7)	24,3 (9)	0,784
Acp/Balint	5,8 (4)	9,4 (3)	2,7 (1)	0,330
Dismnesia	8,7 (6)	9,4 (3)	8,1 (3)	1
Comp e/ou Humor	68,1 (47)	68,6 (22)	67,6 (25)	1

Apêndice B - **Comparativo de frequências de formas predominantes por sexo (teste de Fisher)**

	Total (70)	Feminino (33)	Masculino (37)	p
Afásica	44,3 (31)	48,5 (16)	40,5 (15)	0,631
Motora	61,4 (43)	66,7 (22)	56,8 (21)	0,465
Comportamental	50 (35)	54,6 (18)	45,9 (17)	0,632
Acp/Balint	7,1 (5)	9,1 (3)	5,4 (2)	0,661
Humor	14,3 (10)	15,2 (5)	13,5 (5)	1
Comp e/ou Humor	51,4 (36)	54,6 (18)	48,7 (18)	0,641

Apêndice C - **Comparativo de frequências de achados por sexo (teste exato de Fisher)**

	Total (70)	Feminino (33)	Masculino (37)	p
<i>Petit pas</i>	17 (10)	27,6 (8)	6,7 (2)	0,0142
Convulsões	7,8 (5)	6,5 (2)	9,1 (3)	1
Transt. Comportamental do sono REM	15,3 (9)	7,4 (2)	21,9 (7)	0,16
Sinal da Torre	27,3 (12)	30,4 (7)	23,8 (5)	0,74
Comprometimento do olhar conjugado	20,3 (13)	20,7 (6)	20 (7)	1
Doença do Neurônio Motor	3,2 (2)	0	5,9 (2)	0,497
Síndrome de Gerstmann	14,3 (8)	16 (4)	12,9 (4)	1
Síndrome Mão Estrangeira	27,3 (18)	28,1 (9)	26,5 (9)	1
Síndrome de Othello	14,8 (9)	6,9 (2)	21,9 (7)	0,151
Síndrdome de Balint	16,4 (10)	17,2 (5)	15,6 (5)	1
Qualquer achado	62,3 (43)	63,6 (21)	61,1 (22)	1

Apêndice D – Casos 1 a 35, dados individuais

No	Iniciais	Idade 1o. Exame	Tempo de início (anos de patologia na 1ª consulta)	Idade de início	Anos de estudo	MEEM 1o. Exame	CDR 1o. Exame	Pfeffer 1o. Exame	Parentesco (demência) – Sem parentes=0 Demais=1; Tios ou avós=2 Filhos, irmãos ou pais=3	Hemisfério cerebral acometido Direito=D Esquerdo=E Simétrico=S	ACHADOS: Petit pas=Pp; Convulsões=C; Tr. Comport REM=REM; Sinal da Torre=T; Compr. Olhar Conj.=Conj; Dça Neur. Motor=Dça; Sd. de Gerstmann=Gerst; Sd. Da mão estrangeira=Mão; Sd de Othello=Ot; Sd de Balint=Bal	FORMA PREDOMINANTE: Afásica=AF; Motora=M; Comportamental=C; ACP=AP; HUMOR=H	FORMA DE INÍCIO: Motor=M; Comportamental=C; Humor=H; Afásica=AF; ACP/Balint=AP; Dismnesia=D
1	WBM	50,43	4,00	46,43	12	25	0,5	4	0	D		M+C+H	M+C
2	ALS	68,75	3,00	65,75	1	16	2	26	0	E	Ot	C	H+D
3	ARN**				16	27	0,5	2	3	E	T+Mão+Ot	M+C	M+H
4	ADM	67,78	0,10	67,68	4	16	1	20	0	D	T+Ot	C	C
5	BM	71,24	2,00	69,24	0	24	0,5	6	1	D		M	M+H
6	CAM*	51,81	10,00	41,81	16		2		3*	D		M+AF	M+AF
7	CCS*	62,50	3,00	59,50	4	30	0,5	0	3*	E		M	M
8	CS*	55,91	2,00	53,91	11	29	0,5	0	3*	E		M	M+H
9	CM*	80,5	1,00	79,50	11	18	1	9	332*	E	T+Gerst	C	C+H
10	DAA	68,01	3,00	65,01	3	23		5	0	E	REM+Conj+Ot	A+F	C+AF
11	DCLO	63,20	6,00	57,20			0,5	5	332	E	Pp+Mão	M	M
12	DR* **	56,50	2,00	54,50	11				3331*	E	C+T+Conj+Mão	AF	AF
13	DR* **	62,67	2,00	60,67	8	16	1		3331*	D	Conj+Gerst+Mão	AF+M+C	C
14	EFO	66,86	1,00	65,80	6	25		22	0	E	Pp+Mão	M+C	M+C
15	EMS	80,12	0,83	79,29	11	13	1	11	0	E		C+AF	H+AF
16	ESS	58,75	6,00	52,75	12				1	E		M	M+H
17	EHO	67,91	2,00	65,91	15	27	0,5	4	0	E		C	M+H+D
18	EFA	69,25	1,00	68,25	8	30		9	0	E	T+Conj+Bal	M	M+H
19	FAS	56,25	1,00	55,25	1	22	0,5	6	0	E		M	M
20	GNA*	75,17	4,50	70,67	2	15	2	21	3*	E		M	M
21	GNA*	30,40		28,70		30	0,5	0	3*	E		M	M
22	GLM	58,56	2,00	56,56	0	23	0,5	4	0	D		M	M
23	GCC	67,00	0,25	66,75	8		1	0	22	D	Mão	C	M+H
24	GSOL* ***	51,20	0,50	50,70	11	19	2	25	322*	E		AF	AF
25	HS	55,91	3,00	53,51	13				0	D	C+REM+T+Bal	H+AP+AF+M+C	H+AP
26	IBM	66,25	1,00	65,25	11		0,5	1	3	E		M+AF	M+H
27	IPM	54,02	2,00	52,02	4	2	2	22	0	E		AF+C+M	AF
28	JOS	72,80	6,00	66,80		13		20	3	E	Pp+Conj	C+M	C
29	JMM	67,11	3,00	64,11	2	22	1	15	2	E	Conj+Mão	M	M+H
30	JBC	61,41			3	21	2	20	0	E		M	C
31	JBP***	54,25	1,00	53,25	15	29	0,5	0	0	E	Dça	M+AF	M
32	JCA	61,32	0,25	61,07	11	29			2	D		M	M+H
33	JAS	69,50	2,00	67,50	1	19			33	D	REM+Mão+Ot	M+AF	M+AF
34	JAM	69,00	6,00	63,00	16	30	1	0	3	E	REM+Ot	M+AF	M+AF
35	JCRB	69,13	1,00	68,13	4	15		10	2	E	REM+Ot+Bal	C	M+C+H

*= DCB familiar; **= Confirmado (necropsia); ***=Rapidamente progressiva; fundo cinza: sexo masculino; formas dispostas em ordem de importância

Apêndice E – Casos 36 a 70, dados individuais

No	INICIAIS	Idade 1o. Exame	Tempo de início (anos de patologia na 1ª consulta)	Idade de início	Anos de estudo	MMSE 1o. Exame	CDR 1o. Exame	Pfeffer 1o. Exame	PARENTESCO (demência) – SEM PARENTES=0 DEMAIS=1 TIOS E AVÓS=2 FILHOS, IRMÃOS, PAIS=3	Hemisfério cerebral acometido Direito=D Esquerdo=E Simétrico=S	ACHADOS: Petit pas=Pp; Convulsões=C; Tr. Comport REM=REM; Sinal da Torre=T; Compr. Olhar Conj.=Conj; Dça Neur. Motor=Dça; Sd. de Gerstmann=Gerst; Sd. Da mão estrangeira=Mão; Sd de Othello=Ot; Sd de Balint=Bal	FORMA PREDOMINANTE: Afásica=AF; Motora=M; Comportamental=C; ACP=AP; HUMOR=H	FORMA DE INÍCIO: Motor=M; Comportamental=C; Humor=H; Afásica=AF; ACP/Balint=AP; Dismnesia=D
36	JCS***	60,25	5,00	55,25	11	8	0,5		33	D	Gerst+Mão	C	M+C+H
37	JRO	65,51	0,60	64,91	4	26	0,5	4	33		Dça	AF+M+H+C	M+C+H+AF
38	ICF	73,30	5,00	68,30	1	15	0,5	5	0	E		M	M
39	LGO*	80,92	5,00	75,92	8	21	1	1	333*	D	Pp	M	M
40	LS	70,33	4,00	66,33	4	8	3	30	3	D	Pp+Gerst+Ot+Bal	M+AF	C
41	LMS**	75,76	4,00	71,76	2	5	2	29	33	E	C+Gerst+Bal	AF	H+AF
42	LAB	70,34			11	15	1	15		S		AP+AF	M+D
43	LLT	54,83	3,00	51,83		15	0,5	16		S	REM+T+Gerst+Bal	AP+M	C+AP
44	LAS	69,62	0,50	69,12		15	2	15	3	D	Pp	M+C	M+C
45	MC	82,75	4,00	78,75	7	21	1	8	3	E	Mão	AF	M+AF
46	MCR	63,50	6,00	57,50	11	26	0,5	2	0	E	Mão	AF+C+M	C+AF
47	MAAG	81,09	18,00	62,09		0	3	30	0	E	Conj+Mão	AF+M+C	M
48	MCM	72,50	2,00	69,20						E	T+Mão	C+M+AF+H	M
49	MMG* ***	71,71	5,00	66,71	8		3		2*	E	Conj+Mão+Bal	AF	M+AF
50	MLR	70,57	4,00	66,57	5	23	0,5		3			M+C+H	M+C+H
51	MLS** ***	54,50	2,00	52,50		2	3	30	0	E	T+Mão	AF+M+C	AF
52	MLC	80,81	7,00	73,81	17	24	1	8	33	D	T+Conj+Mão	C+AF+M	C
53	MK	65,22	2,00	63,22	15	20	1	4	1	E		M+AF+C+H	M+H+AF+D
54	MFO	55,11	5,00	50,11		9	0,5	0	2	E	Gerst+Bal	AF+AP	AF+AP
55	MMM	74,10	5,00	69,10	15	24	1	15	2	E	Pp+Ot	M	M+H
56	MSN	74,67	6,00	68,67	17	19			3	E		C+AF	C
57	NMT	74,07	8,00	66,07	1	21	1	13	0	D	Bal	C	C
58	NO	71,31	5,00	66,31						E		H	H
59	NAA	65	8,00	57,00	15	27			0	E		M	D
60	NCL	54,33	4,00	50,33		27	0,5	1	0			C	C
61	OC	65,10	4,00	61,10		15	2	20	3	D	Pp+T	C	C+H
62	OP	74,67	5,00	69,67		24				E		C+M	M+C
63	RSA	75,25	1,00	74,25	9	21	1	4	0	E	Pp+Conj	AF	H
64	RAS	70,50	2,00	68,50	13		0,5	5	3	E		C+M+H	M+C+D
65	RGPM	57	2,00	55,00	16	22	0,5	2	0	E	Bal	AP+AF	C+AP
66	RPA	77,03	2,00	75,03	12	27	1	3	3	D	REM+Conj+Gerst+Mão	C+M+AF	H
67	SVC**	57,25	2,00	55,25	5	28	0,5	5	0	D	C+REM+T+Conj+Mão	C+AF	C
68	SPS* ***	85,47	0,50	84,03	4	18	1	6	33*	E	Pp	C+AF	C
69	SS	70,35	5,00	65,35	4	18	1	11	221	E	C+Bal	C	C
70	VGC	72,81	10,00	62,81							REM+Conj	C+H	C+H

*= DCB familiar; **= Confirmado (necropsia); ***=Rapidamente progressiva; fundo cinza: sexo masculino; formas dispostas em ordem de importância

Apêndice F – Sinal da Torre de Pisa



Anexo A – Critérios de Cambridge modificados por Bak e Hodges (2011) - SCB

Critérios Mandatórios (Ambos)

- Início insidioso e progressivo
- Ausência de resposta ao tratamento com levodopa*

Critérios Maiores (ao menos 2)

- Sintomas motores: Síndrome rígido-acinética
- Síndromes corticais sensitivo-motoras: apraxia de membro
- Sintomas cognitivos: alteração de fala e linguagem (inclui afasia, disartria e disgrafia)

Critérios Menores (ao menos 2)

- Sintomas motores: mioclonia focal ou segmentar; distonia assimétrica
- Sintomas corticais sensitivo-motores: fenômeno do membro alienígena; perda sensorial cortical; discalculia.
- Sintomas cognitivos: disfunção frontal executiva (inclui diminuição da fluência verbal e outros testes de função frontal anormais); déficits visuoespaciais.

*Ausência de resposta ao tratamento com levodopa é definida como ausência de melhora dos sintomas extrapiramidais ou efeito apenas transitório (menor de um ano) a doses de 750mg ao dia por dois meses.

Anexo B: Critérios Diagnósticos Transtorno Bipolar (Akiskal et al., 2006)

Episódios de Depressão, com associação em graus variáveis de sinais e sintomas de “ativação” ou excitação (Mania, Hipomania Leve, Hipomania decorrente de uso de psicoestimulantes incluindo antidepressivos, Hipertímia e Estados Mistos cíclicos)

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 1:

- Presença de pelo menos 1 Episódio Depressivo e pelo menos 1 Episódio de Mania (mesmo se induzido por medicação); e
- Início antes dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento).

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 2:

- Presença de pelo menos 1 Episódio Depressivo e pelo menos 1 Episódio de Hipomania ou ciclotímia (episódios cíclicos de hipomaniasubindrômica e depressão subindrômica); e
- Início antes dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento).

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 3:

- Presença de pelo menos o 1 Episódio Depressivo e pelo menos 1 Episódio de Hipomania induzida por psicoestimulantes; e
- Início antes dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento).

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 4:

- Presença de pelo menos 1 Episódio Depressivo tardio (depois dos 34 anos e antes dos 65 anos / 60 para o Brasil e países em desenvolvimento);
- Antecedente de Hipertímia ao longo da vida até o advento da Depressão; e
- Início antes dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento).

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 5:

- Presença de Episódios Depressivos recorrentes, e tipicamente cíclicos;
- Episódios Depressivos mistos com irritabilidade, agitação e aceleração de pensamento;
- Ausência de Hipomania (que caracterizaria TB2)
- Início antes dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento)

TRANSTORNO BIPOLAR TIPO 6:

- Presença de instabilidade de Humor com irritabilidade (Episódio Misto)
- Presença de agitação psicomotora, impulsos irregulares e sono irregular (Episódio Misto);
- Temperamento anterior descrito como hipertímico;
- Alterações cognitivas de atenção, memória e desinibição social (redução da cognição social);
- Resposta ao antidepressivo com piora do humor e do quadro geral;
- Resposta fraca ou nula aos inibidores de acetilcolinesterase;
- Resposta satisfatória a baixas doses de estabilizadores de humor com ou sem associação a baixas doses de antipsicóticos atípicos; melhor resposta aos anticolinesterásicos em associação às baixas doses de estabilizadores de humor e/ou de neurolépticos; e
- Início a partir dos 65 anos (60 anos no Brasil e países em desenvolvimento).

Anexo C – Clinical Dementia Rating (CDR)

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave em relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Fonte: Bertolucci et al., 2001 (em Montaño e Ramos, 2005)

Apendice - Mini-exame do estado mental

Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- *Que dia é hoje?*
- *Em que mês estamos?*
- *Em que ano estamos?*
- *Em que dia da semana estamos?*
- *Qual a hora aproximada?* (considere a variação de mais ou menos uma hora)

Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- *Em que local nós estamos?* (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)
- *Que local é este aqui?* (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
- *Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.*
- *Em que cidade nós estamos?*
- *Em que Estado nós estamos?*

Memória imediata: *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir:* carro, vaso, tijolo (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – 1 ponto para cada.

Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – 1 ponto para cada.

Repetição: *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim:* “Nem aqui, nem ali, nem lá”. Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

Comando: *Pegue este papel com a mão direita* (1 ponto), *dobre-o ao meio* (1 ponto) e *coloque-o no chão* (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

Leitura: mostre a frase escrita “FECHE OS OLHOS” e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)