

DECLÍNIO COGNITIVO E AS VARIANTES ATÍPICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

DETERIORO COGNITIVO Y VARIANTES ATÍPICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

COGNITIVE DECLINE AND ATYPICAL VARIANTS OF ALZHEIMER'S DISEASE

RECIBIDO: 16 octubre 2024

/

ACEPTADO: 27 diciembre 2024

Thiago Guilherme Rêgo Barros¹ Denise Mendonça de Melo²

¹. Discente do curso de graduação em Psicologia do Centro Universitário Academia (UNIACADEMIA) - ORCID: 0009-0004-9941-2351. Centro Universitário Academia (UNIACADEMIA), Faculdade de Psicologia, Rua Halfeld, 1179, Centro, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, 36016-000

². Doutora em Psicologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e docente do Centro Universitário Academia (UNIACADEMIA) - ORCID: 0000-0002-5324-5875. Centro Universitário Academia (UNIACADEMIA), Faculdade de Psicologia, Rua Halfeld, 1179, Centro, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, 36016-000

Palavras-chave: Declínio cognitivo; doença de Alzheimer; envelhecimento humano; revisão narrativa.

Palabras Clave: Declive cognitivo; enfermedad de Alzheimer; envejecimiento humano; revisión narrativa.

Key words: Cognitive decline; Alzheimer's disease; human aging; narrative review.

RESUMO

O declínio cognitivo é um fenômeno associado ao envelhecimento que abrange diversas condições patológicas. Dentre elas, a doença de Alzheimer (DA) se destaca como a principal demência. A maioria dos casos é na forma típica amnésica. Contudo, existem variantes atípicas da DA, condições que apresentam as alterações neuropatológicas da doença, mas diferem em outros aspectos clínicos e patológicos. Essa pesquisa propõe-se a caracterizar o declínio cognitivo e a DA atípica. Para isso, foi conduzida uma revisão narrativa. Os resultados destacam o declínio cognitivo como um continuum com o declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência como suas etapas. Além disso, foram identificadas quatro variantes atípicas de DA: linguística, visual, frontal e motora. Conclui-se destacando a importância de práticas de cuidado precoce no continuum apresentado. Na DA atípica, os biomarcadores são uma estratégia promissora para diagnósticos assertivos. No tratamento, é importante ampliar o cuidado ofertado, sugerindo-se utilizar estratégias personalizadas de reabilitação neuropsicológica nas variantes. Em suma, espera-se que este trabalho possa contribuir para o estudo do declínio cognitivo e da DA atípica.

Correspondencia: Thiago Guilherme Rêgo Barros, Rua Professor Francisco Faria, 545, Bairro, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, 36050-140. **Correo electrónico:** thiago.guilherme7@outlook.com
Agradecemos ao Centro Universitário Academia e às professoras Renata Naylor e Eliane Banhato pelo apoio para publicação externa deste trabalho de conclusão de curso.



ABSTRACT

Cognitive decline is an age-related phenomenon that encompasses various pathological conditions. Among them, Alzheimer's disease (AD) stands out as the main dementia. Most cases are in its typical amnesic form. However, there are atypical variants of the disease, which present AD neuropathological changes, but differ in other clinical and pathological aspects. This research aims to characterize cognitive decline and atypical AD. To this end, a narrative review was conducted. The results highlight cognitive decline as a continuum with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and dementia as its stages. In addition, four atypical variants of AD were identified: linguistic, visual, frontal and motor. The conclusion highlights the importance of early care practices in the continuum presented. In atypical AD, biomarkers are a promising strategy for assertive diagnoses. Regarding the treatment, it is important to expand the care offered, and the use of personalized neuropsychological rehabilitation strategies for the variants may be a possibility for this. In short, it is hoped that this work can contribute to the study of cognitive decline and atypical AD.

RESUMEN

El deterioro cognitivo es un fenómeno relacionado con la edad que engloba diversas condiciones patológicas. Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer (EA) destaca como la principal demencia. La mayoría de los casos se presentan en su forma amnésica típica. Sin embargo, existen variantes atípicas de la enfermedad, que presentan cambios neuropatológicos de la EA, pero difieren en otros aspectos clínicos y patológicos. Esta investigación tiene como objetivo caracterizar el deterioro cognitivo y la EA atípica. Para ello, se realizó una revisión narrativa. Los resultados destacan el deterioro cognitivo como un continuo con deterioro cognitivo subjetivo, deterioro cognitivo leve y demencia como sus etapas. Además, se identificaron cuatro variantes atípicas de la EA: lingüística, visual, frontal y motora. La conclusión destaca la importancia de las prácticas de atención temprana en el continuo presentado. En la EA atípica, los biomarcadores son una estrategia prometedora para el diagnóstico asertivo. En cuanto al tratamiento, es importante ampliar la atención ofrecida, y el uso de estrategias de rehabilitación neuropsicológica personalizadas para las variantes puede ser una posibilidad para ello. En definitiva, se espera que este trabajo pueda contribuir al estudio del deterioro cognitivo y la EA atípica.

O declínio cognitivo é um fenômeno que tem ganhado cada vez mais relevância na sociedade contemporânea, especialmente devido ao crescente envelhecimento populacional (Alzheimer's Association [ALZ], 2024; Beard et. al, 2016). A título de ilustração, projeções indicam um aumento de 56% no número de pessoas com mais de 60 anos até 2035, e o triplo de pessoas com 80 anos ou mais até 2050 (United Nations [UN], 2015). Isso tem como consequência um aumento da incidência de condições patológicas associadas ao declínio cognitivo, já que o avanço da idade é o principal fator de risco para grande parte delas, incluindo os quadros demenciais (Armstrong, 2019; Beard et. al, 2016). Neste cenário, em 2018, as demências já afetavam mais de 50 milhões de pessoas, e podem atingir quase 80 milhões até 2030, crescendo especialmente em países de baixa e média renda (World Health Organization [WHO], 2023). Em 2019, o gasto global médio anual com casos de demência atingia quase 24 mil dólares por paciente, incluindo práticas de cuidado formal e informal (Wimo et. al, 2023). Além da alta demanda financeira, o desgaste físico e psicológico de cuidadores desses pacientes também é alarmante (Goto, Morita, Suematsu, Imaizumi & Suzuki, 2023). Diante desse amplo impacto social, o declínio cognitivo patológico é cada vez mais reconhecido como uma prioridade para a saúde pública, especialmente os quadros demenciais (WHO, 2023).

Neste contexto, a doença de Alzheimer (DA) representa a causa mais comum de demência no mundo, e estima-se que 32 milhões de pessoas já apresentavam a doença em 2022 (Gustavsson et. al, 2022; WHO, 2023). A DA costuma ser esporádica, multifatorial e de início tardio/senil, mas uma pequena parcela dos casos ocorre por herança autossômica dominante (Armstrong, 2019; Schilling et. al, 2022). Estes tendem a ser de início mais precoce/pré-senil e associados a mutações relacionadas à proteína precursora de amilóide (APP) e às presenilinas 1 e 2 (Armstrong, 2019; Schilling et. al, 2022). Como comentado anteriormente, o envelhecimento é o principal fator de risco para a DA esporádica, mas outros aspectos ambientais (traumatismo craniano, depressão, perda auditiva, nutrição inadequada, infecções, isolamento social, exposição a metais) e genéticos (presença de alelo $\epsilon 4$ no gene da Apolipoproteína E) também estão associados ao aumento da sua incidência (Armstrong, 2019; Schilling et. al, 2022). A neuropatologia da DA é principalmente relacionada à deposição de peptídeo beta-amilóide (A β) e proteína tau hiperfosforilada (p-tau), que podem já estar presentes desde fases assintomáticas

da doença, que são sustentadas por mecanismos de resiliência como a reserva cognitiva (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018; Schilling et. al, 2022; Trejo-Lopez, Yachnis & Prokop, 2022). Com o espalhamento desses depósitos neurotóxicos pelo cérebro, eventualmente podem se desencadear diversos processos neurodegenerativos, que geram uma ampla gama de sintomas (Schilling et. al, 2022; Trejo-Lopez et. al, 2022).

Na fase mais leve, é comum que os pacientes apresentem dificuldades em recordar datas, nomes ou em lembrar onde guardaram objetos, além de falarem frases e histórias repetitivas (National Institute on Aging [NIA], 2022; Schilling et. al, 2022). Com o passar do tempo o paciente entra na fase moderada, tornando-se mais dependente para atividades diárias e apresentando maior desorientação, grande dificuldade em reconhecer familiares, agitação e delírios (NIA, 2022; Schilling et. al, 2022). Por fim, na fase grave há perda completa de independência e autonomia, com cognição severamente deteriorada, incontinência urinária e fecal, depleção física e, eventualmente, óbito (NIA, 2022; Schilling et. al, 2022). Alterações neuropsiquiátricas e sintomas de anosognosia (falta de consciência sobre os próprios déficits cognitivos) também podem se manifestar desde fases iniciais e se manter presentes ao longo de todo o curso da doença, impondo desafios e resistência a práticas de cuidado (Andrade & Pacella, 2024; NIA, 2022; Schilling et. al, 2022). Clinicamente, cerca de 85% dos casos de DA apresentam-se na sua forma típica amnésica, com comprometimento principal da memória episódica e degeneração das estruturas mediais temporais do cérebro (Schilling et. al, 2022). O restante dos casos é composto pelas variantes atípicas da doença (Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022).

As principais síndromes que podem se manifestar como DA atípica são a variante logopênica da afasia progressiva primária (vlAPP), a atrofia cortical posterior (ACP), a variante comportamental e disexecutiva da DA (vcdDA) e a síndrome corticobasal (SCB) (Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). O reconhecimento dessas variantes não amnésicas inclusive culminou em adaptações dos critérios diagnósticos para DA, não sendo mais obrigatório que haja comprometimento da memória (Schilling et. al, 2022). Contudo, apesar de extensa, a literatura atual frequentemente aborda a DA de forma generalista. Embora já exista material sobre as variantes, este entendimento não é completamente incorporado à prática clínica e científica. Com isso, indivíduos que apresentam formas atípicas da DA podem sofrer com erros e atraso do diagnóstico, comprometendo seu acesso às ferramentas de suporte (Polsinelli & Apostolova, 2022). Assim, estudar o declínio cognitivo e reconhecer os subtipos clínicos da DA pode colaborar para abordagens mais adequadas no contexto da doença. Tendo em vista a problemática apresentada, esta pesquisa foi proposta com o objetivo geral de estudar o declínio cognitivo e as variantes atípicas da DA. Para isso, os objetivos específicos foram definir o declínio cognitivo e suas etapas, caracterizar as formas atípicas da DA e, por fim, investigar pontos relevantes sobre aspectos diagnósticos e terapêuticos nas variantes.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma pesquisa exploratória, executada por meio de uma revisão bibliográfica narrativa. Este desenho de estudo é voltado para selecionar, compilar e sintetizar literatura sobre uma área de interesse específica e é especialmente adequado para explorar temas amplos e complexos, como é o caso do declínio cognitivo e a variabilidade clínica na DA (Paré & Kitsiou, 2017). Para a coleta de dados, foram consultadas as bases PubMed, SciELO e o portal de periódicos CAPES. Utilizaram-se os descritores Cognitive decline, Alzheimer's disease e Atypical Alzheimer's disease. A busca foi feita tanto em inglês quanto em português. Também foram pesquisados possíveis sinônimos para os termos, que foram combinados utilizando os operadores AND e/ou OR. Os critérios de inclusão abrangeram documentos que abordam o declínio cognitivo, com especial enfoque na DA e seus subtipos clínicos. Puderam ser consultadas pesquisas empíricas, outras revisões de literatura, diretrizes clínicas, livros e sites oficiais de entidades relevantes. Como critérios de exclusão, não foram incluídos documentos publicados em idiomas diferentes de inglês ou português. A partir dessa estratégia de busca e coleta de dados, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e as informações organizadas por uma abordagem qualitativa.

As etapas do declínio cognitivo

O declínio cognitivo é um fenômeno amplo, que abrange desde um processo natural até diversas manifestações patológicas (Deary et. al, 2009). Ele é primordialmente definido por déficits progressivos em áreas da cognição (Deary et. al, 2009). Em circunstâncias patológicas, o declínio cognitivo pode dificultar atividades da vida diária e levar à perda de independência e autonomia (Gale, Acar & Daffner, 2018). O principal fator de risco é o avanço da idade, caracterizando-o como um fenômeno típico de idosos (Armstrong, 2019; WHO, 2023). Isso acontece porque, com o envelhecimento, ocorrem diversas alterações que propiciam o surgimento de déficits cognitivos. Dentre elas, a senescência celular, disfunção mitocondrial, perda de volume cortical e o acúmulo de estresse oxidativo, agregados neurotóxicos e de dano ao DNA são mecanismos importantes (Alafuzoff & Libard, 2024; Boccardi, Comanducci, Baroni & Mecocci, 2017; Shafqat et. al, 2023). O cérebro envelhecido também é vulnerável à neuroinflamação desregulada e sofre alterações metabólicas, como redução na eficiência em utilizar glicose como fonte energética (Alafuzoff & Libard, 2024; Shafqat et. al, 2023). A ação conjunta dessas e outras mudanças resulta em uma maior propensão ao declínio cognitivo, que pode culminar em diversas manifestações patológicas (Gale, Acar & Daffner, 2018; Smid et. al, 2022).

Dois quadros clínicos importantes neste cenário são o declínio cognitivo subjetivo (DCS) e o comprometimento cognitivo leve (CCL). Essas condições podem ser enquadradas dentro de um continuum como fases pré-demenciais, especialmente considerando a DA (Smid et. al, 2022). Antes de falar sobre essas etapas em si, vale destacar uma mudança de nomenclatura que ocorreu da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) para a quinta (DSM-V) e se manteve na revisão mais recente (DSM-V-TR). Nela, demência deixou de ser uma categoria diagnóstica distinta e passou a se enquadrar dentro dos transtornos neurocognitivos, recebendo o nome de transtorno neurocognitivo maior (American Psychiatric Association [APA], 1995; APA, 2014; APA, 2023). O CCL também foi renomeado, passando a ser chamado de transtorno neurocognitivo menor (APA, 1995; APA, 2014; APA, 2023). Contudo, os termos demência e CCL também serão adotados neste estudo, tendo em vista sua ampla utilização na literatura científica atual. Tal nomenclatura também está em conformidade ao estabelecido pelo tesouro MeSH, criado para uniformizar termos e prover consistência ao vocabulário na produção científica para a área da saúde (National Library of Medicine [NLM], 2023). Prosseguindo, vale agora fazer uma breve caracterização do DCS e CCL como estágios pré-demenciais. Um ponto importante a ser destacado é que o declínio cognitivo pode ser melhor tratado se forem inseridas intervenções em momentos precoces (Cheng, Chen & Chiu, 2017). Assim, o acompanhamento adequado de indivíduos que ainda estejam nestes quadros pode contribuir para uma maior efetividade na prevenção do declínio cognitivo mais grave.

Declínio Cognitivo Subjetivo

O DCS pode ser considerado a primeira fase pré-demencial, em que apenas a autopercepção do paciente indica a possibilidade de comprometimento cognitivo (Studart-Neto & Nitrini, 2016; Smid et. al, 2022). Os pacientes costumam se queixar de alterações subjetivas relacionadas à deterioração da memória, como episódios de esquecimento em atividades rotineiras (Studart-Neto & Nitrini, 2016; Smid et. al, 2022). Contudo, esses déficits não são mensuráveis por avaliação neuropsicológica formal como no CCL e em quadros demenciais (Studart-Neto & Nitrini, 2016; Smid et. al, 2022). Eles também não impõem limitações funcionais ao paciente (Studart-Neto & Nitrini, 2016; Smid et. al, 2022). Embora outras condições possam gerar quadros de DCS, a positividade para biomarcadores de DA e caráter progressivo das queixas têm forte valor preditivo para conversão em declínio cognitivo objetivo (Cappa, Ribaldi, Chicherio & Frisoni, 2024; Smid et. al, 2022). Estimativas sobre a prevalência de DCS apontam que cerca de 27,6% das pessoas acima de 60 anos podem apresentar essa condição (Smid et. al, 2022). A metacognição funcional é característica do DCS, e permite que o paciente perceba suas próprias dificuldades cognitivas (Cappa et. al, 2024). Em comparação a indivíduos que apresentam anosognosia, essa diferença pode estar associada à preservação de áreas frontoparietais que participam de redes neurais envolvidas na autoavaliação (Cappa et. al, 2024).

Comprometimento Cognitivo Leve

No continuum do declínio cognitivo o CCL (ou transtorno neurocognitivo menor) viria em seguida ao DCS, como uma segunda fase pré-demencial (Anand & Schoo, 2024; Smid et. al, 2022). Contudo, é importante ressaltar que tanto o DCS quanto o CCL podem não seguir essa sequência e não ter etiologia associada a demência (Cheng et. al, 2017; Smid et. al, 2022). O CCL é definido como um quadro em que há déficit cognitivo objetivo, ou seja, constatado por avaliação clínica e instrumentos

psicológicos, mas sem impacto limitante em atividades da vida diária (Anand & Schoo, 2024; Smid et. al, 2022). De acordo com o DSM-V-TR, a definição de transtorno neurocognitivo menor passa por uma preocupação do paciente, seu informante ou do clínico sobre um declínio cognitivo leve em relação ao seu funcionamento prévio, acompanhado de comprometimento modesto quantificado do desempenho cognitivo e exclusão de outras causas (APA, 2023). Estudos que avaliam sua prevalência costumam apontar para entre 10% e 22% das pessoas com mais de 65 anos (Smid et. al, 2022). Os déficits cognitivos no CCL podem ser classificados em quadros com comprometimento de memória (CCL amnésico) ou não (CCL não-amnésico) e com acometimento de apenas um domínio cognitivo (CCL de único domínio) ou de vários (CCL de múltiplos domínios) (Smid et. al, 2022). Nesta fase já podem existir alterações importantes associadas a um declínio cognitivo mais acentuado quando comparado ao DCS, com desempenho em testes entre 1 e 2 desvios-padrões abaixo do esperado para idade e escolaridade (Anand & Schoo, 2024). Sobre a etiologia, diversas condições podem gerar o CCL, sendo importante primeiro descartar outras causas, avaliar histórico de DA familiar e o caráter progressivo das queixas para que ela seja atribuída ao continuum da DA (Smid et. al, 2022). Embora ainda sejam mais restritos ao contexto de pesquisa, a avaliação por biomarcadores também pode ter valor preditivo para conversão em DA (Anand & Schoo, 2024; Smid et. al, 2022).

Quadros demenciais

A próxima fase no continuum do declínio cognitivo seria as demências degenerativas em si. Na definição do DSM-V-TR, o transtorno neurocognitivo maior é descrito como um quadro onde há uma preocupação do paciente, seu informante ou do clínico sobre declínio cognitivo significativo em relação ao seu desempenho prévio em um ou mais domínios cognitivos, que deve ser avaliado quantitativamente e classificado como considerável, além de interferir diretamente na autonomia para as atividades da vida diária, excluindo-se outras causas (APA, 2023). Esses déficits cognitivos significativos podem ser acompanhados por alterações comportamentais, emocionais e motoras e são potencialmente incapacitantes (Gale et. al, 2018; Smid et. al, 2022). As principais etiologias relacionadas a quadros demenciais são a DA, a demência por corpos de Lewy (DCL), a demência vascular (DV) e a demência frontotemporal (DFT) (Chin, 2023; WHO, 2023). Do ponto de vista patológico, cada uma apresenta manifestações específicas, apesar de existirem quadros mistos (Chin, 2023). A DA tem como marca neuropatológica as placas extracelulares de $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares de p-tau; a DCL o acúmulo de α -sinucleína em corpos de Lewy e possível perda neuronal na substância negra; a DV infartos corticais, doença de pequenos vasos, doença tromboembólica aterosclerótica, hipoperfusão e/ou hemorragia; e a DFT degeneração seletiva dos lobos frontal e temporal e inclusões de proteína de ligação ao DNA TAR 43 (TDP-43) e p-tau (Chin, 2023). A tabela 1 traz um resumo das principais características das etapas do declínio cognitivo descritas acima:

Diagnóstico e tratamento

Para diagnosticar condições associadas ao declínio cognitivo é indicada uma avaliação minuciosa, feita por profissionais capacitados. A anamnese deve ser direcionada ao paciente e/ou familiares, investigando alterações cognitivas e neuropsiquiátricas (Schilling et. al, 2022). Além disso, é importante uma avaliação neuropsicológica completa. Tomando a DA como referência, é necessário avaliar a funcionalidade, o escore cognitivo global e ao menos dois subtestes para domínios específicos. Dentre instrumentos indicados para isso destacam-se testes de rastreio como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Schilling et. al, 2022). Já ferramentas específicas podem incluir o teste de aprendizado auditivo-verbal de Rey (RAVLT) para memória episódica verbal e o teste de nomeação de Boston para linguagem (Schilling et. al, 2022). Por fim, é possível avaliar atividades básicas e instrumentais da vida diária pelo Functional Activities Questionnaire e aplicar o Clinical Dementia Rating Scale (CDR) para estadiamento da demência (Schilling et. al, 2022). Outra ferramenta diagnóstica importante é a neuroimagem, especialmente a ressonância magnética, que permite identificar atrofia cerebral em áreas específicas (Schilling et. al, 2022). Também é possível utilizar biomarcadores, avaliando os depósitos neurotóxicos através do líquido cefalorraquidiano e in vivo por métodos de imagem molecular, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), além de estudos recentes também destacarem os biomarcadores sanguíneos como possíveis candidatos para auxiliar no diagnóstico de DA (Hansson, Blennow, Zetterberg & Dage, 2023; Schilling et. al, 2022). Com a PET também é possível analisar a atividade metabólica cerebral, buscando alterações típicas de hipometabolismo em áreas corticais específicas (Schilling et. al, 2022). Exames laboratoriais também são indicados, tanto para afastar causas secundárias (hipotireoidismo, hipovitaminoses), quanto para identificar possíveis comorbidades (diabetes, dislipidemia) (Schilling et. al, 2022). Na DA, o diagnóstico definitivo é determinado através de avaliação histopatológica do tecido cerebral, na qual devem ser observadas placas neuríticas extracelulares de $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares

intraneuronais de p-tau, usualmente mensurados a partir do estadiamento CERAD e Braak (Schilling et. al, 2022; Trejo-Lopez et. al, 2022

Tabela 1

Resumo das principais características das etapas do declínio cognitivo

Etapas	Envelhecimento normal	Declínio cognitivo subjetivo	Comprometimento cognitivo leve	Quadros demenciais
Etiologia	-	Pode ou não indicar o início de um declínio cognitivo que futuramente irá se agravar, caso tenha origem degenerativa, ou ser secundário a outras condições (estruturais, metabólicas, ambientais)	Pode ou não ter origem degenerativa, já indicando o início de um futuro quadro demencial, ou ser secundário a outras condições (estruturais, metabólicas, ambientais)	Geralmente tem origem degenerativa, com acúmulo de proteínas no cérebro, mas ainda assim pode também ser secundário a outras condições (estruturais, metabólicas, ambientais)
Diagnóstico	-	Clínico, baseado em anamnese e autopercepção relatada do paciente, sem presença de declínio cognitivo objetivo	Clínico, mas já tendo a condição de que precisa haver declínio cognitivo objetivo em ao menos um domínio neuropsicológico	Clínico, com declínio objetivo e comprometimento importante e limitante da funcionalidade e autonomia do paciente
Tratamento	-	Intervenções não farmacológicas para preservar a cognição, como manejo de hábitos e estilo de vida	Intervenções não farmacológicas para preservar e estimular a cognição, como manejo de hábitos, estilo de vida e reabilitação, estimulação e treino cognitivo	Intervenções farmacológicas gerais (inibidores da AChE e antagonistas do receptor NMDA) e específicas para cada tipo de demência + diversas intervenções não farmacológicas
Prognóstico	Curso saudável do envelhecimento, sem queixas cognitivas relevantes	Pode ou não haver conversão para declínio cognitivo objetivo, sendo mais comum que isso aconteça quando há positividade para biomarcadores de demências	Pode ou não converter para quadros demenciais, sendo mais comum que isso aconteça quando há positividade para biomarcadores de demências	Quando de etiologia degenerativa, há piora progressiva dos sintomas, sendo importante o tratamento para atrasar a progressão e preservar a qualidade de vida

Em relação aos tratamentos, diversas intervenções são estudadas no contexto do declínio cognitivo. Seus objetivos são retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Hafiz et. al, 2023). Para as principais demências costuma-se administrar fármacos inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (Hafiz et. al, 2023). Destaca-se como opção específica os anticorpos monoclonais anti-amilóide na DA (Hafiz et. al, 2023). Também é comum que sejam utilizados medicamentos para comorbidades, como dor, depressão, ansiedade, diabetes e doenças cardiovasculares (Bunn et. al, 2014). No entanto, é preciso cautela, uma vez que esse cenário pode expor o paciente à polifarmácia, definida pela administração concomitante de múltiplos medicamentos (Leelakanok & D’Cunha, 2018). Evidências indicam que este quadro é associado a diversos desfechos clínicos negativos, incluindo a piora do desempenho cognitivo (Leelakanok & D’Cunha, 2018). Intervenções não farmacológicas também podem ser importantes no declínio cognitivo, especialmente em fases iniciais (Hafiz et. al, 2023). Possibilidades neste contexto incluem técnicas de reabilitação e estimulação neuropsicológica, manejo da nutrição, sono e exercício físico e neuromodulação eletromagnética (Antczak, Rusin & Slowik, 2021; Hafiz et. al, 2023; Kudlicka, Martyr, Bahar-Fuchs, Sabates, Woods & Clare, 2023; Woods, Rai, Elliot, Aguirre, Orrel & Spector, 2023). Estratégias que combinem essas intervenções podem colaborar para uma maior efetividade do tratamento (Hafiz et. al, 2023; Rao et. al, 2023). Algumas dessas intervenções podem atuar estimulando a neuroplasticidade, definida como uma adaptação do funcionamento cerebral em resposta a estímulos externos, que pode refletir em melhor funcionamento cognitivo (Voss, Thomas & Miguel, 2017). Aqui destacam-se as estratégias de reabilitação e estimulação cognitiva, que passam tanto por planejar medidas compensatórias para as dificuldades geradas pelos déficits cognitivos na rotina do paciente, quanto também por práticas de estimulação mental, ativação comportamental e engajamento social, atuando diretamente em mecanismos de plasticidade cerebral (Kudlicka et. al, 2023; Woods et. al, 2023). Neste contexto, a terapia de estimulação cognitiva (CST) se destaca como um programa com diversos benefícios para os pacientes, já existindo inclusive validações de sua eficiência no contexto brasileiro (Marinho et. al, 2020).

A DOENÇA DE ALZHEIMER E SUAS VARIANTES

Como destacado anteriormente, em termos epidemiológicos a DA é o principal tipo de demência, representando 60-70% dos casos totais (WHO, 2023). Sua fisiopatologia está relacionada com o acúmulo de depósitos tóxicos de A β e p-tau no cérebro, que desencadeiam mudanças metabólicas, atrofia, perda de função sináptica e morte celular, além de alterações neuroinflamatórias, incluindo hiperativação da via dos inflamassomas NLRP-1 e NLRP-3 (Chin, 2023; Toscano, Rocha, Lopes, Suemoto & Teixeira, 2021). Estes processos culminam em um comprometimento progressivo das funções cognitivas, que cursa com perda da funcionalidade e independência (Schilling et. al, 2022). As variantes atípicas da doença são definidas como condições diagnósticas distintas que podem compartilhar da neuropatologia da DA, mas diferem-se da caracterização típica da doença em aspectos clínicos e patológicos importantes (Polsinelli & Apostolova, 2022). As principais variantes serão discutidas separadamente nos próximos tópicos, aprofundando em aspectos específicos de cada uma delas.

Variante logopênica da Afasia Progressiva Primária

As afasias progressivas primárias (APP) são síndromes caracterizadas por comprometimento da linguagem em decorrência de alterações neurodegenerativas no cérebro (Gorno-Tempini et. al, 2011; Polsinelli & Apostolova, 2022). Com base no tipo de déficits apresentados e outras diferenças anatomopatológicas, elas podem ser classificadas em alguns subtipos. Os principais são a APP não fluente/agramática, a APP semântica e a APP em variante logopênica, ou seja, a vlAPP (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault, Brambati, Gorno-Tempini & Migliaccio, 2018). No caso da vlAPP, 86-90% dos casos estão associados à patologia de DA, o que reflete vulnerabilidades seletivas de certas redes neurais às alterações neurodegenerativas específicas da doença (Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Por essa razão, a vlAPP é considerada um dos principais quadros de DA atípica, e uma avaliação completa e interdisciplinar é fundamental para o diagnóstico diferencial com as outras variantes de APP, e os biomarcadores podem ser úteis neste processo (Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022; Shigaeff, Zanetti, Tierno, Tommaso, Marques & Franco, 2017).

A manifestação clínica da vlAPP consiste em dificuldades na recuperação de palavras, na repetição e compreensão de sentenças, e erros fonêmicos (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al., 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Na avaliação neuropsicológica deve-se analisar a fala espontânea, por exemplo, aplicando uma tarefa que solicite a descrição de uma figura (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). É importante observar a presença de anomia, ou seja, comprometimento da recuperação de palavras necessárias para se comunicar, impactando a nomeação de conceitos, pessoas e objetos apesar de eles serem corretamente percebidos (Gorno-Tempini et. al, 2011; Macoir & Lavoie, 2021; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Ela pode se manifestar como uma fala lenta, com pausas para buscar palavras, parafasias, circunlocuções e hesitações, contudo sem comprometimento significativo da articulação e prosódia (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). A anomia também pode ser avaliada por testes de nomeação como o Teste de Nomeação de Boston (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Na vlAPP costuma haver dificuldade em tarefas que envolvem a memória de trabalho verbal, como o Digit Span (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Em tarefas de repetição oral há discrepância entre a facilidade para palavras isoladas e a dificuldade em frases e sentenças mais longas (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022). Ao avaliar a compreensão, espera-se que eventuais falhas estejam mais relacionadas ao tamanho e estranheza das frases do que à complexidade gramatical delas (Gorno-Tempini et. al, 2011; Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022).

No que se refere às alterações estruturais associadas à vlAPP, destaca-se a atrofia e hipoperfusão de estruturas temporoparietais no hemisfério esquerdo (Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Elas afetam principalmente o lóbulo inferior parietal esquerdo, os giros temporais superior, medial e inferior e regiões corticais próximas à fissura de Sylvius (Montembeault et. al, 2018; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Observa-se também perda de substância branca em tratos associativos de áreas parietais com regiões frontais e temporais, além de alterações na conectividade funcional de redes cerebrais responsáveis pela linguagem e memória de trabalho (Montembeault et. al, 2018).

Atrofia Cortical Posterior

A ACP também é uma síndrome ampla, que apresenta diversas variantes e possíveis etiologias (Crutch et. al, 2017; Schilling et. al, 2022). Contudo, 62-100% dos casos correspondem a patologia de DA (Crutch et. al, 2017; Schilling et. al, 2022). Os pacientes costumam ser relativamente jovens, tendo por volta de 60 anos, e apresentam sintomas predominantemente associados ao funcionamento visual (Crutch et. al, 2017; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Os mais proeminentes podem variar de acordo os subtipos de ACP, sendo os principais a variante biparietal (dorsal), occitotemporal (ventral) e a visual primária (caudal), que é mais rara (Crutch et. al, 2017; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). A biparietal é notavelmente visuoespacial, com sintomas que incluem aspectos da síndrome de Ballint (simultagnosia, ataxia óptica, apraxia oculomotora), síndrome de Gerstmann (desorientação esquerda/direita, discalculia, disgrafia, agnosia para dedos) e apraxia construtiva de membros e para vestimenta (Crutch et. al, 2017; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Já a occitotemporal tem característica visuoperceptiva, com prosopagnosia aperceptiva, prejuízo na identificação de objetos, rostos, símbolos e palavras (alexia, leitura letra por letra) (Crutch et. al, 2017; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Essas duas variantes têm sua sintomatologia diretamente relacionada ao comprometimento de áreas associativas do circuito visual do cérebro (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Em contraste, a variante caudal, mais rara, é marcada por comprometimento direto do córtex visual primário, gerando déficits em funções visuais (diminuição do campo de visão e da acuidade visual), e habilidades perceptivas básicas (detecção e discriminação de formas, cores e movimento) (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022).

Um diagnóstico errôneo que pode ocorrer em pacientes com ACP envolve confusões com condições oculares/oftalmológicas (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Tendo em vista a grande diferença entre os tratamentos de problemas oftálmicos e demências, é importante atenção com esta situação (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Esses erros podem levar os pacientes a gastar tempo e dinheiro com intervenções como troca constante de óculos e até procedimentos invasivos como cirurgia de catarata, que não serão efetivas para seu quadro (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). A avaliação neuropsicológica é importante para um diagnóstico assertivo e deve ser completa, envolvendo testes como a figura complexa de Rey e outras tarefas visuoespaciais, como quebra-cabeças, atividades de completar figuras, e testes de escrita (Polsinelli & Apostolova, 2022). O padrão anatomopatológico desses pacientes costuma envolver alterações regionais que se correlacionam com as manifestações clínicas (Polsinelli & Apostolova, 2022). Assim, há atrofia, taupatia e hipometabolismo predominantes no córtex posterior e áreas associativas, com especial atrofia bilateral do lóbulo superior parietal em casos com síndrome de Ballint, do giro angular esquerdo quando há síndrome de Gerstmann e do lobo parietal lateral direito nas apraxias (Polsinelli & Apostolova, 2022).

Variante comportamental e disexecutiva

Essas variantes são consideradas raras, correspondendo a cerca de 2% dos casos totais de DA (Ossenkoppele et. al, 2015; Polsinelli & Apostolova, 2022). Apesar de didaticamente serem agrupadas como DA frontal, elas apresentam diferenças importantes entre si (Ossenkoppele et. al, 2015; Polsinelli & Apostolova, 2022). Na variante disexecutiva (vdDA), como o próprio nome indica, os déficits predominantes são em funções executivas (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Assim, há prejuízo do planejamento, organização, execução de projetos, da flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e na capacidade de realizar múltiplas tarefas simultâneas (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Os déficits podem se estender para comprometimento adicional do aprendizado, memória e linguagem (Polsinelli & Apostolova, 2022). Por fim, apesar de poder ocorrer apatia, na vdDA as alterações de personalidade e comportamento não são tão comuns (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Já na variante comportamental (vcDA) as mudanças de personalidade são marcantes, incluindo apatia, desinibição, falta de empatia e desajuste às normas e regras sociais (Graff-Radford et. al, 2021; Ossenkoppele et. al, 2015; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et al., 2022). Também podem ocorrer comportamentos obsessivos-compulsivos, hiperoralidade e sintomas neuropsiquiátricos, como delírios e alucinações (Graff-Radford et. al, 2021; Ossenkoppele et. al, 2015; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). O declínio cognitivo também costuma acompanhar o quadro clínico de pacientes com vcDA, sendo comum que haja déficits de memória (Graff-Radford et. al, 2021; Ossenkoppele et. al, 2015; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022).

O diagnóstico diferencial é importante na DA em variante frontal, já que tanto a vdDA quanto a vcDA podem ser confundidas com outros quadros neuropsiquiátricos (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Isso é especialmente relevante na vcDA, que apresenta diversas semelhanças com a variante comportamental da DFT (vcDFT) (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Estudos indicam que cerca de 7-20% dos casos diagnosticados como DFT apresentam na verdade patologia de DA, e esses erros podem acontecer justamente pela similaridade clínica das condições (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Contudo, na vcDA há menos indiferença afetiva e comportamento compulsivo/perseverativo e mais alucinações, ideias delirantes e comprometimento da memória quando comparado à vcDFT (Schilling et. al, 2022). A utilização de biomarcadores pode novamente ser uma ferramenta útil no contexto desse diagnóstico diferencial, facilitando a correta identificação da etiologia subjacente às alterações clínicas observadas (Graff-Radford et. al, 2021). Em termos de anatomopatologia, ambas as variantes apresentam diferenças quando comparadas à DA típica (Polsinelli & Apostolova, 2022). Nelas, há maior atrofia (possivelmente assimétrica) e taupatia em regiões frontais, e há hipometabolismo em regiões frontais e parietais em cerca de metade dos casos (Polsinelli & Apostolova, 2022). Comparando especificamente a vdDA e a vcDA, na primeira as regiões mais hipometabólicas são os giros medial, inferior e angular, enquanto na vcDA são as regiões medial frontal ou dorsolateral frontal (Polsinelli & Apostolova, 2022).

Síndrome corticobasal

Na SCB, 15-50% dos casos acontecem devido à patologia DA, e o comprometimento motor é a principal característica dessa síndrome (Schilling et. al, 2022). Assim, o critério diagnóstico passa pela presença de parkinsonismo (síndrome acinético-rígida), apraxia de membros e comprometimento cognitivo (Polsinelli & Apostolova, 2022). Os pacientes se apresentam com sinais usualmente assimétricos/unilaterais de bradicinesia, distonia, rigidez, mioclonias e tremores (Graff-Radford et. al, 2021; Oliveira, Barcellos, Teive & Munhoz, 2017; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Além disso, pode ocorrer apraxia assimétrica, heminegligência sensorial, fenômeno da mão alienígena e alterações de marcha (Graff-Radford et. al, 2021; Oliveira et. al, 2017; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Os sinais de comprometimento cognitivo podem ser variados e comuns a outras variantes de DA, como alterações da memória, déficits visuoespaciais e principalmente sinais afásicos (anomia, apraxia de fala) (Graff-Radford et. al, 2021; Oliveira et. al, 2017; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022). Essa caracterização inclusive é útil em termos de diagnóstico diferencial, já que na SBC decorrente de outras patologias os déficits costumam ser mais proeminentes em funções executivas e aspectos comportamentais, além de possíveis sintomas de afasia não fluente/agramática e paralisia supranuclear do olhar (Graff-Radford et. al, 2021; Oliveira et. al, 2017; Polsinelli & Apostolova, 2022; Schilling et. al, 2022).

A sintomatologia da SBC surge da degeneração de estruturas corticais, do núcleo da base e da substância negra (Graff-Radford et. al, 2021). Por conta da semelhança clínica e anatomopatológica, ela pode ser erroneamente interpretada como doença de Parkinson ou outros quadros semelhantes (Graff-Radford et. al, 2021). Por isso, a avaliação neurológica, estrutural e por biomarcadores é importante para um correto diagnóstico de SBC e da etiologia associada a ela (Polsinelli & Apostolova, 2022). Alterações indicativas de sua manifestação como DA atípica incluem amiloidopatia cerebral difusa e A β 42 baixa no líquido aliada a altos níveis de tau total e hiperfosforilada, com taupatia cortical (especialmente perirrolândica) marcante no hemisfério contralateral aos membros mais afetados (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). A atrofia é predominantemente temporoparietal, e mais grave no hemisfério contralateral ao dos membros mais afetados (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Também há hipometabolismo assimétrico posterior ou hipoperfusão dos lobos lateral temporal e medial parietal e na região posterior do córtex cingulado (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Por fim, na SBC por DA atípica há maior preservação de estruturas frontais superiores e maior acometimento temporo-parietal e occipital quando comparado à SBC por outras etiologias (Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). A tabela 2 trás um resumo das principais características de cada variante de DA:

Tabela 2
Resumo das principais características das variantes de DA

Variante	DA típica	viAPP	ACP	vcdDA	SCB
Principal neuropatologia	A β e p-tau	A β e p-tau	A β e p-tau	A β e p-tau	A β e p-tau
Ferramentas para auxiliar o diagnóstico clínico	Avaliação neuropsicológica, investigando déficits amnésicos	Avaliação neuropsicológica, investigando déficits de linguagem	Avaliação neuropsicológica, investigando déficits visuais	Avaliação neuropsicológica, investigando déficits de funções executivas e alterações comportamentais	Avaliação neuropsicológica + clínica investigando sinais motores
Tratamento	Farmacológico e não farmacológico	Mesmo da DA típica, com possíveis adaptações de planos de reabilitação	Mesmo da DA típica, com possíveis adaptações de planos de reabilitação	Mesmo da DA típica, com possíveis adaptações de planos de reabilitação	Mesmo da DA típica, com possíveis adaptações de planos de reabilitação, especialmente para a parte motora
Principal diagnóstico diferencial	Outros quadros demenciais	Variante semântica da APP	Condições oftalmológicas	vcDFT	Outras condições que cursam com parkinsonismo
Alterações estruturais	Degeneração predominante de estruturas mediais temporais do cérebro	Atrofia predominantemente temporoparietal à esquerda	Atrofia predominante no córtex posterior e áreas associativas	Atrofia predominantemente assimétrica em regiões frontais	Atrofia predominantemente temporoparietal contralateral ao lado mais afetado
Avaliação por biomarcadores no líquido e sangue	Diminuição dos níveis de A β 42 isolada, da razão A β 42/A β 40 e aumento dos níveis de p-tau181, p-tau127 e tau total	Diminuição dos níveis de A β 42 isolada, da razão A β 42/A β 40 e aumento dos níveis de p-tau181, p-tau127 e tau total	Diminuição dos níveis de A β 42 isolada, da razão A β 42/A β 40 e aumento dos níveis de p-tau181, p-tau127 e tau total	Diminuição dos níveis de A β 42 isolada, da razão A β 42/A β 40 e aumento dos níveis de p-tau181, p-tau127 e tau total	Diminuição dos níveis de A β 42 isolada, da razão A β 42/A β 40 e aumento dos níveis de p-tau181, p-tau127 e tau total
Avaliação de neuropatologia por biomarcadores em PET-scan	Positividade para A β e presença de p-tau em regiões mediais temporais	Positividade para A β e presença de p-tau em regiões temporoparietais à esquerda	Positividade para A β e presença de p-tau em regiões occipitais e mediais parietais	Positividade para A β e presença maior de p-tau em regiões temporoparietais	Positividade para A β e presença maior de p-tau em regiões ligadas ao funcionamento sensorial e motor

PERSPECTIVAS PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER ATÍPICA

Ao longo deste trabalho, foi possível destacar um padrão importante na caracterização das variantes atípicas de DA: o diagnóstico diferencial é de suma importância para uma maior eficiência no suporte dos pacientes (Dubois, von Arnim, Burnie, Bozeat & Cummings, 2023; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Isso porque elas são de difícil caracterização clínica e muitas vezes mimetizam outras condições (Dubois et. al, 2023; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Neste contexto, o recurso dos biomarcadores tem sido extensivamente destacado como uma possibilidade para identificar corretamente a etiologia associada ao quadro observado (Dubois et. al, 2023; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Vale reafirmar que os principais achados esperados na avaliação por biomarcadores de DA e suas variantes incluem amiloidopatia positiva no PET aliada a diminuição da razão A β 42/A β 40 e aumento de p-tau181 e p-tau217 no líquido e plasma sanguíneo (Dubois et. al, 2023). Além disso, há diminuição de A β total e de A β 42 isolada no líquido, juntamente a aumento de tau total (Dubois et. al, 2023). Com isso em mente, a avaliação por biomarcadores pode auxiliar na correta atribuição de pacientes com apresentações de DA atípica ao espectro da DA, quando identificadas as alterações descritas acima (Dubois et. al, 2023). No contexto brasileiro, destaca-se a iniciativa de Eduardo Zimmer, pesquisador da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que busca disponibilizar a tecnologia de ELISA ultrasensível no Sistema Único de Saúde, permitindo a identificação de biomarcadores de DA no sangue de pacientes assistidos pela saúde pública (Ribeiro, 2023). Medidas como essa podem auxiliar na ampliação do acesso ao diagnóstico por biomarcadores, o que ainda é um importante desafio financeiro, especialmente em um país emergente como o Brasil (Cambraia et. al, 2024). Com isso, pode-se trabalhar em prol não só de um diagnóstico mais precoce da DA, mas também auxiliar no manejo de pacientes que apresentem a doença em formas atípicas (Dubois et. al, 2023; Graff-Radford et. al, 2021; Polsinelli & Apostolova, 2022). Já em relação ao tratamento, atualmente eles não costumam diferir muito do oferecido aos pacientes com DA típica, baseando-se também em inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-

aspartato (Polsinelli & Apostolova, 2022). Anticorpos monoclonais anti-A β também podem ser usados, e intervenções não farmacológicas se baseiam no manejo comportamental e ambiental (Polsinelli & Apostolova, 2022). Propõe-se aqui que talvez pensar em estratégias personalizadas de reabilitação neuropsicológica com base nas variantes pode ser uma alternativa útil para expandir o cuidado ofertado aos pacientes, focando em compensar funções mais acometidas em cada subtipo e em estimular a reorganização cognitiva com as funções que ainda podem ser aproveitadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Primeiramente, em relação ao declínio cognitivo em uma visão ampla, trabalhar em prol de uma prática clínica que considere as etapas do continuum identificado pode ser algo positivo. Isto porque identificar os indivíduos em fases pré-demenciais, como o DCS e o CCL, pode auxiliar a planejar ações mais efetivas em atrasar a progressão para quadros demenciais. Já sobre a DA atípica, espera-se que este trabalho permita atentar para a heterogeneidade da doença, promovendo a compreensão de um espectro que abrange diversas síndromes. Vale destacar também que este trabalho pode servir como base para estudantes da área que desejem ter contato com um panorama geral sobre o tema, servindo como porta de entrada para o estudo do declínio cognitivo e dos quadros atípicos de DA. Profissionais clínicos que atendem pacientes que experienciam quadros demenciais e seus cuidadores também podem utilizar este artigo como material de consulta, auxiliando em práticas de diagnóstico diferencial e planejamento terapêutico. Além disso, esta revisão pode direcionar novas pesquisas que possam auxiliar na elaboração de diagnósticos mais precisos e na personalização de planos de tratamento. Sugere-se que a ampliação do acesso aos biomarcadores e possíveis adaptações de planos de reabilitação neuropsicológica com base nas variantes sejam estratégias válidas no contexto da DA atípica. Desta forma, é importante o papel do neuropsicólogo em diálogo com a equipe multidisciplinar, que podem traçar planos terapêuticos mais individualizados e que permitam intervir de forma mais eficiente e direcionada sobre os déficits mais proeminentes em cada síndrome, já que a terapia farmacológica não apresenta grande especificidades. Assim, é possível pensar em estratégias para estimular funções cognitivas e formas de compensar os déficits que surgem em cada manifestação clínica da DA, como os amnésicos na típica, linguísticos na VIAPP, visuais na ACP, executivos e comportamentais na frontal e motores na SCB. Em suma, ao aprofundar o conhecimento sobre o declínio cognitivo e as variantes atípicas da DA, espera-se que seja possível não só contribuir com o corpo de conhecimento e o manejo clínico atual das demências, em especial a DA, mas também estabelecer uma base sólida para futuras investigações sobre práticas de suporte, diagnóstico, e cuidado desenvolvidas na área.

REFERENCIAS

- Alafuzoff, I., & Libard, S. (2024). Ageing-Related Neurodegeneration and Cognitive Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 4065. <https://doi.org/10.3390/ijms25074065>
- Alzheimer's Association. (2024). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 20(5), 3708–3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
- American Psychiatric Association. (1995). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV. 4. ed. Porto Alegre: Artmed.
- American Psychiatric Association. (2014). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V. 5. ed. Porto Alegre: Artmed.
- American Psychiatric Association. (2023). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V-TR. 5. ed. rev. Porto Alegre: Artmed.
- Anand, S., & Schoo, C. (2024). Mild cognitive impairment. Treasure Island: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599514/>
- Andrade, K., & Pacella, V. (2024). The unique role of anosognosia in the clinical progression of Alzheimer's disease: A disorder-network perspective. *Communications Biology*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07076-7>
- Antczak, J., Rusin, G., & Słowik, A. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation as a Diagnostic and Therapeutic Tool in Various Types of Dementia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2875. <https://doi.org/10.3390/jcm10132875>
- Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease. *Neurology*, 90(15), 695–703. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005303>
- Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57(2), 87–105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Beard, J. R., Officer, A., Carvalho, I. A. de, Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J.-P., Lloyd-Sherlock, P., Epping-Jordan, J. E., Peeters, G. M. E. E. (Geeske), Mahanani, W. R., Thiyagarajan, J. A., & Chatterji, S. (2016). The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *The Lancet*, 387(10033), 2145–2154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
- Boccardi, V., Comanducci, C., Baroni, M., & Mecocci, P. (2017). Of Energy and Entropy: The Ineluctable Impact of Aging in Old Age Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2672. <https://doi.org/10.3390/ijms18122672>
- Bunn, F., Burn, A.-M., Goodman, C., Rait, G., Norton, S., Robinson, L., Schoeman, J., & Brayne, C. (2014). Comorbidity and dementia: A scoping review of the literature. *BMC Medicine*, 12(1), 192. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0192-4>
- Cambraia, A. T. D. D., Oliveira, M. V. de, Araujo, D. L. F., Yamada, K. A., Sabino, M. V. de S., Filho, L. N. C., Almeida, K. O., Montezuma, R. V. M., Batista, M. M., Andrade, C. M. M., & Barreto, F. L. C. (2024). Avanços e desafios no diagnóstico da Doença de Alzheimer: Biomarcadores e técnicas de imagem. *Brazilian Journal of Health and Biological Science*, 1(1), e40–e40.
- Cappa, S. F., Ribaldi, F., Chicherio, C., & Frisoni, G. B. (2024). Subjective cognitive decline: Memory complaints, cognitive awareness, and metacognition. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6622–6631. <https://doi.org/10.1002/alz.13905>
- Cheng, Y.-W., Chen, T.-F., & Chiu, M.-J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: Conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 491–498. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Chin, K. S. (2023). Pathophysiology of dementia. *Australian Journal for General Practitioners*, 52(8), 516–521. <https://doi.org/10.31128/AJGP-02-23-6736>
- Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Murray, M., Snowden, J. S., van der Flier, W. M., Dickerson, B. C., Vandenberghe, R., Ahmed, S., Bak, T. H., Boeve, B. F., Butler, C., Cappa, S. F., Ceccaldi, M., de Souza, L. C., Dubois, B., Felician, O., Galasko, D., Graff-Radford, J., Graff-Radford, N., ... Fox, N. C. (2017). Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & Dementia*, 13(8), 870–884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.014>
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., Penke, L., Rafnsson, S. B., & Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, 92(1), 135-152. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp033>
- Dubois, B., von Arnim, C. A. F., Burnie, N. Bozeat, S., & Cummings, J. (2023). Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(175). <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Goto, Y., Morita, K., Suematsu, M., Imaizumi, T., & Suzuki, Y. (2023). Caregiver Burdens, Health Risks, Coping and Interventions among Caregivers of Dementia Patients: A Review of the Literature. *Internal Medicine*, 62(22), 3277–3282. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0911-22>
- Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, 20(3), 222-234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
- Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T., Krolak-Salmon, P., Rossini, P. M., Ferretti, M. T., Lanman, L., Chadha, A. S., & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 19(2), 658–670. <https://doi.org/10.1002/alz.12694>
- Hafiz, R., Alajlani, L., Ali, A., Algarni, G. A., Aljurfi, H., M Alammam, O. A., Ashqan, M. Y., & Alkhashan, A. (2023). The Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Cureus*, 15(12), e50522. <https://doi.org/10.7759/cureus.50522>
- Hansson, O., Blennow, K., Zetterberg, H., & Dage, J. (2023). Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nature Aging*, 3(5), 506-519. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00403-3>
- Kudlicka, A., Martyr, A., Bahar-Fuchs, A., Sabates, J., Woods, B., Clare, L. (2023). Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013388.pub2>
- Leelakanok, N., & D'Cunha, R. (2018). Association between polypharmacy and dementia: Asystematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health*, 23, 1–10. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1468411>
- Macoir, J., & Lavoie, M. (2021). Definitions: Anomia. *Cortex*, 144, 212. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.09.001>
- Marinho, V., Bertrand, E., Naylor, R., Bomilcar, I., Laks, J., Spector, A., & Mograbi, D. C. (2021). Cognitive stimulation therapy for people with dementia in Brazil (CST-Brasil): Results from a single blind randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(2), 286-293. <https://doi.org/10.1002/gps.5421>

- Montembeault, M., Brambati, S. M., Gorno-Tempini, M. L., & Migliaccio, R. (2018). Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Frontiers in Neurology*, 9, 692. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00692>
- National Institute on Aging. (2024). What are the signs of alzheimer's disease? National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease>.
- National Library of Medicine. (2023). Introduction to MeSH. 2023. National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/mesh/introduction.html>
- Oliveira, L. M. de, Barcellos, I., Teive, H. A. G., & Munhoz, R. P. (2017). Cognitive dysfunction in corticobasal degeneration. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75, 570–579. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170077>
- Ossenkoppelle, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., I., B., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., Kramer, J. H., E., A., Joie, R. L., Rosen, H. J., M., W., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., Van Berckel, B. N., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., Seely, W. W., & Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(9), 2732-2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
- Paré, G., Kitsiou, S. Methods for literature reviews (2017). En Lau, F. & Kuziemsky, C. (Ed.), *Handbook of ehealth evaluation: an evidence-based approach* (pp; 157-179). Victoria: University of Victoria. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481583/>
- Polsinelli, A. J., & Apostolova, L. G. (2022). Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum*, 28(3), 676. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001082>
- Rao, R. V., Subramaniam, K. G., Gregory, J., Bredesen, A. L., Coward, C., Okada, S., Kelly, L., & Bredesen, D. E. (2023). Rationale for a Multi-Factorial Approach for the Reversal of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease and MCI: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1659. <https://doi.org/10.3390/ijms24021659>
- Ribeiro, M. (2023) Convênio entre SES e UFRGS viabiliza compra de equipamento para detecção precoce do alzheimer. Portal do Estado do Rio Grande do Sul. [https://www.Estado.Rs.Gov.Br/convenio-entre-secretaria-da-saude-e-ufrgs-viabiliza-compra-de-equipamento-para-deteccao-precoce-de-alzheimer#:~:text=a%20secretaria%20da%20sa%20c%3bade%20\(ses,para%20detec%20a7c3%a3o%20precoce%20de%20alzheimer](https://www.Estado.Rs.Gov.Br/convenio-entre-secretaria-da-saude-e-ufrgs-viabiliza-compra-de-equipamento-para-deteccao-precoce-de-alzheimer#:~:text=a%20secretaria%20da%20sa%20c%3bade%20(ses,para%20detec%20a7c3%a3o%20precoce%20de%20alzheimer)
- Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Radanovic, M., Forlenza, O. V., Silagi, M. L., Smid, J., Barbosa, B. J. A. P., Frota, N. A. F., Souza, L. C. de., Vale, F. A. C., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Damasceno, B. P., & Nitrini, R.. (2022). Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16(3), 25–39. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>
- Shafqat, A., Khan, S., Omer, M. H., Niaz, M., Albalkhi, I., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., Tchkonina, T., Kirkland, J. L., & Hashmi, S. K. (2023). Cellular senescence in brain aging and cognitive decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1281581. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1281581>
- Shigaeff, N., Zanetti, M., Tierno, S. de A., Tommaso, A. B. G. D., Marques, T. C., & Franco, F. G. de M. (2017). An interdisciplinary approach aiding the diagnosis of primary progressive aphasia: A case report. *Dementia & Neuropsychologia*, 11, 100–102. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010014>
- Smid, J., Studart-Neto, A., César-Freitas, K. G., Dourado, M. C. N., Kochhann, R., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Frota, N. A. F., Souza, L. C. de, Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Resende, E. de P. F., & Vale, F. A. C. (2022). Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico síndrome: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16, 1–24. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>
- Studart-Neto, A., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dementia & Neuropsychologia*, 10(3), 170. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
- Toscano, E. C. de B., Rocha, N. P., Lopes, B. N. A., Suemoto, C. K., & Teixeira, A. L. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Focus on NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes. *Current Protein & Peptide Science*, 22(8), 584–598. <https://doi.org/10.2174/1389203722666210916141436>
- Trejo-Lopez, J. A., Yachnis, A. T., & Prokop, S. (2022). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 19(1), 173-185. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01146-y>
- United Nations. (2015). World population ageing. New York: United Nations.
- Voss, P., Thomas, M. E., & Miguel, J. (2017). Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Frontiers in Psychology*, 8, 274878. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01657>
- Wimo, A., Seeher, K., Cataldi, R., Cyhlarova, E., Dielemann, J. L., Frisell, O., Guerchet, M., Jönsson, L., Malaha, A. K., Nichols, E., Pedroza, P., Prince, M., Knapp, M., & Dua, T. (2023). The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimer's & Dementia*, 19(7), 2865–2873. <https://doi.org/10.1002/alz.12901>
- Woods, B., Rai, H. K., Elliot, E., Aguirre, E., Orrell, M., Spector, A. (2023). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub3>.
- World Health Organization. (2023). Dementia. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
Acesso em: 11 jun. 2024