



UC/FPCE—2009

Universidade de Coimbra  
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

**Diferenças na Doença de Alzheimer de Início Precoce  
e Tardio em provas neuropsicológicas**

**Paula Maria Sarrico Pinto**

*(paulapinto666@hotmail.com)*

Dissertação de Mestrado Integrado em Psicologia Clínica e da Saúde, sub-área de especialização em Psicogerontologia Clínica sob a orientação da Prof. Doutora Maria Isabel Santana<sup>1</sup> e do Prof. Doutor Mário Rodrigues Simões<sup>2</sup>

1 - Serviço Neurologia, Hospitais Universidade Coimbra.

2 - Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.

## **Diferenças na Doença de Alzheimer de Início Precoce e Tardio em provas neuropsicológicas**

A idade de início – precoce e tardia – tem sido um dos elementos de heterogeneidade mais estudados e mais polémicos na Doença de Alzheimer (DA). Após a publicação de estudos histológicos que indicavam uma neuropatologia comum às formas precoces e tardias, foi assumido o conceito unificador da doença. Mais tarde, alguns estudos epidemiológicos demonstraram uma distribuição bimodal da doença, de acordo com a idade de início, que se correlacionava com as observações provenientes de estudos genéticos, que previam diferentes padrões de hereditariedade. Estava lançada a questão da heterogeneidade clínica da DA. A partir da década de 80, com a publicação do artigo de Seltzer e Sherwin (1983), alguns estudos demonstraram um maior compromisso da Linguagem no subtipo de DA de idade inferior a 65 anos, comparativamente ao subtipo de DA tardia, domínio diferenciador das duas entidades, em termos neuropsicológicos.

Com o intuito de investigar a existência de diferenças no funcionamento cognitivo entre os dois subtipos de DA, estudaram-se 280 sujeitos com um diagnóstico clínico provável, de acordo com critérios standardizados (DSM-IV-TR e NINCDS-ADRDA) (APA, 2000; McKhann *et al.*, 1984), seleccionados da Consulta de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e de uma Consulta de Memória. Os doentes foram categorizados de acordo com a idade de início e com a divisão convencional dos 65 anos (DA precoce, n=109; DA tardia, n=171). Os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados foram o *Mini Mental State Examination* (MMSE), uma prova de triagem de defeito cognitivo, e a bateria neuropsicológica compreensiva – Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD). Na investigação desenvolvida foi possível identificar perfis diferenciados entre a DA que apoiam a hipótese da heterogeneidade na DA. As diferenças situam-se ao nível de funções temporo-parietais do hemisfério esquerdo (Nomeação, Orientação Direito / Esquerdo e Praxias) penalizando a forma precoce na Orientação e Memória Visual em que se observou um desempenho inferior na forma tardia, sugerindo um maior envolvimento da região límbica dos dois hemisférios.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Idade de Início Precoce, Idade de Início Tardio, Heterogeneidade.

## **Differences between early-late onset Alzheimer's disease in neuropsychological tests**

Before 80, there was no evidence of different types of AD, however, recent investigations have pursued the possibility of two separate entities.

Age at onset – early and late – have been considered one of the most studied factors of heterogeneity on AD. First, the histologic studies indicated a unify concept of AD and after the publication of epidemiological studies, that demonstrated a bimodal distribution of the disease according to age at onset, that point of view has changed. Correlates with the results of genetic investigations that predict different patterns of heritability were found. A polemic question related with AD dissociation was started.

Since that decade, the studies have revealed language impairment in early-onset patients, found by Seltzer & Sherwin in a polemic article. These language deficits constitute the differentiation neuropsychological factor between two groups of AD. However, investigations are not consensual in terms of cognitive domains affected in each group.

The main of the present study was discovering whether there is any neuropsychological difference between two types of AD. The study involved 280 patients of AD at a Dementia Consult in Hospital University of Coimbra and a Memory Clinic: 109 with early-onset AD and 171 with late-onset AD. To assess the question of differential diagnostic value of the various clinical feature, we assigned each of 280 individuals to one of two different age at onset groups, using the conventional dividing line of 65 years. We used *Mini Mental State Examination* (MMSE) to detected cognitive decline and a comprehensive neuropsychological battery – Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD - *Lisbon Battery for Dementia Evaluation*).

The results indicated significative differences between two types of AD in Naming, Orientation, Visual Memory, Apraxia and Right / Left Orientation representing left hemispheric temporal and parietal dysfunction in early AD (Naming, Apraxia and Right / Left Orientation) and both hemispheric limbic regions in late onset AD (Orientation and Visual Memory).

**Key Words:** Alzheimer's disease, Early onset, Late onset, Heterogeneity.

## Agradecimentos

As palavras nunca são demais, para agradecer aos que nos acompanharam num dos percursos mais importantes da nossa vida profissional.

Gostaria de agradecer à Prof. Doutora Isabel Santana por me ter recebido no Serviço de Neurologia e por me ter proporcionado o desenvolvimento dos meus conhecimentos na vertente clínica e na investigação em demência.

Ao Prof. Doutor Mário Simões gostaria de expressar um agradecimento sincero pela disponibilidade prestada e por todo o conhecimento que sempre soube transmitir com entusiasmo.

Às colegas psicólogas do Serviço de Neurologia, com quem partilhei o local de Estágio Curricular durante um ano – Diana Duro, Sandra Freitas, Ana Rodrigues, Catarina Cunha e Raquel Lemos - gostaria de agradecer o companheirismo, a cumplicidade e o muito que aprendi nos aspectos científicos e relacionais. Estas minhas colegas contribuíram também decisivamente para o meu trabalho em aspectos que quero salientar e que muito lhes agradeço: à Catarina pelo acompanhamento no processo de *design* experimental e pela orientação no tratamento estatístico dos dados; à Ana e à Raquel pela colaboração na elaboração das bases de dados que permitiram a investigação e à Sandra pelas orientações práticas e incentivos, num percurso por vezes marcado por adversidades.

À Ana Rita, agradeço por me conduzir na linha de comboio que é a vida, minimizando o atrito das forças contrárias.

Aos colegas de curso – Sandra Silva, Luís Pires, Sara Gonçalves, Sara França e Suzete gostaria de deixar a memória positiva do apoio e luta partilhados no alcance de objectivos.

Às minhas irmãs, mãe, avó, Sr.<sup>a</sup> Júlinha e Sr. Américo obrigada por acreditarem sempre em mim.

*“What is your name?*

*Auguste.*

*What is your husband's name? Auguste. Your husband? Ah, my husband. She looks as if she didn't understand the question.*

*Are you married? To Auguste. Mrs D? Yes, yes, Auguste D.*

*How long have you been here? She seems to be trying to remember.*

*Three weeks. What is this? I show her a pencil. A pen. A purse, key, diary and cigar are identified correctly. At lunch she eats cauliflower and pork. Asked what she is eating she answers spinach. When she was chewing meat and asked what she was doing, she answered potatoes and horseradish. When objects are shown to her, she does not remember after a short time which objects have been shown.”*

*Alois Alzheimer  
26 Novembro, 1901  
(Graeber, & Mehraein, 1999)*

## Índice

<b>Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Enquadramento Conceptual</b> .....	<b>3</b>
1. Demência do Tipo Alzheimer.....	3
a. Definição de Demência.....	3
b. Epidemiologia e Tipos de Demência.....	3
c. Diagnóstico Provável de Doença de Alzheimer.....	4
d. Caracterização Clínica da Doença de Alzheimer.....	5
e. Fases na Evolução da Doença de Alzheimer .....	5
h. Factores de Risco e de Protecção na Doença de Alzheimer.....	6
2. Heterogeneidade na Doença de Alzheimer .....	7
a. Alterações Neurológicas, Neurofisiológicas e Biológicas associadas aos dois subtipos de Doença de Alzheimer .....	10
b. Alterações Genéticas e Heterogeneidade na Doença de Alzheimer .....	11
c. Alterações Neuropsicológicas nas formas precoces e tardias.....	13
<b>II. Objectivos</b> .....	<b>23</b>
<b>III. Metodologia</b> .....	<b>24</b>
1. Amostra e procedimentos de selecção .....	24
2. Instrumentos.....	26
<b>IV. Apresentação dos Resultados / Discussão</b> .....	<b>37</b>
1. Caracterização da amostra .....	37
2. Comparação dos grupos DA precoce e tardia nas Provas Neuropsicológicas: MMSE e BLAD.....	39
3. Interpretação dos resultados da BLAD .....	46
4. Análise da Matriz de Intercorrelações entre as provas da BLAD e as variáveis do estudo – MMSE, Severidade, História Familiar, Idade de Início e Evolução .....	52
<b>V. Conclusões</b> .....	<b>53</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>55</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>61</b>
<b>Anexo 1.</b> Critérios de Diagnóstico para Demência do Tipo Alzheimer (DSM-IV-TR).....	62
<b>Anexo 2.</b> Critérios para Doença de Alzheimer da NINCDS-ADRDA.....	63
<b>Anexo 3.</b> Caracterização do grupo de DA precoce e tardia .....	64
<b>Anexo 4.</b> Estatísticas descritivas: MMSE e BLAD.....	66
<b>Anexo 5.</b> Matriz Integral de Intercorrelações entre as provas da BLAD e as variáveis do estudo – MMSE, Severidade, História Familiar, Idade de Início e Evolução.....	70



## Introdução

As investigações levadas a cabo, nos últimos 20 anos, sugerem a presença de uma grande heterogeneidade individual na DA, apontando-se a idade de início como um factor decisivo para a determinação do perfil clínico e eventualmente da progressão da doença. Considerando as variações neuropsicológicas mais ou menos consistentes, reforçadas por evidências neuroquímicas, genéticas, e neuroimagiológicas, alguns autores (p. ex., Kemp, Holmes, Hoffmann, Bolt, Holmes, Rowden *et al.*, 2003; Blennow, K., Leon, M. & Zetterberg, H., 2006; McMurtray, A., Licht, E., Yeo, T., Krisztal, E., Saul, R., & Mendez, M., 2008) têm proposto a existência de dois subtipos de DA: I) DA precoce, cuja idade de início da doença é igual ou inferior a 65 anos; e II) as formas tardias, com idade de início superior a 65 anos. Ainda que pareça existir algum consenso quanto à existência destes dois sub-tipos, as investigações não têm apresentado uma congruência, no que se refere às características específicas de cada um dos grupos. Alguns investigadores relatam declínio na linguagem e uma progressão mais rápida nas formas precoces (Seltzer & Sherwin, 1983; Jacobs, Sano, Marder, Bell, Bylsma, Lafleche *et al.*, 1994), enquanto outros não observaram tais diferenças (Loring & Lergen, 1985).

Se analisarmos a prevalência da demência, constata-se que esta é pouco comum até aos 60 anos, duplicando depois a cada cinco anos, chegando a atingir 1 em cada três pessoas entre os 90 e os 94 anos (Lobo, 2000 *cit in* Cunha, 2005). Sendo a forma precoce de demência inquestionavelmente mais rara, ela é igualmente mais propensa a ser sub-diagnosticada e, por outro lado, é mais problemático o diagnóstico diferencial com outro tipo de demências que surgem caracteristicamente em idade mais precoces (Degenerescência Fronto-Temporal, por exemplo). Estes dois factores, omissão ou erros de diagnóstico clínico, podem contribuir criticamente para o enviesamento e discrepâncias de perfis clínicos sugeridos pelos vários autores que abordaram o tema no passado. A atenção crescente dada às formas precoces de doença (pelas implicações genéticas), bem como o desenvolvimento recente de biomarcadores que permitem uma classificação nosológica mais rigorosa na prática clínica,



poderão colmatar alguns dos factores de erro citados. Justifica-se assim reavaliar as hipóteses colocadas até porque o seu esclarecimento pode contribuir decisivamente para um dos objectivos essenciais da investigação clínica da Doença de Alzheimer: permitir um diagnóstico mais precoce e uma intervenção terapêutica mais atempada (Mendez, 2006).

O presente estudo pretende averiguar o padrão neuropsicológico de défices cognitivos nos dois subtipos ou formas de DA, com o intuito de contribuir para a sua caracterização clínica. Para avaliar o perfil cognitivo dos doentes, foi utilizada uma bateria neuropsicológica compreensiva – Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências (BLAD) (Garcia, 1984) – aferida para a população portuguesa e dotada de provas específicas e sensíveis para as áreas cognitivas hipoteticamente afectadas de forma discrepante (qualitativa ou quantitativamente) nos dois subtipos considerados.

De forma a delinear a presente dissertação, irão ser abordados inicialmente alguns conteúdos teóricos, sobre a controvérsia em torno da (in)existência de duas entidades separadas de DA, com a explanação das investigações mais relevantes até à actualidade. Posteriormente, será apresentado o plano de investigação levado a cabo, com os objectivos a alcançar e a metodologia utilizada (amostra, materiais e procedimentos utilizados). De seguida, os resultados obtidos, através do tratamento estatístico de dados adequado, serão descritos com a respectiva discussão. Por fim, serão apresentadas as conclusões do estudo.

## I – Enquadramento conceptual (revisão da literatura)

### 1. Demência do tipo Alzheimer

#### a. Definição de Demência

A demência, segundo a *American Psychiatric Association* (DSM-IV-TR, 2002), é uma síndrome que consiste num prejuízo progressivo na memória e inclui pelo menos um dos seguintes défices cognitivos: afasia, apraxia, agnosia ou perturbação nas capacidades executivas. Deve ser suficiente para interferir com o funcionamento social ou profissional, na ausência de delírio ou de perturbações psiquiátricas não orgânicas major (ex. depressão, esquizofrenia). O diagnóstico de demência exige, portanto, um défice de memória, embora essa função possa estar relativamente preservada nas fases iniciais da demência do tipo Alzheimer. Por outro lado, nos pacientes com demências do tipo frontal, os défices mnésicos poderão surgir somente num estado mais avançado da doença (APA, 2002).

#### b. Epidemiologia e Tipos de Demência

A demência é uma situação frequente na população idosa e, mais ainda, na população que recorre aos serviços médicos.

A DA é a principal causa de demência, sendo responsável por cerca de 60% de todos os casos desta síndrome, correspondendo a cerca de 2/3 dos diagnósticos de demência e a mais de 75 % das demências dos mais idosos (Lobo, 2000 *cit in* Cunha, 2005).

Em 2009, o grupo europeu *European Collaboration on Dementia* (EUROCODE) efectuou a reanálise elaborada em 1991, onde resultaram coeficientes de prevalência da demência, por sexo e por escalão etário. Segundo o EUROCODE, a DA com início tardio (após os 65 anos) é muito mais frequente do que o início precoce (antes dos 65 anos)<sup>1</sup> (ICAD 2009).

---

<sup>1</sup> Os dados de prevalência revelam que, em Portugal, cerca de 153.386 pessoas sofrem de Doença de Alzheimer. A *International Conference on Alzheimer's Disease* (ICAD) projecta que a percentagem de DA na Europa seja, por escalão etário, cerca de 1.1% dos 60-64 anos, 3.2% dos 65-69 anos, 7% dos 70-74 anos, 14.6% dos 75-79 anos, 30.9% dos 80-84 anos, 49.4% dos 85-89 anos, 73.6% dos 90-94 anos e 81.2% a partir dos 95 anos (ICAD, 2009 consultado em

A Demência Vascular (DV) é o segundo tipo mais frequente de demência, correspondendo a aproximadamente cerca de 20% a 30% dos casos, com dados de prevalência encontrados entre 1,2% a 4,2% em indivíduos acima dos 60 anos (Santana, 2005). Numa breve estimativa, em cada 10 doentes demenciados 6 terão provavelmente DA, 3 Demência de causa vascular (DV) e apenas 1 terá uma demência de outro tipo, nomeadamente Demência com Corpos de *Lewy* (DCLewy), ou demência Fronto-Temporal (DFT) (Santana, 2005a).

### c. Diagnóstico Provável de Doença de Alzheimer

O diagnóstico definitivo da doença depende da demonstração de alterações histológicas típicas; na maioria dos casos o diagnóstico é provável e baseia-se em critérios internacionais. A exactidão desses critérios de diagnóstico varia de acordo com o tipo de demência. Assim, para a DA são utilizados, quer os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV-TR) (APA, 2002), quer os do NINCDS-ADRDA<sup>2</sup> (Mackhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price, & Stadlan, 1984). Estes últimos apresentam uma boa sensibilidade (até 100% - 81% em média), embora evidenciem baixa especificidade (70% em média, nos estudos com confirmação *post-mortem*) (Knopman *et al.*, 2001 cit *in* Waldemar, Dubois, Emre, Georges, McKeith, Rossor, *et al.*, 2008). Os critérios NINCDS-ADRDA consideram três categorias de diagnóstico: *Definitivo*, quando existe comprovação histológica; *Provável*, quando são excluídas outras causas conhecidas de demência e de patologias associadas, que possam contribuir para o defeito cognitivo. Nesta categoria, o doente terá de apresentar declínio da memória e um ou mais domínios cognitivos alterados, tais como a linguagem, as funções visuoespaciais, as funções executivas e praxias. O diagnóstico *Possível*, refere-se a causas mistas, ou quando a clínica é considerada atípica.

O DSM-IV-TR segue um procedimento semelhante em termos dos critérios neuropsicológicos, especificando dois subtipos de DA, consoante a idade de início – Idade de Início Precoce (até aos 65 anos inclusive) e Idade

---

www.alzheimer-europe.org).

<sup>2</sup> National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

de Início Tardia (após os 65 anos) (APA, 2002).

#### **d. Caracterização Clínica da Doença de Alzheimer**

A DA é uma doença crónica e progressiva que evolui para estádios de gravidade crescente ao longo de 2 a 20 anos (Santana, 2005a). A DA caracteriza-se por início insidioso e uma degenerescência progressiva das células nervosas, conducente a uma deterioração progressiva e tendencialmente global do intelecto e da personalidade do doente (Lezak, Howieson, & Loring, 2004).

#### **e. Fases na evolução da Doença de Alzheimer**

Os estádios da DA reflectem a severidade da doença, sendo habitualmente considerados três graus; ligeiro, moderado e severo (Lezak *et al.*, 2004).

Nas fases mais ligeiras de DA, a pessoa perde alguma da sua autonomia, sendo os défices notados pelos familiares. A capacidade para aprender e reter nova informação, após um período de retenção, encontra-se debilitada, sendo o défice na memória episódica anterógrada a característica que surge mais cedo e que antecede, em vários anos, outros défices cognitivos (Epstein & Connor, 1999). Nesta fase, o doente esquece onde coloca os objectos e torna-se repetitivo; outra alteração frequente é o “defeito de nomeação”, ou seja, a pessoa sente dificuldade em evocar nomes de objectos e nomes de pessoas. Muitos doentes, no estádio inicial estão cientes do seu défice de memória, ainda que minimizando a sua gravidade.

Ao longo do tempo, outras alterações cognitivas vão-se associando. Assim, num estado moderado começam a evidenciar-se dificuldades de concentração e orientação espacial, o doente torna-se lento e muito repetitivo e pode apresentar défices cognitivos, indicadores de disfunção de áreas cerebrais mais posteriores, deixando de conhecer as pessoas menos íntimas (prosopagnosia), confundindo os objectos menos habituais (agnosia), não reconhecendo as suas dificuldades (anosognosia). Relativamente aos sintomas psicológicos e de incapacidade funcional, estes começam a ser cada vez mais evidentes, destacando-se a agitação e apatia, descuido na

apresentação pessoal e higiene, insónia, desconfiança e agressividade (Epstein & Connor, 1999).

Na fase severa, o défice de memória é muito grave, não existindo capacidade para reter informação. Ao nível do discurso, este é desfragmentado e vazio, ao mesmo tempo que se verifica um desconhecimento das pessoas mais próximas, sendo incapazes de assegurar as actividades de vida diária básicas (higiene e alimentação). Nesta fase os doentes apresentam incontinência urinária nocturna, alterações do ritmo de sono, agitação e apatia, comportamentos repetitivos ou de fuga, e alguns sintomas psicóticos (isto é, alucinações e agressividade) (Santana, 2005b).

Na fase terminal, o doente fica acamado, não comunica verbalmente (mutismo) e está incontinente. O doente adopta uma postura de posição fetal, deixa de ser capaz de deglutir, com sérias complicações médicas devido à deterioração física e orgânica, podendo vir a falecer por uma dessas complicações (Santana, 2005b).

#### **f. Factores de risco e de protecção para Doença de Alzheimer**

Os factores de risco considerados definitivos para a Doença de Alzheimer são: a idade (o mais importante) sendo que a incidência da doença duplica a cada cinco anos; a presença de história familiar de demência, dado que a identificação de um progenitor com DA quadruplica o risco de doença; o Síndrome de *Down* - os portadores de trissomia 21 apresentam todos, alterações histológicas típicas de DA na quarta década e muitos apresentam deterioração cognitiva a partir dessa idade; algumas mutações em genes, relacionados com a doença, que originam formas autossómicas dominantes precoces e ainda o polimorfismo<sup>3</sup> APO E  $\epsilon$ 4 no gene da Apolipoproteína E situado no cromossoma 19 (Santana, 2005b). A APO E é uma lipoproteína que regula o transporte de lípidos. Esta

---

<sup>3</sup> O termo “polimorfismo” diz respeito a uma variação na sequência alélica, na qual, mais do que um alelo ocorre num locus, com uma frequência maior do que 1% da população humana. A nível molecular, estas variações caracterizam-se por trocas de apenas um nucleótido, mas também podem ser inserções ou deleções de partes de DNA. Os polimorfismos estão mais relacionados com o início tardio do desenvolvimento da doença; no entanto, e dependendo do tipo de polimorfismo, também pode haver relação com o início precoce (Barros *et al*, 2009).

desempenha um papel na reparação neuronal dos axónios e células de *Schwann*, permitindo restabelecer as conexões sináptico-dendríticas (Barros, Lucatelli, Maluf, & Andrade, 2009; Attix & Welsh-Bohmer, 2006). Este gene comporta sete tipos de alelos (E1-E7), sendo que, apenas algumas formas variam num par de aminoácidos. Os alelos  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$  são os mais frequentes na população humana (cerca de 99%). O alelo  $\epsilon 4$ , ainda que pouco frequente na população, encontra-se associado às formas tardias de DA – estima-se que triplica o risco da doença em todas as idades (Santana, 2005b) e antecipa a idade de início. Além disso, como estabelece um risco cumulativo, os sujeitos  $\epsilon 4/\epsilon 4$  apresentam um risco elevado para a doença. (Evans *et al.*, 1997 *cit in* Attix & Welsh-Bohmer, 2006). No entanto, o risco de desenvolvimento de DA não está, unicamente, relacionado com a presença do alelo  $\epsilon 4$ , uma vez que só cerca de 50% dos casos de DA são portadores do alelo  $\epsilon 4$ . Algumas investigações sugerem a existência de factores de susceptibilidade em múltiplos genes<sup>4</sup> que estarão envolvidos no fenótipo DA (não demonstrado), embora de uma forma muito menos robusta que a APO E (Lucatelli, Barros, Maluf, & Andrade, 2009).

Os factores de risco considerados prováveis, mas que ainda apresentam resultados inconsistentes são: os polimorfismos situados nos cromossomas 6 e 12, o sexo feminino, a baixa escolaridade, a inteligência limitada, o traumatismo craniano, a hipertensão arterial e outros factores de risco vascular (isto é álcool, tabaco) (Santana, 2005b; Blennow *et al.*, 2006).

Por outro lado, têm sido propostos alguns factores de protecção, tais como a utilização prolongada de anti-inflamatórios, estrogéneos e anti-hipertensores, vitaminas (Vit. C e E), o genótipo APO E  $\epsilon 2$ , escolaridade elevada e uma vida social activa (Boller, 2001 *cit in* Santana, 2005b; Blennow *et al.*, 2006).

## 2. Heterogeneidade na Doença de Alzheimer

A designação de Doença de Alzheimer foi atribuída inicialmente a uma forma de demência precoce, protagonizada pela doente descrita por Alois Alzheimer – Auguste D. Após a publicação dos estudos histológicos

---

<sup>4</sup> Gene da proteína precursora da amilóide (APP); genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 e PSEN 2); gene da proteína Tau (MAPT).

de Blessed, Tomlinson e Katzman, foi assumido o conceito unificador da doença (Blessed *et al.*, 1968; Tomlinson *et al.*, 1970; Katzman *et al.*, 1976 *cit in* Santana, 1998). Até a década de 80, todas as formas de DA eram conjugadas numa única categoria. No entanto, as investigações mais recentes, nomeadamente os estudos epidemiológicos com uma indicação de distribuição bimodal (Roth, 1978; Mayeux *et al.*, 1985 *cit in* Santana, 1998), têm defendido a existência de subtipos da doença (Kensinger, 1996).

O estudo que espoletou esta discussão no domínio clínico/neuropsicológico foi o de Seltzer & Sherwin (1983) ao sugerir a existência de alterações da Linguagem no subtipo de DA de idade inferior a 65 anos. A constatação de diferenças entre os grupos, levaram os autores a considerar que a Doença de Alzheimer de Idade de Início precoce (pacientes que manifestavam os sintomas da doença, em idade inferior a 65 anos) era um subtipo de DA, diferente da DA com Idade Início tardio (doentes com mais de 65 anos aquando do início da doença).

Filley e colaboradores (1986) corroboraram o estudo anterior, constatando diferenças entre as duas formas de DA, que comprovavam uma alteração mais acentuada ao nível da Linguagem no grupo com idade de início precoce. Relativamente à forma tardia, estes autores constataram um declínio mais saliente das capacidades visuoespaciais (isto é pior desempenho nas relações espaciais) (Filley, Kelly, & Heaton, 1986).

Na vertente clínica, começaram a encontrar-se padrões de comprometimento cognitivo e de perfil evolutivo também diferenciados. À forma precoce foram associados padrões de défice cognitivo mais focais e severos, sobretudo, no que se refere à Linguagem, enquanto que, nas formas tardias, o padrão encontrado foi o de um compromisso mais difuso das funções neocorticais, ou de uma alteração mais pronunciada da memória (Roth, 1978; Bonfareff, 1983 *cit in* Santana, 1998).

A evidência de que as formas precoces e tardias diferem na localização das lesões e, por conseguinte, em domínios cognitivos específicos, levou à suposição da existência de uma vulnerabilidade hemisférica relativa, estando o subtipo de idade de início precoce, associado a uma maior vulnerabilidade do hemisfério esquerdo (alterações verbais) e o subtipo de idade de início tardio caracterizado por uma maior susceptibilidade do hemisfério direito (alterações visuoespaciais) (Seltzer

& Sherwin, 1983).

De salientar também que os critérios de diagnóstico sugerem esta heterogeneidade clínica, especificando os dois subtipos de DA. A Associação Americana de Psiquiatria (APA) utiliza como idade de separação os 65 anos, para a Doença de Alzheimer, considerando os dois subtipos: com início precoce, se o início da doença ocorrer até aos 65 anos inclusive; e com início tardio, se o início da demência ocorrer após os 65 anos (APA, 2002), como já referido; os critérios NINCDS-ADRDA, para o diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer (McKhann *et al*, 1984), consideram como subtipo classificativo para fins de investigação a forma com início antes dos 65; a Classificação Internacional das Doenças (ICD-10) utiliza explicitamente a nomenclatura de formas pré-senis e senis, utilizando o mesmo valor de corte, distinguindo entre “demência na Doença de Alzheimer com idade de início antes da idade de 65 anos” e “demência na Doença de Alzheimer com idade de início tardio” (WHO, 1992).

A esta altura, parece correcto colocar em questão o ponto de corte considerado, como marco etário, para a distinção dos dois subtipos de DA. Este limite remete-nos para a Alemanha de Bismark, em 1883, como a idade a partir da qual a economia do país comportaria o pagamento de reformas aos seus cidadãos (Shraberg, 1980 *cit in* Santana, 1998). Esta condição puramente economicista, foi-se impondo na estrutura social ocidental e, até hoje, mantém-se como o final do período de actividade profissional e como o início da terceira fase da vida do indivíduo. Deste modo, a utilização deste valor para a investigação, não é verdadeira, mas artificial, dado não traduzir uma divisão baseada em aspectos fisiopatológicos. A inadequação previsível deste valor de corte artificial e arbitrário (van der Vlies, Koedam, Pijnenburg, Twisk, Sceltens, & van der Flier, 2009) associada a divergências dos estudos que foram sendo efectuados, fizeram com que a aceitação dos dois subtipos de DA não seja pacífica (Santana, 1998).

Neste sentido, as propostas de substratos bioquímicos e genéticos continuam a surgir, sugerindo a hipótese de diferenças entre as formas precoces e tardias.



**a. Alterações neurológicas, neurofisiológicas e biológicas associadas aos dois subtipos de Doença de Alzheimer**

O reconhecimento da existência de dois subtipos de DA, baseada na idade de início, advém dos estudos das alterações neurológicas, neurofisiológicas e biológicas que confirmam a presença de diferentes características neuroquímicas na DA de início precoce e tardio (Kensinger, 1996).

Todos os doentes com DA definitiva apresentam um padrão de lesões neurológicas semelhante – as placas senis (PS) e as tranças neurofibrilares (TNF) (Rossor, Iversen, Reynolds, Mountjoy, & Roth, 1984). Associadas a essas alterações histológicas, verifica-se a diminuição do volume da substância cinzenta (atrofia), quando comparado com o de sujeitos sem patologia (Shear *et al.*, 1995, *cit in* Kensinger, 1996). Para além disso, no cérebro de um doente com DA provável, manifestam-se deficiências neuroquímicas, tais como uma redução dramática dos níveis de acetilcolina e também da serotonina e da somatostatina (Palmer & DeKosky, 1993).

Em termos bioquímicos, os doentes com início precoce de DA parecem apresentar um défice colinérgico<sup>5</sup> mais generalizado e severo, envolvendo o lobo frontal (Rossor *et al.*, 1984), enquanto que na DA de início tardio, esses défices parecem localizar-se mais ao nível do lobo temporal e hipocampo (Chui *et al.*, 1985). Em 2002, Sjogren e colaboradores evidenciaram uma diminuição dos níveis de metabolitos dopaminérgicos, nomeadamente do ácido homovanílico (HVA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) nas formas precoces de DA, reflectindo um défice dopaminérgico cortical superior neste subtipo (Sjogren, Wikkelso, Ostling, Wallin & Blennow, 2002).

Shear e colaboradores (1995) observaram alterações volumétricas mais acentuadas nas formas precoces, sugerindo uma progressão mais rápida da atrofia e perda neuronal neste subtipo. Observaram-se resultados semelhantes nos estudos de Prohovnik *et al.* (Prohovnik, Smith, Sackeim, Mayeux, & Stern, 1989; Kensinger, 1996).

---

<sup>5</sup> O sistema colinérgico é constituído pelos nervos que recebem mensagens do neurotransmissor – acetilcolina.

## **b. Alterações genéticas e heterogeneidade na Doença de Alzheimer**

A DA, em termos genéticos pode classificar-se em formas familiares e esporádicas (Castro-Caldas, 2005). As primeiras caracterizam-se por uma idade de início precoce, pela presença de mutações e uma hereditariedade autossômica dominante. Por outro lado, as formas esporádicas são multifactoriais e em termos genéticos complexas e heterogêneas. Deve salientar-se que esta classificação difere da clássica, epidemiológica e também consignada nos critérios de diagnóstico (que tem sido referida ao longo do texto) em que formas precoces têm uma idade de início antes dos 65 anos de idade, e as formas tardias após os 65 anos de idade (Bertram & Tanzi, 2005 *cit in* Guerreiro *et al.*, 2008).

Na Doença de Alzheimer Familiar foram identificadas mutações<sup>6</sup> em três genes, mutações que determinam sempre a doença (penetrância completa), em idade precoce (geralmente antes dos 50 anos) e com transmissão autossômica dominante. Os genes identificados foram o da Proteína Precursora  $\beta$ -amilóide (APP) no cromossoma 21; a Presenilina 1 (PSEN1) no cromossoma 14, e a Presenilina 2 (PSEN2) no cromossoma 1. Pensa-se que cerca de 5-10% dos casos de DA correspondam a estas formas familiares de início precoce (Bertram & Tanzi, 2005 *cit in* Guerreiro *et al.*, 2008; Rocchi *et al.*, 2004 *cit in* Lucatelli *et al.*, 2009). As mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos de DA com início precoce, desconhecendo-se ainda os determinantes genéticos das restantes famílias (Bertram & Tanzi, 2005; Holmes, 2002; Rogaeva, 2002 *cit in* Lucatelli *et al.*, 2009).

De uma forma geral, a DA de início tardio ocorre de forma esporádica (Breitner *et al.*, 1992 *cit in* Kensinger, 1996; Barros *et al.*, 2009) embora com influência genética – o polimorfismo APO E  $\epsilon$ 4. Esta variante da APOE pode ser encontrada em cerca de 40% dos casos de DA (Guerreiro *et al.*, 2008) e parece influenciar a agregação da  $\beta$ -amilóide fibrilhar. No

---

<sup>6</sup> Mutações são variações moleculares da sequência de nucleótidos da molécula de DNA de um gene, que pode ou não ter uma consequência na proteína codificada por este. Para que seja denominada “mutação”, essa modificação deve ser rara na população (com frequência menor do que 1% e, tratar-se de uma alteração com um efeito grave ou de início precoce para o indivíduo (Rogaeva, 2002 *cit in* Lucatelli *et al.*, 2009).

entanto, a presença deste polimorfismo não é condição necessária, nem suficiente para o desenvolvimento desta patologia, actuando apenas como um factor modificador do risco e de antecipação da idade de início da doença. O risco de desenvolver a doença aumenta oito vezes em homozigotia, tornando-se especialmente relevante nos doentes com Declínio Cognitivo Ligeiro (DCL) em que o polimorfismo parece ser responsável por 70% do risco de conversão para DA (Guerreiro *et al.*, 2008). Por outro lado, embora este alelo seja um factor de risco reconhecido para DA de início tardio, foi demonstrado que também exerce influência sobre DA de início precoce, dada a superioridade da sua frequência, relativamente a populações de controlos, (Davidson, Gibons, Pritchard, Hardicre, Wren, Stopford, *et al.*, 2007) onde parece exercer um efeito “antecipador”. Assim, nestas formas, a doença será determinada pela mutação que tem penetrância completa, podendo ter um início mais precoce se o doente associar o polimorfismo patogénico.

Além de ser um gene de susceptibilidade, admite-se que possa intervir na doença a outros níveis, isto é, que os doentes APOE ε4 respondam pior a determinadas medicações (sintomáticas ou estabilizadoras (Lezak, Howieson, & Loring, 2004) e alguns estudos têm referido que a sua presença poderá ser determinante para a progressão da doença, admitindo-se um curso mais rápido e um declínio cognitivo mais severo, particularmente nas formas de início precoce (Jacobs *et al.*, 1994; Martins, Oulhaj, Jager, & Williams, 2005). No entanto, nem todos os autores estão de acordo com estas assumpções (Stern *et al.*, 1997 *cit in* Van der Vlies *et al.*, 2009). A este propósito refere-se um estudo recente de Van der Vlies e colaboradores (2009) que compararam o desempenho cognitivo de quatro grupos clínicos, definidos pela idade de início (precoce e tardia) e serem ou não portadores de APO E. Os resultados indicaram um declínio cognitivo mais rápido nos grupos de DA com idade de início precoce, sugerindo um curso mais severo da doença neste subtipo de DA. O estudo ainda refere que a forma precoce não portadora do alelo 4 da APO E, evidenciava uma evolução mais rápida da doença, quando comparado com a forma tardia. Não foi observado efeito positivo atribuível à presença do polimorfismo patogénico em qualquer das formas. Estes resultados sugerem que o efeito da idade de início na progressão do declínio cognitivo não é determinado pela presença do

genótipo APO E  $\epsilon$ 4, podendo até ser mais severa nos não portadores (Van der Vlies *et al.*, 2009). Sluimmer e colaboradores (2008), em consonância com o estudo anterior, evidenciaram também que a idade precoce, a ausência de APO E  $\epsilon$ 4 e um resultado baixo no *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) na avaliação cognitiva inicial, estavam associados a uma progressão mais rápida de atrofia cerebral (Sluimmer, Vrenken, Blankenstein, Fox, Scheltens, Barkhof, & van der Flier, 2008). Baseados nos resultados obtidos, que diferem em termos do curso da doença, estes autores sugerem que as formas precoces e tardias de DA devem ser consideradas duas entidades separadas, com características específicas, apesar do mesmo substrato neuropatológico (Van der Vlies *et al.*, 2009).

### **c. Alterações neuropsicológicas nas formas precoces e tardias**

O estudo de Seltzer & Sherwin (1983) envolveu a recolha de 65 pacientes, agrupados em dois subtipos de DA, de acordo com a idade de início. O grupo 1 é constituído por 34 sujeitos com idade de início inferior a 65 anos, o grupo 2 é constituído por 31 sujeitos com idade de início superior a 65 anos. Todos os sujeitos foram submetidos a avaliação neuropsicológica para avaliação dos domínios cognitivos: a linguagem foi avaliada por tarefas que compõem o *Boston Diagnostic Aphasia Examination*, tais como a nomeação, discurso espontâneo, compreensão verbal, repetição e escrita; a Praxia Ideomotora foi avaliada pela demonstração do sujeito da execução de determinadas acções – “*Diga-me como se lava os dentes com uma escova de dentes*”. Os resultados referem que os sujeitos com idade de início inferior a 65 anos apresentam maior dificuldade no discurso espontâneo, na compreensão verbal, na nomeação de objectos e escrita, comparativamente com os sujeitos com idade de início superior a 65 anos. Apesar do grupo 1 revelar um baixo desempenho, não se evidenciaram diferenças significativas entre os grupos no que à Praxia Ideomotora diz respeito. O défice na linguagem encontrado no grupo 1 encontra-se associado à maior severidade deste grupo, apesar da equivalência desta variável para os dois grupos. Deste modo, o estudo sugere maior vulnerabilidade do hemisfério esquerdo no grupo de DA precoce (Seltzer & Sherwin, 1983).

Chui *et al.* (1985) investigaram a existência de diferenças entre os dois grupos de DA, com o objectivo de comparar a idade de início, a afasia e a história familiar em 146 sujeitos com DA provável. A informação sobre a história familiar, a idade de início e a evolução, foi recolhida junto dos familiares e do próprio doente. A indicação de severidade foi obtida a partir do MMSE, da Escala de Actividades de Vida Diária de Blessed e da *Global Deterioration Scale* (GDS), sendo as funções cognitivas avaliadas com o MMSE. Os resultados desta investigação evidenciam que cerca de 60% dos sujeitos apresentam afasia, que se encontra correlacionada com o grau de severidade na GDS. Também se observou uma correlação entre a evolução da doença e as três medidas de severidade. O grupo de DA precoce encontra-se associado a um maior défice na linguagem, que pode ser atribuído ao maior tempo de evolução dos sintomas no grupo mais jovem. As pontuações referentes à prova de memória recente no MMSE e na Blessed não evidenciaram maior declínio nos pacientes com DA precoce, ao invés o declínio na memória episódica foi encontrada para os pacientes com DA tardia. Os autores sugerem que estes dados podem estar relacionados com a maior vulnerabilidade das áreas límbicas no grupo com DA tardia e maior comprometimento das áreas perisilvianas na DA precoce. Não se encontrou associação entre história familiar, afasia e idade de início. Os autores ainda concluem que a idade de início, mais do que a história familiar, prediz o desenvolvimento precoce de um declínio na linguagem (Chui *et al.*, 1985).

O estudo de Jacobs *et al.*, (1994) pretendeu estudar o declínio cognitivo e funcional na DA moderada com início precoce e tardio dos sintomas, durante um período de dois anos. A avaliação neurológica, neuropsicológica, psiquiátrica e funcional, foi realizada no início e após 6 meses de intervalo. A linha dos 65 anos foi utilizada para classificar os sujeitos em DA precoce (idade inferior a 65 anos, n=44) e DA tardia (idade superior a 65 anos, n=83). O procedimento consistiu numa entrevista semi-estruturada, aplicada a membros cuidadores, que serviu para determinar a cronologia dos primeiros sintomas e avaliar os sujeitos em oito categorias: memória, linguagem, orientação, personalidade, depressão, comportamento e psicose. A informação relativa à severidade da demência e funcionamento cognitivo foi obtida a partir de uma versão modificada do MMSE. Esta versão, para além dos 30 itens da versão *standard* inclui a prova de *Digit*

*Span* (OD+OI), 2 itens de cálculo, evocação dos últimos 4 presidentes dos EUA, nomeação de 10 itens retirados do BNT, uma frase adicional para repetição e mais uma figura para cópia. O MMSE modificado permitiu a extracção de dois factores: um factor relacionado com a atenção: *Digit Span*, Cálculo Mental, repetição de frases e cópia de figuras; e um factor de evocação/nomeação: orientação, evocação de itens, evocação dos 4 presidentes e nomeação. Os resultados apontam que os sujeitos com DA precoce apresentam uma pior *performance* no factor atenção, enquanto que os sujeitos com DA tardia apresentam um pior desempenho no factor evocação/nomeação. Os dados provenientes do estudo longitudinal apontam que a DA precoce progride mais rapidamente do que a DA tardia no resultado do MMSE modificado, com desempenho mais pobre no factor de atenção. A idade de início mostrou-se um forte preditor de alterações cognitivas na DA e do declínio nos dois factores considerados, quando controladas a duração dos sintomas, o género e a história familiar da doença (Jacobs *et al.*, 1994).

Em 1994, Lawlor *et al.*, tiveram como objectivo determinar se a DA se encontrava associada com as características clínicas específicas da doença e confirmar a existência de subtipos de DA. Para isso, estes investigadores estudaram 104 sujeitos que preenchiam os critérios de DA provável. A severidade da demência foi obtida através da *Blessed Dementia Scale* e para a avaliação cognitiva foi utilizada a Escala de Avaliação na Doença de Alzheimer (ADAS-Cog). A memória foi avaliada pelas provas: Evocação de Palavras, Reconhecimento e Recordação das Instruções do Teste de Reconhecimento; a orientação foi avaliada pela soma dos erros aos oito itens da prova de Orientação; a linguagem foi avaliada pela Dificuldade em fazer-se compreender; Compreensão da linguagem oral, Discurso espontâneo, Compreensão de ordens e Nomeação de objectos e dedos. A capacidade construtiva foi avaliada pela prova de Praxia Construtiva. Os sujeitos foram divididos em dois grupos consoante a idade de início dos sintomas: DA precoce (n=51) e DA tardia (n=53). Os resultados desta investigação apontam a presença de défices de linguagem e na Praxia Construtiva no grupo de DA precoce que, segundo os autores, podem reflectir perfis de défices neuroquímicos e envolvimento de hemisférios diferentes, ou mesmo apontar uma distribuição de alterações neuropatológicas em diferentes

regiões neuroanatômicas. Neste sentido, o grupo de DA precoce evidencia vários marcadores bioquímicos mais espalhados (isto é mais áreas afectadas) e com perdas mais severas do que o grupo de DA tardia. Os estudos com PET que sustentam estes resultados indicam um maior hipometabolismo no hemisfério direito, indicativo de declínio das capacidades visuoespaciais (Lawlor *et al.*, 1994).

A *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) desenvolveu um estudo longitudinal durante 4 anos, que teve como principal objectivo o estudo da relação entre a idade de início da DA e o declínio cognitivo. A amostra é constituída por 421 sujeitos com DA provável e com severidade ligeira a moderada, obtida através da *Clinic Dementia Rating* (CDR) que foram distribuídos em dois grupos de DA, consoante a idade de início: DA precoce (n=98) e DA tardia (n=323). Para avaliação clínica e neuropsicológica, foi utilizada a Bateria Clínica e Neuropsicológica da CERAD, pelo que a informação clínica foi avaliada em cinco domínios: linguagem, obtida através do relato do cuidador acerca do discurso do doente e avaliação do clínico para a dificuldade em encontrar palavras no discurso espontâneo e para o declínio global da linguagem; concentração e raciocínio, avaliado através da capacidade do sujeito em subtrair números simples e dizer por ordem inversa os meses do anos e os números de 1-20; capacidade construtiva, avaliada pelo desenho do relógio; memória, avaliada pela capacidade para recordar eventos recentes e responder a 5 itens relativos ao nome e morada e a orientação foi avaliada pelo conhecimento do sujeito do ano, mês, hora. Algumas destas provas derivam da *Blessed Short Test*, sendo que, para uma das funções cognitivas supracitadas foi atribuída uma pontuação dicotómica e qualitativa (1-sem perda da função; 0-alguma perda de função). Para além da avaliação clínica, foram utilizadas medidas de avaliação neuropsicológica para três áreas de funcionamento cognitivo: linguagem, avaliada com 15 itens do BNT, Fluência Verbal Semântica (FVS) – categoria animais; praxia construtiva, avaliada pelo desenho de 4 figuras geométricas (círculo, losango, pentágonos intersectados e cubo) e a memória foi avaliada com uma prova de evocação imediata de palavras em três ensaios.

A idade de início foi estimada pela entrada dos doentes na base de dados da CERAD, dado que a informação proveniente do cuidador pode não

ser fiável. Através da informação recolhida das medidas clínicas, verificou-se que o grupo de DA precoce apresentava maiores dificuldades ao nível da linguagem, concentração e desenho do relógio, enquanto que o grupo de DA tardia apresentava um maior declínio ao nível da memória e orientação. A informação das medidas neuropsicológicas aponta que os doentes mais jovens apresentaram um melhor desempenho no BNT, no entanto evidenciaram pontuações mais baixas na tarefa de FVS, em comparação com o grupo de DA tardia. Para a prova de praxia construtiva e aprendizagem de uma lista de palavras, o desempenho foi superior no grupo de DA tardia.

Um ano após a primeira avaliação, as dificuldades na linguagem, concentração, raciocínio abstracto e desenho do relógio foram registadas no grupo de DA precoce, ao passo que o grupo de DA tardia apresentou dificuldades na memória e orientação, de acordo com a informação recolhida da avaliação clínica. Através da avaliação neuropsicológica, verificou-se que o grupo de DA tardia apresentava um pior desempenho no BNT que poderá estar relacionado com as características da tarefa (isto é dificuldade dos itens e de percepção visual). No grupo de DA precoce, as dificuldades reflectem-se nas tarefas de FVS e praxia construtiva (Koss *et al.*, 1996).

Em 1998, foi constituído um estudo que teve como objectivo central, relacionar a idade de início e a capacidade de orientação. 323 sujeitos com diagnóstico provável de DA foram seleccionados de acordo com a pontuação no MMSE (igual ou superior a 10 pontos) e com a severidade (ligeira a moderada), obtida através da CDR. A idade de início foi adquirida junto do cuidador, através das respostas a uma entrevista semi-estruturada. Todos os sujeitos foram submetidos a avaliação neuropsicológica, que incluiu a resposta aos oito itens de orientação da ADAS-Cog. Os resultados deste estudo vão de encontro ao que se verificou no estudo de Koss *et al.* (1996), ou seja, no grupo de DA tardia verificou-se um maior défice na capacidade de orientação, que segundo Imamura *et al.*, se encontra relacionada com o declínio da memória, mais acentuado neste grupo clínico. Deste modo, o estudo sugere maior défice metabólico nas áreas paralímbicas na DA tardia, relacionado com o maior declínio da orientação. Por outro lado, a DA precoce poderá estar associada a um défice metabólico nas áreas neocorticais, justificando deste modo o défice na linguagem, atenção e capacidades visuoespaciais (Imamura *et al.*, 1998a;



1998b).

O estudo de Suribhatla *et al.* (2004), teve como objectivo comparar o desempenho dos dois subtipos de DA, em provas neuropsicológicas no sentido de identificar diferenças no funcionamento cognitivo. Os sujeitos com o diagnóstico provável de DA foram recrutados de uma clínica de memória e agrupados consoante a idade de início: DA com idade de início inferior a 65 anos (n=40) e DA com idade de início superior a 70 anos (n=90), sendo que os sujeitos com idade entre 65 e 70 anos foram excluídos. A avaliação neuropsicológica consistiu na aplicação do CAMCOG, componente do CAMDEX que inclui as subescalas: orientação, compreensão, expressão, memória remota, memória recente, aprendizagem, atenção, praxia construtiva, cálculo, raciocínio abstracto e percepção; e num conjunto de testes neuropsicológicos (Orientação do teste de Rivermead; Orientação do *Benton Test*; *Digit Span*; Informação, Aritmética, Semelhanças e Cubos da WAIS; Nomeação; Cópia de uma figura complexa com evocação imediata e diferida da AMIPB; Aprendizagem de nomes; Memória Imediata e Diferida de Histórias do teste de Rivermead; *Trail Making Test A e B*; FVS – Animais; Fluência Verbal Fonética – “S” e “J”; BNT; Descrição verbal e escrita de uma figura. A idade de início foi definida como a idade em que o sujeito começou a frequentar a clínica de memória.

Os resultados desta investigação referem que os sujeitos com DA precoce apresentaram um desempenho superior na memória recente e raciocínio abstracto e pior *performance* nas tarefas de atenção e praxia construtiva do CAMCOG. Para as restantes provas neuropsicológicas, o grupo de DA tardia apresentou um melhor desempenho nas tarefas de *Digit Span* da WAIS, Cópia da figura complexa da AMIPB e na descrição escrita de uma figura, por outro lado, o grupo com DA precoce apresentou melhor desempenho na prova de semelhanças da WAIS e BNT, pelo que o pior desempenho se verificou nas tarefas de *Digit Span*, cópia da figura complexa AMIPB e descrição escrita da figura, o que salienta o défice na linguagem escrita. Este estudo apresenta poucos testes que avaliem a linguagem, pesando, esta componente, apenas 30% das restantes medidas. Os autores sugerem que o declínio na linguagem poderá estar relacionado com o baixo desempenho nas tarefas de atenção e concentração (*Digit Span*) e referem que o baixo desempenho na cópia de uma figura complexa é indicativo de

défice na capacidade visuoespacial. O estudo de Suribhatla *et al.*, ainda permite associar as diferenças encontradas, com a topografia cerebral da doença. Deste modo, o estudo conclui que há maior severidade do hemisfério direito ao nível das áreas fronto-parietais na DA precoce e maior envolvimento do hemisfério esquerdo ao nível do lobo temporal, na DA tardia (Suribhatla *et al.*, 2004).

Em 2005, Kalpouzos *et al.*, propuseram um estudo com o intuito de determinar a influência da idade de início da DA no funcionamento cognitivo e no metabolismo cerebral da glucose. Para isso, foi utilizada uma técnica de neuroimagem – PET em 38 sujeitos com DA provável, que foram agrupados nos dois grupos de DA, consoante a idade de início inferior a 65 anos: DA precoce (n=12) ou superior a 65 anos (n=26). Deste modo, foram avaliados três sistemas da memória, pelo seu forte contributo na distinção dos dois grupos de DA: a Memória de Trabalho, avaliada pelas tarefas de *Digit Span*, *Visuospatial Span*; a Memória Semântica testada por 4 tarefas de Fluência Verbal (FVS - Animais e Frutas e Fluência Verbal Fonémica (FVF) – “P” e “R”); a Memória Episódica verbal foi avaliada pela evocação imediata de histórias e a Memória Episódica Visual foi avaliada a partir da reprodução de uma figura geométrica complexa. Estas tarefas fazem parte da Bateria de Memória de *Signoret's*. Para aceder ao Sistema Executivo Central, foi utilizada uma tarefa baseada no Paradigma de *Brown-Peterson* (BPP). Os resultados alcançados neste estudo indicaram a presença de diferenças significativas entre os dois grupos na prova de *Digit Span*, em que o grupo de DA precoce apresenta um pior desempenho do que o grupo de DA tardia. Esta evidência, segundo os autores, encontra-se correlacionada com o hipometabolismo encontrado no girus supramarginal esquerdo no grupo de DA precoce. Este hipometabolismo também se verifica no grupo de DA tardia, no entanto, dada a melhor *performance* deste grupo, na prova de *Digit Span*, lança-se a hipótese de existência de mecanismos compensatórios visuais das regiões do lobo occipital e do cerebelo.

O grupo de DA precoce também evidencia uma baixa *performance* na tarefa relacionada com o BPP que associado a declínio na Memória de Trabalho e com o hipometabolismo nas áreas pré-frontais do hemisfério esquerdo.

Relativamente à *performance* nas tarefas de Memória Episódica, não

se verificaram diferenças entre os dois grupos de DA, dados que se opõem à literatura que afirma baixo desempenho na DA tardia. Esta falta de consenso dos estudos, segundo os autores, pode ser consequência do tempo de duração e severidade diferentes, variáveis controladas na investigação de Kalpouzou *et al.* O mesmo se verificou na tarefa de Fluência Verbal, o que não era esperado, dado se tratar de uma prova sensível, mesmo para estados pré-demenciais. A partir destes resultados, os autores concluem que o grupo de DA precoce apresenta maior dificuldade em recuperar informação, devido ao hipometabolismo frontal, ao passo que a DA tardia se encontra associada a maior dificuldades de codificação da informação, devido ao hipometabolismo parahipocampal (Suribhatla *et al.*, 2005).

Mais recentemente, em 2007 Toyota *et al.*, elaboraram um estudo que tinha como objectivo demonstrar diferenças entre DA precoce e tardia, nos sintomas comportamentais e psicológicos. Foram seleccionados 307 sujeitos diagnosticados com DA provável e separados em DA precoce (idade de início inferior a 65 anos, n=46) e DA tardia (idade de início superior a 70 anos, n=70). Todos os participantes foram submetidos a avaliação neuropsicológica, através do MMSE; ADAS-Cog, Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (MPCR), CDR e o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). A idade de início foi definida como a idade em que os primeiros sintomas interferiram com o funcionamento social e ocupacional. A duração foi estabelecida como o tempo entre o início dos sintomas e a primeira avaliação médica. Os resultados deste estudo não apontaram diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos, nas pontuações do MMSE, ADAS-Cog e MPCR. Os autores atribuem os resultados ao facto de o grupo com DA precoce apresentar níveis de escolaridade superiores aos do grupo de DA tardia (Toyota *et al.*, 2007).

Uma fonte importante de informação nesta área são os estudos de neuroimagem (volumétrica ou funcional) ou em que se correlacionaram provas neuropsicológicas com localizações cerebrais.

Kemp e colaboradores (2003) utilizaram a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT) com o objectivo de comparar padrões de perfusão cerebral em doentes com DA de início precoce e tardio. Os sujeitos com diagnóstico de DA provável foram agrupados em dois grupos de DA,

consoante a idade de início: 20 sujeitos com idade inferior a 65 anos foram colocados no grupo de DA precoce e 44 sujeitos inseridos no grupo de DA tardia, pela idade de início superior a 65 anos. Todos os sujeitos foram analisados com a técnica de neuroimagem e avaliados com o MMSE, onde se verificaram resultados inferiores na pontuação total do MMSE para o grupo de DA precoce. Os resultados ainda indicaram hipoperfusão mais marcada no lobo parietal no grupo de DA precoce e hipoperfusão no lobo temporal mesial em sujeitos com DA tardia. Estes resultados concordam com a dominância das perturbações mnésicas nas formas tardias já referenciadas (Kemp, Holmes, Hoffmann, Bolt, Holmes, Rowden *et al.*, 2003).

Em 2005 foi efectuado um estudo com Ressonância Magnética (*Voxel-Based Morphometry-MR*), levado a cabo com o intuito de detectar atrofia cerebral, de modo a identificar diferentes concentrações de substância cinzenta, em cada subtipo de DA. Para isso, foram constituídos dois grupos de 30 sujeitos com DA provável em fase ligeira, distribuídos de acordo com a idade de início dos sintomas: antes ou depois dos 65 anos. O estudo identificou a presença de atrofia no lobo temporal medial em ambos os subtipos de DA, no entanto, foi detectada uma atrofia mais acentuada da substância cinzenta na área parietal esquerda, no *girus* angular direito e no *girus* fusiforme esquerdo na forma precoce de DA (Ishii, Kawachi, Sasaki, Kono, Fukuda, Kojima *et al.*, 2005).

Frisoni e colaboradores (2007) pretenderam verificar quais as áreas cerebrais mais afectadas em cada forma de DA. Este estudo é revolucionário pela correlação dos resultados de RM com o desempenho cognitivo dos sujeitos de cada subtipo de DA. Assim, foram constituídos dois grupos: 15 sujeitos com DA precoce e 15 sujeitos com DA tardia, distribuídos de acordo com a idade de início. Os sujeitos foram avaliados através de uma bateria neuropsicológica, que consistia primeiramente, numa avaliação cognitiva global (MMSE) e por testes neuropsicológicos, tais como a Fluência Verbal Semântica, *Token Test* para avaliar a linguagem, uma Lista de Palavras de Rey (Evocação Imediata e Diferida) para avaliar a capacidade de aprendizagem, a Figura Complexa de Rey para avaliar as capacidades visuoespaciais e o *Trail Making Test* para avaliar as funções executivas.

Os resultados sugeriram valores de defeito cognitivo global

semelhantes, para ambas as formas de DA, através do MMSE. Ao nível das funções cognitivas observou-se um pior desempenho no grupo de DA precoce nas provas que avaliaram as capacidades visuoespaciais, as funções executivas e a capacidade de aprendizagem, em comparação com as formas tardias. Na vertente de imagem o estudo demonstrou uma maior atrofia cortical também nas formas precoces, especialmente em áreas neocorticais – fronto-parieto-occipital – ao passo que nas formas tardias, a atrofia estava mais centralizada no hipocampo e na região temporo-parietal. Estes resultados apontam a existência de diferenças na localização das lesões nos dois subtipos considerados, com uma tendência para um envolvimento mais extenso nas formas precoces. Aponta-se o facto de não se ter confirmado um prejuízo maior da memória na forma tardia, embora se admita que os testes de memória utilizados (aprendizagem) não sejam os mais sensíveis para o estudo da Memória Episódica dependente do hipocampo, como seriam, por exemplo, provas de evocação tardia (Frisoni *et al.*, 2007).

Mais recentemente, em 2008 foi realizado um estudo para avaliar a severidade da DA de início precoce com o recurso à Tomografia por Emissão de Positrões (PET). Assim, 27 sujeitos com idade de início inferior a 65 anos foram comparados com um grupo de sujeitos (n=27) que apresentavam queixas de memória, embora sem preencherem os critérios para demência ou Declínio Cognitivo Ligeiro. A avaliação neuropsicológica era constituída pelas provas: MMSE; FVS; mini BNT; *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT), uma bateria para praxias da CERAD, testes da bateria de Luria e CDR. Realizada a correlação do desempenho dos sujeitos com as regiões de metabolismo cerebral, verificou-se hipometabolismo no lobo temporal esquerdo e parietal direito correlacionado com o desempenho no mini BNT, ainda se identificou hipometabolismo no lobo occipital esquerdo correlacionado com a evocação diferida e hipometabolismo no lobo temporal direito correlacionado com a *performance* na tarefa de praxia construtiva. Para as restantes tarefas não se identificaram relações com menor actividade cerebral. Deste modo, um maior hipometabolismo temporoparietal tem sido associado às formas precoces de DA (McMurtray *et al.*, 2008), o que é consistente com as alterações neuropsicológicas, anteriormente descritas.

## II – Objectivos

As investigações efectuadas não permitiram uma conclusão sobre a relevância da hipótese da heterogeneidade na Doença de Alzheimer, ou seja, da objectivação clínica ou biológica de dois subtipos de DA, baseados na Idade de Início: precoce e tardia. Foram já apontados alguns factores de erro, nomeadamente o sub-diagnóstico das formas precoces, as dificuldades de diagnóstico diferencial com outro tipo de demências que surgem caracteristicamente em idade mais precoces (Degenerescência Fronto-Temporal, por exemplo), a utilização de metodologias e instrumentos menos adequados aos objectivos dos estudos. Muitos destes factores de enviesamento poderão ser corrigidos em estudos com avaliação mais recente: a atenção crescente dada às formas precoces de doença (pelas implicações genéticas), bem como o desenvolvimento recente de biomarcadores que permitem uma classificação nosológica mais rigorosa na prática clínica, poderão colmatar alguns dos factores de erro e de controvérsia apontados. Por outro lado, o aumento da significância e representatividade da população estudada e a utilização de instrumentos neuropsicológicos mais compreensivos e adaptados poderão robustecer os resultados obtidos.

Desenvolveu-se um estudo prospectivo com o objectivo de averiguar e caracterizar o padrão neuropsicológico de défices cognitivos nos dois subtipos ou formas de DA considerados pela literatura, pelo que se utilizou o ponto de corte convencional de 65 anos. Mais especificamente, estabeleceu-se a comparação entre as formas com idade de início precoce ( $\leq 65$  anos) e com início tardio ( $> 65$  anos), em doentes com diagnóstico de doença provável e investigação exhaustiva. Para avaliar o perfil cognitivo dos doentes, foi utilizada uma bateria neuropsicológica compreensiva – Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências (BLAD) (Garcia, 1984) – aferida para a população portuguesa e dotada de provas específicas e sensíveis para as áreas cognitivas hipoteticamente afectadas de forma discrepante (qualitativa ou quantitativamente) nos dois subtipos considerados. Aspectos específicos da população estudada e metodologia utilizada são abordados de seguida.

### III – Metodologia

#### 1. Amostra e procedimentos de selecção

O presente estudo é constituído por dois grupos clínicos de Doença de Alzheimer (DA), um com idade de início inferior ou igual a 65 anos [Amplitude 36-78A] e outro com idade de início superior a 65 anos [Amplitude 66-91A]. A amostra integra um conjunto de 280 sujeitos de ambos os grupos, sendo que o primeiro grupo é composto por 109 sujeitos e o segundo por 171 sujeitos. Estes casos foram seleccionados entre os doentes que frequentaram a Consulta de Demências do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e uma Consulta de Memória de uma clínica privada sediada em Coimbra, desde o ano de 1990 até ao mês de Junho de 2009.

Os critérios de diagnóstico e de selecção da amostra incluíram o preenchimento dos critérios de diagnóstico da DSM-IV-TR (APA, 2002) (cf. Anexo 1) e do NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price, & Stadlan, 1984) (cf. Anexo 2) para um diagnóstico clínico provável. O cumprimento deste propósito é considerado na concepção dos **critérios de inclusão**: (1) diagnóstico clínico provável de DA, de acordo com os critérios internacionais previamente mencionados, para o qual são essenciais uma investigação laboratorial (para excluir outras causas e formas de demência) e estudo de imagem estrutural (TAC e/ou RMN) e funcional (SPECT e/ou PET); 2) classificação num estágio de gravidade ligeiro a moderado, de acordo com o MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), sendo para isso considerados os pontos de corte até 17 pontos para DA ligeira e 16-10 para DA moderada; (3) ter uma avaliação neuropsicológica compreensiva que permitisse um diagnóstico nosológico rigoroso que possibilitasse excluir, por um lado, outras formas de demência, e sobretudo estudar as variáveis neuropsicológicas em avaliação, sendo que, neste estudo se considerou obrigatório que todos os doentes tivessem sido avaliados com a bateria de avaliação neuropsicológica compreensiva – Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD) (Garcia, 1984).

Os **critérios de exclusão** englobaram: (1) pontuação no MMSE (Folstein *et al.*, 1975) inferior a 10, indicativa de DA severa; (2)

comorbilidade psiquiátrica recente, clinicamente diagnosticada na avaliação neuropsicológica inicial; (3) défices motores e/ou sensoriais que pudessem constituir variáveis confundentes na avaliação das funções nervosas superiores.

Tanto a Clínica de Memória, como o Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra permitiram a elaboração do estudo e a avaliação dos doentes acompanhados em Consulta Geral de Neurologia e Consulta de Demência. A Demência, pelas suas características, levanta uma série de problemas éticos, de dificuldades na aplicação de determinados princípios fundamentais da Bioética, nomeadamente aqueles que dizem respeito ao Consentimento Informado, à Autodeterminação e à Tomada de Decisão. Inserida na sua rotina habitual de acompanhamento, todos os pacientes e respectivos familiares foram informados acerca da importância dos seus dados para investigação e futura contribuição fundamental. O consentimento informado oral foi fornecido pelo doente ou por familiares competentes para tal. A vontade e disponibilidade física e psicológica do doente para participar na investigação foram sempre respeitadas. Não foi proporcionada qualquer recompensa *a posteriori* a todos os envolvidos.

Os resultados da avaliação neuropsicológica protocolar foram incorporados em bases de dados. No sentido de ir ao encontro de anteriores investigações, foram consideradas as informações relativas a algumas variáveis clínicas consideradas relevantes – idade de início da doença, tempo de evolução (anos) e história familiar de demência. Relativamente à idade de início, a informação baseia-se no relato do cuidador acerca do surgimento dos primeiros sintomas, ou seja, a partir da sua observação sobre o comprometimento da doença na vida psicossocial do doente. A presença de história familiar de DA foi obtida através de inquérito ao cuidador e ao doente sobre a existência de familiares próximos (1º grau) com a doença, sendo que esta informação é pormenorizada e revista especificamente para cada familiar em 1º grau (pai, mãe, irmãos e filhos) que incluía queixas de alteração de memória, o diagnóstico ou sintomas de demência, outras doenças neurológicas ou psiquiátricas concomitantes com idade e causas de óbito respectivas. A informação relativa ao tempo de evolução da doença foi estimada em anos, desde a idade de início de manifestação dos sintomas da doença (referida pelo cuidador), até à data da primeira avaliação



neuropsicológica.

## 2. Instrumentos

Os instrumentos de avaliação neuropsicológica utilizados referem-se à altura em que foi efectuado o diagnóstico e portanto foram aplicados ao longo dos últimos 19 anos. Consideram-se: 1) *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975; Guerreiro, Silva, Botelho, Leitão & Garcia, 1994), uma prova de triagem de defeito cognitivo e de controlo de evolução, utilizada regularmente em consulta de rotina, pelo que, neste estudo o MMSE foi ainda utilizado como um indicador de severidade de demência, sendo somente considerados os casos de DA ligeira, com pontuações no MMSE acima de 17 pontos e DA moderada, com pontuações entre 10 e 17 pontos; 2) A bateria neuropsicológica compreensiva – Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD) (Garcia, 1984) que incorpora todas as provas que servirão de base à constituição dos perfis clínicos.

De seguida são descritos os materiais utilizados para avaliação neuropsicológica.

### 2.1. *Mini Mental State Examination* (MMSE; Folstein *et al.*, 1975; Guerreiro *et al.*, 1994)

O *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975; normas para a população portuguesa de Guerreiro *et al.*, 1994) é um dos instrumentos de avaliação breve da demência mais utilizado no âmbito da geriatria, uma vez que é um teste que pode ser “aplicado à cabeceira do doente” (Shulman & Feinstein, 2003). Este é um instrumento de *screening* utilizado para a detecção de defeito cognitivo que cumpre os critérios de brevidade e facilidade de aplicação e que serve para o controlo de evolução da cognição (espontânea ou sob medicação) em caso de deterioração cognitiva (Santana, 2005a).

O MMSE é constituído por tarefas que se agrupam em onze categorias: orientação temporal, orientação espacial, fixação, atenção/controlo mental, evocação, nomeação, repetição, compreensão,

leitura, escrita e habilidade construtiva (Ismail & Schulman, 2006). Deste modo, permite uma avaliação de domínios cognitivos, nomeadamente a Orientação Temporal (5 questões relativas ao ano, o mês, o dia do mês, o dia da semana e a estação do ano em que a pessoa se encontra) e Espacial (5 questões relativas ao país, terra, distrito, lugar e o andar em que a pessoa se situa); a Memória (através das tarefas de retenção – repetição de três palavras e evocação das mesmas); a Atenção e Cálculo (subtrações de três em três, a partir de 30); a Linguagem (nomeação de dois objectos – relógio e lápis; repetição da frase “o rato rói a rolha”; ordem oral para execução de três acções – pegar o papel com a mão direita, dobrar o papel ao meio e colocar o papel no chão; ordem escrita para ler e fechar os olhos; e expressão escrita, para escrever uma frase); e, finalmente, é avaliada a Capacidade Visuoespacial (cópia de dois pentágonos interceptados). Cada uma destas provas é pontuada perfazendo um índice global de desempenho de 30 pontos, de acordo com as normas definidas pelos autores. De acordo com a aferição efectuada na população portuguesa, considera-se com defeito cognitivo os analfabetos com pontuação igual ou inferior a 15, os indivíduos com 1 a 11 anos de escolaridade com pontuação igual ou inferior a 22, e os indivíduos com escolaridade superior a 11 anos com pontuação igual ou inferior a 27 (Guerreiro, 1998).

## **2.2. Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD)**

A Bateria de Lisboa para Avaliação de Demências (BLAD) (Garcia, 1984) é o único instrumento de “estudo neuropsicológico compreensivo” para adultos aferido para a população portuguesa (Garcia, 1984). É um instrumento longo, constituído por uma bateria de testes, uma associação coerente de provas que permite uma avaliação exploratória das diversas regiões cerebrais e das Funções Nervosas Superiores (Santana, 1998; 2005). Foi especialmente desenvolvida para a avaliação da demência, pelo que a informação fornecida é fundamental para a confirmação do diagnóstico de demência e uma ferramenta útil na caracterização do perfil cognitivo do doente, permitindo a distinção dentro do espectro da demência.

A BLAD é constituída pelas provas neuropsicológicas: Corte de A(s); Repetição de Dígitos (ordem directa e inversa) (*Digit Span*); Memória Lógica – imediata e diferida (30 minutos); Aprendizagem Associativa (Pares de Palavras) – imediata e diferida (30 minutos); Memória Verbal com Interferência; Informação; Orientação; Nomeação de objectos; Repetição de palavras e frases; Avaliação da leitura; Avaliação da escrita; *Token Test*; Iniciativa Verbal (alimentos e animais), Motora e Grafomotora; Praxias; Orientação Direito-Esquerdo; Capacidade construtiva (cópia do cubo, da flor e da casa, desenho espontâneo do relógio); Cálculo Mental e Cálculo Escrito; Matrizes Progressivas Coloridas de Raven; Cubos da WAIS; Provérbios; e Interpretação de uma figura. Estas provas avaliam domínios cognitivos, tais como: a Memória (Imediata, Episódica Verbal e Visual, Remota, Semântica), as Funções Executivas (Iniciativa e Perseveração, Controlo Psicomotor, Raciocínio Abstracto), a Linguagem, a Praxia, o Cálculo e a Orientação. Cada prova permite avaliar as seguintes funções cognitivas: Atenção, Iniciativa, Linguagem, Memória, Orientação, Habilidade Construtiva, Cálculo, Raciocínio Abstracto (verbal e não verbal).

O resultado obtido, em cada prova, é padronizado de acordo com a idade e escolaridade, considerando-se “anormal” uma cotação de um desvio padrão abaixo do valor normativo (Santana, 1998).

De seguida, serão descritas as tarefas que compõem a BLAD, de forma sucinta:

### **2.2.1 Corte de A(s)**

No teste de barragem de um sinal – Corte de A(s) é pedido ao sujeito que assinale todas as letras A num conjunto de outras letras, da direita para a esquerda, linha por linha, sem tempo limite. É um teste que exige a capacidade de activação e inibição de respostas impulsivas, a capacidade de Atenção Selectiva, velocidade de processamento e concentração, numa tarefa de resposta motora repetitiva (Newcombe & Russel, 1969; McCarthy & Warrington, 1990 ambos *cit in* Lezak *et al.*, 2004). O resultado final consiste na divisão do número de sinalizações correctas (máximo 16) pelo tempo necessário para completar a tarefa (em segundos), multiplicando por 10.

### 2.2.2 Repetição de Dígitos (*Digit Span*)

A repetição de dígitos é feita em duas modalidades, directa (OD) e inversa (OI). Na ordem directa é pedido ao sujeito que repita uma sequência de algarismos pela ordem em que lhe forem proferidos. É dado um exemplo para confirmar a compreensão das instruções. Na ordem inversa, pede-se ao sujeito que repita a sequência de algarismos, pela ordem inversa da que ouviu. Os dois subtestes terminam quando o sujeito falha uma série, após duas tentativas, com sequências de dígitos diferentes. A pontuação final consiste na soma dos resultados nos dois subtestes – OD+OI (*Digit Span Total*). Este teste envolve um importante componente atencional. Enquanto a OD avalia a quantidade de informação retida na Memória de Trabalho, a OI avalia a capacidade de Atenção Dividida e o controlo mental (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

### 2.2.3 Iniciativa Verbal

Desde os estudos de Thurstone (1938) as provas de Fluência Verbal Semântica têm sido muito utilizadas na avaliação da Iniciativa, Perseveração e Memória Semântica. A prova de Iniciativa Verbal consiste na enunciação do maior número de artigos de comer, num minuto, que uma pessoa pode comprar no supermercado/mercearia. A pontuação resulta do número de artigos total que a pessoa conseguir enunciar (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

### 2.2.4 Iniciativa Motora

Na tarefa de Iniciativa Motora é pedido ao sujeito para executar várias vezes os movimentos alternados, tais como: palma da mão esquerda para cima, palma da mão direita para baixo; mão direita fechada com os dedos virados para baixo e a mão esquerda com os dedos estendidos virados para baixo; bater na mesa alternadamente com o indicador direito e esquerdo. É dado um ponto por cinco mudanças consecutivas correctas.

É uma prova da Bateria de Luria que avalia a Iniciativa, Perseveração e Controlo Motor (Moses, Golden, Ariel, & Gustavson, 1983; Golden, & Freshwater, 2001).

### 2.2.5 Iniciativa Grafomotora

A prova de Iniciativa Grafomotora pertence à Bateria de Luria e consiste no completamento de duas sequências gráficas. Esta prova é pontuada com dois pontos. Este subteste permite avaliar a Iniciativa, Perseveração e Controlo Motor (Moses, Golden, Ariel, & Gustavson, 1983; Golden, & Freshwater, 2001).

### 2.2.6 Compreensão de Ordens

O subteste da BLAD de Compreensão de Ordens consiste no ditado de duas ordens verbais – *Feche os Olhos; Pegue na moeda* – e na apresentação de duas ordens escritas – *Abra a boca; Pegue no lápis*. De seguida, a pessoa executa as acções pretendidas pelo examinador. A pontuação total é de quatro pontos por cada acção correcta.

### 2.2.7 Pares de Palavras (Imediata e Longa Duração)

Este teste é constituído por um conjunto de dez pares de palavras, seis de associação fácil (p. ex., rosa/flor) e quatro de associação difícil (ex. escola/mercearia), lidos ao sujeito ao longo de três ensaios. Após a leitura da lista de palavras, é fornecida ao sujeito a primeira palavra de cada par, pedindo-se ao sujeito que complete o par. A ordem de leitura dos pares difere nos três ensaios. A cotação resulta, da soma da metade, do total de acertos nos pares fáceis, com o total de acertos nos pares difíceis, sendo o resultado máximo de 21 pontos.

O teste é repetido após um intervalo de 30 minutos, com apenas uma tentativa. Para cada resposta errada, é apresentada uma escolha múltipla com três opções (correcta, intrusão e transposição). A cotação consiste na soma do total de respostas correctas com metade dos pares correctamente reconhecidos. Neste teste é avaliada a memória verbal associativa (pares fáceis) e a capacidade de aprendizagem de material verbal não familiar (pares difíceis). (Wechsler, 1987; Wechsler, 1945, ambos *cit in* Lezak *et al.*, 2004).

### 2.2.8 Memória Verbal com Interferência

Neste teste são lidas ao sujeito cinco palavras, de seguida é introduzida uma tarefa distractiva durante 1 minuto, após a qual o sujeito deverá evocar espontaneamente as palavras enunciadas anteriormente. Para cada resposta incorrecta ou omissa, é fornecida uma pista de categoria (ajuda semântica) e uma pista de reconhecimento (entre a palavra correcta e uma outra pertencente à mesma categoria semântica), caso a ajuda semântica não seja suficiente para produzir a resposta correcta.

A cada categoria de resposta corresponde uma pontuação diferente: a uma resposta dada por evocação espontânea atribui-se 3 pontos; uma resposta correcta após ajuda semântica corresponde a 2 pontos; e uma resposta correcta por reconhecimento corresponde a 1 ponto. A pontuação final corresponde à soma da totalidade das respostas.

Este é um teste que permite avaliar a memória imediata e obter informações acerca do estilo de aprendizagem do sujeito.

### 2.2.9 Informação

A prova de Informação, que avalia a Memória Remota, consiste em 20 questões que são realizadas ao sujeito, sobre vários acontecimentos relacionados com a cultura do país. A pontuação total é obtida pela soma das respostas correctas às perguntas.

### 2.2.10 Memória Lógica (Imediata e Longa Duração)

A prova de Memória Lógica da BLAD é uma das provas incluída no conjunto de subtestes da *Wechsler Memory Scale* (WMS-R; Wechsler, 1987; 2008, na versão mais recente publicada em Portugal). Nesta tarefa o sujeito ouve duas histórias diferentes, lidas pelo examinador e, após a leitura de cada uma das histórias, é-lhe solicitado que a reproduza. Trinta minutos após a leitura das histórias, é pedido ao sujeito que evoque o conteúdo das histórias enunciado anteriormente.

A cotação é feita, atribuindo-se um ponto por cada unidade de história recordada. Posteriormente somam-se os resultados das duas provas e divide-se por dois. As pontuações baixas na Memória Lógica Imediata e de

Longa Duração podem sugerir um défice na aprendizagem ou na memória de material conceptual (Wechsler, 1987, 2008).

### **2.2.11 Memória Visual (Imediata e Longa Duração)**

A prova de Memória Visual é um subteste da WMS-R que foi adaptado para a BLAD. Este teste permite avaliar a memória de trabalho, pelo que permite atender à capacidade de memorizar visualmente 4 figuras e averiguar a existência de dificuldades de percepção visual, bem como identificar problemas visuo-motores no sujeito avaliado. Num primeiro momento, é solicitado ao sujeito que observe a figura apresentada e que a copie de seguida, logo após a sua apresentação. Passados trinta minutos, o sujeito terá de evocar os desenhos anteriormente estudados e reconhece-los, de modo a distingui-los num conjunto de distractores (Wechsler, 1987, 2008).

### **2.2.12 Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Série AB)**

As Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (MPCR) fazem parte das Matrizes Progressivas de Raven (elaboradas entre 1938 e 1962), onde se incluem também as Matrizes Progressivas Estandarizadas (SPM) e as Matrizes Progressivas Forma Avançada (APM) (Simões, 2008).

As MPCR são constituídas por 36 itens divididos em 3 séries de 12 itens. Cada item consiste num desenho ou matriz onde falta uma parte, abaixo do qual são apresentadas seis alternativas, uma das quais completa a matriz correctamente. O examinando deve escolher uma das alternativas como sendo a parte que falta. Os itens estão dispostos por ordem de dificuldade crescente em cada série, sendo cada série mais difícil do que a série anterior. AS MPCR avaliam o factor g (“energia mental”), as funções executivas, a inteligência fluida, o raciocínio (raciocínio abstracto, analógico, indutivo, dedutivo, perceptivo, espacial e não verbal) e as aptidões visuo-espaciais. Sem tempo limite, a aplicação desta prova demora em média aproximadamente 25 minutos, valendo cada resposta correcta 1 ponto (máximo 36) (Simões, 2008).

### 2.2.13 Provérbios

A prova da BLAD, relacionada com a interpretação de três provérbios, permite a obtenção de informação sobre a capacidade de raciocínio abstracto verbal do sujeito. As respostas do sujeito podem ser pontuadas com 1, 2 ou 3 pontos, segundo o grau de abstracção.

### 2.2.14 Orientação

O teste de Orientação é constituído por 15 perguntas relativas à consciência real do sujeito, relativamente à sua idade e data de nascimento (orientação autopsíquica), tempo e espaço (orientação alopsíquica) e nomes de governantes (memória da fonte). Cada resposta correcta corresponde a 1 ponto. A capacidade de orientação pessoal, temporal e espacial requer outras capacidades como Atenção, Percepção e Memória, o que a torna bastante vulnerável aos efeitos das lesões cerebrais. A capacidade de orientação espacial e temporal tem sido largamente estudada na população idosa com demência e por isso, incluída em várias provas de *screening* (MMSE; MoCA), dado ser o sintoma mais frequente das doenças neurodegenerativas (Lezak *et al.*, 2004).

### 2.2.15 Nomeação de Objectos

Neste teste é pedido ao sujeito que indique o nome de sete objectos que lhe são apresentados (*frasco, canivete, prego, anel, botão, orelha e cabelo*). Cada resposta correcta corresponde a 1 ponto.

A prova de Nomeação avalia a capacidade de aceder a palavras voluntariamente no nosso léxico mental, encontrando-se relacionada com a activação do lobo temporal esquerdo (Hamberger *et al.*, 2001 *cit in* Lezak *et al.*, 2004). Algumas provas como o *Boston Naming Test* (BNT; Kaplan *et al.*, 1983, 2001) e o Teste de Nomeação Visual (Benton *et al.*, 1994) permitem uma avaliação mais exaustiva de doentes afásicos (Lezak *et al.*, 2004).



### **2.2.16 Repetição de Palavras e Frases**

Nesta tarefa é lida ao sujeito uma série de palavras e frases, por ordem crescente de dificuldade que o sujeito deverá repetir (*faca, pente, fósforo, árvore, camisola, ratazana; O carro não está bom; Ele vendeu a casa e Ambos foram para a quinta*). A cotação é atribuída de acordo com a dificuldade do item, variando de 1 ponto para as palavras mais simples, até 3 pontos para as frases mais complexas.

### **2.2.17 Avaliação da Escrita**

Para a avaliação da escrita, solicita-se ao sujeito que escreva uma carta, com tema livre, e com aproximadamente 10 a 12 linhas. A sua avaliação é qualitativa, sendo classificada a escrita como normal, ligeiramente alterada ou severamente alterada.

### **2.2.18 Avaliação da Leitura**

Para avaliar a capacidade de leitura, pede-se ao sujeito que leia a carta que elaborou anteriormente. A avaliação é novamente qualitativa, de acordo com os parâmetros de avaliação da escrita.

### **2.2.19 Token Test**

O *Token Test* é constituído por 12 peças de diferentes formas (quadrados e círculos), cores (vermelho, verde, preto e amarelo) e tamanhos (grandes e pequenas), colocadas num tabuleiro, em lugares pré-definidos, em frente ao sujeito. A primeira fase consiste na averiguação do conhecimento do sujeito acerca da forma e cor das peças. Segue-se uma demonstração do objectivo da prova. A aplicação da prova desenrola-se em duas partes: na primeira parte (10 itens) o tabuleiro contém todas as peças e as instruções são simples; na segunda parte (11 itens) só estão presentes as peças grandes, com instruções mais complexas. As instruções são lidas ao sujeito e é atribuído 1 ponto por cada ordem executada correctamente após a primeira leitura, 0,5 pontos quando o faz após a segunda leitura e 0 pontos quando o sujeito não compreende ou não executa correctamente a ordem. Quando tal

acontece, o examinador demonstra a execução correcta. O resultado total é o somatório das pontuações obtidas em cada instrução.

Para a avaliação dos doentes foi utilizada a versão reduzida de 22 ordens (usada na Bateria de Afasia de Lisboa).

Diversos autores têm descrito este teste como altamente correlacionado com testes de compreensão auditiva e da produção da linguagem (Gutbrod *et al.*, 1985; Morley *et al.*, 1979 *cit. em* Lezak *et al.*, 2004), avaliando igualmente a memória imediata e a capacidade para utilizar a sintaxe (Lesser, 1976 *cit. em* Lezak *et al.*, 2004). Estudos de validação têm apontado o *Token Test* como sensível a défices atencionais (McNeil, 1983 *cit. in* Strauss *et al.*, 2006) podendo inclusive ser utilizado como um instrumento de avaliação de défices cognitivos gerais (Riedel & Studdert-Kennedy, 1985 *cit. em* Strauss *et al.*, 2006). É um teste sensível mesmo a pequenas alterações da linguagem receptiva (Strauss *et al.*, 2006).

#### **2.2.20 Cópia do Cubo**

É pedido ao sujeito para copiar um cubo a partir de um modelo apresentado na folha de prova. A avaliação é qualitativa, sendo o desenho classificado como normal, ligeiramente alterado ou severamente alterado. É uma prova que permite avaliar as capacidades Visuoconstrutivas e a Praxia Construtiva (Lezak *et al.*, 2004).

#### **2.2.21 Desenho do Relógio**

Nesta prova pede-se ao sujeito que desenhe um relógio, aproximadamente redondo, com todos os números e com os ponteiros a indicar as horas que pensa que são nesse momento. A avaliação é qualitativa, sendo o desenho classificado como normal, ligeiramente alterado ou severamente alterado.

O desenho do relógio primeiramente surgiu incluída na Bateria do Lobo Temporal (Borod, Goodglass & Kaplan, 1980 *cit. in* Lezak *et al.*, 2004). A partir daí esta prova tem sido aplicada na população idosa com demência e usada como teste de despistagem ou indicadora de severidade do processo demencial (Burns *et al.*, 2004), embora existam autores que

defendam a necessidade de aplicação conjunta de outras provas de fluência verbal e memória para se cumprir esse propósito (Cahn *et al.*, *cit in* Strauss *et al.*, 2006). É uma prova que avalia o funcionamento frontal e parieto-frontal (Burns *et al.*, 2004) relacionado com as capacidades Visuoespacial e Visuoconstrutiva (Strauss *et al.*, 2006). Permite ainda avaliar a capacidade de linguagem receptiva, o conhecimento numérico, a memória de trabalho e as funções executivas (Lezak *et al.*, 2004).

### 2.2.22 Cálculo Escrito e Mental

No teste de cálculo escrito pede-se ao sujeito que efectue, por escrito, uma série de somas, subtracções e multiplicações, por ordem crescente de dificuldade, dentro de cada categoria de operações. Antes do início da prova, o examinador deve chamar a atenção para o tipo de operação pretendida, de forma a eliminar os efeitos de possíveis distrações.

O teste de cálculo mental é aplicado alguns minutos após o teste escrito e consiste na mesma série de operações que o sujeito deve efectuar mentalmente.

Estas provas não se encontram aferidas para a população portuguesa, pelo que a sua avaliação é feita qualitativamente, classificando-se as *performances* em normal, ligeiramente alterada e severamente alterada. Este tipo de provas avalia a formulação simbólica, a atenção e as capacidades aritméticas. A análise dos erros, mais do que o resultado total, pode fornecer dados sobre as dificuldades do sujeito (Lezak *et al.*, 2004).

### 2.2.23 Orientação Direito / Esquerdo

A prova de Orientação Direito / Esquerdo da Bateria de Luria (Moses, Golden, Ariel, & Gustavson, 1983; Golden, & Freshwater, 2001). permite avaliar a habilidade espaço-motora e a capacidade de rotação mental no espaço auto-referencial (Kálman, Maglóczy, & Janka, 1995).

Nesta prova o examinador pede ao sujeito para mostrar a sua mão esquerda, o seu pé direito. Depois enuncia instruções mais complexas: “*com sua a mão direita aponte para o meu ombro direito, com a sua mão esquerda aponte para o seu joelho direito*”. A pontuação é dada, consoante a dificuldade das instruções, sendo atribuídos 1 ponto para as duas primeiras

e 2 pontos para cada uma das últimas demonstrações executadas correctamente. Esta prova encontra-se incluída no Teste de Orientação Direito / Esquerdo (RLOT; Benton, Sivan, Hamsher *et al.*, 1994 *cit in* Lezak *et al.*, 2004), embora com um número superior de itens.

## **IV – Apresentação dos Resultados / Discussão**

### **1. Caracterização da Amostra**

No Quadro 1 estão representadas as características demográficas da amostra total. No Quadro 2 e 3 do Anexo 3 evidenciam-se as estatísticas descritivas para caracterização diferenciada dos dois grupos clínicos considerados para análise: DA precoce e DA tardia.

**Quadro 1. Caracterização da amostra do ponto de vista das variáveis sócio-demográficas e clínicas**

	N	%	M (DP)	Amplitude
<b>N</b>	280			
<b>Idade</b>	280		69.01 (9.765)	A [36 - 91]
<b>Género</b>	280	43.9	5.97 (4.434)	
Masculino	123	56.1		
Feminino	157			
<b>Escolaridade (níveis)</b>	280		5.9 (4.461)	
Analfabetos		7.5		
1º Ciclo (1-4 anos)	21	55.7		
2º Ciclo (5-6 anos)	156	7.5		
3º Ciclo (7-9 anos)	21	8.2		
Ensino Secundário (10-12 anos)	23	8.2		
Ensino Superior (13-18 anos)	36	12.9		
<b>Idade de Início</b>	178	63.6	65.91 (10.093)	A [52 - 88]
<b>Evolução</b>	178	63.6	2.719 (3.011)	A [.5 - 22]
<b>História Familiar</b>	151	53.9		
Positiva	80	28.6		
Negativa	71	25.4		
<b>Grupos Clínicos</b>				
DA precoce	109	38.9		
DA tardia	171	61.1		
<b>Severidade</b>	280			
DA ligeira	192	68.6		
DA moderada	88	31.4		

Para verificarmos a existência de diferenças estatisticamente significativas recorreu-se à estatística não paramétrica Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ). Para a variável género não se encontraram diferenças estatisticamente significativas  $\chi^2 (1, N = 280) = 1.597, p = .206$ , ou seja, os grupos não diferem por um maior número de indivíduos do sexo feminino no grupo de DA precoce e tardia e um menor número de indivíduos do sexo masculino nos dois grupos.

No que se refere à variável escolaridade, também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos:  $\chi^2 (5, N = 280) = 3.168, p = .674$ , pelo que se pode considerar que a distribuição dos sujeitos pelos diferentes níveis de escolaridade é independente do tipo de grupo de DA (precoce ou tardia).

De salientar que ambos os grupos não diferem em termos de severidade, uma vez que não se encontraram diferenças estatisticamente

significativas entre os dois grupos de DA  $\chi^2 (1, N = 280) = .977, p = .323$ .

## 2. Comparação dos grupos DA precoce e DA tardia nas provas neuropsicológicas: MMSE e BLAD

No Anexo 4 encontram-se dispostos os Quadros com as estatísticas<sup>7</sup> descritivas de cada prova neuropsicológica.

### a. *Mini Mental State Examination* (MMSE)

No Quadro 1 do Anexo 4 estão representados os resultados na prova de *screening* – MMSE relativos ao desempenho dos dois grupos clínicos de DA: precoce (idade de início inferior ou igual a 65 anos) e tardia (idade de início superior a 65 anos), pelo que se observou uma pontuação total superior no grupo de DA precoce (M=21.84) do que no grupo de DA tardia (M=21.19). Com o intuito de averiguar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias de desempenho no MMSE para os dois grupos de DA, utilizou-se uma estatística não paramétrica *U-Mann-Whitney* para amostras independentes. Não foram encontradas diferenças com relevância estatística, entre as médias de desempenho dos dois grupos no MMSE [ $U (109, 171) = 9265, p = .934$ ]. Os dois grupos de DA não diferem na pontuação obtida no teste de *screening* – MMSE, pelo que o grupo de DA precoce e o grupo de DA tardia apresentam um defeito cognitivo semelhante (Jacobs *et al.*, 1994; Kalpouzou *et al.*, 2005; Toyota *et al.*, 2007; Frisoni *et al.*, 2007).

---

<sup>7</sup> As análises estatísticas da presente dissertação foram efectuadas através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 16.0 para Windows.

Na comparação dos grupos utilizou-se o teste não paramétrico *U* de *Mann-Whitney* para amostras independentes, cujo propósito é o de comparar o desempenho médio dos dois grupos amostrais em diversas variáveis contínuas. Este teste estatístico não paramétrico foi aplicado, uma vez que não se verificou a assunção do número amostral equivalente dos grupos em comparação, da normalidade das distribuições, nem da homogeneidade das variâncias, testada com o teste *F* de *Levene* e o teste de *Kolmorov-Smirnoff*.

Para medir o grau de relação entre as variáveis analisadas, foi aplicado o coeficiente de correlação  $r_s$  de *Spearman*, uma vez que os dados não provieram de uma população considerada normal.

**b. Corte de A(s)**

Para a prova Corte de A(s), integrada na bateria neuropsicológica compreensiva – BLAD, encontramos no Quadro 2 do Anexo 4, um desempenho inferior do grupo DA tardia ( $M=3.14$ ), ao passo que o grupo de DA precoce apresentou melhor pontuação ( $M=3.55$ ). O teste não paramétrico *U-Mann-Whitney* não identificou diferenças nas médias de desempenho para a prova Corte de A(s) entre os grupos de DA precoce e tardia [ $U(109, 153) = 8176, p = .788$ ].

**c. Digit Span Total**

O Quadro 3 do Anexo 4 ilustra as estatísticas descritivas para a prova de Memória de Dígitos Total, que resulta do somatório das provas de Ordem Directa e Inversa de dígitos. Nesta prova, o grupo de DA precoce apresentou baixa *performance* ( $M=6.16$ ), em comparação com o grupo de DA tardia ( $M=6.33$ ).

A análise inferencial não paramétrica – teste *U-Mann-Whitney* para amostras independentes não assinalou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de DA precoce e tardia na prova de *Digit Span* [ $U(106, 166) = 8619, p = .776$ ].

**d. Iniciativa Verbal**

No Quadro 4 do Anexo 4 encontram-se os resultados do desempenho inferior do grupo DA precoce ( $M=10.69$ ) em comparação com a superioridade da média de pontuações do grupo DA tardia ( $M=11.08$ ) na prova de Iniciativa Verbal da BLAD.

Através da análise não paramétrica não se verificaram diferenças significativas entre as médias de desempenho dos dois grupos de DA [ $U(107, 170) = 8903.5, p = .767$ ].

**e. Iniciativa Motora**

No Quadro 5 do Anexo 4 apresentam-se os desempenhos de ambos os grupos na tarefa de Iniciativa Motora, pelo que o grupo de DA precoce ( $M=2.125$ ) apresentou melhores resultados do que o grupo de DA tardia

( $M=2.206$ ). Este desempenho foi analisado através da comparação de diferenças entre as médias dos sujeitos de cada grupo. Deste modo, para a tarefa de Iniciativa Motora, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de DA [ $U(106, 166) = 8223, p = .342$ ].

#### **f. Iniciativa Grafomotora**

No Quadro 6 do Anexo 4 são apresentados os resultados obtidos, pelos participantes do grupo de DA precoce ( $M=1$ ) que obtiveram melhor *performance* do que o grupo de DA tardia ( $M=.96$ ), na tarefa de Iniciativa Grafomotora. Através da inferência estatística *U-Mann-Whitney* não foram observadas diferenças nas médias dos dois grupos, para a prova de Iniciativa Grafomotora, com relevância estatística [ $U(99, 155) = 7533.5, p = .796$ ].

#### **g. Compreensão de Ordens**

No Quadro 7 do Anexo 4 são descritos os desempenhos de ambos os grupos na tarefa de Compreensão de Ordens, pelo que se constata um desempenho ligeiramente inferior do grupo de DA precoce ( $M=3.91$ ) face ao grupo de DA tardia ( $M=3.98$ ). Quando aplicado o teste *U* de *Mann-Whitney* não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo DA precoce e o grupo DA tardia [ $U(90, 137) = 5689, p = .08$ ].

#### **h. Token Test**

Para a tarefa *Token Test*, encontram-se descritas no Quadro 8 do Anexo 4, os resultados da média de pontuações dos dois grupos, sendo esta inferior no grupo de DA precoce ( $M=13.9$ ) em comparação com a do grupo de DA tardia ( $M=14.58$ ). Entre ambos os grupos de participantes não foram constatadas diferenças com relevância estatística através do cálculo do teste *U Mann-Whitney* [ $U(88, 134) = 5868.5, p = .953$ ].

#### **i. Nomeação**

Na tarefa de Nomeação, o grupo de DA precoce ( $M=6.59$ ) obteve



uma média de pontuações inferior ao grupo de DA tardia ( $M=6.89$ ), que se encontram descritas no Quadro 9 do Anexo 4.

No sentido de averiguar a significância da diferença de ponderações entre os grupos, relativamente à prova de Nomeação, aplicou-se o teste *U-Mann-Whitney* para amostras independentes. Ao analisar os resultados obtidos, constataram-se diferenças com significado estatístico no desempenho dos dois grupos de DA [ $U(97, 158) = 6790.5, p = .025$ ]. Assim, verificou-se que o grupo de DA precoce apresenta pontuações inferiores (*Mean Rank* = 119.01) relativamente ao grupo de DA tardia, que evidencia um melhor desempenho (*Mean Rank* = 133.52) na prova de Nomeação.

#### **j. Repetição**

O Quadro 10 do Anexo 4 ilustra o baixo resultado médio de desempenho do grupo de DA precoce ( $M=10$ ) quando comparado com o desempenho superior do grupo de DA tardia ( $M=10.41$ ). Através da estatística não paramétrica, para comparação das médias do desempenho na tarefa de Repetição, não se observaram diferenças com significância estatística entre os dois grupos [ $U(99, 157) = 7066.5, p = .136$ ].

#### **k. Orientação**

No Quadro 11 do Anexo 4 evidencia-se um desempenho inferior do grupo de DA tardia ( $M=10.56$ ), ao passo que o grupo de DA precoce apresenta melhores resultados ( $M=11.59$ ). O teste *U* de *Mann-Whitney* foi aplicado, pelo que se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de DA com idade de início  $\leq 65$  anos e o grupo DA com idade de início  $> 65$  anos [ $U(106, 170) = 6891, p = .001$ ]. Deste modo, o grupo de DA precoce obteve uma média de ordenação com resultados mais altos (*Mean Rank* = 158.49), quando comparado com o grupo de DA tardia, cujas pontuações se evidenciam inferiores (*Mean Rank* = 126.04).

#### **l. Informação**

No Quadro 12 do Anexo 4 estão representados os resultados das

ponderações relativas ao desempenho dos dois grupos na prova de Informação. O grupo de DA precoce evidencia pior *performance* (M=14.91) em comparação com o grupo de DA tardia (M=15.02). Quando foi averiguada a hipótese da existência de diferenças, com significado estatístico, entre os grupos clínicos, para a prova – Informação, o teste *U Mann-Whitney* não apontou evidência com significância [ $U(106, 168) = 8630, p = .667$ ].

#### **m. Memória Verbal de Interferência**

No Quadro 13 do Anexo 4 verifica-se que o desempenho dos participantes do grupo de DA tardia (M=6.51) é superior ao do grupo de DA precoce (M=6) na prova de Memória Verbal de Interferência. Através da estatística não paramétrica *U Mann-Whitney*, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho dos dois grupos de DA, na prova que avalia a Memória Episódica [ $U(106, 168) = 8830, p = .907$ ].

#### **n. Pares de Palavras (Imediata e Longa Duração)**

Na tarefa Pares de Palavras (Imediata e Longa Duração) constata-se que o grupo de DA precoce (M=6.77; M=4.88) evidencia baixo desempenho, quando comparado com o grupo de DA tardia (M=6.89; M=5.07), patentes no Quadro 14 e 15 do Anexo 4.

A análise de diferenças entre os grupos foi realizada através do teste *U Mann-Whitney*. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de DA precoce e o grupo de DA tardia [ $U(98, 160) = 7699.5, p = .809$ ].

Para a prova de Pares de Palavra de Longa Duração, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de DA [ $U(50, 100) = 2358.5, p = .571$ ].

#### **o. Memória Lógica (Imediata e Longa Duração)**

No Quadro 16 e 17 do Anexo 4 estão descritos os desempenhos de ambos os grupos para a prova de Memória Lógica. O grupo de DA tardia (M=2.57; M=.71) demonstra pior desempenho do que o grupo de DA

precoce ( $M=3.03$ ;  $M=1.22$ ). Com a estatística não paramétrica para a comparação dos dois grupos de DA, relativamente à presença de discrepâncias significativas no desempenho desta tarefa de Memória Episódica, não se verificaram diferenças com significância estatística [ $U(74, 132) = 4419, p = .255$ ].

Na prova de Memória Lógica Longa Duração as diferenças também não alcançaram significância estatística [ $U(47, 100) = 1987.5, p = .102$ ], embora o resultado se aproxime da significância, com indicação mais uma vez de um menor desempenho para no grupo tardio.

#### **p. Memória Visual (Imediata e Longa Duração)**

No Quadro 18 e 19 do Anexo 4 encontram-se registadas as ponderações do desempenho dos dois grupos de DA na prova da BLAD – Memória Visual, onde se verifica que o grupo de DA tardia ( $M=3.25$ ;  $M=.85$ ) demonstra piores resultados médios do que o grupo de DA precoce ( $M=3.88$ ;  $M=1.25$ ). De acordo com o teste *U Mann Whitney* encontraram-se diferenças com significado estatístico entre o grupo de DA precoce e o grupo de DA tardia, no que se refere ao desempenho na tarefa de Memória Visual [ $U(65, 114) = 2945, p = .022$ ]. Deste modo, pode-se verificar que o grupo de DA precoce obteve melhor pontuação (*Mean Rank* = 101.69), comparativamente com o grupo de DA tardia (*Mean Rank* = 83.33).

Para a prova de Memória Visual Longa Duração não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de DA [ $U(48, 89) = 1802, p = .118$ ].

#### **q. Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (MPCR)**

Os resultados do desempenho na prova MPCR indicam que o grupo de DA precoce ( $M=5.44$ ) obteve melhores ponderações do que o grupo de DA tardia ( $M=5.06$ ) descritas no Quadro 20 do Anexo 4. Através da inferência não paramétrica *U Mann-Whitney* constatou-se a inexistência de diferenças significativas, no desempenho na prova de MPCR, entre o grupo de DA precoce e o grupo de DA tardia [ $U(100, 158) = 7814.5, p = .883$ ].

#### r. Provérbios

No Quadro 21 do Anexo 4 apresentam-se os desempenhos de ambos os grupos na prova que integra a bateria neuropsicológica – Provérbios. O desempenho foi inferior no grupo de DA precoce ( $M=4.39$ ) em comparação com o grupo de DA tardia ( $M=4.45$ ). O teste *U Mann-Whitney* não revelou evidência de significância nas diferenças de desempenho dos dois grupos de DA (precoce e tardia) [ $U(104, 167) = 8447.5, p = .705$ ].

#### s. Orientação Direito / Esquerdo

O Quadro 22 do Anexo 4 contém a representação do baixo resultado médio do grupo de DA precoce ( $M=5.19$ ) e a melhor ponderação referente ao grupo de DA tardia ( $M=5.57$ ) na tarefa supracitada.

Na comparação do desempenho dos dois grupos de DA, optou-se pelo teste *U Mann-Whitney*, o qual evidenciou diferenças com relevância estatística entre os grupos [ $U(104, 171) = 7749, p = .029$ ].

Ao comparar as médias de desempenho, pode-se verificar mais uma vez que o grupo de DA precoce apresenta pior desempenho (*Mean Rank* = 127.01) relativamente ao grupo de DA tardia, que tem melhor pontuação na prova (*Mean Rank* = 144.68).

#### t. Praxias

O Quadro 23 do Anexo 4 contém os resultados do desempenho de cada grupo de DA na prova Praxias, pelo que foi possível constatar que o grupo de DA precoce ( $M=11.47$ ) apresenta pior *performance* do que o grupo de DA tardia ( $M=11.9$ ).

Na comparação das médias de desempenho, obtidas pelos dois grupos de DA, obtiveram-se diferenças estatisticamente significativas, através da estatística não paramétrica *U Mann Whitney* [ $U(106, 171) = 6964.5, p < .001$ ]. Ao analisarmos as médias de desempenho dos dois grupos, podemos deduzir que o grupo de DA precoce manifesta um pior desempenho (*Mean Rank* = 119.2), quando comparado com o grupo de DA tardia, que apresenta melhor pontuação na prova de Praxias (*Mean Rank* = 151.27).

Ainda dentro do grupo de DA precoce, foram constituídos dois grupos, sendo que os mais jovens (idades inferiores a 55 anos) diferem dos que têm idade mais avançada (idades compreendidas entre os 56 anos e os 65 anos) apenas na prova de Orientação Direito/Esquerdo [ $U(44, 60) = 1009$ ;  $p = .02$ ], sendo as pontuações mais baixas no primeiro grupo ( $Mean Rank = 48.34$ ) em comparação com o segundo grupo ( $Mean Rank = 57.16$ ). Neste sentido, pôde verificar-se que os sintomas iniciais de uma DA precoce foram observados em provas que exigem o uso de capacidades espácio-motoras, envolvendo as áreas temporo-parietais esquerdas.

### 3. Interpretação dos resultados da BLAD

No sentido de procedermos ao escrutínio dos resultados do desempenho, encontram-se representadas, no Quadro 4, as provas da BLAD que evidenciaram diferenças com significado estatístico, entre o grupo de DA precoce e o grupo de DA tardia.

**Quadro 2. Provas da BLAD com diferenças significativas entre DA precoce e tardia**

	<i>Mean Rank</i>		<i>U</i>	<i>p</i>
	DA precoce	DA tardia		
<b>Nomeação</b>	119.01	133.52	6790.5	.025
<b>Orientação</b>	158.49	126.04	6891	.001
<b>Memória Visual</b>	101.69	83.33	2945	.022
<b>Orientação Dir/Esq</b>	127.01	144.68	7749	.029
<b>Praxias</b>	119.2	151.27	6964.5	< .001

De acordo com a literatura, esperar-se-ia encontrar um baixo desempenho nas provas da BLAD que avaliam a Linguagem, a Atenção, as Capacidades Visuoespaciais e a Memória de Trabalho, no subtipo de DA com idade de início precoce e uma alteração mais evidente nas provas que avaliam Memória Episódica e Orientação, nos sujeitos que pertencem ao subtipo de DA com idade de início tardia. Passaremos agora a integrar os nossos resultados com os referidos na literatura, salientando consonâncias e discrepâncias. Analisar-se-ão em primeiro lugar as funções em que se observaram diferenças significativas.

**Relativamente às provas de linguagem**, encontraram-se diferenças com significância estatística entre os dois grupos de DA na prova de Nomeação [ $U(97, 158) = 6790.5, p = .025$ ]. O baixo desempenho foi registado no grupo de DA precoce ( $Mean Rank = 119.01$ ), em comparação com o grupo de DA tardia ( $Mean Rank = 133.52$ ), que obteve uma melhor *performance*. A linguagem tem sido a área cognitiva mais visada e consensual quanto a discrepâncias nos estudos de comparação das duas entidades (Seltzer & Sherwin, 1983; Filley *et al.*, 1986; Imamura *et al.*, 1998; Suribhatla *et al.*, 2004). De facto, os primeiros autores a investigar a temática Seltzer e Sherwin encontraram diferenças mais evidentes entre os dois grupos de DA exactamente numa prova de Nomeação de Objectos da bateria *Boston Diagnostic Aphasia Examination* com um pior desempenho no grupo de DA precoce, como observado por nós. No entanto, existem também resultados opostos, nomeadamente os do estudo de Jacobs *et al.* (1994) que através de uma versão modificada do MMSE não identificaram diferenças na nomeação (Jacobs *et al.*, 1994), bem como os estudos de Koss *et al.* (1996) e Suribhatla *et al.*, que evidenciaram um melhor desempenho nos sujeitos com DA com idade de início precoce, num teste de nomeação – *Boston Naming Test* (BNT) (Koss *et al.*, 1996; Suribhatla *et al.*, 2004). Estes resultados levam-nos a discutir as características da tarefa, nomeadamente a dificuldade dos itens da BLAD, já que para o BNT, a melhor *performance* inverte para o grupo de DA precoce e o possível efeito da idade nos sujeitos mais idosos referente ao défice de percepção visual para o grupo de DA tardia. Se o grupo de DA tardia pode estar inflacionado pelo efeito da idade, pode-se inferir acerca da vasta área de alterações cerebrais na DA precoce, que poderão estar a afectar as áreas posteriores (Lawlor *et al.*, 1994), impedindo o uso de estratégias compensatórias do lobo occipital, na presença de incapacidade de nomear os objectos (défice ao nível do sistema morfológico da linguagem). A variável Severidade pode estar a influenciar os resultados nesta tarefa, já que as alterações em provas de Nomeação são mais evidentes em fases mais avançadas de DA e não nas fases iniciais (Imamura, Takatsuki; Fujimori; Hirono; Ikejiri; Shimomura *et al.*, 1998), o que sugere um declínio cognitivo mais rápido, ao nível da linguagem na DA precoce dado que se identificou um défice nesta tarefa. No presente estudo, o resultado de correlação entre a prova de Nomeação e Severidade, aponta que

a influência da severidade se verifica mais no grupo de DA tardia [ $r_s(158) = -.324, p < .001$ ], onde maior severidade induz um pior desempenho na prova de Nomeação (cf. Quadro 24 e 25 Anexo 4).

Noutras provas de linguagem, nomeadamente a prova de Compreensão de Ordens (ordens simples) [ $U(90, 137) = 5689, p = .08$ ], *Token Test* (ordens complexas) [ $U(88, 134) = 5868.5, p = .953$ ] e Repetição [ $U(99, 157) = 7066.5, p = .136$ ], os resultados obtidos não permitem distinguir as duas formas de DA. Alguns autores observaram baixo desempenho na capacidade de linguagem receptiva (Compreensão de Ordens) e expressiva (Repetição) nos sujeitos do grupo de DA precoce, pelo que se postula que as características da tarefa poderão estar a influenciar o desempenho dos sujeitos, isto é, itens com nível de dificuldade diferente (Seltzer & Sherwin, 1983). Para a tarefa de *Token Test* os resultados obtidos encontram apoio da literatura, dado que Frisoni *et al.*, não constataram disparidades, entre os grupos, ao nível da linguagem receptiva (Frisoni *et al.*, 2007).

O resultado obtido para a prova de **Orientação Direito / Esquerdo** [ $U(104, 171) = 7749, p = .029$ ] evidencia diferenças entre os dois subtipos de DA, pelo que os doentes mais jovens apresentam pior desempenho (*Mean Rank* = 127.01), do que os mais idosos (*Mean Rank* = 144.68). Esta constatação é consistente com os estudos que revelam que os sujeitos com DA precoce apresentam maior dificuldade nas tarefas de coordenação mão – olho, provas que exigem o uso de capacidades espacio-motoras, o que pode também reflectir um defeito em capacidades verbais, relacionadas com o lobo temporal esquerdo (Fujimori *et al.*, 1998; Imamura *et al.*, 1998).

A prova de **Praxias**, que avalia a Praxia Ideomotora, permite distinguir o grupo de DA precoce do grupo de DA tardia [ $U(106, 171) = 6964.5, p < .001$ ], sendo que a apraxia parece ser mais severa no primeiro grupo (*Mean Rank* = 119.2), quando comparada com o desempenho do grupo de DA tardia (*Mean Rank* = 151.27). Esta diferença não foi encontrada na literatura, apesar do estudo de Seltzer e Sherwin identificar maior dificuldade nos sujeitos com DA precoce para a tarefa de Praxia Ideomotora. Trata-se também, mais uma vez de uma função relacionada essencialmente com o hemisfério esquerdo.

Relativamente à **Orientação**, no presente estudo verificámos um desempenho inferior do grupo de DA tardia (*Mean Rank* = 126.04), face ao

grupo de DA precoce (*Mean Rank* = 158.49), nesta prova [ $U(106, 170) = 6891, p = .001$ ]. Este resultado é corroborado por Koss e colaboradores (1996), estudo onde se verificou uma alteração mais acentuada no grupo de DA tardia nas provas de conhecimento do ano, mês e hora (Koss *et al.*, 1996). O mesmo se apurou nos estudos de Jacobs *et al.* e Imamura *et al.*, pelo resultado nas provas de Orientação do MMSE modificado e ADAS-Cog. Uma possível explicação para estes resultados é a constatação de que os erros verificados foram essencialmente nas questões relativas ao ano, mês, dia e dia da semana, ou seja, na orientação temporal podendo assim reflectir associação com o declínio mais saliente da memória no grupo de DA tardia (Jacobs *et al.*, 1994; Imamura *et al.*, 1998).

A **Memória** é uma função complexa que inclui diferentes modalidades. Na bateria utilizada, estudaram-se as modalidades mais representativas: a **Memória Retrógrada**, a partir da tarefa de Informação; a **Memória Semântica**, representada pela prova de Iniciativa Verbal (categoria alimentos); a **Memória Episódica**, a mais exaustivamente avaliada nas suas modalidades verbais (Memória Verbal de Interferência; Pares de Palavras e Memória Lógica da *Wechsler Memory Scale* (WMS-R; Wechsler, 1987, 2008) e modalidade visual (Memória Visual da WMS-R; Wechsler, 1987, 2008). Na grande maioria destas provas foi avaliada a capacidade de evocação imediata e diferida, representado a última a capacidade de consolidação, indicadora da capacidade funcional do hipocampo.

Na prova de Informação, indicadora da **Memória Retrógrada** não se observou discrepância entre os grupos [ $U(106, 168) = 8630, p = .667$ ]. Os dados da literatura de Jacobs *et al.*, apontam diferenças entre os dois grupos, com desempenho inferior do grupo de DA tardia na tarefa do MMSE modificado de enunciação dos 4 presidentes dos EUA (Jacobs *et al.*, 1994). No entanto, pode-se constatar as diferenças relativas à tarefa, sendo que os itens diferem no seu conteúdo e número, pelo que a tarefa de Informação da BLAD é constituída por 20 itens que abrangem várias temáticas.

Relativamente à prova de **Memória Semântica** ou de Iniciativa Verbal (categoria artigos de mercearia), não foram constatadas diferenças entre os dois grupos de DA [ $U(107, 170) = 8903.5, p = .767$ ]. Estes resultados são consistentes com a evidência empírica de alguns estudos, onde se obtiveram suposições semelhantes para a Fluência Verbal Semântica (FVS) (categoria



de animais e frutas) (Suribhatla *et al.*; 2004; Kalpouzos *et al.*, 2005; Frisoni *et al.*, 2007) Por outro lado, existe consenso quanto à maior dificuldade para enunciar nomes de animais (FVS) do grupo de DA precoce, em comparação com o melhor desempenho do grupo de DA tardia (Koss *et al.*, 1996), que pode ser consequente do grande número de sujeitos desse estudo (n=421).

No que se refere às provas que avaliam a **Memória Episódica Verbal**, nomeadamente as tarefas de Pares de Palavras (Imediata e Longa Duração) [ $U(98, 160) = 7699.5; p = .809; U(50, 100) = 2358.5; p = .571$ ] e Memória Lógica (Imediata e Longa Duração) [ $U(74,132) = 4419; p = .255; U(47, 100) = 1987.5; p = .102$ ], não alcançaram significância estatística, ao contrário do observado em várias investigações, que apontam para um baixo desempenho no grupo de DA tardia nas provas de Evocação Imediata de Palavras (Chui *et al.*, 1985; Jacobs *et al.*, 1994; Koss *et al.*, 1996; Suribhatla *et al.*, 2004), salientando maior vulnerabilidade das áreas límbicas. Contudo, a evidência referida anteriormente é corroborada pelos estudos onde a diferença não se verifica nas provas de Evocação de Palavras e Memória Lógica (Lawlor *et al.*, 1994; Kalpouzos *et al.*, 2005). Esta falta de consenso dos estudos pode ser derivada de divergências ao nível da duração e severidade da demência, pelo que, os grupos do presente estudo se encontram equivalentes nas variáveis consideradas.

Para a **Memória Episódica Visual** os resultados demonstram diferenças entre os dois grupos na prova de Memória Visual (Imediata) [ $U(65, 114) = 2945, p = .022$ ], verificando-se um desempenho superior do grupo de DA precoce (*Mean Rank* = 101.69) em comparação com a baixa *performance* do grupo de DA tardia (*Mean Rank* = 83.33). Segundo os dados da literatura não se encontraram diferenças entre os grupos na reprodução de uma figura geométrica complexa (Kalpouzos *et al.*, 2005). Num outro estudo, em que se avaliou a capacidade de Memória Visual verificou-se um desempenho superior no grupo de DA tardia (Suribhatla *et al.*, 2004). Estas duas investigações utilizaram materiais diferentes para a execução da tarefa e apenas foi utilizado um estímulo para evocação imediata, contrapondo-se aos quatro desenhos da BLAD. Para além disso, no estudo de Suribhatla, excluíram-se os sujeitos entre os 66 e os 70 anos, o que limita a possibilidade de comparação dos grupos, baseado no ponto de corte de 65 anos, tido em conta no presente estudo.

Estes resultados, associados à relevância estatística demonstrada na prova de Orientação que, como dissemos, pode ser integrada no mesmo défice cognitivo, é consistente com a tendência dominante na literatura que tem demonstrado que o desempenho nessas provas, potencia a dissociação da DA ao nível da Memória Episódica (Jacobs *et al.*, 1994; Koss *et al.*, 1996; Suribhatla *et al.*, 2004; Kalpouzou *et al.*, 2005; Frisoni *et al.*, 2007). Na análise de correlações entre as provas de Orientação e Memória Visual, verifica-se a associação positiva e moderada no grupo de DA tardia [ $r_s(113) = .444; p < .001$ ] (cf. Quadro 24 e 25 Anexo 4), pelo que quanto maior o desempenho dos sujeitos na prova de Orientação, maiores os resultados na tarefa de Memória Visual Imediata, estando as duas provas relacionadas. Admitimos que, se a nossa amostra incluísse um número superior de doentes, os resultados seriam explícitos para um pior desempenho na forma tardia para as restantes provas de Memória Episódica Verbal.

Segundo alguns autores, as funções cognitivas – **Atenção e Memória de Trabalho**, encontram-se mais alteradas nos sujeitos com DA de início precoce, sugerindo um défice no sistema executivo central (Jacobs *et al.*, 1994; Koss *et al.*, 1996; Suribhatla *et al.*, 2004; Kalpouzou *et al.*, 2005). Neste sentido, seria expectável encontrar diferenças significativas entre os dois grupos de DA, nas provas que avaliam essas capacidades, na bateria utilizada, tais como a tarefa de Corte de A(s) e o *Digit Span* (OD+OI), que avaliam a Atenção, Concentração, Velocidade de Processamento e Memória de Trabalho. Neste estudos as provas não permitiram a distinção entre os dois grupos de DA [ $U(109, 153) = 8176, p = .788$ ], [ $U(106, 166) = 8619, p = .776$ ].

Um conjunto de provas da bateria avalia funções tradicionalmente referidas às **Funções frontais**: Iniciativa Motora (controlo motor), Iniciativa Grafomotora (flexibilidade mental), Provérbios (raciocínio abstracto verbal) e MPCR (raciocínio abstracto visual). Não foram encontradas diferenças significativas que possibilitem a distinção dos dois grupos de DA, pelo que, os componentes cognitivos avaliados por essas tarefas não discriminam as duas entidades. No que se refere especificamente à prova MPCR, os resultados sem significância [ $U(100, 158) = 7814.5, p = .883$ ] são concordantes e consolidam os do estudo de Toyota *et al.* (Toyota *et al.*, 2007).

#### **4. Análise da matriz de intercorrelações entre as provas da BLAD com diferenças significativas e as variáveis do estudo – MMSE, Severidade, História Familiar, Idade de Início e Evolução**

No Quadro 1 e 2 do Anexo 5 encontra-se representada a matriz de intercorrelações entre as variáveis – Severidade da doença, História Familiar, Idade de Início, tempo de Evolução em anos e MMSE e as provas da BLAD que contribuem para a destrição dos dois grupos de DA.

Na análise de cada matriz de intercorrelações, estabelecida para os dois grupos de DA, consideraram-se as variáveis que apresentam correlações com significado estatístico procedendo-se de seguida à sua descrição.

No grupo de DA precoce, as correlações com maior associação verificaram-se entre o MMSE e a Severidade [ $r_s(109) = -.82, p < .001$ ], estas correlações são lineares e negativas, com uma magnitude da relação forte. Deste modo, quanto maior a pontuação no MMSE, menor será o grau de severidade da doença. Pode-se dizer ainda que a variável Severidade se associa com a prova de Orientação de forma moderada e negativa, pelo que quanto maior a Severidade da doença, mais baixos são os resultados na prova de Orientação espacial e temporal [ $r_s(106) = -.596; p < .001$ ]. Ainda se verificam associações negativas, embora baixas, com as provas de Orientação Direito / Esquerdo [ $r_s(104) = -.36; p < .001$ ], Praxias [ $r_s(106) = -.339; p < .001$ ] e Memória Visual Imediata [ $r_s(65) = -.315; p = .01$ ]. Neste sentido, sugere-se que a fase mais avançada de DA aufere desempenhos mais baixos nessas provas neuropsicológicas.

Quanto à Idade de Início, pode-se constatar uma correlação baixa e negativa com a Evolução [ $r_s(77) = -.305, p = .007$ ]. Neste sentido, quanto maior a Idade de Início, menor são os anos de Evolução. A literatura tem apontado maior severidade para o grupo de DA precoce associado a um rápido declínio cognitivo (Mendez, 2006), pelo que seria necessária a realização de estudos longitudinais para averiguar esta evidência, dado que o presente estudo não dispõe de informação relativa à progressão da doença, mas apenas dados da manifestação dos primeiros sintomas confirmados pelo familiar, até à primeira avaliação neuropsicológica, pelo que seria essencial proceder à monitorização do funcionamento cognitivo, para analisar a diferença da quantidade de pontos que acompanha o defeito cognitivo

manifesto no MMSE (Soto, Andrieu, Arbus, Ceccaldi, Couratier *et al.*, 2008).

Também se verificou que quanto maior a Idade de Início, mais elevadas são as pontuações na prova de Memória Visual Imediata, pela evidência de uma correlação positiva e baixa entre estas variáveis [ $r_s(39) = .345; p < .031$ ]. Foi encontrada uma correlação negativa e baixa entre a Evolução e a prova de Orientação [ $r_s(75) = -.361; p < .001$ ]. Deste modo, quanto mais anos de evolução, menores são os desempenhos nessa tarefa. Entre a Evolução e Memória Visual também se verifica uma associação positiva e baixa [ $r_s(39) = .38; p < .017$ ], o que indica que, quanto mais anos de evolução o doente tem, maiores são as pontuações nesta prova de memória episódica.

Para o grupo de DA tardia, obteve-se uma correlação negativa e alta entre o MMSE e a Severidade [ $r_s(171) = -.771, p < .001$ ], o que indica que quanto maior o desempenho dos sujeitos com DA tardia no MMSE, menor é o grau de Severidade da doença. A Severidade da doença ainda se correlaciona negativa e moderadamente com a prova de Orientação [ $r_s(170) = -.624; p < .001$ ] e Memória Visual [ $r_s(114) = -.419; p < .001$ ], observando-se que maior severidade se associa a piores resultados nestas provas de memória. No que se refere à prova de Nomeação [ $r_s(158) = -.324; p < .001$ ], também se verificou uma associação negativa, mas mais baixa, com a Severidade, o que indica que uma maior severidade sugere pontuações baixas na prova de Nomeação.

Uma outra correlação negativa foi encontrada entre a Idade de Início e a Evolução, sendo a força da relação baixa [ $r_s(101) = -.396, p < .001$ ], pelo que quanto maior a Idade de Início, menor são os anos de Evolução da doença.

## V – Conclusões

O diagnóstico de dois subtipos de DA provável, baseado na idade de início dos sintomas, actualmente, ainda se encontra ladeado de controvérsia. A literatura não tem sido consensual quanto à relevância da hipótese da

heterogeneidade na DA, no entanto os dados de estudos genéticos, bioquímicos e de neuroimagem/histopatológicos apoiam-na. Também na vertente clínica e neuropsicológica, vários autores têm evidenciado um perfil diferenciado em ambas as hipotéticas entidades: maior declínio da memória no grupo de DA tardia, enquanto que, no grupo de DA precoce, são referidas alterações noutros domínios cognitivos – Atenção, Linguagem, Memória de Trabalho, capacidade Visuoespacial.

Na investigação desenvolvida, em que foi utilizada a bateria neuropsicológica compreensiva – BLAD foi possível identificar perfis diferenciados entre a DA com idade de início precoce e a DA com idade de início tardio, apoiando a hipótese da heterogeneidade na DA. As diferenças situam-se ao nível de funções temporo-parietais do hemisfério esquerdo (Nomeação, Orientação Direito / Esquerdo e Praxia Ideomotora) penalizando a forma precoce na Orientação global (temporo-espacial e pessoal) e a Memória Episódica Visual em que se observou um desempenho inferior na forma tardia, sugerindo um maior envolvimento da região límbica dos dois hemisférios. Se a amostra fosse constituída por um maior número de doentes, seria possível encontrar evidência de diferenças significativas nas provas de Memória Episódica Verbal, onde seria esperado um baixo desempenho no grupo de DA tardia.

O facto da DA constituir uma patologia de início insidioso e de a idade de início ter sido obtida junto dos cuidadores (isto é, relato que pode ser falível), poderá ter causado enviesamentos quanto à idade de início dos sintomas.

A avaliação qualitativa da prova do Cubo e do Desenho do Relógio limitou a análise quantitativa da capacidade Visuoconstrutiva dos dois grupos de DA. Esta capacidade tem sido descrita na literatura como mais alterada no grupo de DA precoce do que no grupo de DA tardia (Koss *et al.*, 1996; Imamura *et al.*, 1998; Mendez *et al.*, 2006; Frisoni *et al.*, 2007).

A existência de *missings values* nas provas, poderá ter causado enviesamentos na leitura dos resultados. No entanto, dada a dimensão da amostra, foi possível proceder à comparação dos dois grupos clínicos.

Finalmente, é de salientar que os resultados da presente pesquisa podem contribuir para o reconhecimento clínico de DA precoce, uma categoria de diagnóstico conhecida, mas menos frequentemente equacionada

no espectro das demências em idades mais jovens e no seu diagnóstico diferencial, na utilização de provas neuropsicológicas sensíveis aos défices observados neste grupo de DA, isto é provas de Linguagem, Orientação Direito/Esquerdo e presumivelmente provas que atendam à Capacidade Visuoespacial e à Capacidade Visuoconstrutiva. No presente estudo não foram analisadas as diferenças entre os grupos nesta última componente cognitiva, pelo que se sugere para futuras investigações a análise do desempenho dos dois grupos de DA em provas de Praxia Construtiva.

Quando a demência cursa numa idade mais jovem, as consequências psicossociais são mais devastadoras, dado que a etapa da vida em que se encontram é mais activa em termos profissionais e familiares. Neste sentido, um diagnóstico atempado torna-se importante para uma intervenção mais eficaz.

### Bibliografia

- Albert, M. (2008). Neuropsychology of Alzheimer's disease. In M. Aminoff, F. Boller, & D. Swaab (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 88), (pp. 511- 525). Amsterdam: Elsevier.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)* (4<sup>th</sup> ed. text revision). Washington DC: American Psychiatric Association (tradução portuguesa, Lisboa, Climepsi, 2002).
- Bayles, K. (1991). Age at onset of Alzheimer's disease: Relation to language dysfunction. *Archives of Neurology*, 48, 155-159.
- Barros, A., Lucatteli, J., Maluf, S., & Andrade, F. (2009). Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. *Revista Psiquiatria Clínica*, 36 (1), 16-24.
- Becker, J., Huff, F., Nebes, R., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's disease: Pattern of impairment and rates of progression. *Archives of Neurology*, 45, 263-268.
- Blennow, K., Wallin, A., & Gottfries, C. G. (1991). Presence of parietal lobe symptomatology distinguishes early and late onset Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6, 147-154.
- Blennow, K., Leon, M. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, 387-403.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging*, 12, 239-259.
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Diagnostic criteria for neuropathologic

- assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 18, 351-357.
- Caine, D., & Hodges, J. (2001). Heterogeneity of semantic and visuospatial deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 15, 155-164.
- Castro-Caldas & Mendonça, A. (2005), *A Doença de Alzheimer e outras demências em Portugal* (pp.61-82). Lisboa: LIDEL – Edições Técnicas, Lda.
- Cunha, L. (2005). Epidemiologia. In L. Cunha, & I. Santana (Eds.), *Demência(s): Manual para médicos* (pp. 7-9). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Chui, H., Teng, E., Henderson, V., & Moy, A. (1985). Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 35, 1544-1550.
- Davidson, Y., Gibons, L., Pritchard, A., Hardicre, J., Wren, J., Stopford, C. et al. (2007). Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 60-66.
- Epstein, D., & Connor, J. (1999). Dementia in the elderly: An overview. *State of the Art for Practice in Dementia*, 23, 9-16.
- Filley, C. M., Kelly, J., & Heaton, RK. (1986). Neuropsychologic features of early and late onset Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 43, 574-576.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Frisoni, G., Testa, C., Sabattoli, F., Beltramello, A., Soininen, H., & Laakso, M. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: Voxel based morphometry study. *Journal of Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 112-114.
- Frisoni, G., Pievani, M., Testa, C., Sabattoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., et al (2007). The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 720-730.
- Fujimori, M., Imamura, T., Yamadori, A., Hirono, N., Ikejiri, Y., Shimomura, T., & Mori, E. (1998). Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associative Disorders*, 12, 163-166.
- Garcia, C. (1984). A Doença de Alzheimer. Problemas do diagnóstico clínico. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
- Golden, J., & Freshwater, S. (2001). Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. In I. William, & M. Hersen (Eds.), *Understanding psychological assessment: Perspectives on individual differences*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Graeber, M. B., & Mehraein, P. (1999). Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Europe Archives of Clinical Neurosciences*, 249, Suppl. 3 III/10- III-13.
- Grosse, D., Gilley, D., & Wilson, R. (1991). Episodic and semantic memory in early versus late onset Alzheimer's disease. *Brain*, 41, 531-537.
- Guerreiro, M., Silva, A.P., Botelho, M.A., Leitão, O., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1, 9.
- Guerreiro, M., Silva, A.P., Botelho, M.A., Leitão, O., Castro-Caldas, A., & C. Garcia, (2008). Avaliação Breve do Estado Mental. In Grupo de

- Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (Eds.), *Escalas e Testes na Demência* (2ª ed.) (pp. 31-39). Lisboa: Novartis.
- Guerreiro, R., Brás, J., Santana, I. & Oliveira, C. (2008). Genética das demências – Uma breve revisão. *Sinapse*, 8 (1), 13-20.
- Hardy, J., & Selkoe, DJ. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Haupt, M., Kurz, A., Pollman, S., & Romero, B. (1992). Alzheimer's disease: Identical phenotype of familial and non-familial cases. *Journal of Neurology*, 239, 248-250.
- Imamura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Hashimoto, M., Kazui, H., & Mori, E. (1998a). Age at onset and the disturbance of orientation in Alzheimer's disease. *The Niigata Journal of Health and Welfare*, 5, 60-64.
- Imamura, T., Takatsuki, Y., Fujimori, M., Hirono, N., Ikejiri, Y., Shimomura, T., Hashimoto, M., *et al.* (1998b). Age at onset and language disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36 (8), 834-838.
- Ishii, K., Kawachi, T., Sasaki, H., Kono, A., Fukuda, T., Kojima, Y., & Mori, E. (2005). Voxel-based morphometric comparison between early and late onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of Z score images. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 333-340.
- Ismail, Z., & Schulman, K. I. (2006). Avaliação cognitiva breve para a demência. In H. Firmino, (Ed), L. C. Pinto, A. Leuschner, & J. Barreto, (Eds Assoc.), *Psicogeriatría* (pp. 513-529). Coimbra: Psiquiatria Clínica.
- Jacobs, D., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F., Lafleche, G., *et al* (1994). Age at onset of Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 1215-1220.
- Kálmán, J., Maglóczy, E., & Janka, J. (1995). Disturbed visuo-spatial orientation in the early stage of Alzheimer's dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 21, 27-34.
- Kalpouzos, G., Eustache, F., de la Sayette, V., Viader, F., Chételat, G., & Desgranger, B. (2005). Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *Journal of Neurology*, 252, 548-558.
- Kemp, P., Holmes, C., Hoffmann, S., Bolt, L., Holmes, R., Rowden, J., & Fleming, J. (2003). Alzheimer's disease: Differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late onset dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 715-719.
- Kensinger, E. (1996). Early and late onset as subdivisions of Alzheimer's disease. *The Harvard Brain*, 26-36.
- Koss, E., Edland, S., Fillenbaum, G., Mohs, R., Clark, C., Galasko, D., & Morris, J. (1996). Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: A CERAD analysis, part XII. *Neurology*, 46, 136-141.
- Lawor, B., Ryan, T., Schmeider, J., Mohs, R., & Davis, K. (1994). Clinical symptoms associated with age at onset in Alzheimer's disease. *American Journal of Neurology*, 151, 1646-1649.
- Lehtovirta, M., Soininen, H., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Helkala, E.,



- Hartikainen, P., *et al* (1996). Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 413-419.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4<sup>th</sup> edition). New York: Oxford University Press.
- Lucatelli, J., Barros, A., Maluf, S., & Andrade, F. (2009). Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. *Revista Psiquiatria Clínica*, 36 (1), 25-30.
- Mann, U., Mohr, E., Gearing, M., & Chase, T. (1992). Heterogeneity in Alzheimer's disease: Progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 956-959.
- Martins, C., Oulhaj, A., Jager, C., & Williams, J. (2005). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Mendez, M. (2006). The accurate diagnosis of early-onset dementia. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 36, 401-412.
- McMurtray, A., Clark, D., Christine, D., & Mendez, M. (2006). Early-onset dementia: Frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 59-64.
- McMurtray, A., Licht, E., Yeo, T., Krisztal, E., Saul, R., & Mendez, M. (2008). Positron Emission Tomography facilitates diagnosis of early-onset Alzheimer's disease. *European Neurology*, 59, 31-37.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Morris, R. (1999). *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type Dementia*. Oxford: Oxford University Press.
- Morris, R. & J. Becker, (2006). *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's Disease* (2<sup>nd</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Moses, J., Golden, C., Ariel, R., & Gustavson, J. (1983). *Interpretation of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery*, Vol 1. New York: Grune and Stratton.
- Palmer, A., & DeKosky, S. (1993). Monoamine neurons in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 91, 135-159.
- Pestana, M. H., & Gageiro, J. N. (2005). *Análise de dados para Ciências Sociais. A complementariedade do SPSS* (4<sup>a</sup> edição revista) Lisboa: Edições Sílabo.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learning in Neurology: Dementia*, 10 (1), 9-28.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of International Medicine*, 256, 183-194.
- Prohovnik, I., Smith, G., Sackeim, H., Mayeux, R., & Stern, Y. (1989). Gray matter degeneration in presenile Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 25, 117-124.
- Rebelo, O. (2005). Neuropatologia. In I., Santana, & L., Cunha (Eds.), *Demência(s): Manual para médicos* (pp. 23-29). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Reid, W., Broe, G., Creasey, H., Grayson, D., McCusker, E., Bennett, H.,

- Longley, W., & Sulway, M. (1996). Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early stage Alzheimer disease. A study of a community-based population. *Archives of Neurology*, *53*, 1056-1061.
- Rossor, M., Iversen, L., Reynolds, G., Mountjoy, C., & Roth, M. (1984). Neurochemical characteristics of early and late onset types of Alzheimer's disease. *British Medical Journal*, *288*, 961-964.
- Santana, I. (1998). A Doença de Alois Alzheimer. Tese de Doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. (pp. 24-42; 74-78; 108-142; 180-204).
- Santana, I. (2005a). A doença de Alzheimer e outras demências – diagnóstico diferencial. In A. Castro-Caldas & A. Mendonça (Eds.), *A Doença de Alzheimer e outras demências em Portugal* (pp.61-82). Lisboa: LIDEL – Edições Técnicas, Lda.
- Santana, I. (2005b). Avaliação neuropsicológica. In I. Santana, & L. Cunha (Eds.), *Demência(s): Manual para médicos* (pp. 23-29). Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Seltzer, B., & Sherwin, I. (1983). A comparison of clinical features in early and late onset primary degenerative dementia: One Entity or Two? *Archives of Neurology*, *40*, 143-146.
- Selnes, O., Carson, K., Rovner, B., & Gordon, B. (1988). Language disfunction in early and late onset possible Alzheimer's disease. *Neurology*, *38*, 1053-1056.
- Shulman, K. I., & Feinstein, A. (2003). *Quick reference screening for clinicians: Mini Mental, clock drawing and other brief tests*. New York: Oxford University Press.
- Simões, M. (2008). Recensão crítica: O teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (MPCR) em Portugal. In L. Almeida, M. R. Simões, C. Machado, & M. Gonçalves (Eds.), *Avaliação psicológica Instrumentos validados para a população portuguesa* (Vol. 2) (pp. 151- 191). Coimbra: Quarteto.
- Sjogren, M., Wikkelso, C., Ostling, S., Wallin, A., & Blennow, K. (2002). Biological correlates of clinical subgroups of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *14*, 191-197.
- Sluimer, J., Vrenken, H., Blankenstein, M., Fox, N., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. (2008). Whole-brain atrophy rate in Alzheimer's disease: Identifying FAST progressors. *Neurology*, *70*, 1836-1841.
- Suribhatla, S., Baillon, S., Dennis, M., Marudkar, M., Muhammad, S., Munro, D., et al (2004). Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: Comparisons in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 1140-1147.
- Toyota, Y., Ikeda, M., Shinagawa, S., Matsumoto, T., Matsumoto, N., Hokoishi, K., et al (2007). Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 896-901.
- van der Vlies, A., Koedam, E., Pijnenburg, Y., Twisk, J., Sceltens, P., & van der Flier, W. (2009). Most rapid cognitive decline in APOE ε4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychological Medicine*, *1*, 1-5.
- Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., Georges, J., McKeith, I., Rossor, M.,

- Scheltens, P., Tariska, P., & Winblad, B. (2008). Recomendações para o diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer e de outras demências associadas a demência. *Sinapse*, 8 (2), 68-93.
- Welsh-Bohmer, K.A., & Warren, L.H. (2006). Neurodegenerative dementias. In D.K. Attix, & K.A. Welsh-Bohmer (Eds.), *Geriatric neuropsychology: Assessment and intervention* (pp. 56-88). New York: The Guilford Press.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Memória de Wechsler – III (WMS-III) Manual*. Lisboa: Cegoc.
- World Health Organization (1992). *International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)* (10<sup>th</sup> revision). Geneva: World Health Organization.
- [www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org)
- Zarit, S., & Zarit, J. (1998). *Mental disorders in older adults fundamentals of assessment and treatment*. New York: The Guilford Press.

# Anexos

**ANEXO 1.****CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA DEMÊNCIA DO TIPO ALZHEIMER (DSM-IV-TR)**

- A. Desenvolvimento de défices cognitivos múltiplos manifestados por:
  - 1) Diminuição da memória (diminuição da capacidade para aprender nova informação ou recordar informação previamente aprendida).
  - 2) Uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:
    - a. Afasia (perturbação da linguagem);
    - b. Apraxia (diminuição da capacidade para desenvolver actividades motoras apesar de a função motora permanecer intacta);
    - c. Agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objectos apesar de a função sensorial permanecer intacta);
    - d. Perturbação na capacidade de execução (isto é, planeamento, organização, sequencionamento e abstracção).
- B. Os défices cognitivos dos Critérios A1 e A2 causam deficiências significativas no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível prévio de funcionamento.
- C. A evolução caracteriza-se pelo início gradual e declínio cognitivo continuado.
- D. Os défices cognitivos dos Critérios A1 e A2 não são devidos a nenhum dos seguintes:
  - 1) Outras doenças do sistema nervoso central que causam défices progressivos da memória e cognição (por exemplo, doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocéfalo de pressão normal, tumor cerebral);
  - 2) Doenças sistémicas que causam demência (por exemplo, hipotiroidismo, deficiência de vitamina B<sub>12</sub> ou de ácido fólico, deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infecção VIH);
  - 3) Doenças induzidas por substâncias.
- E. Os défices não ocorrem exclusivamente durante a evolução de um *delirium*.
- F. A perturbação não é devida a outra perturbação do Eixo I (por exemplo, Perturbação Depressiva *Major*, Esquizofrenia).

**ANEXO 2.****CRITÉRIOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER DA NINCDS-ADRDA****Doença de Alzheimer Provável**

1. Demência estabelecida por exame clínico e documentada pela avaliação do estado mental. Definida como
  - Perturbação na função intelectual que interfere significativamente com o trabalho ou actividades sociais habituais ou nas relações com os outros.
  - Défice de memória demonstrável.
2. Demência comprovada por avaliação neuropsicológica.
3. Défices em duas ou mais áreas de cognição (pode incluir a memória, pensamento abstracto, capacidade construtiva, linguagem e orientação).
4. Progressão dos sintomas ao longo do tempo.
5. Sem perturbação da consciência (ausência de *delirium*).
6. Início tardio e não adquirido no desenvolvimento; início entre os 40-90 anos.
7. Ausência de outros problemas capazes de produzir demência.

**Doença de Alzheimer Possível**

1. Início, apresentação ou progressão dos sintomas da demência atípico, e/ou
2. Presença de outra doença sistémica ou cerebral capaz de produzir demência mas que não se considere ser a causa no caso sob consideração.
3. Preenche os critérios para demência, como confirmado pelo exame clínico e avaliação neuropsicológica.
4. Declínio progressivo dos sintomas ao longo do tempo.
5. Ausência de outras causas identificáveis.

**Doença de Alzheimer Definitiva**

1. Os critérios clínicos para doença de Alzheimer provável estão preenchidos.
2. Evidência histopatológica de doença de Alzheimer através de biopsia ou examinação *postmortem*.

*Adaptado de McKhann et al., 1984.*

## Anexo 3.

## Caracterização do grupo de DA precoce e tardia

Quadro 1. Estatísticas descritivas para o grupo com idade de início  $\leq 65$ 

	N	%	Mín	Máx	M	DP
<b>N</b>	109					
<b>Idade</b>	109		36	78	58.98	6.448
<b>Género</b>	109					
Masculino	53	48.6				
Feminino	56	51.4				
<b>Escolaridade (níveis)</b>	109		0	18	6.65	4.493
Analfabetos	5	4.6				
1º Ciclo (1-4 anos)	61	56				
2º Ciclo (5-6 anos)	10	9.2				
3º Ciclo (7-9 anos)	10	9.2				
Ensino Secundário (10-12 anos)	8	7.3				
Ensino Superior (13-18 anos)	15	13.8				
<b>Idade de Início</b>	77		32	65	56.17	6.144
<b>História Familiar</b>	60	55				
Positiva	32	29.4				
Negativa	28	25.7				
<b>Evolução</b>	77	70.6			3.357	3.873
<b>Severidade</b>	109					
DA ligeira	71	65.1				
DA moderada	38	34.9				

**Quadro 2. Estatísticas descritivas para o grupo com idade de início > 65**

	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>	<b>M</b>	<b>DP</b>
<b>N</b>	171					
<b>Idade</b>	171		66	91	75.4	4.954
<b>Género</b>	171					
Masculino	70	40.9				
Feminino	101	59.1				
<b>Escolaridade (níveis)</b>	171		0	17	5.76	4.491
Analfabetos	16	9.4				
1º Ciclo (1-4 anos)	95	55.6				
2º Ciclo (5-6 anos)	11	6.4				
3º Ciclo (7-9 anos)	13	7.6				
Ensino Secundário (10-12 anos)	15	8.8				
Ensino Superior (13-18 anos)	21	12.3				
<b>Idade de Início</b>	101	59.1	66	88	73.34	4.78
<b>História Familiar</b>	91	53.2				
Positiva	48	28.1				
Negativa	43	25.1				
<b>Evolução</b>	101	59.1			2.233	2.02
<b>Severidade</b>	171					
DA ligeira	121	70.8				
DA moderada	50	29.2				



#### Anexo 4.

#### Estatísticas descritivas: MMSE e BLAD

**Quadro 1. Resultados obtidos no MMSE**

		DA precoce	DA tardia
MMSE	Média	21.8	21.19
	Desvio Padrão	5.17	3.5

**Quadro 2. Resultados obtidos na prova Corte de A(s)**

	DA precoce	DA tardia
Média	3.55	3.14
Desvio Padrão	1.72	1.36

**Quadro 3. Resultados obtidos na prova *Digit Span Total***

	DA precoce	DA tardia
Média	6.16	6.33
Desvio Padrão	2.32	2.83

**Quadro 4. Resultados obtidos na prova Iniciativa Verbal**

	DA precoce	DA tardia
Média	10.69	11.08
Desvio Padrão	4.39	3.36

**Quadro 5. Resultados obtidos na prova Iniciativa Motora**

	DA precoce	DA tardia
Média	2.13	2.21
Desvio Padrão	.75	.76

**Quadro 6. Resultados obtidos na prova Iniciativa Grafomotora**

	DA precoce	DA tardia
Média	1	.96
Desvio Padrão	.73	.65

**Quadro 7. Resultados obtidos na prova Ordens**

	DA precoce	DA tardia
Média	3.91	3.98
Desvio Padrão	.39	.126

**Quadro 8. Resultados obtidos na prova *Token Test***

	DA precoce	DA tardia
Média	13.92	14.58
Desvio Padrão	4.83	4.36

**Quadro 9. Resultados obtidos na prova Nomeação**

	DA precoce	DA tardia
Média	6.59	6.89
Desvio Padrão	.798	.479

**Quadro 10. Resultados obtidos na prova Repetição**

	DA precoce	DA tardia
Média	10	10.41
Desvio Padrão	1.41	1.25

**Quadro 11. Resultados obtidos na prova Orientação**

	DA precoce	DA tardia
Média	11.59	10.56
Desvio Padrão	3.34	2.66

**Quadro 12. Resultados obtidos na prova Informação**

	DA precoce	DA tardia
Média	14.91	15.02
Desvio Padrão	4.58	3.67

**Quadro 13. Resultados obtidos na prova Memória Verbal de Interferência**

	DA precoce	DA tardia
Média	6	6.51
Desvio Padrão	2.55	2.33

**Quadro 14. Resultados obtidos na prova Pares de Palavras**

	DA precoce	DA tardia
Média	6.77	6.89
Desvio Padrão	3.49	2.81

**Quadro 15. Resultados obtidos na prova Pares de Palavras longa duração**

	DA precoce	DA tardia
Média	4.88	5.07
Desvio Padrão	2.36	1.78

**Quadro 16. Resultados obtidos na prova Memória Lógica**

	DA precoce	DA tardia
Média	3.03	2.57
Desvio Padrão	2.73	1.94

**Quadro 17. Resultados obtidos na prova Memória Lógica longa duração**

	DA precoce	DA tardia
Média	1.22	.71
Desvio Padrão	1.65	1.11

**Quadro 18. Resultados obtidos na prova Memória Visual**

	DA precoce	DA tardia
Média	3.88	3.25
Desvio Padrão	3.03	2.22

**Quadro 19. Resultados obtidos na prova Memória Visual longa duração**

	DA precoce	DA tardia
Média	1.25	.85
Desvio Padrão	1.56	1.07

**Quadro 20. Resultados obtidos na prova Matrizes Progressivas Coloridas de Raven**

	DA precoce	DA tardia
Média	5.44	5.06
Desvio Padrão	3.29	2.5

**Quadro 21. Resultados obtidos na prova Provérbios**

	DA precoce	DA tardia
Média	4.39	4.45
Desvio Padrão	2.79	2.6

**Quadro 22. Resultados obtidos na prova Orientação Direito/Esquerdo**

	DA precoce	DA tardia
Média	5.19	5.57
Desvio Padrão	1.4	1.06

**Quadro 23. Resultados obtidos na prova Praxias**

	DA precoce	DA tardia
Média	11.47	11.9
Desvio Padrão	.98	.465

## Anexo 5.

**Matriz Integral de Intercorrelações entre as provas da BLAD com diferenças significativas e as variáveis do estudo – MMSE, Severidade, História Familiar, Idade de Início e Evolução**

**Quadro 1. Matriz de Intercorrelações para o grupo de DA precoce**

	MMSE	Sev.	Hist Fam	Idade Início	Evol. (anos)	Nome ação	Orient ação	M. Visual	M. Vis. LD	Dir/Esq	Praxias
<b>MMSE</b>											
<b>Severidade</b>	-.82** .000										
<b>Hist. Fam.</b>	.013 .924	-.05 .702									
<b>Idade Início</b>	.183 .111	-.085 .465	-.162 .237								
<b>Evol. (anos)</b>	-.291* .010	.157 .172	.035 .798	-.305** .007							
<b>Nomeação</b>	.305** .002	-.148 .148	.31* .024	.241* .046	-.203 .094						
<b>Orientação</b>	.699** .000	-.596** .000	-.017 .901	.233* .044	-.361** .001	.228* .026					
<b>M. Visual</b>	.431** .000	-.315* .01	-.265 .157	.345* .031	-.38* .017	.226 .083	.351** .004				
<b>M. Visual LD</b>	.396** .005	-.282 .052	-.288 .173	.362 .069	-.305 .129	.263 .088	.481** .001	.73** .000			
<b>Dir/Esq</b>	.419** .000	-.36** .000	.08 .554	.303** .009	-.151 .198	.286** .005	.322** .001	.316* .01	.45** .001		
<b>Praxias</b>	.417** .000	-.339** .000	.062 .639	.188 .104	-.238* .038	.079 .445	.304** .002	.214 .087	.32* .027	.303** .002	

\* Correlação significativa ao nível .05 (teste bicaudal)

\*\* Correlação significativa ao nível .01 (teste bicaudal)

**Quadro 2. Matriz de Intercorrelações para o grupo de DA tardia**

	MMSE	Sev.	Hist Fam	Idade Início	Evol. (anos)	Nome ação	Orient ação	M. Visual	M. Vis. LD	Dir/Esq	Praxias
<b>MMSE</b>											
<b>Severidade</b>	-.77**										
	.000										
<b>Hist. Fam.</b>	.046	-.094									
	.667	.375									
<b>Idade Início</b>	-.032	-.02	.071								
	.752	.843	.569								
<b>Evol. (anos)</b>	-.071	.109	-.156	-.396**							
	.482	.279	.211	.000							
<b>Nomeação</b>	.293**	-.324**	.172	.134	-.089						
	.000	.000	.113	.191	.386						
<b>Orientação</b>	.719**	-.624**	-.009	-.12	-.062	.215**					
	.000	.000	.936	.23	.536	.007					
<b>M. Visual</b>	.371**	-.419**	-.209	-.213	-.283*	.05	.444**				
	.000	.000	.111	.086	.021	.611	.000				
<b>M. Visual LD</b>	.221*	-.163	.13	.12	-.294*	.149	.23*	.416**			
	.037	.128	.395	.403	.036	.179	.031	.000			
<b>Dir/Esq</b>	.303**	-.298**	.000	.056	-.15	.286**	.287**	.306*	-.02		
	.000	.000	1	.58	.135	.000	.000	.001	.834		
<b>Praxias</b>	.187*	-.252**	.083	.243*	-.084	.244**	.173*	.209*	.42**	.353**	
	.014	.001	.432	.014	.402	.002	.024	.025	.000	.000	

\* Correlação significativa ao nível .05 (teste bicaudal)

\*\* Correlação significativa ao nível .01 (teste bicaudal)