U.PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Variantes Fenotípicas da Doença de Alzheimer

Ana Luísa Martins Pires

M

2022



INSTITUTO DE **CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

Ana Luísa Martins Pires
Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina,
no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Endereço: up201604514@up.pt

Variantes Fenotípicas da Doença de Alzheimer

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientadora: Professora Doutora Maria Ernestina Azevedo Moreira dos Santos
Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Assistente Graduada do Centro Hospitalar Universitário do Porto – Serviço de Neurologia
Investigadora da Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine

Coorientadora: Dra. Ana Paula Andrade Correia de Mesquita Guimarães
Assistente Graduada do Hospital de Magalhães Lemos - EPE/Centro Hospitalar Universitário do Porto – Serviço de Neurologia

Variantes Fenotípicas da Doença de Alzheimer

Porto, junho de 2022

Autora:

Assinado por : **Ana Luísa Martins Pires**
Num. de Identificação: 15406506
Data: 2022.06.03 00:22:55+01'00'

Orientadora:

Assinado por: **MARIA ERNESTINA AZEVEDO MOREIRA DOS SANTOS**
Num. de Identificação: 10756731
Data: 2022.06.02 00:16:46 +0100

Coorientadora:

Assinado por : **ANA PAULA ANDRADE CORREIA DE MESQUITA GUIMARÃES**
Num. de Identificação: BI065929187
Data: 2022.06.01 16:37:49+01'00'

CARTÃO DE CIDADÃO

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha avó materna, Luísa Teixeira, que sofre de demência. Desde de cedo me fez aperceber do sofrimento que esta patologia traz, não só aos próprios doentes, mas aos que os rodeiam.

Gostava de encontrar uma cura para ti avó, mas é tarde demais. Mas em tua memória, contribuo com um pouco para o conhecimento das demências.

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais por me terem apoiado tanto durante o meu percurso académico e toda a minha vida. Por todo o carinho que me deram. Por todo o amor. Por tentarem estar sempre comigo nos dias decisivos. Obrigada por tudo, sem vós não tinha conseguido entrar (e acabar) em Medicina.

Agradeço à Dr.ª Herculina por me ter acolhido neste último ano em sua casa. Foi uma luz ao fundo do túnel, sem o seu apoio não sei se conseguiria acabar o meu 6º ano.

Obrigada Daniel, estiveste sempre ao meu lado, no melhor e no pior. Ajudaste-me sempre que precisei, espero poder continuar ao teu lado até sermos velhinhos.

Obrigada Sara, a minha Sarocas, daqui a um ano a gente vê-se nas enfermarias! És uma lutadora, sempre me inspiraste a ser melhor.

Obrigada Nis, o meu par da dupla imbatível! O meu 6º ano passou a correr graças a ti. Nunca me esquecerei de ti, és um doce. Não te esqueças 66... Graça!

Obrigada Eduarda, Rita, Bruna e Carol por estes 6 anos cheios de alegria, diversão, drama, *Jacquelinas*…. Obrigada por serem as melhores amigas de sempre.

Uma última palavra de agradecimento à Prof. Dr.ª Ernestina Santos e à Dr.ª Ana Paula Correia, por terem permitido que este trabalho se concretizasse e me terem orientado ao longo desta jornada. O meu amor pelas neurociências não parou de crescer graças a vós.

Agradeço ainda à Prof. Dr.ª Maria Prudência Gonçalves Martins, pelo auxilio prestado na análise estatística deste estudo.

Resumo

Introdução

As novas publicações do *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* introduziram a definição biológica de doença de Alzheimer (DA), o que permite por um lado o diagnóstico mais precoce e preciso da doença, e por outro a identificação de variantes não-mnésicas. Este trabalho tem como principais objetivos caracterizar e comparar essas variantes com a apresentação típica da doença de Alzheimer, em termos de clínica, neuroimagem, biomarcadores e tratamento.

Métodos

Foi realizado um estudo restrospetivo descritivo baseado nos doentes da consulta de Neurologia do CHUPorto que cumpriam os critérios ATN do *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*, para os biomarcadores do líquor, cujo estudo de líquor se realizou entre janeiro de 2019 e dezembro de 2021.

Resultados

O estudo incluiu 80 doentes divididos em 2 grupos: grupo DA mnésica com 51 doentes e grupo DA não mnésica com 29 doentes: 7 doentes de predomínio executivo, 7 doentes de predomínio comportamental, 11 doentes de predomínio na linguagem e 4 doentes de predomínio visuoespacial. Houve predomínio do sexo feminino em ambos os grupos (>60%). A média de idades, semelhantes em ambos os grupos foi inferior a 65 anos. Ambos os grupos tinham um predomínio de doentes com escolaridade até ao 4º ano do ensino básico. A mediana de tempo de evolução foi de 4 anos para o grupo DA mnésica e de 3,5 anos para o grupo DA não mnésica. 33,3% dos doentes com DA mnésica e 6,9% dos doentes com DA não mnésica padeciam de sintomas depressivos (p=0,008). Comparativamente à avaliação neuropsicológica houve maior concordância clínico-neuropsicólogo nas variantes da visuoespacial e da linguagem, e menor na variante executiva. A maioria dos doentes, em ambos os grupos, apresentava atrofia temporo-mesial na neuroimagem (20% na DA mnésica e 12,5% na DA não mnésica). Mais de 50% dos doentes, nos dois grupos, não era tratado com psicofármacos além dos antidemenciais, embora 44,8% dos doentes DA não mnésica estivesse sob terapêutica adjuvante: antidepressivos (31%), antipsicóticos (6,9%) ou uma associação de ambos (6,9%), face ao grupo da DA mnésica em que apenas 27,5% estava sob antidepressivos e 3,9% sob antipsicóticos.

Conclusão

Este estudo salienta a necessidade de um diagnóstico precoce e uma maior sensibilidade para variantes não mnésicas, mais raras e passíveis de serem subvalorizadas por testes estandardizados. É fundamental o seu reconhecimento, dada a

tendência de desenvolvimento de terapêuticas dirigidas especificamente à patofisiologia de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Doença de Alzheimer, início focal; Doença de Alzheimer, início precoce

Abstract

Introduction

The latest issues from the *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* have introduced a biological definition of Alzheimer's disease (AD). This allowed an earlier and more precise diagnosis of this disease, as well as the identification of non-amnestic variants. The current work has the objective of characterizing and comparing these variants with the typical manifestation of Alzheimer's disease, in means of clinical aspects, neuroimage, biomarkers and treatment.

Methods

A descriptive retrospective study was implemented in the patients of CHUPorto who met the ATN criteria for cerebrospinal fluid biomarkers, suggested by the *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*, between January 2019 and December 2021.

Results

This study included 80 patients further divided in two groups: amnestic AD with 51 patients and non-amnestic AD with 29 patients: 7 with a dysexecutive syndrome presentation, 7 with a behavioral syndrome presentation, 11 with a language syndrome presentation e 4 with a visuospatial syndrome presentation. In both groups, there was a larger percentage of females (>60%). The age mean was similar in both groups, being <65 years. In both groups, the majority of the patients had completed the first 4 years of education. The amnestic AD group had a median of 4 years between the first symptom and the first appointment, meanwhile, in the non amnestic group, the median was of 3,5 years. 33,3% of amnestic AD patients and 6,9% of non-amnestic AD patients manifested depressive symptoms (p=0,008). When comparing to the neuropsychological evaluation, there was a greater agreement between the physician and the neuropsychologist in the visuospatial and language variants, meanwhile, the dysexecutive variant had the lowest agreement rate. The majority of the patients had temporal-mesial atrophy in the neuroimage (20% amnestic AD and 12,5% non-amnestic AD). More than 50% of the patients, in both groups, did not take any psychiatric medication, other than drugs directed to the dementia itself. However, 44,8% of the non-amnestic AD patients was additionally prescribed with antidepressants (31%), antipsychotics (6,9%) or an association of the two (6,9%), while amnestic AD group had only 27,5% patients under antidepressants and 3,9% under antipsychotics.

Conclusion

This study highlights the need for an early diagnosis allied with a better clinician-sensitivity towards the non-amnestic variants, which are rare and overlooked by

standardized tests. Likely so, their correct identification is of most importance, given the present tendency to make target-specific drugs.

Keywords: Alzheimer Disease; Alzheimer's Disease, Focal Onset; Alzheimer Disease, Early Onset

Índice

Introdução e Objetivos 1
Definição e Classificação 1
Fisiopatologia 2
Fatores de Risco 2
Manifestações Clínicas 3
Diagnóstico 4
Tratamento 5
Variantes Fenotípicas 6
Objetivos 7
Metodologia 8
Resultados 9
Discussão 10
Conclusão 13
Bibliografia 14
Apêndice 17
Anexo 1 - Figuras/Gráficos 17
Anexo 2 - Tabelas 18

Lista de Tabelas

Tabela I - Dados sociodemográficos por grupo de apresentação 19
Tabela II – Avaliação clínica e antecedentes por grupo de apresentação.....20
Tabela III - Comparação entre avaliação médica e neuropsicológica 21
Tabela IV – Marcadores bioquímicos por grupo de apresentação 21
Tabela V - Distribuição de doentes de acordo com o tratamento adjuvante por grupo de apresentação.....22

Lista de Figuras

Figura 1 - Organigrama da seleção de doentes do CHUPorto para o estudo 17

Figura 2 - Distribuição dos doentes por sexo de acordo com o grupo de apresentação.....17

Figura 3 - Distribuição dos doentes por padrão de neuroimagem, de acordo com o grupo de apresentação.....18

Figura 4 - Distribuição dos doentes por padrão de neuroimagem, de acordo com o predomínio clínico no grupo DA não mnésica.....18

Lista de Abreviaturas

β-A – β-amiloide

APOE – Apolipoproteína E

APP - Proteína percursora amiloide

CHUPorto – Centro Hospitalar Universitário do Porto

CLEIA - *Chemiluminescent immunoassays*

DA – Doença de Alzheimer

DFT – Demência frontotemporal

DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

FDG-PET – Tomografia por emissão de positrões com marcação de Fluorodesoxiglicose

HTA – Hipertensão arterial

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MMSE – *Mini Mental State Examination*

NIA-AA - *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*

NMDA - N-metil-d-aspartato

OMS – Organização Mundial da Saúde

PET - Tomografia por emissão de positrões

PSEN 1 – Gene da presenilina 1

PSEN 2 – Gene da presenilina 2

P-TAU – Tau fosforilada

TC-CE – Tomografia computorizada crânio encefálica

RM – Ressonância magnética

Introdução e Objetivos

Definição e Classificação

Com o envelhecimento exponencial da população e a melhoria significativa dos cuidados de saúde em países desenvolvidos, assistiu-se a uma mudança do paradigma das doenças mais prevalentes. Se antes, estas eram maioritariamente infeciosas (excluindo o atual contexto de pandemia por COVID-19), atualmente prevalecem patologias relacionadas com o excesso calórico e sedentarismo, como as doenças cardiovasculares, abuso de substâncias, bem como com entidades relacionadas com uma maior esperança média de vida, destacando-se as neoplasias malignas e a demência.[1]

A síndrome clínica de demência, ou perturbação neurocognitiva major, é caracterizada pela disfunção de novo em um ou mais domínios cognitivos, resultando na incapacidade de executar tarefas básicas do dia-a-dia, desde que não seja melhor explicada por *delirium* ou outras patologias neuropsiquiátricas. Os domínios cognitivos dividem-se em (1) Aprendizagem e Memória (*Learning and Memory*), (2) Linguagem (*Language*), (3) Função Executiva (*Executive Function*), (4) Atenção Complexa (*Complex Attention*), (5) Motricidade e Perceção (*Perceptual-Motor*) e (6) Cognição Social (*Social Cognition*), segundo a quinta edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). [2] É a partir destes domínios que se distinguem os principais fenótipos de demência, sendo por isso, a anamnese um ponto essencial da abordagem de doentes com demência. No entanto, muitos indivíduos procuram ajuda, ou pessoas próximas deles, em fases já tardias da doença, altura em que a diferença entre as diferentes entidades é esbatida.[3] Deste modo, a identificação precoce da síndrome demencial é um dos pontos fulcrais, para uma melhor orientação e abordagem do doente. Ainda assim, a grande maioria dos doentes com demência manifesta os primeiros sintomas após os 65 anos, sendo por isso, a maioria das demências classificadas como de início tardio (*late-onset*) se surgem aos 65 anos ou depois e, de início precoce (*early-onset)* caso se manifestem antes dos 65 anos.[3]

Certos doentes não cumprem todos os critérios necessários para demência, padecendo de uma entidade que se designada por Défice Cognitivo Ligeiro (em contraste com Perturbação Neurocognitiva *Major* usado na demência segundo o DSM-V), por os défices cognitivos não causarem incapacidade significativa nas atividades de vida diária, estando no entanto, associado a um maior risco de progressão para demência.[4]

Por outro lado, existem certas patologias que simulam um défice neurocognitivo semelhante ao da demência, tais como a perturbação depressiva, abuso de substâncias[3] e estados confusionais agudos. No entanto, estas entidades são na sua maioria reversíveis e transitórias, contrastando com demência neurodegenerativa, que representa um

processo crónico e progressivo, irreversível. Não obstante, determinadas doenças, particularmente algumas doenças psiquiátricas, como a perturbação bipolar, podem associar-se a síndrome demencial, numa fase mais tardia. Da mesma forma, as síndromes demenciais podem ser acompanhadas de sintomas do foro psiquiátrico.[5]

Dentro do vasto leque das demências, destaca-se a Doença de Alzheimer (DA), como a forma mais prevalente de demência a nível mundial, especialmente na faixa etária superior aos 65 anos, acometendo cerca de 60-85% dos doentes com demência.[6] Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS), previu um aumento exponencial da incidência e prevalência da DA em idosos com mais de 65 anos, entre 1997 e 2050, como por exemplo, um aumento de 113 milhões para 170 milhões na Europa e de 63 para 137 milhões na América.[7]

Fisiopatologia

A DA é uma doença neurodegenerativa, cuja fisiopatologia se baseia no processamento e enovelamento (*folding*) aberrante de proteínas neuronais, neste caso da proteína percursora amiloide (APP), que no seu estado natural seria solúvel[8], precipitando a nível extracelular e do retículo endoplasmático dos neurónios, sob a forma de placas neuríticas de β-amiloide (βA), especialmente βA-42, que deprimem a atividade neuronal[9]. No entanto, surgiram recentemente teorias que sugerem que a neurotoxicidade se deverá à acumulação de oligómeros tóxicos, também resultado do processamento deficiente da APP, em vez da deposição das placas de βA.[10]

Consequentemente, o excesso de βA, provoca uma hiperfosforilação da proteína TAU depositando-se a nível intraneuronal, sob a forma de tranças neurofibrilares. Esta proteína participa na formação do citoesqueleto final do neurónio, através da sua adesão à tubulina e formação de microtúbulos, conferindo uma estrutura estável à célula. Quando estes microtúbulos reagem com quinases, decorrentes da deposição de βA, ficam instáveis, desagregando-se em oligómeros que irão formar as referidas tranças fibrilares insolúveis que se depositam no citoplasma dos neurónios.[11] No seu conjunto, estas alterações da TAU culminam na degeneração de neurónios e das sinapses associadas, com eventual atrofia cerebral devido a apoptose neuronal.[12]

Fatores de Risco

Relativamente à sua base genética, ainda não foi identificado um gene que isoladamente possa precipitar a DA de início tardio (maioritariamente esporádica). Ainda assim, foi descoberto um gene cuja variante alélica está presente em casos de DA esporádica de início tardio. Este codifica a apolipoproteína E (APOE), sendo a variante alélica ε4, associada a maior risco de DA, particularmente em homozigotia. Mas isoladamente não desencadeia a doença, estando outros fatores envolvidos na sua

génese[13], por isso, este deve ser considerado como um fator de risco para a DA, especialmente no sexo feminino[14], e não como um agente causador.

No que toca à DA familiar de início precoce, vários genes estão implicados, mas representam apenas 1% dos casos[15], entre os quais o gene da própria APP, do qual forma descobertas várias mutações, estando implicado em cerca de 1/6 dos casos de DA familiar de início precoce[1617]; e genes relacionados com as enzimas do seu processamento, nomeadamente os genes das presenilinas, responsáveis pelas γ-secretases.[15] As mutações do gene da presenilina 1 (PSEN1) são as mais encontradas nos casos de DA de início precoce familiar[16,17], enquanto mutações do gene da presenilina 2 (PSEN2) são mais raras.[15]

Apesar desta componente genética, a DA está também estreitamente relacionada com fatores ambientais, alguns passíveis de serem corrigidos, com o objetivo de minimizar o risco da doença. Destes destacam-se fatores de risco do foro cardiovascular, como a diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial (HTA) e a obesidade/peso muito baixo.[18] A diabetes e a hipertensão arterial são fatores fulcrais para o desenvolvimento de DA, acometendo até 50% de risco da doença.[19] Ambas contribuem para a deposição de βA, quer pela diminuição da sua degradação[20], quer pela vasculopatia que fomenta uma precipitação de proteínas.[19] Ainda assim, estudos recentes postulam que a HTA poderá ser protetora da hipoperfusão crónica em alguns doentes.[21] Embora a obesidade esteja relacionada com um maior risco de DA, até 60%, a perda de peso na meia-idade pode ser um sinal antecipatório de um processo de declínio cognitivo. Outros fatores que possivelmente entram na patogénese da DA são o tabagismo, o sedentarismo e a alimentação com excesso de gorduras[19], sendo a dieta mediterrânica a que melhor se associa a proteção contra o declínio cognitivo[22].

A perturbação depressiva também está intimamente relacionada com a DA, sendo considerada como um dos pródromos de défice cognitivo. No entanto, recentemente tem-se questionado essa relação, salientando a perturbação depressiva, não como consequência, mas como fator de risco para a DA.[18]

Por último, os anos de escolaridade e hábitos de tarefas que exijam esforço cognitivo também são alvo de estudo, levantando-se a hipótese que quanto mais rica a educação e quanto mais tempo se dedica ao intelecto, maior a proteção contra demência no geral, devido a uma maior "reserva cognitiva".[18]

Manifestações Clínicas

Classicamente, a DA é caracterizada por sintomas mnésicos. Inicialmente estes podem tomar a forma de amnésia episódica de curto prazo anterógrada, progredindo para amnésia episódica global ao longo dos anos. A memória de trabalho e a semântica podem

estar conservadas numa fase inicial, acabando por também se deteriorar ao longo do curso da doença. [23]

As outras áreas cognitivas (referidas anteriormente, segundo a divisão da DSM-V) também podem estar afetadas numa fase precoce, mas geralmente em menor intensidade, comparativamente aos fenómenos mnésicos. De salientar que sintomas da área executiva podem surgir em primeiro lugar, como pródromos da DA.[23]

Adicionalmente, a DA é acompanhada de sintomas/perturbações psiquiátricas, nomeadamente ansiedade e sintomas depressivos. Estes podem surgir precocemente, evoluindo, anos mais tarde, para sintomas do foro psicótico e vegetativo (sono-vigília e apetite).[23]

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da DA é conseguido em contexto de autópsia, segundo uma avaliação anatomopatológica de amostras cerebrais, ou na presença de mutações genéticas causais já referidas. Em vida, na maioria dos casos, a DA é considerada face à apresentação clínica, biomarcadores encontrados no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou na PET e neuroimagem (TC-CE e RM encefálica).[23]

Deste modo, até recentemente, o *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA), considerava que, em vida, se podiam distinguir 2 entidades, segundo a apresentação do doente: DA provável, que exige a presença de clínica (mnésica ou não), com uma evolução progressiva e evidência de declínio cognitivo evidenciado pelo médico ou relatado por indivíduos próximos do doente; e DA possível, que se aplica quando o curso da clínica é atípico, como por exemplo, em casos mais agudos ou flutuantes, ou quando os sintomas se poderão justificar por uma etiologia mista, isto é por DA e outra etiologia de demência, como a demência vascular ou de corpos de Lewy. Estas duas entidades podiam ainda ser classificadas como DA provável com elevado grau de certeza ou DA possível com evidência fisiopatológica de DA, de acordo com o resultado dos biomarcadores no LCR/PET, avaliação pelo *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou ainda, neuroimagem.[23,24]

Contudo, em 2018 o NIA-AA propôs ruma revisão desta classificação e a sua substituição por uma definição mais concisa, baseada nos biomarcadores encontrados no LCR, nomeadamente a βA e a P-TAU. Estudos recentes nesta área sugerem que a DA não é um processo passível de divisão nas diferentes entidades acima referidas, mas uma patologia contínua, com uma fase pré-clínica, em que apenas há evidência analítica no LCR, e uma fase clínica em que se manifestam os sintomas.[25] Esta nova perspetiva sob a DA é promissora para a descoberta de novos fármacos dirigidos às alterações encontradas na fase pré-clínica, com o objetivo de atrasar a progressão para a doença manifesta.

De facto, os biomarcadores surgiram como um ponto de viragem na DA, não só por permitirem uma definição biológica da DA, como o NIA-AA afirma[25], como também por evidenciarem que determinados casos, cuja apresentação não era mnésica, devem ser considerados como DA. Por isso, na classificação anterior de DA provável e possível, eram consideradas manifestações mnésicas e não-mnésicas, como na linguagem, comportamental, entre outras. Esta alteração foi introduzida em 2011[24] e permitiu a identificação de muitos casos até então classificados como demência frontotemporal (DFT), entre outras.

Deste modo, o NIA-AA define os critérios ATN para a definição do *continuum* da DA: (A) de βA, em que deve ter uma βA-42 baixa e/ou um rácio βA-42/βA-40 baixo, evidenciado pelo LCR ou evidência de placas de βA demonstradas na PET; (T) de P-TAU, com a demonstração de P-TAU elevada no LCR ou deposição demonstrada na PET; (N) de lesão neurodegenerativa evidenciada em neuroimagem, nomeadamente ressonância magnética/tomografia axial computorizada, FDG-PET ou TAU total no LCR. Assim, um doente que não cumpre os três critérios é considerado "normal", um doente que apenas o critério A, pertence à fase de DA pré-clínica ou "alteração patológica de Alzheimer", doentes que cumpram os critérios A e T ou ainda A, T e N pertencem à fase de DA propriamente dita. Indivíduos que cumpra apenas o critério T, ou o critério N ou ambos, padecem de alterações patológicas que, no entanto, não se enquadram no *continuum* da DA. Por último, doentes que cumpram os critérios A e N, são considerados como casos com alterações patológicas de Alzheimer e alterações patológicas não-Alzheimer (um dos exemplos dados para a DA possível, na classificação anterior).[25]

Em relação à neuroimagem, as alterações mais características da DA incluem atrofia mesial temporal e parietal, que progride para atrofia cerebral global associada a aumento dos ventrículos. Também se podem associar lesões vasculares cortico-subcorticais.[24]

Tratamento

O tratamento sintomático da DA passa pela associação de medidas não farmacológicas e farmacológicas, que visam atenuar os défices implicados pela doença. A abordagem da DA implica uma colaboração multidisciplinar e uma boa relação entre o clínico, o doente e o seu cuidador. Certas medidas passam pelo estabelecimento de rotinas, num ambiente pouco propenso a mudanças, na simplificação da linguagem usada com o doente, em terapia cognitivo-comportamental, entre outras.[26]

A nível farmacológico, estão disponíveis os inibidores da acetilcolinesterase, como a rivastigmina, galantamina e o donepezilo e um fármaco antagonista dos recetores N-metil-d-aspartato (NMDA), a memantina. Ainda assim, a DA tem sido alvo de vários estudos e ensaios clínicos com o objetivo de desenvolver fármacos que modifiquem a evolução da

doença, dirigidos a alvos específicos que estão diretamente relacionados com a formação das placas de βA ou com as tranças neurofibrilares de P-TAU, que no entanto, não têm sido frutíferos.[26] Certos autores explicam esta incapacidade de aprovar uma terapêutica dirigida com o facto de serem testados em doentes com DA já avançada, sendo que este tipo de terapêutica seria melhor aplicada em doentes com risco acrescido para DA, mas não com doença já estabelecida[27]. Ainda assim, a tendência atual, e em certa parte, influenciada pelas novas adições do NIA-AA é para a seleção de indivíduos jovens ou com DA de início precoce em ensaios clínicos, para que os resultados sejam significativos e se ultrapasse o problema referido anteriormente.

Também, além dos anti demenciais, a DA pode exigir tratamento com outros psicofármacos, para tratar comorbidades a ela associada, nomeadamente, antipsicóticos e antidepressivos.[26]

Variantes Fenotípicas

A DA não se manifesta sempre com a típica clínica mnésica. Graças aos recentes avançados, sobretudo nos biomarcadores no líquor, identificaram-se determinados casos em que a apresentação clínica tinha um predomínio não-mnésico, embora os biomarcadores fossem sugestivos de DA.

Estes são casos de variantes fenotípicas da DA, das quais se destaca a variante comportamental, a variante logopénica, a atrofia cortical posterior e a variante disexecutiva. Estas variantes estão muito associadas a DA de início precoce, esporádica ou familiar, e podem acompanhar-se de neuroimagem diferente da DA dita “clássica” ou “mnésica”.[28,29]

A variante logopénica, a mais comum das variantes atípicas da DA, apresenta-se com perturbações predominantemente na linguagem, ao passo que a memória episódica, afetada prioritariamente na DA clássica, se encontra apenas ligeiramente alterada, ou mesmo, normal. Estes doentes manifestam sobretudo dificuldade em encontrarem palavras, recorrendo muitas vezes a parafrasias, e em repetir sequências/frases longas ou complexas, progredindo para afasia estabelecida. A nível da neuroimagem, é característico uma atrofia temporal posterior/parietal inferior do hemisfério cerebral dominante.[29]

A atrofia cortical posterior, das variantes menos prevalentes, é caracterizada pelo declínio progressivo nas funções visuoespaciais, percetível na orientação espacial ao caminhar, viajar, ler, ou mesmo, localizar e segurar em objetos (ataxia ótica). Podem ainda estar presentes ataxia oculomotora, que traduz uma incapacidade em fixar os olhos num determinado ponto, prosopagnosia, isto é, incapacidade em memorizar rostos e simultanagnosia, a incapacidade de juntar os dois campos óticos numa só imagem. A neuroimagem reflete uma atrofia das regiões posteriores corticais, como o próprio nome indica.[30]

As variantes comportamental e disexecutiva podem ser consideradas separadamente ou incluídas numa só variante, denominada frontal. O predomínio comportamental é caracterizado pela presença de abulia/apatia, podendo apresentar-se por vezes, com comportamentos de desinibição social, extroversão, agressividade e compulsividade, quer em atos, quer na alimentação, por exemplo. Por isso, esta apresentação é passível de ser confundida com a demência frontotemporal (DFT). A sua distinção passa pelos biomarcadores já referidos e pela presença, ainda que ligeira, de disfunção mnésica. O predomínio executivo/disexecutivo traduz um declínio prioritário das funções executivas, como a incapacidade de organizar e planear tarefas, diminuição da atenção, perseveração, falta de noção sobre o ambiente circundante e/ou da própria doença, défice de empatia e diminuição da iniciativa. Ambas traduzem-se, na neuroimagem, em atrofia temporoparietal bilateral, associada por vezes a ligeira atrofia dos lobos frontais (enquanto que na DFT há um predomínio da atrofia nos lobos frontais e região temporal anterior).[29]

Por fim, o tratamento das variantes fenotípicas da DA segue os mesmos princípios que na DA "clássica", embora nestas sejam mais proeminentes as comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e ideação suicida, pelo que o recurso a psicofármacos e apoio por psiquiatria seja um ponto fulcral na abordagem destes doentes.[29,31]

Objetivos

Deste modo, com este trabalho pretende-se analisar a população de DA mnésica e não-mnésica, a partir de uma amostra de doentes do CHUPorto, tendo como principais objetivos:

- Descrição das manifestações clínicas de cada variante e a sua comparação com a DA mnésica;
- Análise e comparação de antecedentes pessoais e familiares entre DA mnésica e não mnésica
- Descrição das alterações de biomarcadores no líquor e neuroimagem da DA e diferença entre DA mnésica e não mnésica;
- Avaliação da concordância entre os clínicos e a avaliação neuropsicológica para cada tipo de apresentação;
- Descrição da terapêutica adjuvante usada em cada variante.

Metodologia

Este trabalho retrospetivo teve lugar no Centro Hospitalar e Universitário do Porto, com aprovação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, da Comissão de Ética e do Responsável pelo Acesso à Informação Clínica do CHUPorto.

A partir dos registos do Laboratório do Serviço de Imunologia do CHUPorto, foram identificados todos os doentes com estudo de biomarcadores da DA no líquor, realizado entre 01/01/2019 e 31/12/2021, constituindo-se uma população de 428 doentes.

A quantificação dos biomarcadores βA-42, rácio βA-42/βA-40 e P-TAU baseou-se em técnicas de quimioluminescência (CLEIA). Foi escolhido este período de forma a que todos os doentes incluídos tivessem sido estudados pelo mesmo método. Amostras anteriores usaram um método diferente.

Dos 428 doentes, 145 cumpriam os critérios ATN para DA, segundo os valores *cut-off* do mesmo hospital: βA-42 <725 pg/mL, βA-42/βA-40 <0,069 pg/mL, P-TAU >59 pg/mL.

Não foram incluídos os critérios com *amyloid PET ligand binding* nem *cortical tau PET ligand binding*, referidas pelo NIA-AA, pela sua indisponibilidade no CHUPorto.

Para além do estudo dos biomarcadores de líquor, os critérios de inclusão obrigavam a disponibilidade de MMSE, avaliação neuropsicológica e neuroimagem.

Destes 145 doentes, foram excluídos 63 doentes que não foram submetidos a avaliação neuropsicológica e 2 doentes não tinham neuroimagem disponível no seu processo clínico. A amostra final do estudo foi então de 80 doentes.

Por último, esta amostra foi dividida em dois grupos, segundo a apresentação clínica inicial: (1) grupo com predomínio mnésico, de 51 doentes e (2) grupo de predomínio não mnésico, de 29 doentes, com 7 doentes de predomínio executivo, 7 doentes de predomínio comportamental, 11 doentes de predomínio na linguagem e 4 doentes de predomínio visuoespacial. O organigrama referente a esta divisão está disposto na imagem 1 (anexo 1).

Com o apoio da plataforma *IBM® SPSS® Statistics*, foi efetuada uma análise estatística descritiva dos dados colhidos, com cálculo da média, mediana e respetivos desvios-padrão e amplitude dos dados. As variáveis sexo e tratamento foram representadas através de gráficos *pie-chart.*

Adicionalmente, foram comparados os dois grupos de apresentação: para a comparação das variáveis numéricas contínuas (idade de início e níveis dos biomarcadores no LCR) foi utilizado o teste *T Student*, partindo-se do pressuposto que a amostra tem uma distribuição normal segundo o Teorema do Limite Central; as variáveis numéricas discretas (anos de escolaridade e pontuação do MMSE) foram comparadas segundo o teste *Man-*

Whitney; as variáveis qualitativas (sintomas depressivos, antecedentes pessoais, antecedentes familiares, terapêutica) foram analisados segundo o teste qui-quadrado.

Por último, foi ainda comparada a classificação do clínico com a avaliação psicológica, calculando-se a concordância entre os dois profissionais mediante o teste *kappa*, cujo resultado varia entre 0 e 1.

Resultados

Relativamente aos dados sociodemográficos de cada grupo, explícitos na tabela I (anexo 2), a média de idade de início no grupo DA mnésica é ligeiramente superior à do grupo DA não-mnésica, não havendo, no entanto, diferença significativa. A média de anos de escolaridade é superior no grupo DA mnésica, mas não há diferença significativa entre ambos os grupos. Por último, destaca-se um predomínio em ambos os grupos do sexo feminino, como pode ser observado também na imagem 2 (anexo 1).

Tendo em conta a apreciação clínica, descrita na tabela II (anexo 2), analisou-se a proporção de doentes com sintomas depressivos, com a maioria a pertencer ao grupo DA mnésica. Pode-se afirmar que poderá haver uma maior associação entre os sintomas depressivos e a apresentação mnésica. Segundo a avaliação pelo *Mini Mental State Examination*, a média do grupo DA mnésica é significativamente superior à do grupo DA não-mnésica. Relativamente ao tempo evolução entre o início dos sintomas e a primeira consulta, este foi ligeiramente superior no grupo da DA mnésica. Ainda assim, não foi possível apurar estes dados em 45 dos 80 doentes da amostra.

Da análise dos antecedentes pessoais, constatou-se que em ambos os grupos há um predomínio dos fatores de risco/doenças cardiovasculares (FRCV/DCV), enquanto que as patologias neoplásicas são as menos prevalentes. Estavam apenas presentes no grupo DA não-mnésica, 1 caso na apresentação de predomínio executivo e 1 na apresentação de predomínio da linguagem, ambos de neoplasia da mama. Nos antecedentes psiquiátricos incluíram-se quadros ansioso-depressivos, representando a grande maioria, mas também psicóticos e maníacos. Estes últimas dois últimos estavam presentes na apresentação com atingimento predominante comportamental e da linguagem. No grupo DA mnésica, foram sobretudo as perturbações ansioso-depressivas.

No que concerne aos antecedentes familiares de demência (em 1º grau), estes foram registados numa proporção significativa em ambos os grupos. No entanto, não se pode afirmar que haja relação entre os antecedentes familiares de demência e o tipo de apresentação.

Os dados da avaliação neuropsicológica, relativos ao predomínio de apresentação, estão expostos na tabela III (anexo 2). Comparando com avaliação pelo clínico, verifica-se

que houve uma maior concordância entre os dois profissionais na apresentação de predomínio visuoespacial e da linguagem, havendo menor concordância no predomínio executivo.

Em relação aos dados analíticos do líquido cefalorraquidiano, evidenciados na tabela IV (anexo 2), as médias de βA-42 e do rácio βA42/βA40 foram semelhantes em ambos os grupos. A média de P-TAU é inferior no grupo DA mnésica. Efetuou-se um teste de T-*Student* que demonstrou não haver diferença significativa entre os dois grupos, relativamente ao último parâmetro.

Em termos de exames imagiológicos (TC e RM encefálicas), em ambos os grupos, a alteração mais prevalente foi a atrofia temporo-mesial, sendo a atrofia frontal a menos prevalente no grupo DA mnésica. No grupo DA não-mnésica, os padrões imagiológicos menos comuns foram a atrofia global sem predomínio lobar e a leucoencefalopatia isquémica, tal como é demonstrado na imagem 3 (anexo 1). A distribuição dos vários padrões de imagem de acordo com a apresentação no grupo DA não-mnésica está explicita na imagem 4 (anexo 1). No grupo de atingimento predominante da linguagem, o padrão de atrofia mais prevalente é a atrofia temporo-mesial, seguido da atrofia de predomínio frontal; na apresentação de predomínio visuoespacial, a alteração mais prevalente foi a atrofia de predomínio posterior.

Sobre o tratamento adjuvante instituído, disposto na tabela V (anexo 2): em ambos os grupos, a grande maioria dos doentes não iniciou psicofármacos, além do tratamento dirigido à demência. No grupo de DA não mnésica há uma maior proporção de doentes sob antipsicóticos, todos pertencentes ao grupo da apresentação de predomínio comportamental, tal como a associação antipsicótico-antidepressivo. Não se pode afirmar que haja relação entre o recurso a terapêutica adjuvante e o tipo de apresentação.

Discussão

Segundo dados do último estudo da *Alzheimer Europe*, estima-se que a demência afeta cerca de 193.516 habitantes em Portugal, representando cerca de 1,88% da população portuguesa em 2018 e projetando-se para 2050, uma proporção de 3,82%.[32]

De acordo com o mesmo estudo, a maioria dos casos de demência distribuem-se acima dos 65 anos, isto é, a grande maioria dos casos são de demência de início tardio. A demência de início precoce corresponde a 0,6% de população dos doentes com demência na Europa.[32]

No presente trabalho, tanto a média do grupo DA mnésica como do grupo DA não mnésica se situam no espetro da DA de início precoce. Este trabalho tem um viés de

seleção relacionada com a sua metodologia, ou seja, foram incluídos apenas doentes com estudo de biomarcadores de LCR.

Na abordagem de um doente com demência, sobretudo devido à gestão de recursos, o médico tendencialmente pesquisa biomarcadores do LCR em doentes com demência de início precoce. São casos em que há uma procura mais precoce de cuidados diferenciados e, como tal, há necessidade de certeza diagnóstica mais urgente, pelas implicações pessoais, profissionais e até terapêuticas, e pela possibilidade de participação em ensaios clínicos, pelo que estes exames mais invasivos são justificados.

Por essa mesma razão, o atual trabalho não pode também demonstrar que as variantes fenotípicas não mnésicas da DA se associam principalmente a apresentações de início precoce, como a literatura o descreve.

Esta explicação pode ser também usada para o facto de haver uma forte componente familiar em ambos os grupos. Uma vez que a DA de início precoce é mais associada à DA familiar[15], era esperado que num estudo que incluísse maioritariamente doentes com DA de início precoce houvesse um predomínio de antecedentes familiares de demência em primeiro grau.

Ainda comparativamente ao estudo da *Alzheimer Europe*, destaca-se o predomínio do sexo feminino, o que também foi verificado neste trabalho, podendo ser justificado pelo simples facto de existirem mais indivíduos do sexo feminino que do sexo masculino em Portugal, de acordo com o estudo CENSOS de 2021[33].

Relativamente à educação, o presente trabalho demonstra que a maioria dos habitantes tem apenas completo o 2º ciclo do ensino básico, estando de acordo com a distribuição nacional da escolaridade[33]. Não está descrito na literatura uma possível associação entre o nível de escolaridade e o tipo de apresentação de DA (mnésica vs não mnésica). Este trabalho não encontrou associação entre escolaridade e as variantes fenotípicas.

Relativamente aos antecedentes pessoais, o presente estudo segue os mesmos moldes da população portuguesa, com um predomínio de fatores de risco do foro cardiovascular[1]. Os antecedentes psiquiátricos vão também ao encontro do esperado, com a maioria dos doentes padecerem de perturbações ansioso-depressivas[34]. Ainda assim, não foi possível estabelecer uma relação concreta entre estes antecedentes e o tipo de apresentação, mais propriamente em relação às perturbações psicóticas e bipolar, devido ao reduzido número de doentes.

Do ponto de vista clínico, a proporção de doentes com DA mnésica é significativamente superior à de DA não mnésica. Na literatura, as variantes não mnésicas representam 1/3 de todos os casos de DA[28], rácio muito semelhante ao obtido neste trabalho (29/80= 0,3625). Dentro do grupo da DA não mnésica, foram também obtidos

resultados dentro das proporções expectadas, com a apresentação do predomínio da linguagem a representar a maior fatia deste grupo, enquanto o predomínio visuoespacial (atrofia cortical posterior) é a menos prevalente das variantes avaliadas. Segundo a literatura, ainda não é possível identificar uma explicação possível para esta diferença entre as diferentes variantes fenotípicas, uma vez que ainda não foram identificados agentes causativos concretos para cada uma, nem diferenças significativas na sua fisiopatologia.[28,35] Este dilema leva vários investigadores a questionar a definição de DA atípica, referindo que provavelmente pertencem todas ao mesmo espetro clínico, referido como *Alzheimer's continuum.*[30]

É possível que determinadas variantes sejam mais facilmente reconhecidas e diagnosticadas que outras. Um distúrbio da linguagem é mais facilmente detetado que a disfunção executiva, porque esta última inclui diferenças subtis no funcionamento da pessoa, facilmente subvalorizadas pelos companheiros e/ou cuidadores e até mesmo profissionais de saúde. Além disso, certos testes não têm sensibilidade para este tipo de variantes que afetam mais as funções executivas, tais como o MMSE. Essa é uma possível explicação para as diferentes concordâncias entre a avaliação clínica e a avaliação neuropsicológica.

Tal demonstra a necessidade de sensibilização dos profissionais de saúde para estas variantes e para uma escolha adaptada dos testes, ou para a combinação de baterias de testes com maior capacidade de deteção destas disfunções.[36,37]

Neste grupo houve diferença significativa da média do MMSE entre o grupo mnésico e não mnésico. Pode relacionar-se com o pequeno número da amostra ou com o tempo evolução entre os primeiros sintomas e a primeira avaliação pelo médico, altura em que foi executado o MMSE. No entanto, é importante salientar que apenas uma minoria destes doentes tinha esta informação, o que torna menos significativa qualquer diferença que haja entre os dois grupos de apresentação, quando se analisam variáveis dependentes deste tempo de evolução.

Ainda em relação à clínica, os resultados relativos aos sintomas depressivos estão de acordo com o que a literatura relata, com maior associação à variante mnésica.[23]

Embora não haja grande diferença entre os grupos a nível da βA, o valor de prova para a diferença entre os dois grupos relativamente à P-TAU é algo *borderline*, o que vai ao encontro de certos estudos que referem uma deposição maior e mais precoce de P-TAU, relativamente à de βA, nas variantes fenotípicas não mnésicas da DA.[38] Ainda assim, estes resultados podem também ser devidos ao menor número de doentes do grupo DA não mnésica. Além disso, o tempo de evolução também poderá ter influência nesta diferença quase significativa, mas mais uma vez, por causa da grande quantidade de *missings*, nada se pode inferir a este propósito.

Os resultados obtidos na avaliação por neuroimagem encontram-se dentro do esperado para ambos os grupos, mas salienta-se que no grupo do predomínio da linguagem a atrofia de predomínio frontal está entre as mais comuns, embora nem sempre presente. Este resultado pode ser explicado pelo tempo de evolução da clínica até à realização da imagem ou pelo reduzido número de doentes incluídos.

Por fim, relativamente ao tratamento não foram identificadas diferenças relativas ao que foi descrito inicialmente, destacando-se apenas a importância de terapêuticas adjuvantes dos antidemenciais para casos que envolvam alterações consideráveis do comportamento. Mesmo não se tendo estabelecido uma relação direta entre o uso destas terapêuticas e o tipo de apresentação, salienta-se o facto de ainda assim a proporção ser relativamente maior no grupo DA não-mnésica.

Conclusão

Este estudo permitiu identificar as variantes fenotípicas não-mnésicas da doença de Alzheimer observadas na consulta de neurologia do CHUPorto, ilustrando as características clínicas, neuropsicológicas, laboratoriais e de imagem de cada uma. O diagnóstico da DA deve ser multidisciplinar, requerendo uma perspetiva clínica, fundamentada por marcadores bioquímicos e neuroimagem.

Confirmou que uma definição bioquímica da DA permite um diagnóstico mais precoce e permite identificar doentes cuja clínica não é de predomínio mnésico.

Além disso, com este estudo foram encontradas possíveis dificuldades no diagnóstico de determinadas variantes, nomeadamente a executiva, passível de ser subvalorizada por testes de avaliação breve do estado mental como o MMSE usados pelo neurologista na abordagem inicial. É por isso, importante o investimento nesta área para uma melhor avaliação dos doentes.

Por último, foi possível concluir que o uso de terapêuticas adjuvantes aos antidemenciais é frequente, sobretudo nas variantes atípicas, nomeadamente nas que cursam com alterações comportamentais, ainda que não tenha sido estabelecida relação estatística significativa.

Bibliografia

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2013;2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed.; 2013. doi:https://doi.org/10.1176/appi.books.978089042559
3. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *Ulster Med J*. 2015;84(2):79-87.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
5. Tori K, Kalligeros M, Nanda A, et al. Association between dementia and psychiatric disorders in long-term care residents: An observational clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21412. doi:10.1097/MD.0000000000021412
6. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *World Alzheimer Rep*. 2015;2015.
7. WHO Centre for Health Development. World atlas of ageing. Published online 1998.
8. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19(R1):R12-20. doi:10.1093/hmg/ddq160
9. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al. APP Processing and Synaptic Function. *Neuron*. 2003;37(6):925-937. doi:https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00124-7
10. Glabe CC. Amyloid Accumulation and Pathogensis of Alzheimer's Disease: Significance of Monomeric, Oligomeric and Fibrillar Aβ. In: Harris JR, Fahrenholz F, eds. *Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Aspects of Amyloid β*. Springer US; 2005:167-177. doi:10.1007/0-387-23226-5_8
11. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-5554. doi:10.2147/IJN.S200490
12. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185-204. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113613
13. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263

14. Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1178-1189. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2188
15. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):213-227. doi:10.1177/0891988710383571
16. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, et al. Early onset familial Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;60(2):235 LP - 239. doi:10.1212/01.WNL.0000042088.22694.E3
17. Raux G, Guyant-Maréchal L, Martin C, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J Med Genet*. 2005;42(10):793-795. doi:10.1136/jmg.2005.033456
18. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2
19. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):71. doi:10.1186/s13195-017-0297-z
20. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):4162-4167. doi:10.1073/pnas.0230450100
21. Warnert EAH, Rodrigues JCL, Burchell AE, et al. Is High Blood Pressure Self-Protection for the Brain? *Circ Res*. 2016;119(12):e140-e151. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309493
22. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094-1103. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668
23. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(2 Dementia):419-434. doi:10.1212/CON.0000000000000307
24. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
25. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
26. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020;12:1179573520907397-1179573520907397. doi:10.1177/1179573520907397

27. Gauthier S, Albert M, Fox N, et al. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades? *Alzheimer's Dement*. 2016;12(1):60-64. doi:https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.003
28. Dickerson BC, McGinnis SM, Xia C, et al. Approach to atypical Alzheimer's disease and case studies of the major subtypes. *CNS Spectr*. 2017;22(6):439-449. doi:10.1017/S109285291600047X
29. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(1):34-51. doi:10.1212/CON.0000000000000687
30. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(1):52-75. doi:10.1212/CON.0000000000000696
31. Baptista MAT, Santos RL, Kimura N, Lacerda IB, Dourado MCN. Disease awareness may increase risk of suicide in young onset dementia: A case report. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(3):308-311. doi:10.1590/1980-57642016dn11-030015
32. Alzheimer Europe. Dementia in Europe yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Alzheimer Eur*. Published online 2019:108. https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf
33. Instituto Nacional de Estatística. CENSOS 2021. CENSOS 2021. Published 2021. Accessed May 28, 2022. https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html
34. Carvalho Á. Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. *Direção-Geral da Saúde*. Published online 2018:3-15. https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx
35. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6
36. Lezak MD. Assessing Executive Functions. *Int J Psychol*. 1982;17(1-4):281-297. http://doi.wiley.com/10.1080/00207598208247445
37. S P, J R, P B, AA S. Executive Functions And Screening For Mild Cognitive Impairment And Alzheimers Disease: A Cross-Sectional Study. *Acta Psychopathol*. 2018;04(03):1-9. doi:10.4172/2469-6676.100171
38. Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: A clinical, neuroimaging and neuropathological study. *Neuropathology*. 2017;37(2):150-173. doi:https://doi.org/10.1111/neup.12364

Apêndice

Anexo 1 - Figuras/Gráficos

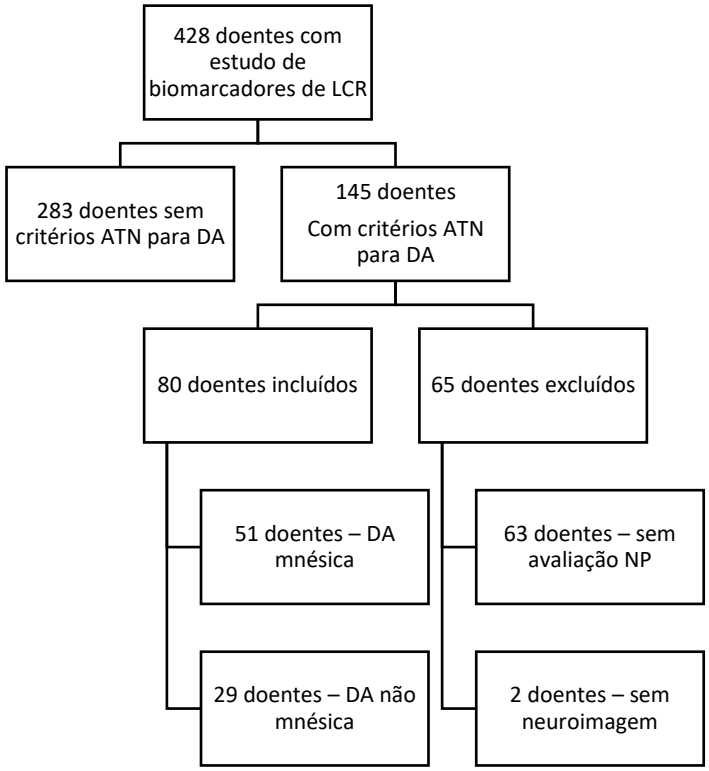


Figura 1 - Organigrama da seleção de doentes do CHUPorto para o estudo

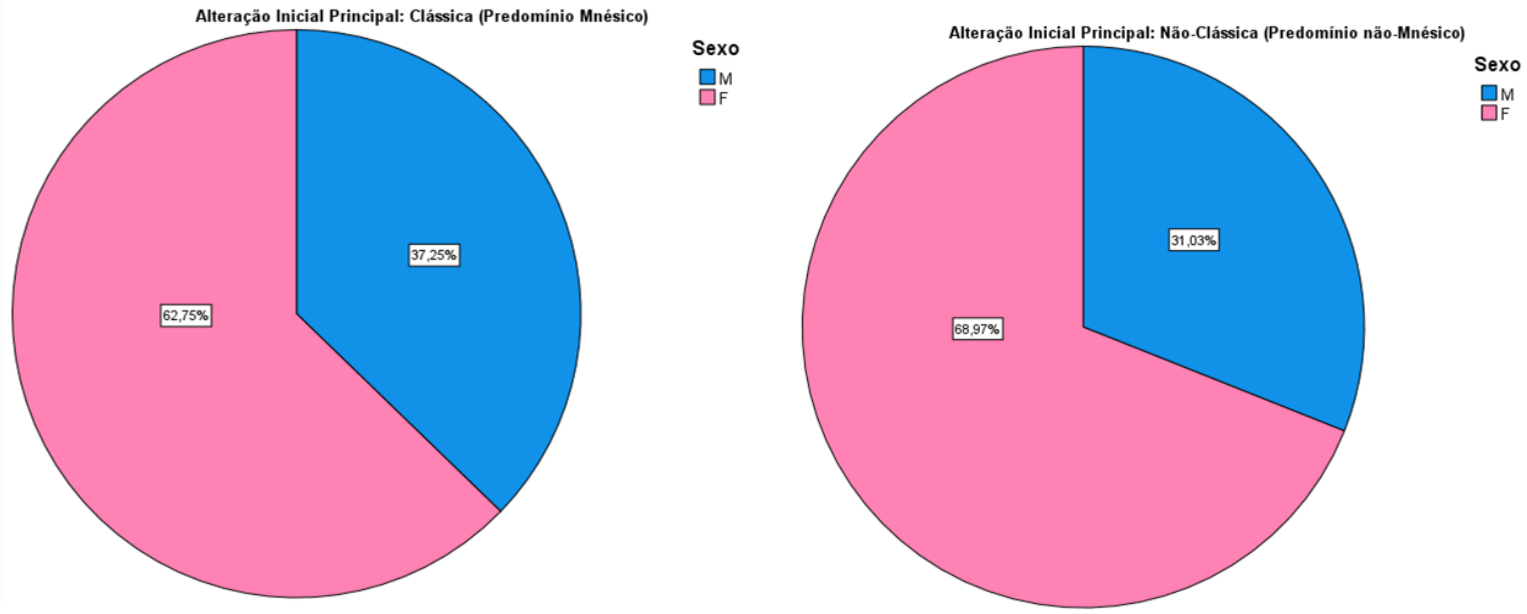


Figura 2 - Distribuição dos doentes por sexo de acordo com o grupo de apresentação

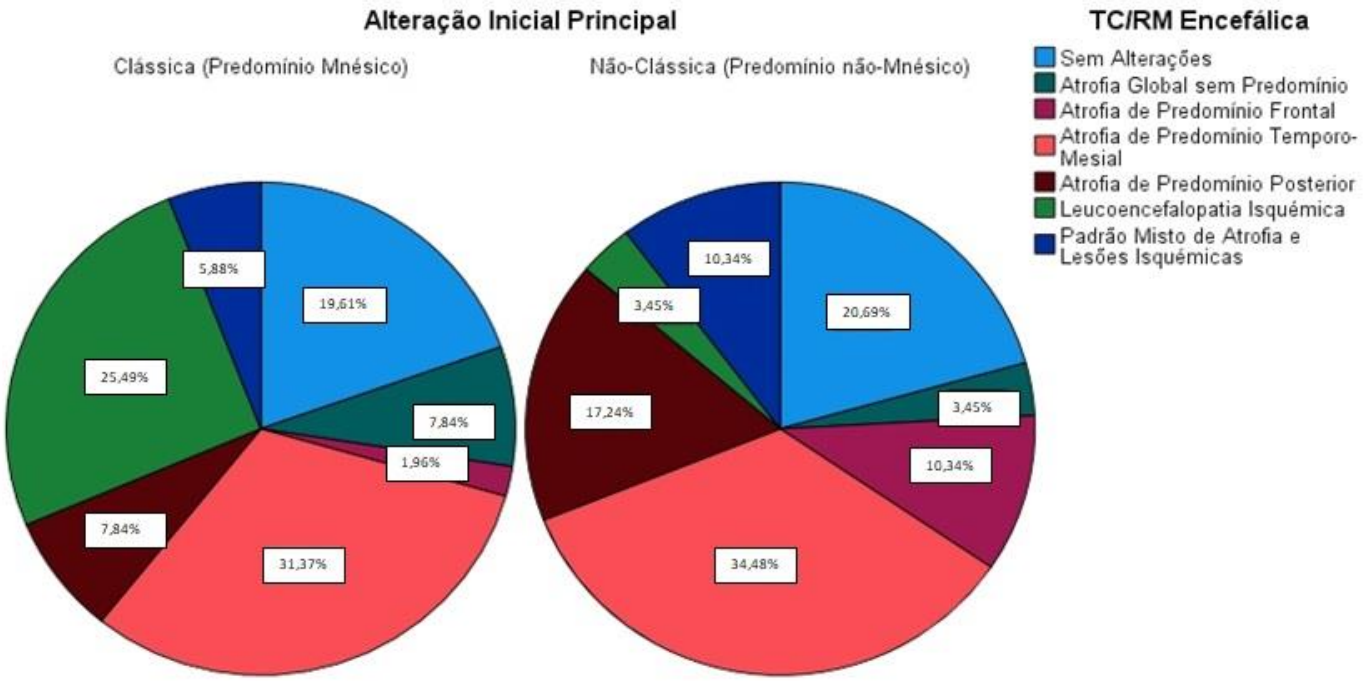


Figura 3 - Distribuição dos doentes por padrão de neuroimagem, de acordo com o grupo de apresentação

Anexo 2 - Tabelas

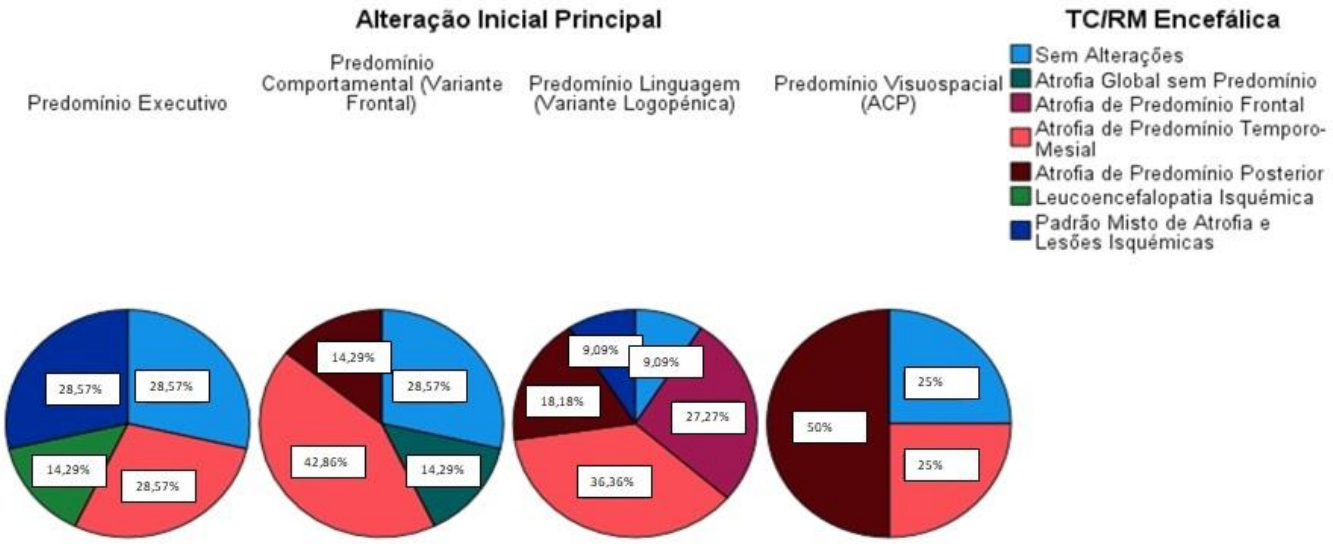


Figura 4 - Distribuição dos doentes por padrão de neuroimagem, de acordo com o predomínio clínico no grupo DA não mnésica

Tabela I - Dados sociodemográficos por grupo de apresentação

		DA mnésica (n=51)	DA não-mnésica (n=29)	Valor de prova, p (α=0,05)
Idade de Início (anos)	**Média (desvio-padrão)**	64,92 (6,35)	64,79 (7,512)	0,937
	Mediana	65,04	64,17	
	Máximo	76	82	
	Mínimo	45	52	
Anos de escolaridade	**Média (desvio-padrão)**	6,51 (4,80)	5,55 (5,85)	0,205
	Mediana	4,00	4,00	
	Máximo	16	16	
	Mínimo	0	0	
Sexo (nº de doentes)	**Feminino**	32	20	
	Masculino	19	9	

Tabela II – Avaliação clínica e antecedentes por grupo de apresentação

		DA mnésica (n=51)	DA não-mnésica (n=29)	Valor de prova, p (α=0,05)
Sintomas depressivos na apresentação inicial	**N de doentes**	17 (33,3%)	2 (6,9%)	0,008
MMSE	**Média (desvio-padrão)**	22 (5,58)	18 (7,12)	0,036
Tempo de Evolução (anos)	**Média (desvio-padrão)**	4 (1,512)	3,4 (0,995)	
	Mediana (amplitude)	4 (8)	3,5 (5)	
Antecedentes pessoais	**FRCV/DCV**	27 (52,9%)	15 (51,7%)	
	Endócrino-metabólicos	4 (7,8%)	2 (6,9%)	
	Psiquiátricos	6 (11,8%)	3 (10,3%)	
	Neoplásicos	0	2 (6,9%)	
	Sem antecedentes	14 (27,5%)	7 (24,2%)	
Antecedentes familiares de demência		28 (54,9%)	15 (51,7%)	0,784

Tabela III - Comparação entre avaliação médica e neuropsicológica

		Avaliação pelo clínico (n de doentes)	Avaliação Neuropsicológica (n de doentes)	N de doentes em que ambos concordam	Concordância (valor de kappa)	Discordância em favor do predomínio
Apresentação Inicial	**Predomínio Mnésico**	51	52	44	0,59	Executivo Visuoespacial
	Predomínio Executivo	7	9	3	0,31	Mnésico
	Predomínio Linguagem	11	8	7	0,70	Mnésico Visuoespacial Comportamental
	Predomínio Comportamental	7	5	4	0,64	Mnésico Linguagem
	Predomínio Visuoespacial	4	6	4	0,79	Mnésico

Tabela IV – Marcadores bioquímicos por grupo de apresentação

		DA mnésica (n=51)	DA não-mnésica (n=29)	Valor de prova, p (α=0,05)
βA-42	**Média** **(desvio-padrão)**	604,96 (176,04)	573,17 (176,35)	0,220
	Mediana **(amplitude)**	577 (1111)	573,17 (665)	
βA-42/ βA-40	**Média** **(desvio-padrão)**	0,047 (0,008)	0,047 (0,010)	
	Mediana **(amplitude)**	0,48 (0,037)	0,46 (0,038)	
P-TAU	**Média** **(desvio-padrão)**	115,8 (49,01)	145 (87,92)	0,053
	Mediana **(amplitude)**	107,1 (245,1)	117,1 (332,4)	

Tabela V - Distribuição de doentes de acordo com o tratamento adjuvante por grupo de apresentação

	DA mnésica (n=51)	**DA não-mnésica (n=29)**	**Valor de prova (α=0,05)**
Nenhum psicofármaco	35 (68,6%)	16 (55,2%)	0,229
Antipsicóticos	2 (3,9%)	2 (6,9%)	
Antidepressivos	14 (27,5%)	9 (31%)	
Associação antidepressivo - antipsicótico	0 (0%)	2 (6,9%)	