

# Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Jacy Bezerra Parmera<sup>1</sup>, Vitor Tumas<sup>2</sup>, Henrique Ballalai Ferraz<sup>3</sup>, Mariana Spitz<sup>4</sup>, Maira Tonidandel Barbosa<sup>5,6</sup>, Jerusa Smid<sup>1</sup>, Breno José Alencar Pires Barbosa<sup>1,7,8</sup>, Lucas Porcello Schilling<sup>9,10,11</sup>, Márcio Luiz Figueiredo Balthazar<sup>12</sup>, Leonardo Cruz de Souza<sup>13</sup>, Francisco Assis Carvalho Vale<sup>14</sup>, Paulo Caramelli<sup>13</sup>, Paulo Henrique Ferreira Bertolucci<sup>13</sup>, Márcia Lorena Fagundes Chaves<sup>15,16</sup>, Sonia Maria Dozzi Brucki<sup>1</sup>, Ricardo Nitirini<sup>1</sup>, Raphael Machado Castilhos<sup>15</sup>, Norberto Anízio Ferreira Frota<sup>17,18</sup>

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, São Paulo SP, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, São Paulo SP, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Neurologia, Rio de Janeiro RJ, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Belo Horizonte MG, Brasil.

<sup>6</sup>Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Medicina Geriátrica, Belo Horizonte MG, Brasil.

<sup>7</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Área Acadêmica de Neuropsiquiatria, Recife PE, Brasil.

<sup>8</sup>Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife PE, Brasil.

<sup>9</sup>Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

<sup>10</sup>Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brasil.

<sup>11</sup>Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Porto Alegre RS, Brasil.

<sup>12</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Neurologia, Campinas SP, Brasil.

<sup>13</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte MG, Brasil.

<sup>14</sup>Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Medicina, São Carlos SP, Brasil.

<sup>15</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

<sup>16</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Serviço de Neurologia, Porto Alegre RS, Brasil.

<sup>17</sup>Hospital Geral de Fortaleza, Serviço de Neurologia, Fortaleza CE, Brasil.

<sup>18</sup>Universidade de Fortaleza, Fortaleza CE, Brasil.

**Correspondente:** Jacy Bezerra Parmera; E-mail: [jacy.parmera@hc.fm.usp.br](mailto:jacy.parmera@hc.fm.usp.br)

**Conflito de interesses:** JS: Participação como palestrante em simpósios promovidos pelo laboratório Roche; LPS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Apsen e Biogen; MLFB: Participação no conselho consultivo da Biogen. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios EMS e Torrent; PC: Participação como investigador principal em ensaios clínicos para os laboratórios Novo Nordisk e Roche. Participação no conselho consultivo dos laboratórios Aché, Biogen, EMS, Nutricia e Roche. Desenvolvimento de material para educação médica continuada e participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Aché, Nutricia, Libbs, Roche, Sandoz, Torrent e Zodiac; PHFB: Participação no conselho consultivo dos laboratórios Biogen e Novo Nordisk. Supervisão de atividades de treinamento nos laboratórios Biogen, Janssen-Cilag e Novo Nordisk e para a Quintiles. Participação como palestrante em simpósios promovidos pelos laboratórios Apsen, Nutricia, Roche e Sandoz; LCS: Participação no conselho consultivo da Biogen. Participação como palestrante em simpósios promovidos pela Biogen; RN: Participação no conselho consultivo da Biogen; JBP, VT, HBF, MS, MTB, BJAPB, FACV, MLFG, SMDB, RMC, NAFF: Não há conflito de interesse a declarar.

Recebido em 05 de julho de 2021; Recebido em sua forma final em 13 de outubro de 2021; Aceito em 27 de abril de 2022.



**RESUMO.** A demência da doença de Parkinson (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL) representam a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas com mais de 65 anos, ocasionando progressivo declínio cognitivo e comprometimento da qualidade de vida. O presente estudo tem como objetivo prover um consenso de especialistas sobre a DDP e DCL, baseado em revisão sistemática da literatura brasileira e revisão não-sistemática de literatura internacional. Ademais, tal estudo visa promover informação e conceder recomendações sobre abordagem diagnóstica, com foco nos níveis de atenção primária e secundária em saúde. Com base nos dados disponíveis, recomendamos que os profissionais realizem pelo menos um breve instrumento cognitivo global, como o Mini-Exame do Estado Mental, contudo de preferência optem pela Avaliação Cognitiva de Montreal e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisado. Observa-se uma carência de instrumentos validados para a avaliação precisa das habilidades funcionais em pacientes brasileiros com DDP e DCL. Além disso, mais estudos focando em biomarcadores com coortes brasileiras também são necessários.

**Palavras-chave:** Consenso; Doença de Parkinson; Corpos de Lewy; Demência.

#### **DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES: RECOMMENDATIONS OF THE SCIENTIFIC DEPARTMENT OF COGNITIVE NEUROLOGY AND AGING OF THE BRAZILIAN ACADEMY OF NEUROLOGY**

**ABSTRACT.** Parkinson's disease dementia (PDD) and dementia with Lewy bodies (DLB) represent the second most common type of degenerative dementia in patients aged 65 years and older, leading to progressive cognitive dysfunction and impaired quality of life. This study aims to provide a consensus based on a Brazilian systematic literature review and a comprehensive international review concerning PDD and DLB. Moreover, we sought to inform and give recommendations about the best diagnostic approaches focusing on the primary and secondary care attention. Based on the available data, we recommend clinicians to perform at least a one brief global cognitive instrument, such as Mini-Mental State Examination, but preferably the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the assessment of PDD. There is a lack of validated instruments for the accurate assessment of functional abilities on Brazilian PD patients. Further studies focusing on biomarkers with Brazilian cohorts are also warranted.

**Keywords:** Consensus; Parkinson Disease; Lewy Bodies; Dementia.

## **INTRODUÇÃO**

A demência da doença de Parkinson (DDP) e a demência com corpos de Lewy (DCL) constituem síndromes clínicas diferentes que compartilham o mesmo substrato patológico, a patologia com corpos de Lewy, em que inclusões neuronais de  $\alpha$ -sinucleína (corpos de Lewy) e perda neuronal são identificadas em estudos *post mortem*. Igualmente, tais entidades podem ser denominadas por meio de um termo genérico chamado de doenças com corpos de Lewy, e representam o segundo tipo mais comum de demência degenerativa em pacientes com mais de 65 anos, levando a disfunção cognitiva progressiva, deterioração motora e comprometimento da qualidade de vida<sup>1,2</sup>.

Apesar de possuírem o mesmo substrato patológico, a doença de Parkinson (DP) e a DCL são classificadas como doenças distintas com base na relação temporal dos sintomas cognitivos e motores. Os critérios atuais de DDP recomendam que o diagnóstico deve ser feito quando a demência se desenvolve no contexto de uma DP bem estabelecida<sup>1</sup>. Além disso, o diagnóstico de DCL é realizado, com base nos critérios atuais, quando a demência precede ou coincide dentro de um ano o desenvolvimento de sintomas motores, nomeada a "regra de 1 ano". Embora de certa forma arbitrária, trata-se de uma abordagem empírica que evita erros na prática clínica e esclarece a distinção em pesquisas e estudos clínicos<sup>2</sup>.

A DDP e a DCL demonstram ter um impacto substancial no âmbito psicossocial do paciente, resultando em diminuição da qualidade de vida tanto de pacientes

como de cuidadores. No Brasil, a maioria dos pacientes portadores de DP é assistida em suas residências por familiares, que atuam como cuidadores informais. Tais cuidadores enfrentam cargas crescentes de estresse social e podem desenvolver esgotamento, depressão e ansiedade. Os mais importantes preditores de aumento de sobrecarga e estresse do cuidador são a presença de sintomas cognitivos e comportamentais em pacientes com DP, associados ao tempo de cuidado e à ocorrência de transtornos de humor<sup>3,4</sup>.

O presente estudo tem como objetivo implementar um consenso de especialistas com base em uma revisão sistemática da literatura brasileira e uma revisão internacional abrangente contendo estudos atualizados e amplamente relevantes sobre a DDP e a DCL. Além disso, propomos um guia clínico com abordagem e recomendações voltadas para a atenção primária e secundária em saúde, no intuito de promover uniformidade e conhecimento na investigação e tratamento dos pacientes com ambas as doenças.

## **MÉTODOS**

Este estudo de consenso foi realizado a partir de reuniões realizadas no período de abril a junho de 2021, a fim de delinear o processo de revisão e redação. O grupo foi constituído por sete membros com experiência nessa área.

Primeiro, realizamos uma revisão sistemática da literatura brasileira sobre epidemiologia, clínica, exames complementares e biomarcadores, assim como acerca de estudos sobre o manejo da DDP e DCL. Uma busca

sistemática da literatura utilizando o programa Start foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo, PsycINFO. Para a pesquisa, usamos os termos-chave: ["Parkinson's disease "] OU ["Lewy Body dementia "] OU ["diffuse Lewy Body disease"] E ["dementia "] OU ["mild cognitive impairment "] OU ["cognitive dysfunction"] e (Brazil) usando os idiomas inglês e português, e filtros de estudos humanos. Os critérios de inclusão foram 1) estudos brasileiros referentes a DP e DCL 2) investigação de características cognitivas ou associadas 3) idosos ou adultos com mais de 18 anos. Os critérios de exclusão foram 1) estudos com foco em outros diagnósticos primários cognitivos e relatos de caso.

O grupo do estudo de consenso foi posteriormente dividido em três subgrupos, relativos a assuntos específicos, sendo estes: epidemiologia e fatores de risco; características clínicas e avaliação neuropsicológica; e biomarcadores e manejo, cada um deles encarregado de revisar criticamente a literatura adquirida, com base em critérios de

seleção predefinidos. Além disso, uma ampla pesquisa bibliográfica foi realizada nos artigos encontrados, de modo que referências não captadas pela revisão sistemática pudessem ser adicionadas. Finalmente, adicionamos artigos selecionados pelos membros do consenso.

## RESULTADOS

A busca realizada resultou em um total de 732 registros. Após a exclusão inicial, foram selecionados 106 artigos publicados em coortes brasileiras, dos quais mais 60 foram excluídos pelos motivos detalhados na Figura 1.

Ao total, 46 artigos foram selecionados para serem incluídos neste consenso. Para os tópicos em que não havia artigos específicos na literatura brasileira, foram acrescentados 17 estudos, incluindo artigos originais, artigos de revisão e consensos internacionais.

O diagrama de fluxo PRISMA resume o protocolo de revisão na Figura 1.

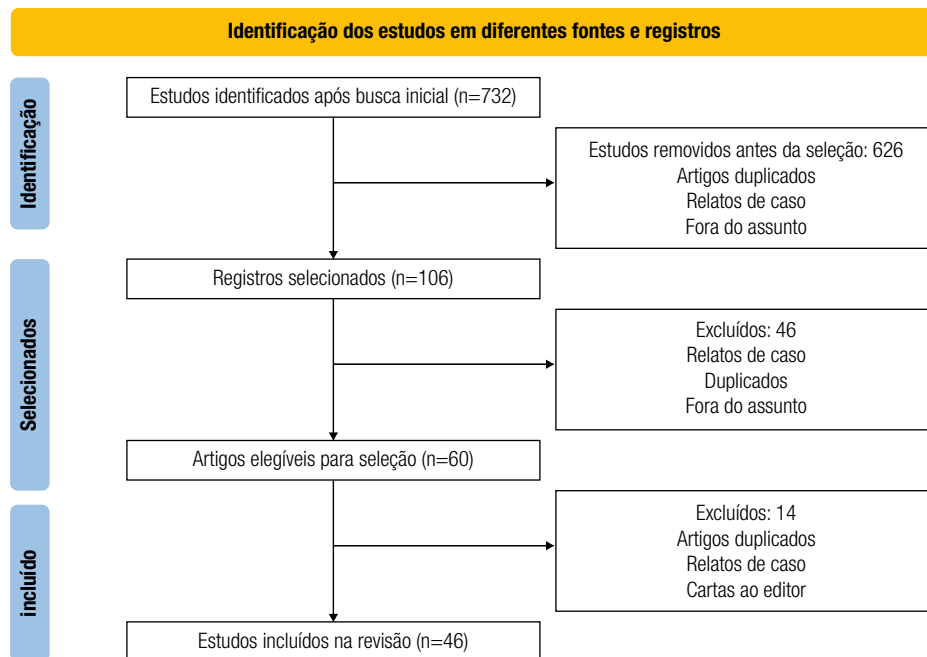


Figura 1. Algoritmo da revisão sistemática, diagrama Prisma.

## Epidemiologia

A prevalência de parkinsonismo em estudos de base populacional no Brasil em populações maiores de 60 anos evidenciam prevalência variável entre 7,2%<sup>5</sup> a 10,6%<sup>6</sup>, com a DP idiopática como etiologia mais frequente. Os estudos observaram aumento progressivo da frequência de parkinsonismo na população com a idade, chegando a 30,4% em indivíduos acima de 95 anos<sup>6</sup>.

A ocorrência de demência foi observada em 15% dos pacientes com parkinsonismo no estudo de Bambuí<sup>5</sup> e em 56,7% no estudo Pieta<sup>6</sup>. A DDP representa 13,5% dos casos de parkinsonismo com demência<sup>6</sup>, enquanto a DCL é responsável por menos de 5% das etiologias<sup>7,8</sup>.

Em estudos baseados nas casuísticas de centros terciários, a prevalência dessas duas etiologias varia entre 3,7 a 15%<sup>9-13</sup> dos casos de demência. Esses dados

são similares aos observados em estudo neuropatológico prévio, em que a DCL foi responsável por 15% das etiologias de demência, seja de forma isolada ou associada a outras patologias<sup>14</sup>. A DCL foi a segunda etiologia neurodegenerativa neste mesmo estudo, e a ocorrência da patologia de corpos de Lewy aumentou o risco de demência com OR de 3,4 (IC95%:1,94-5,97). Tal estudo também observou que o diagnóstico clínico demonstrou alta especificidade, porém baixa sensibilidade<sup>14</sup>. Este fato pode justificar a menor prevalência em estudos populacionais.

A ocorrência de demência na DP é comum e sua prevalência aumenta com o tempo de doença, variando de 23% nos primeiros anos da doença a 80% com mais de 15 anos de sintomas<sup>15-17</sup>. O conhecimento de quais fatores de risco estão associados à ocorrência de demência em pacientes com DP e as características que diferenciam os pacientes com DCL de outras etiologias são essenciais

para um diagnóstico precoce e uma terapia mais adequada. Esses aspectos serão discutidos nos tópicos a seguir.

### Recomendações para o diagnóstico de DDP e DCL

O diagnóstico de demência geralmente é definido por meio de critérios clínicos. Historicamente, os critérios mais utilizados, mesmo para pacientes com DP, eram os das várias versões do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM). Esse conceito mudou em 2007, quando uma força-tarefa da *Movement Disorders Society* (MDS) desenvolveu critérios diagnósticos específicos para a DDP<sup>1</sup>, no qual recomendou procedimentos para operacionalizar o diagnóstico<sup>18</sup>. Desde então, esses critérios e procedimentos têm sido os mais utilizados em estudos clínicos, inclusive em estudos brasileiros. Recomendamos o uso desses critérios com algumas adaptações marcadas a seguir com aspas (Tabela 1).

**Tabela 1.** Critérios para o diagnóstico de Demência da Doença de Parkinson (DP) provável ou possível<sup>1</sup>.

---

<p><b>I. Manifestações principais</b></p> <p>1. Diagnóstico de DP de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Londres, <i>Queen Square Brain Bank criteria</i>*.</p> <p>2. Uma síndrome demencial, de início insidioso e de lenta progressão, desenvolvida no contexto de uma DP bem estabelecida, e diagnosticada por meio de anamnese e exames clínico e cognitivo, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Comprometimento de mais de um domínio cognitivo.</li><li>- Declínio funcional em comparação a um estado pré-mórbido.</li><li>- Comprometimento funcional de atividades de vida diária, não atribuível a sintomas motores ou autonômicos.</li></ul>
<hr/> <p><b>II. Manifestações clínicas associadas.</b></p> <p>1. Características cognitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Atenção: desempenho pobre em tarefas atencionais. Pode haver uma flutuação da atenção no mesmo dia ou em dias diferentes.</li><li>- Funções executivas: dificuldades em tarefas que requerem planejamento, flexibilidade mental, formação de conceitos. Diminuição da velocidade de processamento mental (bradifrenia).</li><li>- Funções visuais-espaciais: dificuldade de orientação, percepção ou habilidades visuoespaciais.</li><li>- Memória: dificuldade em tarefas que requerem aprendizado e na evocação espontânea, mas com melhora após uso de pista.</li><li>- Linguagem: comumente preservada. Pode haver dificuldade de encontrar palavras ou na compreensão de sentenças complexas.</li></ul> <p>2. Características comportamentais:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Apatia: perda da motivação e do interesse, diminuição da espontaneidade.</li><li>- Alterações na personalidade e no humor, incluindo depressão e ansiedade.</li><li>- Alucinações: predominantemente visuais, usualmente complexas, bem formadas, de pessoas, animais e objetos.</li><li>- Delírios: usualmente paranoides (como infidelidade).</li><li>- Sonolência diurna excessiva.</li></ul>
<hr/> <p><b>III. Manifestações que não excluem DDP, mas tornam o diagnóstico incerto.</b></p> <p>Coexistência de qualquer condição patológica que possa justificar os sintomas cognitivos (por exemplo, doença cerebrovascular grave e evidente na neuroimagem). Intervalo de tempo desconhecido entre os sintomas cognitivos e motores.</p>
<hr/> <p><b>IV. Condições ou doenças que causam declínio cognitivo e que tornam o diagnóstico de DDP improvável de ser feito.</b></p> <p>Sintomas cognitivos e comportamentais aparecem no contexto de outras condições: Estado confusional agudo devido a doenças sistêmicas ou a intoxicação a drogas. Diagnóstico de depressão maior. Preenche critérios de demência vascular provável.</p>

---

Continua...

**Tabela 1.** Continuação.

<b>DDP provável</b>
<p>A. Manifestações nucleares devem estar presentes.</p> <p>B. Manifestações clínicas associadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprometimento cognitivo típico de pelo menos dois domínios.</li> <li>- Presença de pelo menos um sintoma comportamental dá suporte ao diagnóstico, mas a ausência desses sintomas não exclui o diagnóstico de DDP.</li> <li>- Não preenche os critérios do grupo III.</li> <li>- Não preenche os critérios do grupo IV.</li> </ul>
<b>DDP possível</b>
<p>A. Manifestações nucleares devem estar presentes.</p> <p>B. Manifestações clínicas associadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprometimento cognitivo atípico em pelo menos um domínio, como uma proeminente afasia ou amnésia que não se beneficie de pista e com atenção preservada.</li> <li>- Sintomas comportamentais podem ou não estar presentes.</li> <li>- Não preenche os critérios III</li> <li>- Não preenche os critérios IV</li> </ul>

\*A regra de um ano entre o início da demência e o parkinsonismo é recomendada.

O “*Fourth Consensus Report of the DLB Consortium*”, por sua vez, refinou recentemente as recomendações sobre o diagnóstico clínico e patológico da DCL<sup>19</sup>. Nestes, foram incorporados avanços em biomarcadores e conceitos clínicos recentes para aumentar a sensibilidade diagnóstica. Além disso, houve a clara distinção entre características

clínicas e biomarcadores diagnósticos. Os sinais e sintomas clínicos foram classificados como essenciais ou de suporte, e os biomarcadores foram classificados como indicativos ou de suporte, com base em sua especificidade e na qualidade das evidências disponíveis. Desta feita, recomendamos o uso desses critérios na prática clínica (Tabela 2).

**Tabela 2.** Critérios de 2017 para diagnóstico clínico de demência com corpos de Lewy<sup>2</sup>.

<b>Essencial para o diagnóstico de DCL</b>	
Demência definida como um declínio cognitivo progressivo que interfere nas atividades de vida diária. Déficits em atenção, funções executivas e habilidades visuais-espaciais podem especialmente ser proeminentes e de início precoce. Comprometimento de memória significativo e persistente pode não ocorrer nos estágios iniciais, mas usualmente torna-se evidente com a evolução da doença.	
<b>Caraterísticas clínicas principais</b>	<b>Biomarcadores indicativos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutuação cognitiva com variações significativas na atenção e no nível de consciência.</li> <li>• Alucinações visuais complexas recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas.</li> <li>• Transtorno comportamental do sono REM, que pode preceder o declínio cognitivo.</li> <li>• Parkinsonismo com apresentação de um ou mais dos sinais cardinais (bradicinesia, rigidez ou tremor de repouso).</li> </ul> <p>Observação: As três primeiras manifestações tipicamente ocorrem mais precocemente e são mais persistentes na evolução.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução na atividade dos receptores pré-sinápticos de dopamina (DAT) em núcleos da base demonstrado por SPECT ou PET.</li> <li>• Cintilografia miocárdica com <sup>123</sup>I-MIBG anormal (hipocaptação).</li> <li>• Polissonografia confirmando sono REM sem atonia.</li> </ul>
<b>Diagnóstico de DCL provável</b>	
<p>a. Duas ou mais manifestações clínicas principais estão presentes, com ou sem evidência de biomarcadores indicativos ou</p> <p>b. Apenas uma manifestação clínica principal está presente, mas com um ou mais biomarcadores indicativos.</p> <p><i>DCL provável não deve ser diagnosticada com base apenas em biomarcadores.</i></p>	
<b>Diagnóstico de DCL possível</b>	
<p>a. Apenas uma manifestação clínica principal está presente, sem evidência de biomarcadores indicativos ou</p> <p>b. Um ou mais biomarcadores indicativos estão presentes, mas sem apresentar uma manifestação clínica principal.</p>	

Continua...

**Tabela 2.** Continuação.

Caraterísticas clínicas de suporte	Biomarcadores de suporte
Hipersensibilidade a agentes antipsicóticos. Instabilidade postural. Quedas repetitivas. Síncope ou outros episódios transitórios de irresponsividade. Grave disfunção autonômica (p.e., constipação, hipotensão ortostática, incontinência urinária). Hipersonia. Hiposmia. Alucinações não-visuais. Delírios sistematizados. Apatia, ansiedade e depressão.	Relativa preservação de estruturas mediais do lobo temporal em exames de RM/TC. Hipometabolismo ou hipoperfusão em lobo occipital em exames de PET ou SPECT, respectivamente. Sinal da ilha do cíngulo no PET-CT. EEG demonstrando atividade posterior com ondas lentas com períodos de flutuação na faixa pré-alfa/teta.

Em relação ao diagnóstico da DP, sugerimos que seja feito utilizando-se critérios diagnósticos validados, podendo ser os critérios diagnósticos do Banco de Cérebro Londres<sup>20</sup>, ou quaisquer outros critérios de diagnóstico com precisão previamente estabelecida para diagnóstico, como os critérios recentemente propostos pela MDS<sup>21</sup>.

Adicionalmente, sugerimos manter a aplicação da “regra de 1 ano” para fins clínicos e de pesquisa, apesar da controvérsia acerca da DP e DCL serem espectros da mesma doença. De fato, especialistas da MDS propuseram recentemente não usar a “regra de 1 ano” para distinguir DP de DCL, nos atuais critérios da DP da MDS<sup>21</sup>. No entanto, esta abordagem foi criticada por outros especialistas com larga experiência no assunto, não sendo uma abordagem de consenso geral.

Os critérios para comprometimento cognitivo leve (CCL) na DP foram publicados em 2012<sup>22</sup>, e sugerimos adotá-los ao avaliar a progressão do comprometimento cognitivo em pacientes com DP. Recentemente, os critérios de pesquisa propostos para o diagnóstico prodromático de DCL introduziram três apresentações possíveis para a fase prodromática: CCL, delirium e início psiquiátrico. Sugerimos também a adoção de tais critérios de CCL por DCL<sup>19</sup>.

### Aspectos Clínicos da DDP e DCL

Notoriamente, dois grandes desafios destacam-se na avaliação da DDP e da DCL. Em relação a DDP, trata-se da previsão e identificação precoce da progressão do declínio cognitivo para demência. Por outro lado, na DCL trata-se provavelmente de estabelecer um diagnóstico diferencial apropriado com a doença de Alzheimer (DA)<sup>23</sup>.

A DP caracteriza-se principalmente por sintomas motores clássicos: bradicinesia, tremor de repouso e rigidez plástica. No entanto, ocorrem concomitantemente outras manifestações não-motoras, cujos sintomas são bem conhecidos e predominam na

fase tardia da doença, embora possam ocorrer desde a fase prodromática. Entre estes, a hiposmia, constipação intestinal, depressão e distúrbio comportamental do sono REM (*rapid eye movements*) podem preceder os sinais motores, enquanto a demência, alucinações visuais e sintomas psicóticos prevalecem nos estágios mais avançados da doença<sup>1,20</sup>. Na DCL, por sua vez, estes mesmos sintomas não-motores costumam estar presentes, contudo o declínio cognitivo é mais precoce e os sintomas motores são mais leves, e podem às vezes não estar presentes. Importante salientar que a demência é essencial para o diagnóstico de DCL.

Em relação à cognição na DDP e DCL, os domínios cognitivos com característico prejuízo são principalmente nas funções de atenção, funções executivas e visuoespaciais. Os sintomas comportamentais como transtornos de humor, alucinações e apatia também são frequentes<sup>1</sup>. A maioria dos estudos com coortes brasileiras apresentou o mesmo padrão de comprometimento cognitivo<sup>24,25</sup>. Em contrapartida, a memória episódica é tipicamente menos afetada e, em geral, os pacientes com CCL por tais doenças têm mais dificuldade na recordação espontânea do que na recordação com pistas em testes de memória (como uma lista de palavras ou imagens). Um estudo prévio que explorou as disfunções visuais-espaciais em pacientes com DP demonstrou que 62,2% não conseguiam copiar o desenho do pentágono<sup>26</sup>. Ademais, um estudo de Machado et al. sugeriu que a linguagem e a organização visual tendem a acompanhar as habilidades motoras e o desempenho cognitivo geral em pacientes com DCL<sup>27</sup>. Na DDP, o comprometimento cognitivo frequentemente se correlaciona com estágio da doença mais avançado, idade avançada, baixa escolaridade e depressão, além de pior qualidade de vida<sup>15,17,28</sup>. Não há comprovada correlação entre fatores de risco cardiovascular e DDP<sup>29</sup>.

Uma das principais características cognitivas na DCL, assim como na DDP, é a flutuação cognitiva, esta considerada um aspecto “central” nos atuais critérios da DCL. Este quadro é caracterizado por uma flutuação na atenção ou nível de consciência, podendo variar desde episódios de desatenção e confusão mental, com pensamento e comportamento desorganizados, até letargia e sonolência diurna excessiva. Existem algumas diferenças principais nas características clínicas do parkinsonismo entre PD e a DCL. Nesta, o parkinsonismo é mais simétrico do que na PD, o tremor de repouso é menos frequente e há mais instabilidade postural e menor responsividade à levodopa<sup>2</sup>.

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) apresenta uma alta especificidade em sugerir alfa-sinucleinopatia como patologia subjacente. Trata-se de uma parassonia caracterizada pela perda de atonia durante a fase do sono REM. Nos critérios atuais da DCL<sup>2</sup>, o TCSREM foi incluído entre as principais manifestações clínicas. A suspeita clínica ocorre a partir de dados da história clínica e anamnese, na qual o acompanhante costuma descrever que o paciente apresenta vocalizações anormais, comportamento motor aberrante e sonhos vívidos, sendo a confirmação idealmente feita por polissonografia (PSG). Apesar disso, é clinicamente possível usar questionários se a realização da PSG não for possível. Há uma versão em português com um questionário validado de triagem para o TCSREM, especificamente para pacientes com DP, o qual pode ser útil para o diagnóstico de TCSREM em pacientes brasileiros<sup>28</sup>. Vale salientar que esse sintoma deve ser questionado ativamente, pois o indivíduo pode desenvolver tal transtorno do sono até quinze anos antes de desenvolver demência ou parkinsonismo. Desta forma, é relevante para o diagnóstico clínico e seu consequente tratamento, com isso melhorando a qualidade de vida do paciente.

As alucinações, por sua vez, constituem um dos sinais clínicos que podem se revelar úteis em distinguir DDP/DCL de DA, sendo as características das alucinações em DDP e DCL muito semelhantes. Estas ocorrem cerca de duas vezes mais que as auditivas, sendo na sua maioria complexas e bem formadas. Comumente, são pessoas desconhecidas, mas também podem ser membros da família, partes do corpo, animais ou máquinas<sup>1,30</sup>. Em geral, os pacientes com DDP parecem ter sintomas psiquiátricos menos frequentes ou menos graves do que os pacientes com DCL. Essas diferenças, entretanto, podem simplesmente refletir a disparidade na gravidade geral da demência<sup>1,31</sup>.

A depressão, outro sintoma não-motor frequente em pacientes com DP e DCL, pode exacerbar o comprometimento cognitivo e disfunção executiva, especialmente em indivíduos com menor nível educacional<sup>32</sup>. Outras características clínicas de suporte em DCL são sensibilidade

intensa a agentes antipsicóticos, instabilidade postural, quedas repetidas, síncope ou outros episódios transitórios de arresponsividade; disfunção autonômica grave, hipersonia, hiposmia, alucinações em outras modalidades; delírios sistematizados; apatia, ansiedade e depressão<sup>2</sup>.

### **Quais procedimentos diagnósticos e testes neuropsicológicos de rastreio devem ser utilizados no diagnóstico e na avaliação na DDP e DCL?**

Muitos métodos e instrumentos diferentes podem ser usados para avaliar a cognição em pacientes com DDP e DCL.

Recomendamos a utilização de uma versão adaptada dos procedimentos para operacionalizar os critérios diagnósticos propostos pela MDS para o diagnóstico de DDP<sup>18</sup>. Este trabalho sugeriu dois níveis de diagnóstico para DDP. No nível I, o diagnóstico baseia-se na utilização de procedimentos simples e testes cognitivos à beira-leito, que um profissional não especialista pode aplicar facilmente como forma de avaliação cognitiva. Por outro lado, o diagnóstico de nível II exigiria uma avaliação neuropsicológica mais extensa e especializada.

Associadamente, um estudo brasileiro demonstrou que a prevalência de diagnóstico de DDP revelou-se maior quando os procedimentos mais elaborados de nível II foram usados em relação ao nível I (23,8% versus 14,9%). Esse achado apontou que os procedimentos de nível I apresentaram menor sensibilidade, porém maior especificidade do que os de nível II para o diagnóstico de demência<sup>15</sup>.

A MDS propôs um procedimento prático para o diagnóstico de nível I de DDP com base em um algoritmo específico. Esses procedimentos revelam-se vantajosos, tanto para a rotina clínica quanto para o contexto de estudos de pesquisa clínica. No entanto, eles requerem algumas adaptações, conforme sugerimos na Tabela 3.

Em relação à avaliação da funcionalidade, não há definição do melhor instrumento de avaliação funcional para abordar o comprometimento por perda cognitiva em pacientes com DP. A maioria dos estudos utilizou instrumentos de avaliação funcional aplicados em outras demências, e não há validação adequada para pacientes com DP. A recomendação principal da MDS propôs um questionário denominado “*pill questionnaire*” como uma ferramenta simples para definir a perda de independência e funcionalidade. Diante disso, consideraríamos sem perda funcional o paciente que pudesse descrever detalhadamente seu esquema medicamentoso de tratamento<sup>18</sup>. No entanto, muitos estudos sugeriram que este não se revela suficientemente preciso. Corroborando com esses dados, dois estudos brasileiros sugeriram que o questionário da pílula é menos sensível do que outros instrumentos para detectar comprometimento funcional<sup>15,33</sup>.

**Tabela 3.** Algoritmo modificado para o diagnóstico de Demência da Doença de Parkinson (DDP) no nível I<sup>18</sup>.

Diagnóstico da Doença de Parkinson*
Os sintomas motores apareceram pelo menos “1 ano antes” do início da demência.
Déficits cognitivos graves o suficiente para impactar atividades funcionais de vida diária.**
Desempenho anormal em alguma escala cognitiva breve global.***
Alterações cognitivas afetam domínios como: atenção, funções executivas, funções visuais-espaciais, memória e linguagem (excluindo afasia proeminente)
Ausência de Depressão maior
Ausência de <i>delirium</i>
Não há outros fatores que façam o diagnóstico incerto ou sugestivo de outras condições (como demência vascular provável).
I. Se todos os itens estiverem presentes, o diagnóstico é DDP provável.
II. Se os item 2, e/ou item 5, e/ou item 6, e/ou item 7, e/ou item 8 não forem confirmados, o diagnóstico é DDP possível.

\*Baseado em critério clínico específico; \*\*De acordo com alguma escala da funcionalidade; \*\*\* Baseando-se em níveis populacionais, com escores ajustados para escolaridade, e outros fatores (idade, por exemplo), caso necessário.

Estudos prévios avaliando pacientes brasileiros com DDP utilizaram alguns instrumentos para avaliar habilidades funcionais, incluindo o questionário de atividades funcionais de Pfeffer, Avaliação de Incapacidade em Demência (DAD), Questionário de Informante sobre Declínio Cognitivo em Idosos (IQCODE), *Pill Questionnaire*, teste de telefone e Avaliação Direta da Capacidade Funcional (DAFA)<sup>15,33-37</sup>. Dois estudos avaliaram a precisão do Pfeffer para detectar comprometimento funcional em pacientes com DP<sup>33,37</sup>. Oliveira et al. propôs que pontuação maior que dois pontos na escala de Pfeffer tinha uma sensibilidade de 23% e uma especificidade de 74% para prever desempenho anormal em um teste cognitivo global<sup>33</sup>. Em contrapartida, um estudo prévio de Almeida et al. definiu uma pontuação superior a três como o melhor ponto de corte para uma versão modificada do Pfeffer (mPfeffer) para diagnosticar DDP (sensibilidade de 47% e especificidade de 88%). Nessa versão modificada, os autores suprimiram os itens 5 (fazer um café) e 6 (preparar uma refeição) da forma original, para minimizar os possíveis efeitos dos sintomas motores que afetam a interpretação da avaliação da funcionalidade do paciente<sup>37</sup>. Neste mesmo estudo, os autores utilizaram o IQCODE como referência para diagnosticar o comprometimento funcional e utilizaram o escore de corte de 3,27, o mesmo definido pela adaptação transcultural da escala de avaliação de incapacidade em demência para pacientes brasileiros com demência da DA<sup>37</sup>.

Em estudo prévio de Baldivia et al., o DAD avaliou o comprometimento funcional em pacientes com DP e o escore de corte foi de 94,6, o mesmo previamente definido para o diagnóstico de demência da DA em pacientes brasileiros<sup>15</sup>. Ademais, um estudo prévio de Breder et al.

utilizou uma versão modificada da DAD para avaliar pacientes com DP. Em vez de avaliar incapacidade, eles avaliaram a dependência para as atividades instrumentais de vida diária (AIVD). Eles definiram como “dependência” se o paciente necessitasse de assistência por mais de 50% do tempo em pelo menos uma das atividades avaliadas. Além disso, o examinador deveria definir se a dependência se devia ao comprometimento cognitivo<sup>35</sup>. Essa perda de funcionalidade deve ser avaliada com cautela, uma vez que a percepção de informantes próximos pode subestimar o comprometimento. Esse fato foi observado por Oliveira et al. ao demonstrar que os informantes próximos dos pacientes geralmente superestimam suas habilidades instrumentais nas AIVD. Desta feita, é provável que, em alguns pacientes, a avaliação da perda funcional só seja confiável com instrumentos de avaliação direta. Ademais, a avaliação direta das habilidades funcionais pode ser melhor para prever o comprometimento em uma escala cognitiva global do que o uso de questionários<sup>33</sup>.

Com base nesses estudos, pode-se concluir que faltam instrumentos validados para a avaliação precisa das habilidades funcionais em pacientes brasileiros com DDP e DCL. Portanto, mais pesquisas com foco nesse contexto são necessárias. Recomendamos que na avaliação cognitiva algum instrumento de avaliação funcional seja usado, e o examinador deve sempre se certificar de que outros sintomas decorrentes da DP, como sintomas motores, não estavam interferindo na capacidade do paciente de realizar as atividades. Para a prática clínica, o uso do “questionário da pílula” parece ser um procedimento interessante de rastreio, mas deve ser complementado pela aplicação de outras avaliações funcionais ou entrevista clínica visando o estado funcional. Para ensaios clínicos



mais específicos, os autores devem definir previamente e estabelecer os métodos usados para avaliar as habilidades funcionais de pacientes com DP.

Com relação à avaliação cognitiva global, sugerimos a utilização de outras escalas cognitivas globais além do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). A MDS propõe que o MEEM deva ser uma ferramenta de avaliação de primeira linha para avaliar comprometimento cognitivo global em DP devido à sua simplicidade e amplo uso na demência. No entanto, estudos anteriores, incluindo algumas coortes brasileiras, demonstram que o MEEM tem menor sensibilidade do que outras escalas para detectar alterações cognitivas em pacientes com DP<sup>34,35,38</sup>. Além disso, é válido adotar valores de corte do MEEM ajustados para o nível de escolaridade, a partir de estudos normativos realizados na população brasileira, o que se relaciona com maior acurácia para o diagnóstico de DDP<sup>15,34</sup>. Deve-se igualmente levar em consideração o nível de escolaridade em outras escalas cognitivas.

Além disso, a acurácia diagnóstica depende da qualidade das evidências para dados normativos de escalas cognitivas na população brasileira. Desta feita, uma possível abordagem, embora menos precisa para definir escores de corte para o diagnóstico de DDP, baseia-se em estudos que avaliaram escalas para distinguir entre DP sem demência e DDP. Souza et al. propôs o uso do *interlocking finger test* (ILFT)

para a triagem do diagnóstico de demência em pacientes com DP<sup>39</sup>. Tal avaliação consiste em um teste simples no qual o paciente é solicitado a imitar quatro gestos bimanuais sem sentido. Eles demonstraram que uma pontuação menor que três (um ponto foi dado para cada gesto) possui 61% de sensibilidade e 85% de especificidade para diagnosticar DDP e, portanto, poderia ser um teste prático à beira do leito para avaliar o comprometimento cognitivo em pacientes com DDP<sup>39</sup>.

O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e a escala cognitiva de Addenbrooke-revisada (ACE-R) são outros instrumentos cognitivos globais breves que foram utilizados para avaliar a cognição em DP e DCL, ambos já traduzidos e validados em coortes brasileiras<sup>40-42</sup>. Estudos prévios sugeriram que eles podem ser mais eficazes do que o MEEM para detectar demência em pacientes com DP<sup>35,36,38,43,44</sup>. No entanto, a maioria dos estudos não demonstrou a precisão adequada para avaliar CCL por DP<sup>43</sup>. Ademais, um estudo prévio que avaliou os subtestes do MoCA demonstrou que pode ser difícil sua integral realização por pacientes em DP com baixa escolaridade, contribuindo para a baixa acurácia diagnóstica e afetando a detecção de CCL<sup>45</sup>. A Tabela 4 resume os achados e os pontos de corte aplicados com instrumentos cognitivos globais breves em pacientes com DP em coortes brasileiras.

**Tabela 4.** Estudos clínicos brasileiros com instrumentos de avaliação global cognitiva breve em demência da Doença de Parkinson.

Estudo	Características da amostra	Diagnóstico de demência	Resultados
Sobreira et al. 2015 <sup>43</sup>	79 paciente com DP Mediana de idade: 63 anos(28-81) Escolaridade 6.5 anos (1-20) 36% sexo masculino	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	A área abaixo da curva ROC no teste do MoCA para demência foi 0.86 (95%CI= 0.76-0.95). O melhor ponto de corte para o MoCA diferenciar pacientes com DDP foi < <b>21</b> (sensibilidade 94%, especificidade 68%). A área abaixo da curva ROC na escala de ACE-R foi de 0.84 (95%CI= 0.74-0.94). O melhor ponto de corte para a ACE-R para diferenciar pacientes com DDP foi < <b>76</b> (sensibilidade 88%, especificidade 68%)
Rocha et al. 2014 <sup>38</sup>	70 pacientes com DP Média de idade 64.1 anos (SD= 9.3) Escolaridade média 5.9 anos (SD= 3.4) 57.1% homens	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	A área abaixo da curva ROC para o MEEM foi de 0.88 (95% CI: 0.78-0.97). O melhor ponto de corte para o MEEM diferenciar pacientes com DDP de outros foi ≤ <b>24</b> , com sensibilidade de 78.5% e especificidade de 96.4%. A área abaixo da curva ROC para a ACE-R foi de 0.93 (95% CI: 0.86-0.98). O melhor cutoff para ACE-R diferenciar pacientes com DDP de outros pacientes foi ≤ <b>72</b> (sensibilidade 89.3%, especificidade 84.6%)

Continua...

Tabela4. Continuação.

Estudo	Características da amostra	Diagnóstico de demência	Resultados
Souza et al, 2016 <sup>39</sup>	101 pacientes com DP Média de idade 62.5 anos (SD= 12.1) Escolaridade 5.2 anos (SD= 4.1) 42.5% homens	De acordo com o diagnóstico dos critérios MDS (não informou se nível I ou II)	A área abaixo da curva ROC para o ILFT foi 0.761. O melhor cutoff para o ILFT diferenciar pacientes com DDP de outros foi <3, com sensibilidade de 61% e especificidade de 85%. A área abaixo da curva ROC para o MEEM foi de 0.841. O melhor cutoff para o MEEM diferenciar DDP foi <25, com sensibilidade de 80.5% e especificidade de 73%.
Almeida et al, 2019 <sup>36</sup>	89 paciente com DP Média de idade 59 anos Escolaridade média 8.4 anos 53.9% homens	De acordo com o nível II de diagnóstico dos critérios MDS	O melhor cutoff para a escala do MoCA diferenciar pacientes com DDP e CCL por DP foi <18, com sensibilidade de 85.5% e especificidade de 81.6%.
Camargo et al, 2016 <sup>44</sup>	50 paciente com DP Média de idade 69.28 (SD= 11.41) Escolaridade média 6.9 anos 64% homens	De acordo com o diagnóstico dos critérios MDS (não informou se nível I ou II)	O MoCA demonstrou área abaixo da curva=0.906 com cutoff ≤19 pontos, com sensibilidade de 87.80% e especificidade de 88.89%. O MEEM demonstrou uma área abaixo da curva de 0.936 com cutoff ≤26 pontos, com especificidade de 66.67% e sensibilidade de 90.24%.

DP: Doença de Parkinson; DDP; demência da Doença de Parkinson; MDS: *Movement Disorders Society*; ILFT: *interlocking finger test*;

Estudos anteriores em coortes brasileiras avaliaram o perfil cognitivo em pacientes com DP utilizando testes neuropsicológicos abrangentes e formais como a Escala de Mattis para avaliação de demência (MDRS), *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition* (SCOPA-COG), Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), Bateria de Avaliação Frontal (FAB), Testes de Fluência Verbal<sup>27,46</sup> e o *Trail Making Test*<sup>47</sup>. Um estudo prévio que realizou uma bateria neuropsicológica abrangente em pacientes com DP em lista de espera para implantação de estimulação cerebral profunda (ECP) demonstrou comprometimento cognitivo em 56,7% da casuística através da FAB, e em 76,7% pelo MoCA, destacando a importância de uma avaliação cognitiva formal neste grupo específico de pacientes candidatos a tal procedimento<sup>48</sup>. Da mesma forma, um estudo anterior demonstrou que a bateria neuropsicológica do Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer (CERAD) poderia ser eficiente para avaliar déficits cognitivos em pacientes com DP<sup>49</sup>.

Portanto, com base na literatura disponível, recomendamos a realização de pelo menos um instrumento cognitivo breve, como o MEEM, porém sugerimos o uso preferencial do MoCA ou da ACE-R, no intuito de detectar DDP. Como não encontramos estudos ou coortes brasileiras sobre perfis neuropsicológicos

específicos em DCL, incorporamos a mesma sugestão. Além disso, no contexto de um centro terciário e de indicação de outras estratégias de tratamento, como a ECP, uma avaliação neuropsicológica abrangente é mais apropriada, se disponível. Nessa avaliação deve constar, entre outros testes, a escala Mattis.

### Investigação complementar e biomarcadores

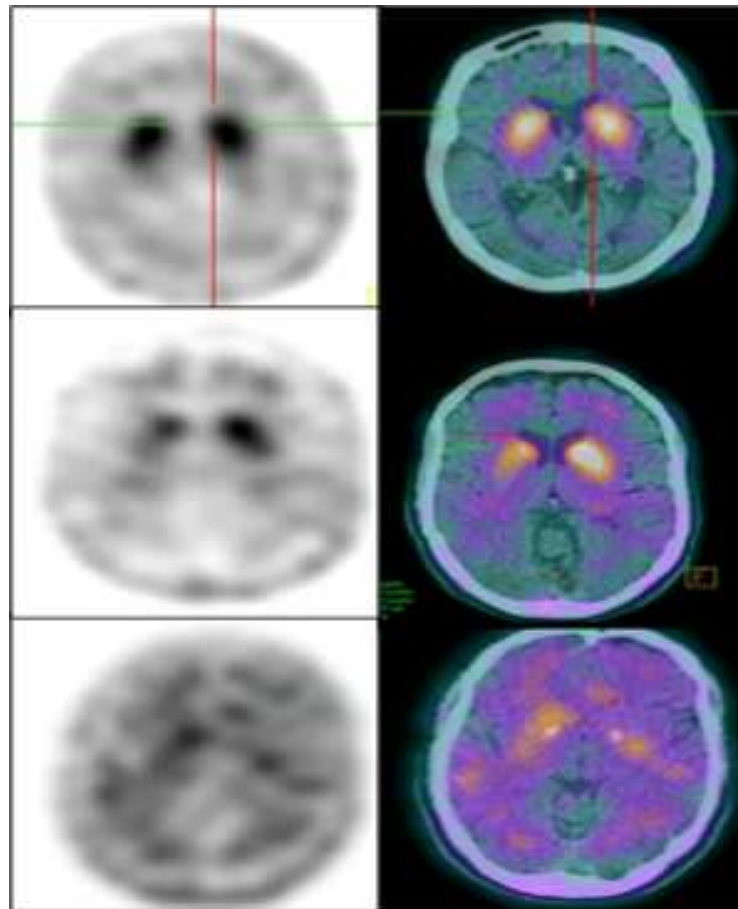
Além da história clínica detalhada e do exame neurológico com instrumentos cognitivos breves, recomendamos o emprego de exames complementares para confirmar o diagnóstico de DDP e DCL. O rastreio laboratorial de rotina é recomendado para excluir outras causas de comprometimento cognitivo. Nós sugerimos os testes laboratoriais listados no artigo 1 dos consensos. Adicionalmente, recomendamos a realização de exames de imagem estruturais, como ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) para excluir outras causas de síndromes demenciais, como demência vascular, acidente vascular cerebral, hidrocefalia de pressão normal e tumores cerebrais.

Os biomarcadores para DDP e DCL não estabelecem a presença de alfa-sinucleína *in vivo*, mas buscam refletir as repercussões do seu processo fisiopatológico. Com relação à DDP, especificamente, os critérios atuais não recomendam estudos estruturais, funcionais e

eletrofisiológicos para fins diagnósticos de rotina na diferenciação entre DP e DDP, devido à falta de especificidade em relação ao diagnóstico<sup>1</sup>. Apesar disso, os critérios atuais da MDS para DP<sup>21</sup> incorporaram testes e alguns exames complementares diagnósticos.

A cintilografia meta-iodo-benzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG) consiste em um método de neuroimagem funcional molecular que demonstra denervação simpática miocárdica pós-ganglionar *in vivo*, e, quando esta é documentada, com base nos atuais critérios da MDS, é considerada um critério de suporte para o diagnóstico de DP, devido à alta especificidade >80% para o diagnóstico<sup>21</sup>. Um estudo prévio de Leite et al. identificou denervação miocárdica simpática cardíaca pós-ganglionar em pacientes brasileiros com DP *de novo* sem disautonomia definida clinicamente<sup>50</sup>. Da mesma forma, a cintilografia com <sup>123</sup>I-MIBG também é classificada como um biomarcador indicativo nos atuais critérios de DCL, demonstrando boa sensibilidade (69%) e especificidade (87%) para discriminar DCL de DA<sup>51</sup>.

Ademais, também pelos novos critérios de DP da MDS, a neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico é considerada um critério de exclusão absoluta para DP. Entretanto, também segundo esses critérios, a imagem dopaminérgica funcional não é necessária para o diagnóstico de DP<sup>21</sup>. Da mesma forma, a captação reduzida do transportador de dopamina nos núcleos da base demonstrada por SPECT ou PET consiste em um biomarcador indicativo para o diagnóstico de DCL, posto que a utilidade do DAT-SPECT em distinguir DCL de DA é bem estabelecida, com 78% de sensibilidade e 90% de especificidade<sup>52</sup>. Vale ressaltar que o DAT-SPECT não faz distinção entre síndromes parkinsonianas degenerativas, como paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, demência frontotemporal com parkinsonismo, entre outras. A Figura 2 mostra imagens de um exame TRODAT-SPECT (radio traçador utilizado no Brasil) em paciente com DP.



Captação do transportador de dopamina demonstrado por imagem de SPECT- TRODAT. Na linha superior, a captação de dopamina é normal em núcleos caudado e putâmen. Na linha média, há captação assimétrica do radio traçador, à direita, em um paciente com Doença de Parkinson. Na linha inferior, mínima captação bilateral observada em paciente com Demência com Corpos de Lewy. (Imagens gentilmente cedidas e reproduzidas com permissão do Centro de Medicina Nuclear – INRAD – HC-FMUSP)

**Figura 2.** Captação do transportador de dopamina em núcleos da base, demonstrada por SPECT ou PET.

A PSG é outro biomarcador indicativo para o diagnóstico de DCL que visa confirmar a suspeita clínica de TCSREM, demonstrando a perda de atonia na fase REM do sono<sup>2</sup>. Um estudo prévio de Sobreira et al. investigou a associação entre comprometimento cognitivo e a presença de distúrbios do sono em pacientes com DP medidos por PSG, e encontrou uma associação significativa entre o desempenho cognitivo global e o tempo de vigília após o início do sono e o número de mudanças de fase do sono<sup>53</sup>.

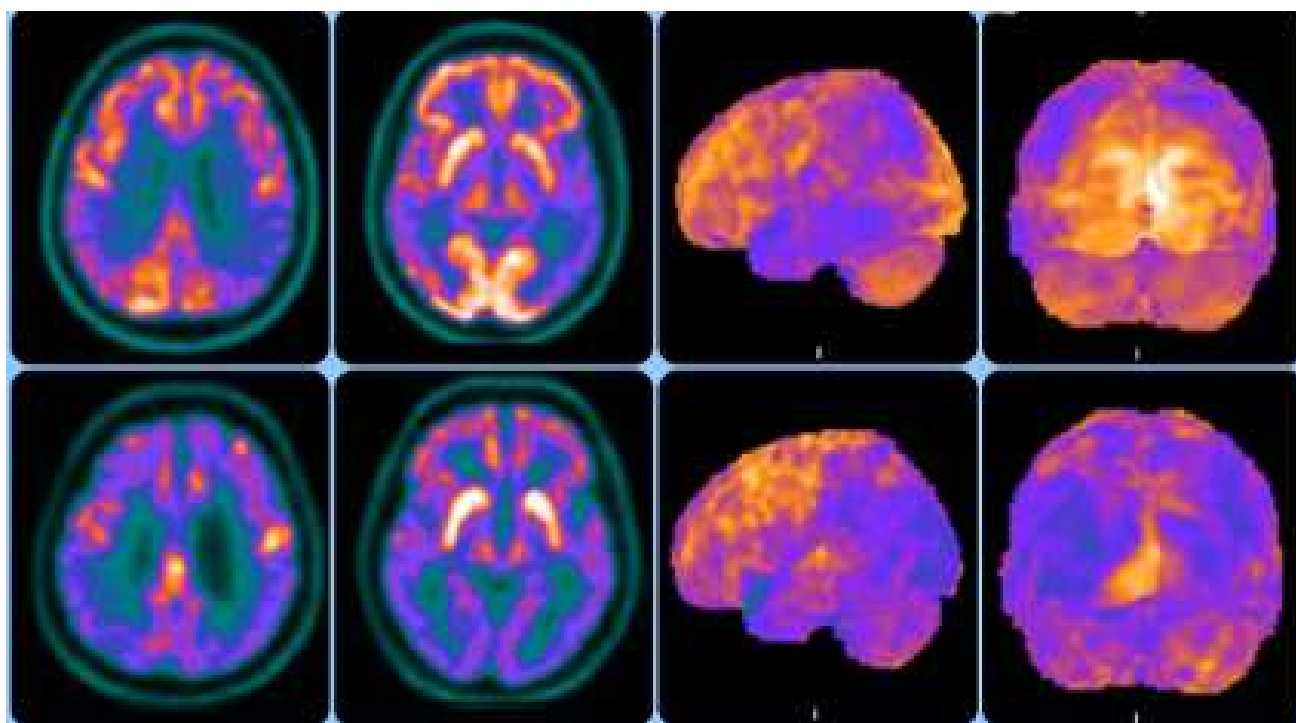
Quanto aos biomarcadores de suporte, foi proposta a característica preservação relativa das estruturas mesiais temporais na TC/RM, ao contrário do observado na DA. No exame de PET ou SPECT cerebral, espera-se, assim como na DA, que haja um hipometabolismo/hipofluxo temporoparietal. Entretanto, diferentemente da DA, há também um característico hipometabolismo/hipofluxo occipital na DCL com preservação relativa do cíngulo posterior: o sinal da “ilha do cíngulo posterior” (Figura 3)<sup>54</sup>. Em relação ao CCL na DP, existe um padrão típico de

hipometabolismo semelhante, principalmente nas regiões posteriores. Portanto, a ausência desse padrão típico levanta a possibilidade de um diagnóstico alternativo, incluindo depressão ou síndrome parkinsoniana atípica<sup>55</sup>.

Além disso, atividade no eletroencefalograma (EEG) de onda lenta posterior proeminente com flutuações periódicas na faixa pré-alfa / teta constitui um biomarcador de suporte no diagnóstico de DCL, sendo útil na distinção entre DCL e DA<sup>56,57</sup>. Estudos prévios com coortes brasileiras investigaram as mudanças quantitativas no EEG relacionadas ao declínio cognitivo em pacientes com DP, e encontraram amplitude posterior teta e delta aumentada em pacientes com CCL por DP ou DDP<sup>57,58</sup>, assim como diferenças no padrão do EEG entre DA e DDP<sup>59,60</sup>.

### Recomendação para os níveis de atenção primária e secundária

O fluxograma para a abordagem de pacientes com parkinsonismo e demência é apresentado na Figura 4.



Linha superior: imagens à esquerda em corte axial padrão e à direita em projeção 3D-SSP (software Cortex ID, GE Healthcare): o metabolismo em região occipital é preservado na Doença de Alzheimer, ocorrendo predominantemente em regiões temporoparietais bilaterais. Linha inferior: imagens à esquerda em corte axial padrão e à direita em projeção 3D-SSP (software Cortex ID, GE Healthcare): hipometabolismo occipital tipicamente observado na DCL. Ocorre também preservação relativa da região do cíngulo posterior, denominado sinal da ilha do cíngulo.

(Imagens gentilmente cedidas e reproduzidas com permissão do Centro de Medicina Nuclear, Inrad, HC-FMUSP)

**Figura 3.** Imagens de [<sup>18</sup>F]PET-FDG em Doença de Alzheimer e Demência com Corpos de Lewy (DCL).

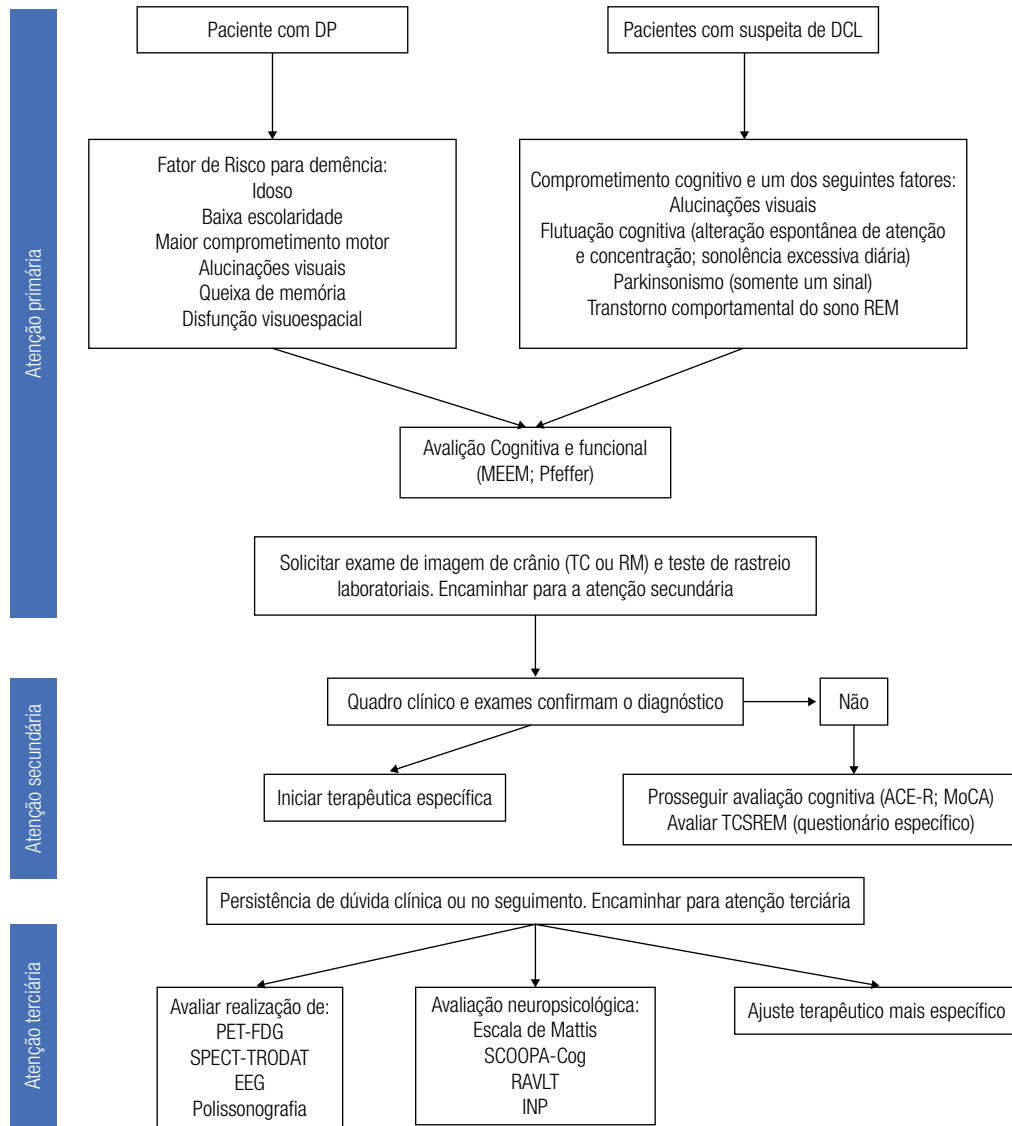


Figura 4. Fluxograma de atendimento para pacientes com parkinsonismo e demência em diferentes níveis de atenção.

## AGRADECIMENTOS

PC, LCS e RN recebem financiamento do CNPq, Brasil (*bolsa de produtividade em pesquisa*).

**Contribuição dos autores.** JBP, VT, HBF, MS, MTB, RMC, NAFF, JS, BJAPB, LPS: concepção; JBP, VT, HBF, MS,

MTB, RMC, NAFF: redação do manuscrito original; BJAPB, FACV, JS, LCS, LPS, MLFB, MLFC, NAFF, PC, PHFB, RN, SMDB: revisão crítica e conteúdo intelectual do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707. doi:10.1002/mds.21507.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
- Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ziolkowski S, Martinez-Martin P. Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):943-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.06.005.
- Nascimento ER, Barbosa MA, Brasil VV, Sousa ALL, Amaral GF, Jácomo PJ. Qualidade de vida de quem cuida de portadores de demência com corpos de Lewy. *J Bras Psiquiatr.* 2013;62(2):144-52. doi:10.1590/S0047-20852013000200008
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800-8. doi:10.1002/mds.20806.
- Vale TC, Barbosa MT, Resende EPF, Maia DP, Cunningham MCQ, Guimarães HC, et al. Parkinsonism in a population-based study of

- individuals aged 75+ years: The Pietà study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;56:76-81. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.030.
7. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8. doi:10.1097/00002093-200204000-00007.
  8. Bottino CMC, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):291-9. doi:10.1159/000161053.
  9. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann APBJ, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(4):925-9. doi:10.1590/s0004-282x2003000600007.
  10. Souza RKM, Barboza AF, Gasperin G, Garcia HDBP, Barcellos PM, Nishihara R. Prevalence of dementia in patients seen at a private hospital in the Southern Region of Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2019;18:eAO4752. doi:10.31744/einstein\_journal/2020AO4752.
  11. Correa Ribeiro PC, Souza Lopes C, Alves Lourenço R. Prevalence of dementia in elderly clients of a private health care plan: A study of the FIBRA-RJ, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(1-2):77-86. doi:10.1159/000345984.
  12. Camargo CHF, Retzlaff G, Justus FF, Resende M. Patients with dementia syndrome in public and private services in southern Brazil. *Dement e Neuropsychol.* 2015;9(1):64-70. doi:10.1590/S1980-57642015DN91000010
  13. Vieira RT, Barros NM, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE. Clinical diagnosis of 80 cases of dementia in a university hospital TT. *J Bras Psiquiatr.* 2013;62(2):139-43. doi:10.1590/S0047-20852013000200007.
  14. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002267. doi:10.1371/journal.pmed.1002267.
  15. Baldívia B, Brucki SMD, Batistela S, Esper JC, Augusto CD, Rocha MSG. Dementia in parkinson's disease: a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(5):733-8. doi:10.1590/s0004-282x2011000600002.
  16. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Letro GH, Bossoni AS, Samara AB. Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3-B):957-9. doi:10.1590/S0004-282X20090006000038.
  17. Camargo CHF, Jobbins VA, Serpa RA, Berbetz FA, Sabatini JS, Teive HAG. Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;173:120-3. doi:10.1016/j.clineuro.2018.08.018.
  18. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22(16):2314-24. doi:10.1002/mds.21844.
  19. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743-55. doi:10.1212/WNL.00000000000009323.
  20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
  21. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601. doi:10.1002/mds.26424.
  22. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27(3):349-56. doi:10.1002/mds.24893.
  23. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015;386(10004):1683-97. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6.
  24. Barbosa ER, LeFèvre BH, Comerlatti LR, Scaff M, Canelas HM. Neuropsychologic dysfunctions in Parkinson's disease: a study of 64 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 1987;45(2):109-18. doi:10.1590/S0004-282X1987000200003.
  25. Oliveira FF, Machado FC, Sampaio G, Marin SM, Chen ES, Smith MC, et al. Contrasts Between Patients With Lewy Body Dementia Syndromes and APOE-ε3/ε3 Patients With Late-onset Alzheimer Disease Dementia. *Neurologist.* 2015;20(2):35-41. doi:10.1097/nrl.000000000000004.
  26. Pena MCS, Sobreira EST, Souza CP, Oliveira GN, Tumas V, Vale FAC. Visuospatial cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2008;2(3):201-5. doi:10.1590/S1980-57642009DN20300007.
  27. Machado FC, Oliveira FF, Marin SMC, Sampaio G, Bertolucci PHF. Correlates of neuropsychiatric and motor tests with language assessment in patients with lewy body dementia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2020;47(3):75-81. doi:10.1590/0101-60830000000236.
  27. Olchik MR, Ayres A, Ghisi M, Schuh AFS, Rieder CRM. The impact of cognitive performance on quality of life in individuals with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):303-9. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004008.
  28. Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira E, Chagas MHN, Oliveira DS, Rodrigues GR, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ-BR). *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(10):629-37. doi:10.1590/0004-282X20200125.
  29. Schelp AO, Mendes-Chiloff CL, Bazan R, Paduan VC, Pioltini AB. Metabolic syndrome and dementia associated with Parkinson's disease: impact of age and hypertension. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(2):114-8. doi:10.1590/S0004-282X2012000200008.
  30. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(2):184-91. doi:10.1002/1099-1166(200102)16:2<184::aid-gps304>3.0.co;2-k.
  31. Oliveira FF, Machado FC, Sampaio G, Marin SMC, Naffah-Mazzacoratti MG, Bertolucci PHF. Neuropsychiatric feature profiles of patients with Lewy body dementia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105832. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105832.
  32. Kummer A, Harsányi E, Dias FMV, Cardoso F, Caramelli P, Teixeira AL. Depression impairs executive functioning in parkinson disease patients with low educational level. *Cogn Behav Neurol.* 2009;22(3):167-72. doi:10.1097/WNN.0b013e3181b278f9.
  33. Oliveira GSR, Bressan L, Balarini F, Jesuino e Silva RSJ, Brito MMCM, Foss MP, et al. Direct and indirect assessment of functional abilities in patients with parkinson's disease transitioning to dementia. *Dement Neuropsychol.* 2020;14(2):171-7. doi:10.1590/1980-57642020dn14-020011.
  34. Oliveira GN, Souza CP, Foss MP, Tumas V. An analysis of the cognitive items of the movement disorders society checklist for the diagnosis of dementia in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1260-3. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.08.005.
  35. Breder R, Leite MAA, Pinto JA, Cavalcante IP, Pessoa BL, Neves MAO. Low Sensitivity of the Mini-Mental State Examination for Cognitive Assessment of Brazilian Patients with Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(6):311-5. doi:10.1177/0891988717731826.
  36. Almeida KJ, Sá Carvalho LCL, Holanda Monteiro THOD, Gonçalves Júnior PCJ, Campos-Sousa RN. Cut-off points of the Portuguese version of the Montreal Cognitive Assessment for cognitive evaluation in Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(2):210-5. doi:10.1590/1980-57642018dn13-020010.
  37. Almeida KJ, Macêdo LP, Lopes JLLMJ, Bor-Seng-Shu E, Campos-Sousa RN, Barbosa ER. Modified Pfeffer Questionnaire for Functional Assessment in Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(5):261-6. doi:10.1177/0891988717720298.
  38. Rocha MSG, Bassetti EM, Oliveira MO, Kuark RGB, Estevam NM, Brucki SMD. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson's disease patients with low educational level. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):20-5. doi:10.1590/S1980-57642014DN81000004.
  39. Souza CP, Oliveira GN, Foss MP, Tumas V. The interlocking finger test in patients with Parkinson's disease and healthy subjects. *J Clin Neurosci.* 2016;29:145-8. doi:10.1016/j.jocn.2015.09.026.
  40. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cogn Behav Neurol.* 2012;25(2):72-6. doi:10.1097/WNN.0b013e318259594b.
  41. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(8):1345-53. doi:10.1017/S1041610217000734.
  42. Apolinario D, Santos MF, Sassaki E, Pegoraro F, Pedrini AVA, Cestari B, et al. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education with fractional polynomials. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(7):893-9. doi:10.1002/gps.4866.
  43. Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, Sobreira-Neto MA, Chagas MHN, Foss MP, et al. Screening of cognitive impairment in patients with parkinson's disease: Diagnostic validity of the Brazilian versions of the montreal cognitive assessment and the addenbrooke's cognitive examination-revised. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):929-33. doi:10.1590/0004-282X20150156.
  44. Camargo CHF, Tolentino ES, Bronzini A, Ladeira MA, Lima R, Schultz-Pereira GL, et al. Comparison of the use of screening tools for evaluating cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):344-50. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004015.

45. Tumas V, Borges V, Ballalai-Ferraz H, Zabetian CP, Mata IF, Brito MMC, et al. Some aspects of the validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for evaluating cognitive impairment in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):333-8. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004013.
46. Sobreira EST, Pena MCS, Silva Filho JH, Souza CP, Oliveira GN, Tumas V, et al. Executive cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2008;2(3):206-10. doi:10.1590/S1980-57642009DN20300008.
47. Olchik MR, Ghisi M, Freiry AM, Ayres A, Schuh AFS, Rieder CRM, et al. Comparison trail making test between individuals with parkinson's disease and health controls: Suggestions of cutoff point. *Psychol Neurosci*. 2017;10(1):77-82. doi:10.1037/pne0000076.
48. Machado FA, Rieder CR, Hilbig A, Reppold CT. Neuropsychological profile of Parkinson's disease patients selected for deep brain stimulation surgery. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):296-302. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1004007.
49. Camargo CHF, Bronzini A, Tolentino ES, Medyk C, Schultz-Pereira GL. Can the CERAD neuropsychological battery be used to assess cognitive impairment in parkinson's disease? *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(3):145-9. doi:10.1590/0004-282X20180003.
50. Leite MAA, Nascimento OJM, Pereira JS, Amaral C, Mesquita CT, Azevedo JC, et al. Cardiac 123I-MIBG uptake in De novo Brazilian patients with Parkinson's disease without clinically defined dysautonomia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(6):430-4. doi:10.1590/0004-282X20140042.
51. Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with lewy bodies: A multicenter study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120540. doi:10.1371/journal.pone.0120540.
52. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):305-13. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1.
53. Sobreira EST, Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Chagas MHN, Fernandes RMF, Eckeli AL, et al. Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):248-53. doi:10.1111/pcn.12819.
54. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol*. 2000;162(2):247-56. doi:10.1006/exnr.2000.7342.
55. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1201-1217. doi:10.1111/ene.13728.
56. Schumacher J, Taylor JP, Hamilton CA, Firbank M, Cromarty RA, Donaghy PC, et al. Quantitative EEG as a biomarker in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):82. doi:10.1186/s13195-020-00650-1.
57. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Letro GH, Bossoni AS. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(3):168-72. doi:10.1177/155005940904000309.
58. Pereira JS, Pimentel MLV, Gomes PLH. Distúrbios cognitivos na doença de Parkinson: correlações eletrencefalográficas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(1):11-5. doi:10.1590/S0004-282X1995000100002.
59. Sandmann MC, Piana ER, Sousa DS, Bittencourt PRM. Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease: a prospective controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54(1):50-6. doi:10.1590/S0004-282X1996000100009.
60. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Carvas PN, Machado ECFA. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(10):1970-4. doi:10.1016/j.clinph.2013.05.001.