



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Eduardo de Novaes Costa Bergamaschi

Características clínicas e etiologias de demência rapidamente progressiva

Florianópolis

2023

Eduardo de Novaes Costa Bergamaschi

Características clínicas e etiologias de demência rapidamente progressiva

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Investigação Clínica.

Orientador(a): Profa. Dra. Katia Lin

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Bergamaschi, Eduardo de Novaes Costa
Características clínicas e etiologias de demência
rapidamente progressiva / Eduardo de Novaes Costa
Bergamaschi ; orientadora, Katia Lin, 2023.
78 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas. 2. Demência rapidamente progressiva.
3. Demência. 4. Doença priônica. I. Lin, Katia.
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

Eduardo de Novaes Costa Bergamaschi

Características clínicas e etiologias de demência rapidamente progressiva

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 16 de março de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Katia Lin

Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Sônia Maria Dozzi Brucki

Instituição Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Ricardo Nitrini

Instituição Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Profa. Dra. Katia Lin

Orientadora

Florianópolis, 2023.

Este trabalho é dedicado aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Esta dissertação foi desenvolvida com a colaboração de diversas pessoas que dedicaram seu tempo e esforço para a execução deste estudo.

Primeiramente, agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Katia Lin, que acolheu a ideia desta dissertação e muito contribuiu para sua elaboração e seu aprimoramento. Muito obrigado por sua incansável disposição e confiança na orientação do trabalho.

Sou muito grato aos colegas Adauto Wanderley da Nóbrega Júnior, Edson Pillotto Duarte, Matheus Souza Steglich e Gabriel Martins Rodrigues, que contribuíram com sugestões e foram de grande apoio para a operacionalização deste trabalho.

A execução desta pesquisa não teria sido a mesma sem a inestimável ajuda de Matheus Souza Steglich, Manuela Aparecida Kloeppel, Iara de Sousa Coelho e Myllan Eiroa Feitosa, que muito me auxiliaram na revisão de prontuários e coleta de dados. A eles, muito obrigado.

Por fim, gostaria de agradecer aos funcionários dos setores de prontuários e arquivos médicos do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Governador Celso Ramos, Hospital Regional Homero de Miranda Gomes e Instituto de Psiquiatria. Sem a sua prestatividade em separar os prontuários para revisão, este estudo não teria sido possível.

RESUMO

Introdução: demência rapidamente progressiva (DRP) caracteriza-se por um curso acelerado de declínio cognitivo levando a prejuízo funcional. Classicamente associada às doenças priônicas, DRP pode ser causada por diversas condições neurológicas, muitas delas potencialmente reversíveis. Estudos realizados em centros terciários são importantes para analisar de forma mais precisa a distribuição das diferentes etiologias de DRP, uma vez que os estudos de centros de referência para doenças priônicas tendem a superestimar a prevalência das mesmas.

Objetivo: identificar a frequência relativa de diferentes etiologias de DRP em pacientes internados em quatro centros terciários da Grande Florianópolis.

Métodos: este foi um estudo transversal baseado na revisão de prontuários de pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no Hospital Governador Celso Ramos, no Hospital Regional Homero de Miranda Gomes e no Instituto de Psiquiatria. Foram identificados prontuários de pacientes internados sob códigos da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças que pudessem estar relacionados a quadros de DRP. Os prontuários assim identificados foram revisados e foram selecionados como sujeitos indivíduos com DRP, definida como quadros de declínio cognitivo levando a prejuízo funcional cuja duração fosse igual ou inferior a dois anos. Foram obtidas informações clínicas a partir dos prontuários, incluindo o diagnóstico etiológico por ocasião da internação. Posteriormente, os diagnósticos foram revisados de acordo com critérios diagnósticos bem estabelecidos.

Resultados: 4685 prontuários foram revisados. Foram encontrados 104 sujeitos com DRP. A média de idade de início do quadro foi de 63,67 anos, enquanto que a duração média foi de 188,07 dias, sendo que 93 (89,4%) indivíduos apresentaram duração menor ou igual a 365 dias. Sessenta e cinco (62,5%) sujeitos eram do sexo masculino. Os grupos etiológicos mais frequentes de DRP após a revisão diagnóstica foram demências de origem vascular (26,0%), doenças degenerativas não-priônicas (23,0%) e demências mistas (8,7%). As etiologias mais frequentes após a revisão diagnóstica foram demência vascular (22,1%), doença de Creutzfeldt-Jakob (7,7%) e doença de Alzheimer (6,7%). Todos os sujeitos com duração do quadro entre 365 e 730 dias apresentaram doenças degenerativas não-priônicas ou demências de origem vascular, e nenhum apresentou causas reversíveis de DRP.

Conclusão: DRP apresenta um extenso diagnóstico diferencial, incluindo condições reversíveis e irreversíveis. A alta frequência observada de doenças degenerativas não-priônicas se assemelha ao observado em outros estudos de centros terciários, porém outros estudos não encontraram uma frequência de demências de origem vascular tão alta quanto este. As discrepâncias de frequências relativas de causas de DRP entre diferentes estudos podem estar relacionadas a diferenças metodológicas. As etiologias de DRP no grupo de sujeitos com duração entre 365 e 730 dias se assemelham àquelas observadas em indivíduos com demência com duração superior a 2 anos, e pode não ter significado prático a classificação desses indivíduos como portadores de DRP.

Palavras-chave: demência rapidamente progressiva; demência; doença priônica.

ABSTRACT

Introduction: rapidly progressive dementia (RPD) is characterized by an accelerated course of cognitive decline leading to functional impairment. Classically associated to prion diseases, RPD may be caused by several neurological disorders, many of which are potentially reversible. Tertiary center studies are important to more precisely assess the distribution of different etiologies of RPD, since studies from reference centers for prion diseases tend to overestimate their prevalence.

Objective: to identify the relative frequency of different etiologies of RPD among inpatients from four tertiary centers of the metropolitan area of Florianópolis.

Methods: this was a cross-sectional study based on the reviewing of medical records of patients admitted to Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Governador Celso Ramos, Hospital Regional Homero de Miranda Gomes and Instituto de Psiquiatria. Medical records of patients hospitalized under codes of the 10th Revision of the International Classification of Diseases that could be related to RPD cases. These medical records were reviewed and patients with RPD were selected for inclusion. RPD was defined as a disorder with cognitive decline leading to functional impairment up to two years from symptom onset. Clinical data including etiologic diagnosis at the moment of hospitalization were obtained from the medical records. Later, the diagnoses were revised according to well established diagnostic criteria.

Results: 4685 medical records were reviewed and 104 subjects with RPD were found. Mean age of onset was 63.67 years, while mean disease duration was 188.07 days. Ninety-three (89.4%) subjects had a disease duration equal to or inferior to 365 days. Sixty-five (62.5%) subjects were male. The most frequent etiological groups of RPD after diagnostic revision were dementias of vascular origin (26.0%), nonprion degenerative diseases (23.0%) and mixed dementias (8.7%). The most frequent etiologies after diagnostic revision were vascular dementia (22.1%), Creutzfeldt-Jakob disease (7.7%) and Alzheimer's disease (6.7%). All subjects with a disease duration between 365 and 730 days had nonprion degenerative diseases or dementias of vascular origin, and none was diagnosed with a reversible cause of RPD.

Conclusion: RPD has an extensive differential diagnosis, including reversible and irreversible disorders. The high frequency of nonprion degenerative diseases observed is similar to the findings of other tertiary center studies, but other studies have not found a frequency of dementias of vascular origins as high as this one has. Discrepancies of relative frequencies of RPD causes between different studies may be related to methodological differences. The etiologies of RPD among patients with a disease course between 365 and 730 days are similar to those found among individuals with a dementia course above 2 years, and classifying those individuals as having RPD may have no practical meaning.

Keywords: rapidly progressive dementia; dementia; prion disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva antes e após a revisão diagnóstica (em número de sujeitos).....	49
Figura 2 – Grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva (em número de sujeitos) por duração do quadro.....	50
Figura 3 – Frequência relativa de diferentes grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva: comparação entre estudos realizados em centros terciários.....	63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios do Consórcio Europeu para o diagnóstico de DCJ	18
Quadro 2 – Critérios de RM da UCSF para o diagnóstico de DCJ (2011)	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados clínicos e epidemiológicos dos indivíduos com demência rapidamente progressiva por centro de origem.....	35
Tabela 2 – Frequências absoluta e relativa dos sintomas cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com demência rapidamente progressiva ou por seus familiares.....	36
Tabela 3 – Frequências absoluta e relativa dos sintomas não-cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com demência rapidamente progressiva ou por seus familiares.....	37
Tabela 4 – Frequências absoluta e relativa dos sinais observados ao exame do estado mental e das funções corticais superiores dos pacientes com demência rapidamente progressiva.....	38
Tabela 5 – Frequências absoluta e relativa dos sinais observados ao exame físico geral e exame neurológico (exceto exame do estado mental e exame das funções corticais superiores) dos pacientes com demência rapidamente progressiva.....	39
Tabela 6 – Pontuações nos testes cognitivos padronizados aplicados aos pacientes com demência rapidamente progressiva.....	40
Tabela 7 – Frequências absoluta e relativa dos achados de tomografia de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva.....	41
Tabela 8 – Frequências absoluta e relativa dos achados de ressonância magnética de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva.....	42
Tabela 9 – Frequências absoluta e relativa dos achados de eletroencefalograma de pacientes com demência rapidamente progressiva.....	43
Tabela 10 – Características do exame do líquido cefalorraquidiano de pacientes com demência rapidamente progressiva.....	44
Tabela 11 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico realizado por ocasião da internação hospitalar.....	45
Tabela 12 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico revisado.....	47
Tabela 13 – Casos de demência rapidamente progressiva com duração maior que 365 dias e menor ou igual a 730 dias por diagnóstico etiológico	

revisado	49
Tabela 14 – Idade de início e duração do quadro de demência rapidamente progressiva por grupo etiológico	51
Tabela 15 – Sintomas clínicos de demências rapidamente progressivas por grupo etiológico	52
Tabela 16 – Alterações no exame do estado mental e exame físico em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico	55
Tabela 17 – Alterações à tomografia de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico	58
Tabela 18 – Alterações à ressonância magnética de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico	59
Tabela 19 – Alterações de eletroencefalograma e líquido cefalorraquidiano em indivíduos com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico	60
Tabela 20 – Comparação entre este estudo e outros estudos sobre demências rapidamente progressivas realizados em centros terciários	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adenosina-deaminase
ADC	Coeficiente aparente de difusão (<i>apparent diffusion coefficient</i>)
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AMS	Atrofia de múltiplos sistemas
APP	Afasia primária progressiva
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BOC	Bandas oligoclonais
CEPSH-UFSC	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina
CERAD	Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer (<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>)
CID 10	10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças
DA	Doença de Alzheimer
DCB	Degeneração corticobasal
DCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob
DCL	Demência com corpos de Lewy
DDP	Demência da doença de Parkinson
DFT	Demência frontotemporal
DLFT	Degeneração lobar frontotemporal
DP	Desvio-padrão
DRP	Demência rapidamente progressiva
DV	Demência vascular
EEG	Eletroencefalograma
FIRDA	Atividade delta rítmica intermitente frontal
FLAIR	Recuperação por inversão com atenuação de fluidos (<i>fluid attenuated inversion recovery</i>)
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HGCR	Hospital Governador Celso Ramos
HPN	Hidrocefalia de pressão normal
HRHMG	Hospital Regional Homero de Miranda Gomes
HU/UFSC/EBSERH	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina
IPQ	Instituto de Psiquiatria
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LDH	Lactato-desidrogenase
LEMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LGI1	Proteína rica em leucina glioma-inativada 1
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MoCA	Avaliação Cognitiva de Montreal (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>)
MS	Ministério da Saúde
NIA-AA	Instituto Nacional do Envelhecimento – Associação de Alzheimer (<i>National Institute on Aging – Alzheimer’s Association</i>)
NINDS-AIREN	Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral – Associação Internacional para a Pesquisa e o Ensino de Neurociências (<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences</i>)
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PEES	Panencefalite esclerosante subaguda
PET-FDG	Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose
PLED	Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas
PrPC	Proteína priônica normal
PrPSc	Forma anormal da proteína priônica

PSP	Paralisia supranuclear progressiva
RM	Ressonância magnética de crânio
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TC	Tomografia de crânio
TDR	Teste do desenho do relógio pontuado de acordo com o escore de Sunderland
TIRDA	Atividade delta rítmica intermitente temporal
UCSF	Universidade da Califórnia de San Francisco (<i>University of California San Francisco</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	DEMÊNCIA E DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA	16
1.2	DOENÇAS PRIÔNICAS.....	16
1.3	EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS RAPIDAMENTE PROGRESSIVAS E SUAS ETIOLOGIAS.....	20
1.4	A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DAS DEMÊNCIAS RAPIDAMENTE PROGRESSIVAS	22
2	OBJETIVOS.....	24
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	24
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	24
3	MÉTODOS.....	25
3.1	DESENHO DO ESTUDO	25
3.2	SELEÇÃO DE SUJEITOS.....	25
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
3.5	VARIÁVEIS	30
3.6	COLETA DE DADOS	30
3.7	REVISÃO DOS DIAGNÓSTICOS	30
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
3.9	ASPECTOS ÉTICOS	32
4	RESULTADOS	34
4.1	SELEÇÃO DE SUJEITOS E CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	34
4.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	36
4.3	TESTAGEM COGNITIVA PADRONIZADA.....	40
4.4	EXAMES DE IMAGEM CEREBRAL	41
4.5	ELETOENCEFALOGRAMA	43
4.6	EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO	43
4.7	DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS	44
4.8	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE DIFERENTES ETIOLOGIAS DE DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA.....	50
4.9	EXAMES COMPLEMENTARES EM DIFERENTES ETIOLOGIAS DE DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA.....	57

5	DISCUSSÃO.....	61
6	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE A – RESUMO APRESENTADO NO XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROLOGIA, EM SETEMBRO DE 2022, EXPONDO RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO	73
	APÊNDICE B – RESUMO APRESENTADO NO 39º CONGRESSO DA LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA, EM AGOSTO DE 2022, EXPONDO RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEMÊNCIA E DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Demência é diagnosticada quando um indivíduo apresenta sintomas cognitivos ou comportamentais que interferem com sua capacidade funcional no trabalho ou em outras atividades cotidianas, representam um declínio de um nível prévio de desempenho e não são explicados por *delirium* nem por um transtorno psiquiátrico maior.¹ A presença de comprometimento cognitivo é definida através de uma combinação de informações da história clínica do paciente e de informantes e de avaliações cognitivas objetivas.¹ Para caracterizar demência, a alteração cognitiva deve envolver ao menos dois dos seguintes domínios cognitivos: capacidade de adquirir e lembrar novas informações; raciocínio e manejo de tarefas complexas, julgamento; habilidades visuoespaciais; linguagem; personalidade e comportamento.¹

A demência rapidamente progressiva (DRP) caracteriza-se pelo surgimento de alterações cognitivas levando a comprometimento funcional de forma acelerada.^{2,3} Não há uma definição clara sobre um ponto de corte temporal para diferenciar DRP de outras formas de demência,^{3,4} mas geralmente considera-se que, na DRP, a evolução dos primeiros sintomas até a fase em que há comprometimento funcional ocorra em até dois anos.²⁻⁴ Ainda assim, a maior parte dos casos de DRP instala-se ao longo de semanas a meses.³

As DRPs formam um grupo etiológicamente heterogêneo.²⁻⁴ Apesar de classicamente associada às doenças priônicas,^{2,3,5} a DRP também pode ter como causa doenças neurodegenerativas não-priônicas (doença de Alzheimer – DA, degeneração lobar frontotemporal – DLFT, etc), doenças autoimunes, doenças infecciosas, condições tóxico-metabólicas, doenças vasculares e neoplasias.²⁻⁴

1.2 DOENÇAS PRIÔNICAS

As doenças priônicas são um grupo de condições neurodegenerativas causadas pela conversão da proteína priônica normal (PrPC) em uma forma anormal, também chamada de príon (PrPSc).⁵ As doenças priônicas podem ocorrer por três

mecanismos diferentes: espontâneo (doença priônica esporádica), genético (doença priônica familiar) e adquirido (doença priônica infecciosa ou transmissível).⁵ Fisiopatologicamente, a PrPSc funciona como um arcabouço ao entrar em contato com a PrPC, induzindo a conversão da proteína priônica normal em proteína priônica anormal, levando à produção e ao acúmulo exponencial de príons, que por sua vez leva à neurodegeneração.⁵ As doenças priônicas apresentam uma incidência de cerca de 1 a 1,5 casos por milhão de pessoas por ano.⁵ A forma mais comum de doença priônica é a doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (DCJ), responsável por 80 a 90% dos casos.⁵ As formas genéticas e as doenças priônicas infecciosas representam 10 a 15% e menos de 1% de todos os casos, respectivamente.⁵

A DCJ inicia-se mais comumente entre os 55 e os 75 anos de idade, não tem tratamento específico e apresenta sobrevida média de cerca de 6 meses, com 85 a 90% dos pacientes indo a óbito em menos de um ano do início dos sintomas.⁵ O diagnóstico definitivo é dado pela autópsia cerebral, que tem como achados típicos perda neuronal, gliose e vacuolização, caracterizando a chamada encefalopatia espongiforme.⁵ Através de imunoistoquímica, é possível demonstrar a presença de PrPSc no tecido cerebral.⁵ Foram elaborados critérios clínicos para o diagnóstico de DCJ em vida,⁵⁻⁷ sendo os mais comumente utilizados os critérios do Consórcio Europeu de Ressonância Magnética na DCJ (*European MRI-CJD Consortium*),⁶ os critérios da Universidade da Califórnia de San Francisco (*University of California San Francisco - UCSF*),⁷ que foram precedidos pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁸

Os critérios clínicos atualmente utilizados para diagnóstico de DCJ baseiam-se em características clínicas e informações de exames complementares, incluindo eletroencefalograma (EEG), ressonância magnética (RM) e de análise do líquido cefalorraquidiano (LCR).⁶⁻⁸ Os critérios da OMS serviram de base para critérios posteriores, mas não incluíam alterações de RM.⁵

Em 1998, a OMS publicou critérios clínicos para DCJ.⁶ Eles definiam três níveis de certeza para o diagnóstico de DCJ: DCJ definida, DCJ provável e DCJ possível.⁶ O diagnóstico era considerado como definido quando confirmado por técnicas neuropatológicas padronizadas; e/ou quando havia confirmação da presença de PrPSc através de imunoistoquímica e/ou *western blot*; e/ou quando eram

demonstradas fibrilas associadas ao scrapie.⁶ O diagnóstico de DCJ provável necessitava da presença de demência progressiva associada a pelo menos dois de 1) mioclonias, 2) distúrbios visuais ou cerebelares, 3) disfunção piramidal ou extrapiramidal e 4) mutismo acinético; mais pelo menos um de dois critérios de exames complementares: 1) EEG típico e/ou 2) LCR com proteína 14-3-3 positiva e uma duração clínica até a morte inferior a 2 anos.⁶ DCJ possível era caracterizada na presença de demência progressiva e dos critérios clínicos e ausência de ambos os exames complementares.⁶

Os critérios do Consórcio Europeu estão apresentados no Quadro 1; para caracterizar provável DCJ, são necessários pelo menos dois critérios clínicos e um exame complementar sugestivo.⁷

Quadro 1 – Critérios do Consórcio Europeu para o diagnóstico de DCJ*

I) Critérios clínicos
1. Demência 2. Alterações cerebelares ou visuais 3. Alterações piramidais ou extrapiramidais 4. Mutismo acinético
II) Exames complementares
1. Complexos periódicos ponta-onda no EEG 2. Detecção da proteína 14-3-3 no LCR (com duração da doença inferior a 2 anos) 3. Hipersinal nos núcleos caudados e putâmen ou em pelo menos duas regiões corticais (temporal, parietal e/ou occipital) nas sequências de difusão ou FLAIR da RM
Provável DCJ
Dois dos critérios I e um dos critérios II
Possível DCJ
Dois dos critérios I e duração inferior a 2 anos

*Traduzido de Zerr, 2009⁷

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica

EEG = eletroencefalograma

FLAIR = recuperação por inversão com atenuação de fluidos (*fluid attenuated inversion recovery*)

LCR = líquido cefalorraquidiano

RM = ressonância magnética

Por sua vez, os critérios da UCSF para o diagnóstico de DCJ baseiam-se principalmente nos achados de RM.⁷ Eles consideram achados com boa sensibilidade e especificidade para diferenciar DCJ de outras causas de DRP.⁸ Os critérios da UCSF revisados em 2011 estão descritos no Quadro 2.⁸

Quadro 2 – Critérios de RM da UCSF para o diagnóstico de DCJ (2011)*

Diagnóstico	Critérios
RM definitivamente de DCJ	Hipersinal maior na difusão que em FLAIR em:
	Córtex e estriado Patognomônicos clássicos: cíngulo, estriado e mais de um giro neocortical (frequentemente pré-cúneo, angular, frontal médio ou superior) Suportivos para envolvimento subcortical: - Estriado com gradiente anteroposterior - Hipointensidade subcortical em ADC Suportivos para envolvimento cortical: - Envolvimento assimétrico do neocórtex da linha média ou cíngulo - Com preservação do giro pré-central - Hipodensidade em ADC formando fita cortical
	Córtex isoladamente Mais de 3 giros; preenchendo os critérios suportivos para envolvimento cortical
RM provavelmente de DCJ	Envolvimento unilateral do estriado ou envolvimento de 3 giros corticais ou menos
	Estriado bilateral ou tálamo posteromesial
RM provavelmente não-DCJ	Anormalidades na difusão ou FLAIR apenas em áreas límbicas, onde as hiperintensidades podem ser normais (por exemplo, ínsula, cíngulo anterior, hipocampus) e o ADC não mostrando restrição à difusão nessas áreas
	Hiperintensidades à difusão devidas a artefato (distorção desinal)
	Hiperintensidades maiores em FLAIR que na difusão
RM definitivamente não-DCJ	Normal
	Anormalidades não consistentes com DCJ
Outras questões da RM	Em cursos prolongados de DCJ (> 1 ano) a RM pode mostrar atrofia significativa com perda da hiperintensidade à difusão, particularmente nas áreas previamente com restrição à difusão
	Para auxiliar a distinguir anormalidades de artefatos, é importante obter sequências em múltiplas direções (axial e coronal, por exemplo)

ADC = sequência de coeficiente aparente de difusão (*apparent diffusion coefficient*)

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica

FLAIR = recuperação por inversão com atenuação de fluidos (*fluid attenuated inversion recovery*)

RM = ressonância magnética

UCSF = Universidade da Califórnia San Francisco (*University of California San Francisco*)

*Traduzido de Vitali, 2011⁸

1.3 EPIDEMIOLOGIA DAS DEMÊNCIAS RAPIDAMENTE PROGRESSIVAS E SUAS ETIOLOGIAS

Uma vez que não existe uma definição universal para DRP, não há informações precisas sobre sua prevalência.⁴ Em um centro de referência alemão para diagnóstico de DCJ, de 95 casos de provável DCJ, a autópsia confirmou o diagnóstico em 90, quatro foram diagnosticados como DA e um como linfoma cerebral.⁹ O mesmo estudo demonstrou que, de 21 pacientes com possível DCJ submetidos à autópsia, 10 apresentavam outros diagnósticos que não DCJ: quatro casos de DA, dois casos de encefalite, dois casos de demência vascular (DV), um caso de demência não classificada e um caso de lesão cerebral hipóxica.⁹ Um centro americano avaliou retrospectivamente 1106 casos com suspeita clínica de DCJ submetidos à autópsia; 32% dos casos não apresentaram DCJ à análise neuropatológica.¹⁰ Desses casos negativos para doença priônica, 50% foram diagnosticados com DA, 12% com DV, 10% com degeneração cerebral inespecífica, 9% com DLFT, 5% com esclerose mesial temporal e 4% com demência com corpos de Lewy (DCL), entre outras causas.¹⁰ Notavelmente, 23% dos indivíduos negativos para DCJ apresentaram doenças neurológicas potencialmente tratáveis: 8% com doenças imunomediadas, 8% com neoplasias cerebrais, 5% com infecções, 2% com encefalopatias tóxico-metabólicas.¹⁰ Um grupo espanhol avaliou retrospectivamente 160 indivíduos diagnosticados com DRP cujos cérebros foram submetidos a análise neuropatológica, observando que 67% apresentavam doenças priônicas, 17% apresentavam doenças neurodegenerativas não-priônicas (as mais comuns sendo DA e DCL) e 16%, doenças não neurodegenerativas.¹¹

Os estudos baseados em análises neuropatológicas tendem a incluir uma proporção maior de casos de DRP irreversíveis, o que pode representar um viés quando se procura extrapolar seus resultados para as DRPs encontradas na prática clínica.⁴ Diversos estudos baseados em dados clínicos buscaram avaliar a frequência relativa das diferentes etiologias de DRP.⁴ Dos pacientes com DRP encaminhados com suspeita de doença priônica para o centro de referência da UCSF, 29% foram diagnosticados com DCJ, 23% com doenças priônicas genéticas, 1% com DCJ adquirida, 3% com potencial DCJ e 44% com doenças não priônicas.³ Foram descritas

frequências relativas das diferentes etiologias de DRP não-priônica: 13% de doenças autoimunes, 12% de doenças psiquiátricas, 8% de DCL, 8% de encefalites não especificadas, 8% de neoplasias, 7% de demência frontotemporal (DFT), 5% de DA, entre outras.³ Um estudo multicêntrico europeu relatou que, de um conjunto de 10731 pacientes com DRP, 30% foram diagnosticados com DCJ, 28% com doenças neurodegenerativas não-priônicas, 7% com doenças inflamatórias do sistema nervoso central (SNC), 3% com neoplasias ou síndromes paraneoplásicas, 5% com acidente vascular cerebral, 4% com condições tóxico-metabólicas e 4% com doenças psiquiátricas.¹²

Em estudos com pacientes hospitalizados por demência em um centro grego, 24% tinham quadro compatível com DRP.¹³ De todos os pacientes com DRP, 24% foram diagnosticados com diversas causas reversíveis de demência: hidrocefalia de pressão normal (HPN), neurosífilis, esclerodermia, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculite primária do SNC, encefalite límbica, deficiência de vitamina B12, esclerose múltipla, entre outras.¹³ A segunda causa mais comum foi a DA (18%), e a terceira, DLFT (16%), enquanto DCJ e DV representaram cada uma 13% dos casos.¹³ Outro estudo semelhante demonstrou os seguintes diagnósticos entre pacientes internados por DRP: doenças neurodegenerativas não-priônicas, 37% dos casos; doenças priônicas, 31% dos casos; DV, 8% dos casos; doenças tóxico-metabólicas, 8% dos casos.¹⁴ Neoplasias, infecções do SNC, doenças autoimunes, estado de mal epilético não convulsivo e hidrocefalia crônica foram responsáveis por 2% dos casos cada.¹⁴ Em um hospital indiano, 21% dos casos de DRP foram causados por doenças infecciosas, 18% por doenças imunomediadas, 14% por doenças neurodegenerativas, 13% por neoplasias, 10% por doenças vasculares e 7% por doenças priônicas.¹⁵ Um centro terciário chinês encontrou, entre pacientes hospitalizados por DRP, frequências relativas de 22% para encefalite viral, 14% para provável DA, 9% para encefalite autoimune, 7% para DCJ e 6% para DLFT.¹⁶

No Brasil, um estudo publicado em 2017 investigando DRP entre pacientes internados na enfermaria de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) relatou uma prevalência de DRP de 3,7% dos casos hospitalizados.¹⁷ Dos casos de DRP, 46% foram causados por doenças imunomediadas, dentre as quais a etiologia mais frequente foi encefalite

anti-receptor do N-metil-D-aspartato (NMDA).¹⁷ Nessa amostra, as doenças priônicas foram responsáveis por 12% dos casos; as doenças neurodegenerativas não-priônicas e as doenças infecciosas corresponderam a 8 e 20% dos diagnósticos, respectivamente.¹⁷ O prognóstico foi favorável em 59% dos pacientes.¹⁷ Entre aqueles com etiologias neurodegenerativas, todos apresentaram prognóstico desfavorável, contra 11% dos indivíduos com doenças imunomediadas.¹⁷ Até o momento, esse é o único estudo brasileiro avaliando a frequência relativa das diversas etiologias de DRP. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) brasileiro, entre 2005 e 2014 foram notificados 603 casos suspeitos para DCJ, dos quais 55 foram confirmados (preenchendo critérios equivalentes à classificação de DCJ definida dos critérios da OMS),¹⁸ mas não há dados oficiais sobre a frequência de DRP não relacionada a doenças priônicas.

1.4 A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DAS DEMÊNCIAS RAPIDAMENTE PROGRESSIVAS

As demências são de grande importância para a saúde pública,⁴ uma vez que levam a importante comprometimento funcional e incapacidade.^{1,4} Tem-se observado que as DRPs não são condições raras,⁴ e cursam com comprometimento cognitivo significativo que leva à incapacidade funcional em um curto período de tempo.^{3,4} Apesar de que estudos de centros de referência para DCJ sugerirem que as doenças priônicas representam a principal etiologia de DRP, deve-se levar em consideração que os pacientes encaminhados para tais centros costumam já apresentar grande suspeição clínica para DCJ.^{3,4} Isso pode representar um viés de seleção, de forma que os resultados de tais estudos devem ser avaliados com cuidado.^{3,4}

Para reduzir o viés de seleção dos estudos de centros de referência para DCJ e estimar de forma mais precisa a distribuição dos diagnósticos diferenciais de DRP, são necessários estudos de centros terciários de atenção à saúde.⁴ Estudos realizados até o momento em centros terciários sugerem que as doenças não-priônicas são mais frequentes que as doenças priônicas como causa de DRP, e observaram que uma grande proporção dos casos de DRP são causados por condições reversíveis.¹³⁻¹⁷ A alta frequência de condições reversíveis como causa de

DRP reforça a importância de se investigar apropriadamente casos de DRP para que se possa estabelecer um correto diagnóstico, de forma que causas potencialmente reversíveis de DRP não passem despercebidas e sejam adequadamente abordadas. Conhecer o perfil de diagnósticos etiológicos de DRP é importante para que os profissionais e serviços de saúde possam oferecer uma assistência adequada aos indivíduos com DRP.

Até o momento, foram poucos os estudos avaliando a frequência relativa de diferentes etiologias de DRP, particularmente no Brasil, onde há informações principalmente oriundas de um centro, o HC–FMUSP. Para que se possa conhecer melhor o perfil etiológico de DRP no Brasil, faz-se necessário analisar a distribuição de causas de DRP em outros centros terciários do país.

Uma vez que uma grande parte dos casos parece ser causada por condições reversíveis, a investigação diagnóstica aprofundada de pacientes com DRP poderia trazer benefícios significativos para a saúde pública. Informações mais precisas sobre a frequência de DRP e seu perfil etiológico em nosso meio permitiriam aprofundar o conhecimento sobre a história natural dessa síndrome, melhorar a conscientização de profissionais de saúde e da população em geral sobre as DRPs e favorecer o desenvolvimento de protocolos de atendimento e políticas públicas visando à melhora da investigação diagnóstica e do tratamento dessas condições.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar a frequência relativa de diferentes etiologias de DRP em pacientes internados em quatro hospitais da Grande Florianópolis: Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC/EBSERH), Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Hospital Regional Homero de Miranda Gomes (HRHMG) e Instituto de Psiquiatria (IPQ).

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Identificar associações entre fatores clínicos e de exames complementares com diferentes diagnósticos etiológicos de DRP.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo observacional multicêntrico transversal.

3.2 SELEÇÃO DE SUJEITOS

Através do sistema informatizado dos respectivos Setores Financeiros do HU/UFSC/EBSERH, do HGCR, do HRHMG e do IPQ, foram buscados registros de prontuários de pacientes internados com sintomas compatíveis com quadros de DRP entre janeiro de 2001 e dezembro de 2020. A busca foi realizada através de códigos da 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10)¹⁹ registrados nas Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) emitidas pelos hospitais entre janeiro de 2001 e dezembro de 2020. Nessa busca, foram incluídos códigos da CID 10 que, na visão dos pesquisadores, poderiam estar associados a quadros de DRP. A lista completa desses códigos está apresentada abaixo:

- A81 - Infecções por Vírus Atípicos do Sistema Nervoso Central
- F00 - Demência na Doença de Alzheimer
- F01 - Demência Vascular
- F02 - Demência em Outras Doenças Classificadas em Outra Parte
- F03 - Demência Não Especificada
- F04 - Síndrome Amnésica Orgânica Não Induzida Pelo Álcool ou Por Outras Substâncias Psicoativas
- F05 - *Delirium* Não Induzido Pelo Álcool ou Por Outras Substâncias Psicoativas
- F06 - Outros Transtornos Mentais Devidos a Lesão e Disfunção Cerebral e a Doença Física
- F07 - Transtornos de Personalidade e do Comportamento Devidos a Doença, a Lesão e a Disfunção Cerebral
- F09 - Transtorno Mental Orgânico ou Sintomático Não Especificado
- G00 - Meningite Bacteriana Não Classificada em Outra Parte

- G01 - Meningite em Doenças Bacterianas Classificadas em Outra Parte
- G02 - Meningite em Outras Doenças Infecciosas e Parasitárias Classificadas em Outra Parte
- G03 - Meningite Devida a Outras Causas e a Causas Não Especificadas
- G04 - Encefalite, Mielite e Encefalomielite
- G05 - Encefalite, Mielite e Encefalomielite em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G06 - Abscesso e Granuloma Intracranianos e Intra-raquidianos
- G07 - Abscesso e Granuloma Intracranianos e Intrapinais em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G08 - Flebite e Tromboflebite Intracranianas e Intra-raquidianas
- G09 - Sequelas de Doenças Inflamatórias do Sistema Nervoso Central
- G10 - Doença de Huntington
- G11 - Ataxia Hereditária
- G20 - Doença de Parkinson
- G21 - Parkinsonismo Secundário
- G22 - Parkinsonismo em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G23 - Outras Doenças Degenerativas Dos Gânglios da Base
- G25 - Outras Doenças Extrapiramidais e Transtornos Dos Movimentos
- G26 - Doenças Extrapiramidais e Transtornos Dos Movimentos em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G30 - Doença de Alzheimer
- G31 - Outras Doenças Degenerativas do Sistema Nervoso Não Classificadas em Outra Parte
- G32 - Outros Transtornos Degenerativos do Sistema Nervoso em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G35 - Esclerose Múltipla
- G36 - Outras Desmielinizações Disseminadas Agudas
- G37 - Outras Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central
- G40 - Epilepsia
- G41 - Estado de Mal Epiléptico
- G44.8 - Outras Síndromes de Cefaleia Especificadas

- G45 - Acidentes Vasculares Cerebrais Isquêmicos Transitórios e Síndromes Correlatas
- G46 - Síndromes Vasculares Cerebrais Que Ocorrem em Doenças Cerebrovasculares
- G91 - Hidrocefalia
- G92 - Encefalopatia Tóxica
- G93 - Outros Transtornos do Encéfalo
- G94 - Outros Transtornos do Encéfalo em Doenças Classificadas em Outra Parte
- G96 - Outros Transtornos do Sistema Nervoso Central
- G98 - Outros Transtornos do Sistema Nervoso Não Classificados em Outra Parte
- G99 - Outros Transtornos do Sistema Nervoso em Doenças Classificadas em Outra Parte
- I60 - Hemorragia Subaracnóide
- I61 - Hemorragia Intracerebral
- I62 - Outras Hemorragias Intracranianas Não-traumáticas
- I63 - Infarto Cerebral
- I64 - Acidente Vascular Cerebral, Não Especificado Como Hemorrágico ou Isquêmico
- I67 - Outras Doenças Cerebrovasculares
- I68 - Transtornos Cerebrovasculares em Doenças Classificadas em Outra Parte
- I69 - Sequelas de Doenças Cerebrovasculares
- R25 - Movimentos Involuntários Anormais
- R26 - Anormalidades da Marcha e da Mobilidade
- R27 - Outros Distúrbios da Coordenação
- R29 - Outros Sintomas e Sinais Relativos Aos Sistemas Nervoso e Osteomuscular
- R40 - Sonolência, Estupor e Coma
- R41 - Outros Sintomas e Sinais Relativos à Função Cognitiva e à Consciência
- R44 - Outros Sintomas e Sinais Relativos às Sensações e às Percepções Gerais
- R45 - Sintomas e Sinais Relativos ao Estado Emocional
- R46 - Sintomas e Sinais Relativos à Aparência e ao Comportamento
- R47 - Distúrbios da Fala Não Classificados em Outra Parte
- R48 - Dislexia e Outras Disfunções Simbólicas, Não Classificadas em Outra Parte

- S02 - Fratura do Crânio e Dos Ossos da Face
- S06 - Traumatismo Intracraniano
- S07 - Lesões Por Esmagamento da Cabeça
- S09 - Outros Traumatismos da Cabeça e os Não Especificados

A partir das AIHs encontradas através da busca por esses códigos, foram obtidos os números de prontuário dos pacientes e as datas relacionados a cada internação. De forma a garantir a viabilidade da coleta de dados em tempo hábil, quando o número de prontuários identificado em uma determinada instituição foi superior a 1500, selecionou-se uma amostra aleatória de 1500 prontuários daquele centro para ser revisados. Realizou-se uma checagem na lista obtida de cada instituição de forma a eliminar prontuários duplicados. Foram então analisados os registros de prontuário selecionados, de forma a identificar pacientes com DRP.

A partir dos dados do prontuário, a presença de demência foi definida de acordo com os critérios do Instituto Nacional do Envelhecimento – Associação de Alzheimer (*National Institute on Aging – Alzheimer’s Association – NIA-AA*):¹

Presença de sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:

1. Interferem com a capacidade de funcionar no trabalho ou em atividades usuais; e
2. Representam um declínio de um nível prévio de funcionamento e desempenho; e
3. Não são explicados por *delirium* ou transtornos psiquiátricos maiores;
4. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado através de uma combinação de (1) coleta de história a partir do paciente e um informante e (2) uma avaliação cognitiva objetiva, ou um exame do estado mental “à beira do leito” ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese de rotina e o exame do estado mental à beira do leito não podem fornecer um diagnóstico confiável.
5. O comprometimento cognitivo ou comportamental envolve um mínimo de dois dos seguintes domínios:

a. Comprometimento da capacidade de adquirir e lembrar novas informações – os sintomas incluem: perguntas ou conversas repetitivas, colocar pertences em locais inapropriados, esquecer de eventos ou compromissos, perder-se em um caminho familiar.

b. Comprometimento do raciocínio e manejo de tarefas complexas, julgamento pobre – os sintomas incluem: má compreensão de riscos à segurança, incapacidade de manejar finanças, pobre capacidade de tomar decisões, incapacidade de planejar atividades complexas ou sequenciais.

c. Comprometimento de habilidades visuoespaciais – os sintomas incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns ou de encontrar objetos sob visão direta apesar de boa acuidade visual, incapacidade de operar implementos simples ou de orientar a roupa em relação ao corpo.

d. Comprometimento de funções de linguagem (falar, ler, escrever) – os sintomas incluem: dificuldade de pensar em palavras comuns quando fala, hesitações; erros da fala, de pronúncia e de escrita.

e. Alterações de personalidade ou comportamento – os sintomas incluem: flutuações de humor não características como agitação, desmotivação, perda de iniciativa, apatia, perda de impulsos, retração social, redução do interesse em atividades prévias, comportamentos obsessivos ou compulsivos, comportamentos socialmente inaceitáveis.

Pacientes que preencheram os critérios do NIA-AA para demência foram considerados como portadores de DRP se o tempo transcorrido entre os primeiros sintomas e o início do prejuízo funcional fosse igual ou inferior a dois anos. Foram incluídos neste estudo os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos com quadro de DRP.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Participaram deste estudo indivíduos que preencheram os seguintes critérios:

- Idade de 18 anos ou mais;
- Diagnóstico de demência de acordo com os critérios do NIA-AA;¹

- Tempo transcorrido entre os primeiros sintomas e o surgimento de comprometimento funcional igual ou inferior a dois anos.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos deste estudo indivíduos que apresentaram ao menos um dos seguintes critérios:

- Diagnóstico final de *delirium*;
- Diagnóstico final de um transtorno psiquiátrico primário.

3.5 VARIÁVEIS

As seguintes variáveis foram incluídas: idade por ocasião da internação hospitalar; idade de início dos sintomas; tempo desde os primeiros sintomas; sintomas referidos pelo sujeito e/ou seus familiares; comorbidades; medicações utilizadas; alterações de exame físico apresentadas pelo sujeito; desempenho nos testes cognitivos; resultados de exames de imagem cerebral; resultados de exames laboratoriais, incluindo análise do LCR; resultado do EEG; diagnóstico registrado em prontuário; diagnóstico final; e desfecho (melhora clínica significativa, melhora clínica discreta, sem melhora clínica, óbito).

3.6 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos pelos pesquisadores a partir de consulta aos prontuários dos sujeitos selecionados. Posteriormente, os dados foram registrados em banco.

3.7 REVISÃO DOS DIAGNÓSTICOS

A partir dos dados de prontuário, os quadros de DRP foram revisados pelos pesquisadores e chegou-se a um diagnóstico final, que foi comparado ao diagnóstico

registrado em prontuário por ocasião da internação. Para o diagnóstico final das principais etiologias de DRP, foram utilizados critérios bem estabelecidos.

Para o diagnóstico final de DCJ, foram utilizados os critérios do Consórcio Europeu,⁷ apresentados no Quadro 1. Para o diagnóstico de DA, DCL, demência da doença de Parkinson (DDP), variante comportamental da DFT, variantes de afasia progressiva primária (APP), paralisia supranuclear progressiva (PSP), degeneração corticobasal (DCB), atrofia de múltiplos sistemas (AMS), DV e encefalopatia autoimune foram respectivamente utilizados os seguintes critérios: NIA-AA;¹ Quarto Consenso do Consórcio de DCL;²⁰ Sociedade de Distúrbios do Movimento para DDP;²¹ Consórcio Internacional de Critérios para a Variante Comportamental da DFT;²² critérios de 2011 para classificação de APP e suas variantes;²³ critérios da Sociedade de Distúrbios do Movimento para PSP;²⁴ critérios de 2013 para o diagnóstico de DCB;²⁵ Segundo Consenso para o Diagnóstico de AMS;²⁶ Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral – Associação Internacional para a Pesquisa e o Ensino de Neurociências (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* – NINDS-AIREN);²⁷ e os critérios de Graus e colaboradores para o diagnóstico de encefalite autoimune.²⁸

Casos que não preencheram nenhum dos critérios diagnósticos citados foram individualmente revisados pelos pesquisadores, que atribuíram um diagnóstico final com base nas informações presentes no prontuário.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características clínicas, resultados de exames complementares, diagnósticos etiológicos registrados em prontuário por ocasião da internação hospitalar e diagnósticos etiológicos revisados foram descritos, bem como suas frequências relativas. Os diagnósticos iniciais e diagnósticos revisados foram classificados em 10 grupos etiológicos: doenças priônicas, doenças degenerativas não-priônicas, demências de origem vascular, doenças tóxico-metabólicas, HPN, doenças autoimunes, neoplasias, demência associada a traumatismo craniano, doenças infecciosas e demências mistas.

Foram pesquisadas eventuais associações entre grupos etiológicos específicos e características demográficas, manifestações clínicas e achados de exames complementares dos indivíduos com DRP. A distribuição de diferentes etiologias de DRP entre indivíduos com DRP com duração igual ou inferior a 365 dias foi comparada àquela de indivíduos com DRP com duração superior a 365 dias e igual ou inferior a 730 dias.

Para a análise estatística, foi utilizado o software SPSS® versão 28.0. Para teste de hipóteses com variáveis dicotômicas, foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. Para variáveis paramétricas, foi utilizado o teste t de Student. Para significância estatística, foi adotado um valor de p menor que 0,050.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto seguiu em sua elaboração as diretrizes da Declaração de Helsinque e as Resoluções 466/12 e 510/16, e foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC), que aprovou a sua realização.

Este estudo ofereceu um risco pequeno de quebra de sigilo sobre os dados clínicos e pessoais dos sujeitos do estudo. Para evitar que o sigilo seja quebrado, todas as informações colhidas a partir do estudo foram armazenadas sob a responsabilidade direta dos pesquisadores envolvidos, não havendo envolvimento de terceiros na coleta ou no processamento dos dados. Além disso, as informações como nome dos participantes e seus respectivos números de prontuário, bem como as datas de internação, foram mantidas sob sigilo, apenas disponíveis para os pesquisadores listados como participantes da pesquisa. Além disso, a cada sujeito selecionado para este estudo, foi atribuído um número de identificação, de forma que os nomes, números de prontuários e datas de internação não constaram no banco de dados gerado para a pesquisa. As listas de pacientes considerados para a pesquisa (geradas a partir da busca junto aos setores financeiros) foram mantidas sob sigilo total, sob a responsabilidade dos pesquisadores. Dessa forma, o risco de quebra de sigilo foi minimizado.

A base de dados foi mantida em sigilo sob a responsabilidade dos pesquisadores e não constarão em publicações nem serão divulgados os nomes ou números de prontuário dos pacientes. Os dados coletados nas instituições coparticipantes foram obtidos diretamente por pesquisadores já vinculados às respectivas instituições, sendo que a cada sujeito selecionado foi atribuído um número de identificação para uso interno no estudo, de forma que os nomes e números de prontuário, assim como as datas de internação, não chegaram ao conhecimento dos demais pesquisadores envolvidos com o estudo. Os dados pessoais obtidos nas instituições coparticipantes foram mantidos sob total sigilo, sob a responsabilidade do pesquisador vinculado à respectiva instituição. Na base de dados, cada sujeito foi identificado por um número de identificação. A base de dados em si foi mantida sob sigilo, sob a responsabilidade do pesquisador principal. Todas as informações obtidas por este estudo foram utilizadas apenas pelos pesquisadores envolvidos com o estudo. Esses procedimentos permitiram minimizar o risco de quebra de sigilo.

O CEPESH-UFSC concedeu a dispensa de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE SUJEITOS E CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Os sistemas informatizados de registro de internações dos centros participantes não dispunham de dados de todo o período inicialmente proposto para o estudo (janeiro de 2001 a dezembro de 2020), pois a instituição dos mesmos se deu em data posterior a janeiro de 2001 nos quatro hospitais: janeiro de 2008 no HU/UFSC/EBSERH, abril de 2003 no IPQ, abril de 2011 no HRHMG e janeiro de 2012 no HGCR. Assim, os períodos incluídos na busca por prontuários foram de: 1) HU/UFSC/EBSERH: janeiro de 2008 a dezembro de 2020; 2) IPQ: abril de 2003 a dezembro de 2020; 3) HRHMG: abril de 2011 a dezembro de 2020; e 4) HGCR: janeiro de 2012 a dezembro de 2020.

A busca por prontuários de pacientes internados com registro na AIH de algum dos códigos da CID 10 potencialmente relacionados a DRP, após a eliminação dos registros de prontuários duplicados, identificou um total de 14096 indivíduos. O número de prontuários de pacientes identificados no HU/UFSC/EBSERH, IPQ, HRHMG e HGCR foi de 1421, 293, 5787 e 6595, respectivamente. Uma vez que o HRHMG e o HGCR tiveram mais de 1500 prontuários identificados, foi selecionada uma amostra aleatória de 1500 prontuários de cada um desses dois centros. Não houve diferença de idade por ocasião da internação entre os pacientes selecionados (média = 61,54 anos; desvio-padrão – DP = 16,76 anos) e não selecionados (média = 61,94 anos; DP = 16,47 anos) no HRHMG ($p = 0,420$). Na amostragem do HRHMG, a proporção de pacientes do sexo masculino foi de 54,4% entre os selecionados para revisão de prontuários e de 56,1% entre os não selecionados ($p = 0,264$). Houve uma pequena diferença de idade por ocasião da internação entre pacientes selecionados (média = 59,95 anos; DP = 16,98 anos) e não selecionados (média = 58,90 anos; DP = 17,84 anos) no HGCR ($p = 0,037$); nesse mesmo centro, a proporção de pacientes do sexo masculino foi de 53,4% entre os selecionados para revisão de prontuários e de 52,3% entre os não selecionados ($p = 0,480$). Todos os prontuários identificados no HU/UFSC/EBSERH e no IPQ foram revisados.

Assim, foi selecionado o total de 4714 prontuários para análise. Desses, 29 não puderam ser localizados (0,6% dos prontuários selecionados para análise). A revisão dos 4685 prontuários restantes permitiu a identificação de 104 indivíduos que preencheram critérios para DRP, conforme definida na seção de métodos (2,2% dos indivíduos que tiveram seus prontuários analisados). Tais indivíduos preencheram os critérios de inclusão do estudo e nenhum apresentou critérios de exclusão, de forma que o total de sujeitos neste estudo foi de 104, sendo 48 do HU/EBSERH/UFSC, 16 do IPQ, 14 do HRHMG e 26 do HGCR, correspondendo a 3,4%, 5,5%, 0,9% e 1,7% dos prontuários analisados em cada instituição, respectivamente.

Sessenta e cinco (62,5%) dos sujeitos eram do sexo masculino. A média de idade no início do quadro de DRP foi de 63,67 (DP = 15,56) anos completos e a média de duração do início do quadro até a caracterização de demência foi de 188,07 (DP = 196,84) dias. Noventa e três (89,4%) sujeitos tiveram duração do quadro igual ou inferior a 365 dias, enquanto 11 (10,6%) tiveram duração superior a 365 e igual ou inferior a 730 dias. Apenas 29 (27,9%) dos prontuários apresentavam registro da escolaridade dos sujeitos, e a média de anos de estudo foi de 6,48 (DP = 4,44). As características demográficas e clínicas dos pacientes com DRP de acordo com o centro de origem estão expostas na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados clínicos e epidemiológicos dos indivíduos com demência rapidamente progressiva por centro de origem

	HU	IPQ	HRHMG	HGCR	Total
Sexo ^a					
Masculino	33 (68,8)	11 (68,8)	7 (50,0)	14 (53,8)	65 (62,5)
Feminino	15 (31,3)	5 (31,3)	7 (50,0)	12 (46,2)	39 (37,5)
Idade de início (anos) ^b	65,83 (15,60)	66,13 (12,64)	64,64 (15,73)	57,65 (16,26)	63,67 (15,56)
Duração do quadro (dias) ^b	194,58 (205,24)	280,00 (218,62)	238,71 (223,26)	92,19 (96,74)	188,07 (196,84)
Duração ^a					
≤ 365 dias	42 (87,5)	13 (81,3)	12 (85,7)	26 (100,0)	93 (89,4)
> 365 dias	6 (12,5)	3 (18,8)	2 (14,3)	0 (0,0)	11 (10,6)

^aDados expressos como “número absoluto (porcentagem)”

^bDados expressos como “média (desvio-padrão)”

HGCR = Hospital Governador Celso Ramos

HRHMG = Hospital Regional Homero de Miranda Gomes

HU = Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina

IPQ = Instituto de Psiquiatria

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As frequências absoluta e relativa dos sintomas cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com DRP ou por seus familiares são apresentadas na Tabela 2. Os sintomas cognitivo-comportamentais mais frequentemente relatados foram esquecimento/alteração de memória (51,0%), confusão mental (47,1%), agitação (45,2%), desorientação (27,9%), agressividade (25,0%) e sintomas psicóticos (25,0%).

Tabela 2 – Frequências absoluta e relativa dos sintomas cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com demência rapidamente progressiva ou por seus familiares

Sintoma	N	%
Esquecimento/alteração de memória	53	51,0
Confusão mental	49	47,1
Agitação	47	45,2
Desorientação	29	27,9
Agressividade	26	25,0
Sintomas psicóticos	26	25,0
Desinibição/comportamento socialmente inapropriado	21	20,2
Afasia	19	18,3
Dificuldade para reconhecer pessoas	17	16,3
Apatia/abulia/perda de iniciativa	13	12,5
Alterações do sono	12	11,5
Irritabilidade	10	9,6
Alteração da ingestão ou de preferências alimentares	9	8,7
Alteração comportamental não especificada	9	8,7
Alteração da atenção	8	7,7
Sintomas depressivos	7	6,7
Perda de empatia/isolamento social	7	6,7
Empobrecimento da linguagem	6	5,8
Comportamentos motores anormais/ritualísticos	5	4,8
Sintomas de ansiedade	3	2,9
Labilidade emocional	3	2,9
Flutuações cognitivas	3	2,9
Dificuldade de julgamento/perda de crítica	2	1,9
Alteração das funções executivas não especificada	2	1,9
Apraxia/dispraxia	2	1,9
Alteração cognitiva não especificada	2	1,9
Dificuldade com tarefas sequenciais	1	1,0
Agrafia/disgrafia	1	1,0
Acatisia	1	1,0
Total	104	100,0

N = número de pacientes que referiram determinado sintoma

% = porcentagem de pacientes que referiram determinado sintoma

A Tabela 3 apresenta as frequências absoluta e relativa dos sintomas não-cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com DRP ou por seus familiares. Os sintomas não-cognitivo-comportamentais mais frequentes foram alteração de marcha (31,7%), crises epiléticas novas (18,3%), incontinência esfincteriana (17,3%), fraqueza muscular (12,5%) e movimentos anormais (11,5%).

Tabela 3 – Frequências absoluta e relativa dos sintomas não-cognitivo-comportamentais referidos pelos pacientes com demência rapidamente progressiva ou por seus familiares

Sintoma	N	%
Alteração de marcha	33	31,7
Crises epiléticas novas	19	18,3
Incontinência esfincteriana	18	17,3
Fraqueza muscular	13	12,5
Movimentos anormais	12	11,5
Perda de consciência	11	10,6
Disfagia	11	10,6
Cefaleia	11	10,6
Alteração da coordenação ou do equilíbrio	10	9,6
Náuseas e/ou vômitos	9	8,7
Disartria	8	7,7
Tontura/vertigem	8	7,7
Sonolência	7	6,7
Queda do estado geral	7	6,7
Alteração da acuidade visual	6	5,8
Perda ponderal	6	5,8
Quedas	4	3,8
Febre	4	3,8
Lentidão de movimentos/bradicinesia	4	3,8
Diplopia	2	1,9
Crises não-epiléticas psicogênicas	1	1,0
Total	104	100,0

N = número de pacientes que referiram determinado sintoma

% = porcentagem de pacientes que referiram determinado sintoma

Os sinais mais comumente observados ao exame do estado mental e das funções corticais superiores à beira do leito dos pacientes com DRP foram desorientação (67,3%), confusão mental (22,1%), comprometimento de memória (18,3%), afasia global (17,3%) sonolência (16,3%) e comprometimento da atenção (14,4%). As frequências absoluta e relativa dos achados do exame do estado mental à beira do leito dos pacientes com DRP estão expostos na Tabela 4.

Tabela 4 – Frequências absoluta e relativa dos sinais observados ao exame do estado mental e das funções corticais superiores dos pacientes com demência rapidamente progressiva

Sinais	N	%
Desorientação	70	67,3
Confusão mental	23	22,1
Comprometimento de memória	19	18,3
Afasia global	18	17,3
Sonolência	17	16,3
Comprometimento da atenção	15	14,4
Agitação	10	9,6
Lentificação psicomotora	10	9,6
Desinibição/comportamento inapropriado	9	8,7
Alteração do nível de consciência	8	7,7
Apraxia	8	7,7
Comprometimento da crítica	7	6,7
Dificuldade de compreensão	7	6,7
Afasia de Broca	6	5,8
Bradilalia	6	5,8
Perseveração	5	4,8
Anomia	4	3,8
Dificuldade para reconhecer pessoas	4	3,8
Comprometimento das funções corticais superiores	4	3,8
Mutismo acinético	4	3,8
Agressividade	4	3,8
Acalculia	3	2,9
Taquilalia	3	2,9
Comprometimento do julgamento	2	1,9
Agnosia	2	1,9
Agrafia	2	1,9
Afasia de Wernicke	2	1,9
Outros*	9	8,7
Total	104	100,0

N = número de pacientes que apresentaram determinado sinal

% = porcentagem de pacientes que apresentaram determinado sinal

*Outros sinais: alexia (N = 1; 1,0%), dificuldade para copiar um desenho (N = 1; 1,0%), desorientação direita-esquerda (N = 1; 1,0%), alteração não especificada da função executiva (N = 1; 1,0%), comportamento motor anormal (N = 1; 1,0%), dificuldade de expressão (N = 1; 1,0%), afasia sensitiva transcortical (N = 1; 1,0%), redução da fluência verbal (N = 1; 1,0%) e afeto raso (N = 1; 1,0%).

Com relação ao exame físico geral e no exame neurológico (excluído o exame do estado mental e das funções corticais superiores), os sinais encontrados com maior frequência foram fraqueza muscular (44,2%), hiperreflexia (26,0%), sinais de liberação piramidal (22,1%), ataxia apendicular (16,3%), disartria (15,4%), tremor (15,4%) e rigidez (14,4%). A Tabela 5 apresenta as frequências absoluta e relativa dos sinais encontrados ao exame físico geral e exame neurológico dos pacientes com demência rapidamente progressiva.

Tabela 5 – Frequências absoluta e relativa dos sinais observados ao exame físico geral e exame neurológico (exceto exame do estado mental e exame das funções corticais superiores) dos pacientes com demência rapidamente progressiva

Sinais	N	%
Fraqueza muscular	46	44,2
Hiperreflexia	27	26,0
Sinais de liberação piramidal	23	22,1
Ataxia apendicular	17	16,3
Disartria	16	15,4
Tremor	15	14,4
Rigidez	14	13,5
Paralisia facial	12	11,5
Hiporreflexia	12	11,5
Espasticidade	12	11,5
Hipoestesia	12	11,5
Alterações pupilares	9	8,7
Mioclonias	8	7,7
Bradicinesia	7	6,7
Marcha em pequenos passos	6	5,8
Astasia/abasia	6	5,8
Marcha de base alargada	5	4,8
Marcha atáxica	5	4,8
Instabilidade postural	5	4,8
Alteração da marcha não especificada	4	3,8
Alteração da acuidade visual/amaurose	3	2,9
Nistagmo	3	2,9
Hipoacusia	3	2,9
Marcha apráxica	3	2,9
Heminegligência/extinção	3	2,9
Sinais de irritação meníngea	3	2,9
Febre	3	2,9
Sinais de liberação frontal	2	1,9
Hemianopsia	2	1,9
Paralisia do olhar vertical	2	1,9
Lentificação das sácades	2	1,9
Desvio do olhar conjugado	2	1,9
Ptose	2	1,9
Sinal de Romberg	2	1,9
Coreia/balismo	2	1,9
Espasmos/distonia	2	1,9
Outros*	8	7,7
Total	104	100,0

N = número de pacientes que apresentaram determinado sinal

% = porcentagem de pacientes que apresentaram determinado sinal

*Outros sinais: apraxia oculomotora (N = 1; 1,0%), sinal do prócero (N = 1; 1,0%), paralisia do abducente (N = 1; 1,0%), alteração do reflexo do vômito (N = 1; 1,0%), mão alienígena (N = 1; 1,0%), hipotrofia muscular (N = 1; 1,0%), fasciculações (N = 1; 1,0%) e hipofonia (N = 1; 1,0%).

4.3 TESTAGEM COGNITIVA PADRONIZADA

Havia sido aplicado pelo menos um teste cognitivo padronizado ou bateria neuropsicológica em 39 (37,5%) dos sujeitos com DRP. Os motivos para não ter sido aplicado nenhum teste cognitivo padronizado em um determinado sujeito não foram claramente descritos nos prontuários. Os testes cognitivos padronizados aplicados foram as versões em Português do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)²⁹ e da Avaliação Cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment* – MoCA)³⁰, as tarefas de memorização, evocação e reconhecimento de uma lista de palavras e fluência verbal semântica da versão em Português da bateria do Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* – CERAD)³¹ e o teste do desenho do relógio pontuado de acordo com o Escore de Sunderland (TDR)³², aplicados em 38 (36,5%), 3 (2,9%), 3 (2,9%) e 2 (1,9%) sujeitos, respectivamente. As respectivas pontuações médias, bem como as pontuações mínimas e máximas, estão expostas na Tabela 6. Oito (7,7%) sujeitos haviam sido submetidos a uma bateria neuropsicológica.

Tabela 6 – Pontuações nos testes cognitivos padronizados aplicados aos pacientes com demência rapidamente progressiva

	N (%)	Média (DP)	Mínima	Máxima
Pontuação no MEEM				
Primeiro MEEM	38 (36,5)	15,24 (4,90)	5	27
Segundo MEEM	14 (13,5)	17,71 (6,87)	5	30
Terceiro MEEM	6 (5,8)	15,00 (4,73)	10	22
Quarto MEEM	5 (4,8)	14,20 (6,26)	6	30
Variação do MEEM*	14 (13,5)	1,64 (7,50)	-14	18
MoCA	3 (2,9)	12,00 (10,44)	5,00	24,00
CERAD				
Memorização	3 (2,9)	10,67 (3,79)	8	15
Evocação	3 (2,9)	2,33 (2,08)	0	4
Reconhecimento	3 (2,9)	4,33 (1,53)	3	6
Fluência verbal	3 (2,9)	9,00 (6,24)	2	14
TDR	2 (1,9)	5,00 (1,41)	4	6

CERAD = bateria do Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer

MEEM = mini-exame do estado mental

MoCA = Avaliação Cognitiva de Montreal

N = número de pacientes que realizaram determinado teste

TDR = teste do desenho do relógio graduado conforme o escore de Sunderland

% = porcentagem de pacientes que realizaram determinado teste

*Diferença entre a pontuação do último e do primeiro MEEMs disponíveis

Quatorze (13,5%) pacientes com DRP tiveram o MEEM repetido. Dos sujeitos que foram submetidos a MEEMs seriados, 8 (57,1%) apresentaram melhora da pontuação, enquanto 4 (28,6%) apresentaram piora e 2 (14,3%) mantiveram a pontuação estável. A diferença média entre o primeiro e o último MEEM foi de 1,64 (DP = 7,50) pontos (Tabela 6). O intervalo de tempo entre o primeiro e o último MEEM variou de 2 a 983 dias, com intervalo médio de 302,21 (DP = 316,38) dias.

4.4 EXAMES DE IMAGEM CEREBRAL

Oitenta e um (77,9%) dos pacientes com DRP foram submetidos a tomografia de crânio (TC). As frequências absoluta e relativa dos diferentes achados tomográficos são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7 – Frequências absoluta e relativa dos achados de tomografia de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva

Achados tomográficos	N	%
Redução volumétrica	38	46,9
Encefalomalácia/gliose	33	40,7
Microangiopatia	32	39,5
Dilatação do sistema ventricular	14	17,3
Ateromatose	10	12,3
Lesão com efeito de massa	7	8,6
Lacunas	5	6,2
Redução volumétrica temporal	5	6,2
Redução volumétrica frontal	4	4,9
Lesões com realce anelar	4	4,9
Calcificações justacorticais	4	4,9
Herniação	4	4,9
Tomografia sem alterações agudas	3	3,7
Contusões cerebrais	3	3,7
Hematoma subdural	3	3,7
Lesões nodulares	3	3,7
Fratura de crânio	3	3,7
Outros*	22	27,2
Total	81	100,0

N = número de pacientes que apresentaram determinada alteração tomográfica

% = porcentagem de pacientes que apresentaram determinada alteração tomográfica

*Outros achados tomográficos: encefalopatia degenerativa (N = 2; 2,5%), hemorragia intraparenquimatosa (N = 2; 2,5%), hemorragia subaracnóidea (N = 2; 2,5%), alterações pós-cirúrgicas (N = 2; 2,5%), calcificações nos núcleos da base (N = 2; 2,5%), pneumoencéfalo (N = 2; 2,5%), tomografia normal (N = 2; 2,5%), aneurisma (N = 1; 1,2%), apagamento dos sulcos na alta convexidade (N = 1; 1,2%), redução volumétrica hipocampal (N = 1; 1,2%), redução volumétrica parietal (N = 1; 1,2%), redução volumétrica occipital (N = 1; 1,2%), hematoma epidural (N = 1; 1,2%), lipomas na foixe cerebral (N = 1; 1,2%) e realce meníngeo (N = 1; 1,2%).

Sessenta e dois (59,6%) dos pacientes com DRP foram submetidos à ressonância magnética de crânio (RM). As frequências absoluta e relativa dos diferentes achados de RM são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Frequências absoluta e relativa dos achados de ressonância magnética de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva

Achados de RM	N	%
Microangiopatia	36	58,1
Redução volumétrica difusa	31	50,0
Encefalomalácia/gliose	12	19,4
Redução volumétrica temporal	11	17,7
Redução volumétrica hipocampal	9	14,5
Lesão isquêmica aguda	7	11,3
Lacunas	7	11,3
Dilatação do sistema ventricular	7	11,3
Fita cortical	6	9,7
Restrição à difusão nos núcleos da base	5	8,1
Lesão expansiva	5	8,1
Depósito de hemossiderina no parênquima	5	8,1
Redução volumétrica frontal	4	6,4
Hemorragia intraparenquimatosa	3	4,8
Apagamento de sulcos na alta convexidade cerebral	2	3,2
Redução volumétrica parietal	2	3,2
Lesões com realce anelar	2	3,2
Hipersinal em T2 nos núcleos da base e tálamos	2	3,2
Hipersinal em T1 nos núcleos da base	2	3,2
RM normal	2	3,2
Outros*	17	27,4
Total	62	100,0

N = número de pacientes que apresentaram determinada alteração tomográfica

RM = ressonância magnética de crânio

% = porcentagem de pacientes que apresentaram determinada alteração tomográfica

*Outros achados de RM: aneurisma cerebral (N = 1; 1,6%), transudação transependimária (N = 1; 1,6%), esclerose mesial temporal (N = 1; 1,6%), hemorragia subaracnoide (N = 1; 1,6%), hematoma extra-axial (N = 1; 1,6%), fratura de crânio (N = 1; 1,6%), angiopatia amiloide (N = 1; 1,6%), siderose superficial (N = 1; 1,6%), redução volumétrica hemisférica unilateral (N = 1; 1,6%), mielinólise pontina e extrapontina (N = 1; 1,6%), alteração de sinal do corpo caloso sugestiva de doença de Marchiafava-Bignami (N = 1; 1,6%), calcificação cerebral (N = 1; 1,6%), realce meníngeo (N = 1; 1,6%), alteração sugestiva de encefalite (N = 1; 1,6%), alteração sugestiva de rombencefalite (N = 1; 1,6%), hipersinal em T2 na medula cervical (N = 1; 1,6%) e múltiplas lesões da substância branca com restrição à difusão e realce por contraste (N = 1; 1,6%).

Apenas dois (1,9%) pacientes foram submetidos a exames de imagem funcional. Um deles foi submetido à tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (PET-FDG), que demonstrou hipometabolismo leve no cíngulo anterior à direita, terço anterior do lobo temporal esquerdo e região póstero-superior do lobo parietal esquerdo. Outro foi submetido à tomografia por emissão de fóton único

(SPECT) cerebral, observando-se hipoperfusão cortical de distribuição heterogênea e intensidade leve a moderada. Em cinco (4,8%) prontuários de pacientes com DRP não foi encontrado registro de pelo menos um exame de imagem cerebral.

4.5 ELETROENCEFALOGRAMA

Vinte e seis (25,0%) pacientes com DRP foram submetidos a pelo menos um exame de EEG. A Tabela 9 descreve as frequências dos achados de EEG.

Tabela 9 – Frequências absoluta e relativa dos achados de eletroencefalograma de pacientes com demência rapidamente progressiva

Achados de EEG	N	%
Atividade de base desorganizada	16	61,5
Atividade epileptiforme	5	19,2
Ondas trifásicas	4	15,4
Surtos generalizados de ondas lentas	2	7,7
Redução de ritmos fisiológicos	2	7,7
FIRDA	2	7,7
TIRDA	2	7,7
Padrão periódico generalizado	2	7,7
Disfunção focal	2	7,7
EEG normal	2	7,7
PLED	1	3,8
Ausência de grafoelementos do sono	1	3,8
EEG inespecífico	1	3,8
Total	26	100,0

EEG = eletroencefalograma

FIRDA = atividade delta rítmica intermitente frontal

N = número de pacientes que apresentaram determinado sinal

PLED = descargas epileptiformes lateralizadas periódicas

TIRDA = atividade delta rítmica intermitente temporal

% = porcentagem de pacientes que apresentaram determinado sinal

4.6 EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Foi coletado LCR em 44 (42,3%) dos pacientes com DRP. A concentração de proteínas no LCR, a contagem de células e a concentração de glicose no LCR foi registrada em prontuário em 40 (90,9%), 41 (93,2%) e 41 (93,2%) dos indivíduos submetidos à coleta de LCR (Tabela 10). Três (6,8%) prontuários continham registro sobre o resultado da pesquisa de proteína 14-3-3, positiva em dois casos e negativa em um caso. Um sujeito não teve a concentração de proteínas registrada em prontuário, mas foi descrita hiperproteínorraquia. Outro foi descrito como

apresentando contagem normal de células no LCR, porém o valor não foi registrado. Um terceiro indivíduo teve o LCR descrito como “normal”, apesar de não terem sido registrados os valores da concentração de proteínas, da contagem de células nem da concentração de glicose no LCR. Um sujeito teve a contagem de células no LCR registrada, mas não havia nenhuma informação sobre a concentração líquórica de proteínas no prontuário. Um dos sujeitos tinha a positividade da proteína 14-3-3 como a única informação registrada acerca do exame do LCR.

Tabela 10 – Características do exame do líquido cefalorraquidiano de pacientes com demência rapidamente progressiva

	Média (DP)	Mínimo	Máximo
Concentração de proteínas (mg/dL)	68,57 (73,89)	18	373
Contagem de células (células/mm ³)	15,17 (42,97)	0	250
Concentração de glicose (mg/dL)	69,24 (19,47)	26	137
	N	%	
Hiperproteinorraquia	20	47,6	
Pleocitose líquórica	12	27,9	

DP = desvio-padrão

N = número de pacientes

% = porcentagem de pacientes

Outros exames realizados no LCR incluíram: contagem de hemácias, dosagem da lactato-desidrogenase (LDH), dosagem de lactato, dosagem da adenosina-deaminase (ADA), bacterioscopia, cultura, reação em cadeia da polimerase (PCR) para pesquisa de herpesvírus, exame micológico direto com tinta da China, teste não-treponêmico e treponêmico para diagnóstico de sífilis, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), PCR para pesquisa de micobactérias, eletroforese de proteínas, pesquisa de bandas oligoclonais (BOC), pesquisa de células neoplásicas, pesquisa de anticorpos anti-neuronais, dosagem de biomarcadores para DA (beta-amiloide 1-42, tau total e tau fosforilada).

4.7 DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS

Os diagnósticos etiológicos de DRP registrados em prontuário por ocasião da internação hospitalar e sua respectiva frequência são apresentados na Tabela 11. Os diagnósticos foram divididos em 10 grupos etiológicos (doenças priônicas, doenças degenerativas não-priônicas, demências de origem vascular, doenças tóxico-

metabólicas, HPN, doenças autoimunes, neoplasias, demência associada a traumatismo craniano, doenças infecciosas e demências mistas. Nove (8,7%) dos sujeitos com DRP não tiveram um diagnóstico etiológico nem um grupo diagnóstico identificado em prontuário. Os grupos etiológicos mais frequentemente relatados nos prontuários por ocasião da internação hospitalar foram demências de origem vascular (N = 23; 22,1%), demências mistas (N = 19; 18,3%) e doenças degenerativas não-priônicas (N = 13; 12,5%). Os diagnósticos iniciais mais comuns foram DV (N = 21; 20,2%), DCJ (N = 8; 7,7%), DA (N = 4; 3,9%), variante comportamental da DFT (N = 4; 3,9%) e a combinação de DA e DV (N = 4; 3,9%).

Tabela 11 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico realizado por ocasião da internação hospitalar

(continua)	
Diagnóstico	N (%)
Doenças priônicas	8 (7,7)
Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica	8 (7,7)
Doenças degenerativas não-priônicas	13 (12,5)
Doença de Alzheimer	4 (3,8)
Demência com corpos de Lewy	1 (1,0)
Demência da doença de Parkinson	1 (1,0)
Demência frontotemporal, variante comportamental	4 (3,8)
Afasia primária progressiva	1 (1,0)
Paralisia supranuclear progressiva	1 (1,0)
Doença de Huntington	1 (1,0)
Demências de origem vascular	23 (22,1)
Demência vascular	21 (20,2)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	1 (1,0)
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	1 (1,0)
Doenças tóxico-metabólicas	4 (3,9)
Síndrome de Wernicke-Korsakoff	3 (2,9)
Demência alcoólica	1 (1,0)
Hidrocefalia de pressão normal	3 (2,9)
Doenças autoimunes	8 (7,7)
Encefalite anti-NMDA definida	1 (1,0)
Encefalite límbica anti-LGI1	2 (1,9)
Possível encefalite autoimune	3 (2,9)
Possível neurossarcoidose	1 (1,0)
Encefalite paraneoplásica	1 (1,0)
Neoplasias	7 (6,7)
Glioblastoma	3 (2,9)
Astrocitoma anaplásico	1 (1,0)
Meningioma	1 (1,0)
Craniofaringioma	1 (1,0)
Metástases cerebrais	1 (1,0)

Tabela 11 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico realizado por ocasião da internação hospitalar

Diagnóstico	(conclusão) N (%)
Demência pós-traumática	3 (2,9)
Doenças infecciosas	7 (6,7)
Encefalite herpética	2 (1,9)
Neurotuberculose	1 (1,0)
Abscesso cerebral	1 (1,0)
Neurotuberculose e neurotoxoplasmose	1 (1,0)
Complexo demencial da AIDS, LEMP e neurocriptococose	1 (1,0)
Complexo demencial da AIDS e neurotoxoplasmose	1 (1,0)
Demências mistas	19 (18,3)
Demência vascular e possível doença de Alzheimer	4 (3,9)
Demência vascular e demência com corpos de Lewy	1 (1,0)
Demência vascular e demência neurodegenerativa	2 (1,9)
Demência vascular e demência pós-traumática	1 (1,0)
Demência vascular e demência alcoólica	1 (1,0)
Demência vascular e neurosífilis	1 (1,0)
Demência vascular e encefalite de Hashimoto	1 (1,0)
Demência vascular e neoplasia	1 (1,0)
Doença de Alzheimer e hidrocefalia de pressão normal	1 (1,0)
Doença de Alzheimer e demência tóxico-metabólica	1 (1,0)
Hidrocefalia de pressão normal, encefalopatia de Wernicke, degeneração combinada subaguda e demência alcoólica	1 (1,0)
Demência vascular, demência alcoólica, deficiência de vitamina B12 e deficiência de vitamina B1	1 (1,0)
Encefalopatia de Wernicke, degeneração combinada subaguda, demência alcoólica, demência pós-traumática e neurotuberculose	1 (1,0)
Demência mista não especificada	2 (1,9)
Indeterminado	9 (8,7)
Total	104 (100,0)

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida
 LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva
 LGI1: proteína rica em leucina glioma-inativada 1
 NMDA: N-metil-D-aspartato

Após a revisão dos diagnósticos etiológicos, 43 (41,3%) dos sujeitos com DRP tiveram seu diagnóstico etiológico modificado. Dezesete (16,3%) sujeitos inicialmente diagnosticados com demência mista tiveram o diagnóstico modificado para uma etiologia isolada. Cinco (4,8%) sujeitos tiveram o diagnóstico modificado de uma etiologia isolada para demência mista. A 7 (6,7%) indivíduos sem diagnóstico inicial registrado em prontuário pôde-se atribuir um diagnóstico etiológico específico. Três (2,9%) indivíduos não preenchem os critérios para os diagnósticos inicialmente atribuídos de provável DA, provável DCJ e provável DDP, tendo seus diagnósticos modificados para, respectivamente: possível DA ou possível DCL; possível DA,

possível DCL ou possível DCB; e possível DA ou possível DCL. O diagnóstico de um sujeito foi modificado de APP para DFT, variante comportamental. Dois (1,9%) sujeitos diagnosticados com doenças autoimunes tiveram o diagnóstico revisado de encefalite límbica anti-LGI1 e encefalite paraneoplásica para encefalite autoimune soronegativa e possível encefalite autoimune, respectivamente. Outro teve o diagnóstico modificado de síndrome de Wernicke-Korsakoff para síndrome de desmielinização osmótica. Sete (6,7%) sujeitos tiveram mudanças de diagnóstico etiológico e de grupo etiológico: um de demência alcoólica para demência pós-traumática, um de DFT para a combinação de DCL e DV, dois de HPN para DV, um de possível encefalite autoimune para DCJ, um de DV para DFT e um de DV para HPN.

A Tabela 12 apresenta os diagnósticos etiológicos de DRP e sua respectiva frequência após a revisão diagnóstica. Os grupos etiológicos revisados mais frequentes foram demências de origem vascular (N = 27; 26,0%), doenças degenerativas não-priônicas (N = 24; 23,0%) e demências mistas (N = 9; 8,7%). Os diagnósticos revisados mais comuns foram provável DV (N = 23; 22,1%), provável DCJ (N = 8; 7,7%) e provável DA (N = 7; 6,7%).

Tabela 12 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico revisado

		(continua)
Diagnósticos*	N (%)	
Doenças priônicas	8 (7,7)	
Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica	8 (7,7)	
Doenças degenerativas não-priônicas	24 (23,0)	
Doença de Alzheimer	7 (6,7)	
Demência com corpos de Lewy	2 (1,9)	
Demência frontotemporal, variante comportamental	5 (4,8)	
Possível demência frontotemporal, variante comportamental	1 (1,0)	
Paralisia supranuclear progressiva	1 (1,0)	
Degeneração corticobasal	1 (1,0)	
Doença de Huntington	1 (1,0)	
Possível doença de Alzheimer ou possível demência com corpos de Lewy	4 (3,8)	
Possível doença de Alzheimer, possível demência com corpos de Lewy ou possível demência frontotemporal, variante comportamental	1 (1,0)	
Possível doença de Alzheimer, possível demência com corpos de Lewy ou possível degeneração corticobasal	1 (1,0)	
Demências de origem vascular	27 (26,0)	
Demência vascular	23 (22,1)	
Possível demência vascular	2 (1,9)	
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	1 (1,0)	
Síndrome de encefalopatia posterior reversível	1 (1,0)	

Tabela 12 – Casos de demência rapidamente progressiva por diagnóstico etiológico revisado

(conclusão)	
Diagnósticos*	N (%)
Doenças tóxico-metabólicas	6 (5,8)
Síndrome de Wernicke-Korsakoff	2 (1,9)
Demência alcoólica	2 (1,9)
Doença de Marchiafava-Bignami	1 (1,0)
Síndrome de desmielinização osmótica	1 (1,0)
Hidrocefalia de pressão normal	2 (1,9)
Doenças autoimunes	8 (7,7)
Encefalite anti-NMDA definida	1 (1,0)
Encefalite límbica anti-LGI1	1 (1,0)
Provável encefalite autoimune autoanticorpo negativa	1 (1,0)
Possível encefalite autoimune	4 (3,8)
Possível neurosarcoidose	1 (1,0)
Neoplasias	7 (6,7)
Glioblastoma	3 (2,9)
Astrocitoma anaplásico	1 (1,0)
Meningioma	1 (1,0)
Craniofaringioma	1 (1,0)
Metástases cerebrais	1 (1,0)
Demência associada a traumatismo craniano	5 (4,8)
Demência pós-traumática	4 (3,8)
Hematoma subdural crônico	1 (1,0)
Doenças infecciosas	8 (7,7)
Encefalite herpética	2 (1,9)
Neurotuberculose	1 (1,0)
Neurocriptococose	1 (1,0)
Abscesso cerebral	1 (1,0)
Complexo demencial da AIDS	1 (1,0)
Neurotuberculose e neurotoxoplasmose	1 (1,0)
Complexo demencial da AIDS e neurotuberculose	1 (1,0)
Demências mistas	9 (8,7)
Demência vascular e possível doença de Alzheimer	5 (4,8)
Demência vascular e demência com corpos de Lewy	1 (1,0)
Demência vascular e demência pós-traumática	1 (1,0)
Demência vascular e possível doença de Alzheimer ou possível demência com corpos de Lewy	1 (1,0)
Doença de Alzheimer e hidrocefalia de pressão normal	1 (1,0)
Total	104 (100,0)

*Diagnósticos preenchendo critérios para probabilidade, a não ser quando expresso o contrário

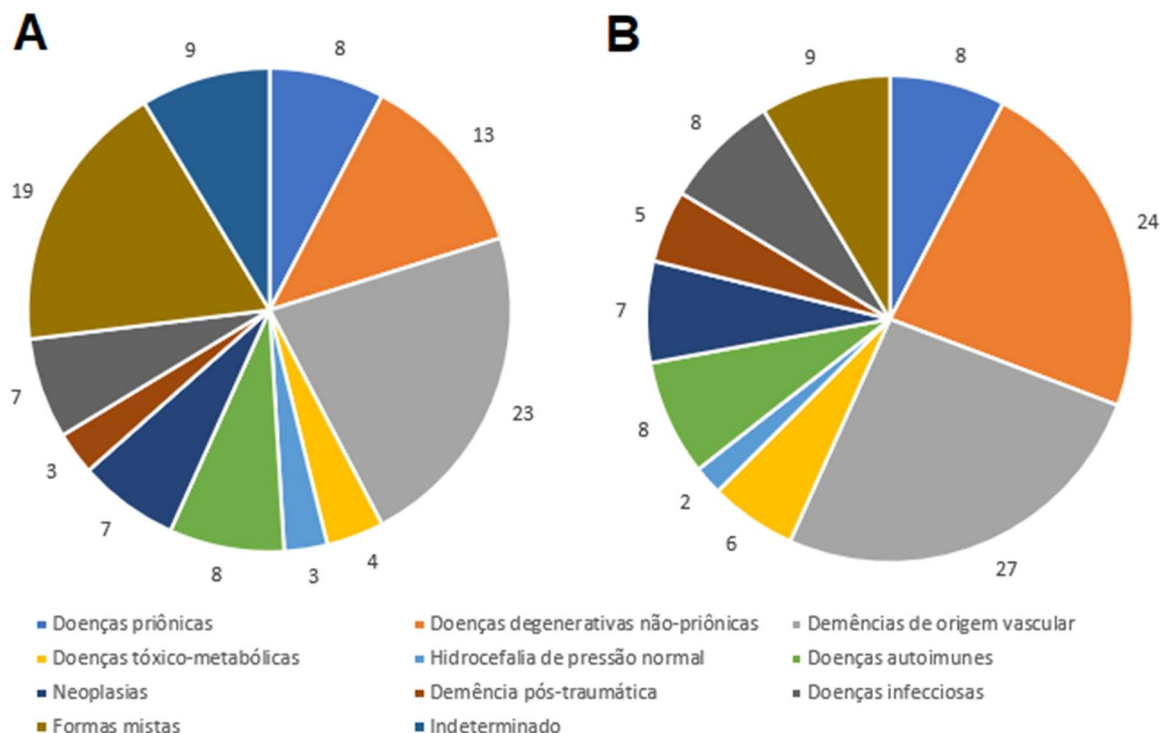
AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida

LGI1 = proteína rica em leucina glioma-inativada 1

NMDA = N-metil-D-aspartato

A Figura 1 compara a frequência de diferentes grupos etiológicos de DRP antes e depois da revisão diagnóstica.

Figura 1 – Grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva antes e após a revisão diagnóstica (em número de sujeitos)



A: grupos etiológicos de acordo com o diagnóstico inicial registrado em prontuário

B: grupos etiológicos após a revisão diagnóstica

Fonte: elaborada pelo autor

A Tabela 13 apresenta os diagnósticos etiológicos revisados observados entre os sujeitos com duração do quadro maior que 365 e menor ou igual a 730 dias.

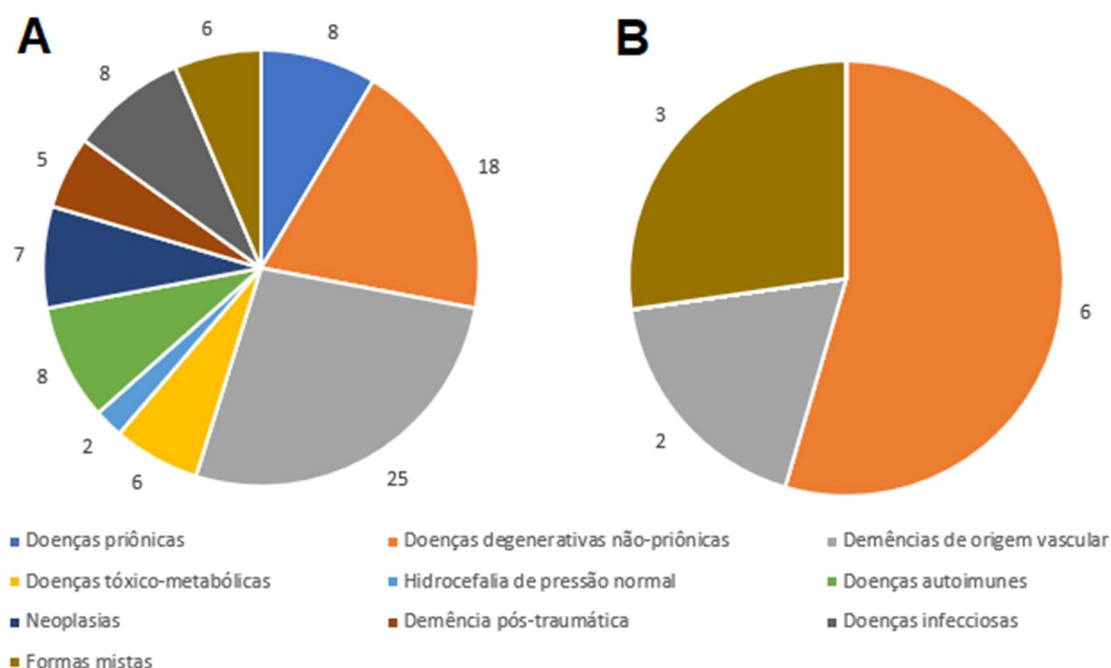
Tabela 13 – Casos de demência rapidamente progressiva com duração maior que 365 dias e menor ou igual a 730 dias por diagnóstico etiológico revisado

Diagnóstico*	N (%)
Doenças degenerativas não-priônicas	6 (54,4)
Doença de Alzheimer	1 (9,1)
Demência frontotemporal, variante comportamental	1 (9,1)
Degeneração corticobasal	1 (9,1)
Possível doença de Alzheimer ou possível demência com corpos de Lewy	2 (18,2)
Possível doença de Alzheimer, possível demência com corpos de Lewy ou possível degeneração corticobasal	1 (9,1)
Demência vascular	2 (18,2)
Demências mistas	3 (27,3)
Demência vascular e possível doença de Alzheimer	2 (18,2)
Demência vascular e demência pós-traumática	1 (9,1)
Total	11 (100,0)

*Diagnósticos preenchendo critérios para probabilidade, a não ser quando expresso o contrário

Na Figura 2, compara-se a frequência de diferentes grupos etiológicos entre sujeitos com DRP com duração menor ou igual a 365 e sujeitos com DRP com duração maior que 365 dias e menor ou igual a 730 dias.

Figura 2 – Grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva (em número de sujeitos) por duração do quadro*



*Diagnósticos etiológicos revisados

A: casos de demência rapidamente progressiva com duração menor ou igual a 365 dias

B: casos de demência rapidamente progressiva com duração maior que 365 dias e menor ou igual a 730 dias

Fonte: elaborada pelo autor

4.8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE DIFERENTES ETIOLOGIAS DE DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A comparação entre indivíduos diagnosticados com condições de um determinado grupo etiológico de DRP quanto à idade de início do quadro e à duração do quadro de DRP está exposta na Tabela 14. Sujeitos diagnosticados com demências mistas também foram comparados àqueles diagnosticados com um grupo etiológico isolado. Indivíduos com doenças autoimunes e doenças infecciosas eram mais jovens que os demais, enquanto aqueles com doenças degenerativas não-priônicas e demências de origem vascular eram mais velhos. Indivíduos com

diagnóstico de doenças priônicas e de doenças autoimunes tiveram duração do quadro mais curta, enquanto aqueles com doenças degenerativas não-priônicas e demências mistas tiveram duração mais longa.

Tabela 14 – Idade de início e duração do quadro de demência rapidamente progressiva por grupo etiológico

Diagnóstico		Idade (anos completos) ^a	p ^b	Duração do quadro (dias) ^a	p ^b
Doenças priônicas	Sim	65,38 (12,54)	0,749	91,38 (48,85)	<0,001**
	Não	63,53 (15,83)		196,13 (202,43)	
Doenças degenerativas não-priônicas	Sim	68,91 (12,78)	0,021*	333,53 (216,20)	<0,001**
	Não	61,35 (16,19)		123,42 (148,40)	
Demências de origem vascular	Sim	68,80 (10,67)	0,006**	195,43 (219,26)	0,787
	Não	61,07 (17,01)		184,33 (186,03)	
Doenças tóxico-metabólicas	Sim	60,00 (10,49)	0,554	98,67 (104,43)	0,254
	Não	63,90 (15,83)		193,54 (200,14)	
Hidrocefalia de pressão normal	Sim	75,00 (7,94)	0,202	303,33 (106,81)	0,306
	Não	63,34 (15,62)		184,64 (198,16)	
Doenças autoimunes	Sim	53,00 (13,43)	0,043*	55,50 (57,32)	<0,001**
	Não	64,56 (15,45)		199,11 (200,41)	
Neoplasias	Sim	66,00 (15,93)	0,684	177,14 (142,30)	0,880
	Não	63,51 (15,60)		188,86 (200,74)	
Demência pós-traumática	Sim	55,33 (23,97)	0,177	90,67 (177,59)	0,213
	Não	64,18 (14,93)		194,03 (197,21)	
Doenças infecciosas	Sim	40,00 (13,18)	<0,001**	97,88 (95,44)	0,179
	Não	65,65 (14,09)		195,58 (201,48)	
Demências mistas	Sim	63,73 (17,09)	0,990	309,82 (226,42)	0,029*
	Não	63,67 (15,47)		173,67 (189,27)	

*Significância estatística para $p < 0,050$

**Significância estatística para $p < 0,010$

^aDados expressos como “média (desvio-padrão)”

^bteste t de Student

Os indivíduos diagnosticados com diferentes grupos etiológicos de DRP também foram comparados quanto às manifestações clínicas presentes na anamnese e no exame físico e neurológico. Para essa análise, foram consideradas apenas as manifestações clínicas que tiveram prevalência superior a 10,0% na amostra. A Tabela 15 apresenta as associações entre sintomas relatados na anamnese e grupos diagnósticos de DRP, enquanto as associações entre sinais observados no exame físico e do estado mental e grupos etiológicos de DRP estão expostas na Tabela 16.

Entre os pacientes com DRP, observou-se uma associação positiva entre: agitação e demências de origem vascular; agressividade, sintomas psicóticos e desinibição e doenças degenerativas não-priônicas; incontinência esfincteriana e

HPN; perda de consciência e demência associada a traumatismo craniano; movimentos anormais e doenças priônicas; cefaleia e neoplasias e doenças infecciosas; e crises epiléticas novas e doenças degenerativas não-priônicas.

Tabela 15 – Sintomas clínicos de demências rapidamente progressivas por grupo etiológico

(continua)

		Esqueci- mento	Confusão mental	Desorien- tação	Apatia	Agitação
Doenças priônicas	RC	0,96	1,13	0,85	2,58	0,71
	p	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,262 ^a	0,726 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	1,13	0,38	1,02	3,08	1,10
	p	0,769 ^b	0,031 ^{b*}	1,000 ^a	0,104 ^a	0,818 ^b
Demências de origem vascular	RC	1,22	1,09	2,40	0,55	2,48
	p	0,629 ^b	0,832 ^b	0,050 ^b	0,536 ^a	0,031 ^{b*}
Doenças tóxico-metabólicas	RC	2,00	1,13	0,50	0,49	2,56
	p	0,678 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,631 ^c	0,406 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	7,14	0,15	1,30	0,94	0,16
	p	0,197 ^c	0,216 ^c	1,000 ^a	0,966 ^c	0,236 ^c
Doenças autoimunes	RC	3,13	3,70	0,85	0,36	0,38
	p	0,270 ^a	0,144 ^a	1,000 ^a	0,496 ^c	0,289 ^a
Neoplasias	RC	0,36	1,54	1,04	0,42	0,90
	p	0,265 ^a	0,704 ^a	1,000 ^a	0,557 ^c	0,900 ^a
Demência pós-traumática	RC	0,07	1,13	2,77	0,49	0,59
	p	0,066 ^c	1,000 ^a	0,345 ^a	0,631 ^c	0,687 ^a
Doenças infecciosas	RC	0,96	3,70	0,35	1,00	0,71
	p	1,000 ^a	0,144 ^a	0,438 ^a	1,000 ^a	0,726 ^a
Demências mistas	RC	1,79	1,39	3,65	0,26	1,52
	p	0,527 ^a	0,752 ^a	0,690 ^a	0,360 ^c	0,539 ^a
Dificuldade para reconhecer pessoas						
		Agressivi- dade	Sintomas psicóticos	Desinibição	Afasia	
Doenças priônicas	RC	0,40	1,00	0,21	0,27	0,62
	p	0,676 ^a	1,000 ^a	0,285 ^c	0,372 ^c	1,000 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	3,10	3,10	3,25	2,33	0,36
	p	0,014 ^{b*}	0,014 ^{b*}	0,016 ^{b*}	0,151 ^a	0,170 ^a
Demências de origem vascular	RC	1,06	0,66	1,00	1,09	2,04
	p	1,000 ^a	0,478 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,185 ^a

Tabela 15 – Sintomas clínicos de demências rapidamente progressivas por grupo etiológico

(continuação)

		Agressividade	Sintomas psicóticos	Desinibição	Dificuldade para reconhecer pessoas	Afasia
Doenças tóxico-metabólicas	RC	0,58	0,21	2,08	0,36	0,89
	p	1,000 ^a	0,294 ^c	0,598 ^a	0,491 ^c	1,000 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,41	0,41	0,53	0,69	0,60
	p	0,556 ^c	0,556 ^c	0,683 ^c	0,809 ^c	0,742 ^c
Doenças autoimunes	RC	0,40	3,63	0,54	0,71	0,62
	p	0,676 ^a	0,105 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
Neoplasias	RC	0,48	0,48	0,24	0,31	1,88
	p	0,677 ^a	0,677 ^a	0,331 ^c	0,426 ^c	0,609 ^a
Demência pós-traumática	RC	1,54	0,58	0,78	1,02	0,31
	p	0,638 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,436 ^c
Doenças infecciosas	RC	0,16	1,00	0,54	0,71	1,55
	p	0,208 ^c	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,636 ^a
Demências mistas	RC	0,64	2,86	0,86	0,19	0,42
	p	0,727 ^a	0,137 ^a	1,000 ^a	0,258 ^c	0,684 ^a
		Alteração da marcha	Alteração do sono	Alteração do nível de consciência	Incontinência esfinteriana	Fraqueza muscular
Doenças priônicas	RC	4,05	2,86	0,44	1,67	2,58
	p	0,106 ^a	0,230 ^a	0,578 ^c	0,625 ^a	0,262 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	0,49	2,54	0,83	1,55	0,37
	p	0,176 ^a	0,181 ^a	1,000 ^a	0,413 ^a	0,335 ^a
Demências de origem vascular	RC	0,98	0,62	0,40	0,34	1,83
	p	0,962 ^b	0,747 ^a	0,327 ^a	0,108 ^a	0,354 ^a
Doenças tóxico-metabólicas	RC	2,27	4,40	1,76	2,56	1,43
	p	0,379 ^a	0,141 ^a	0,498 ^a	0,277 ^a	0,561 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	16,41	4,09	1,12	39,06	0,94
	p	0,067 ^c	0,310 ^a	0,940 ^c	0,017 ^{c*}	0,966 ^c
Doenças autoimunes	RC	0,70	0,40	1,23	0,25	1,00
	p	1,000 ^a	0,535 ^c	1,000 ^a	0,348 ^c	1,000 ^a
Neoplasias	RC	0,85	0,46	1,45	0,78	1,18
	p	1,000 ^a	0,599 ^c	0,554 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
Demência pós-traumática	RC	0,15	0,53	11,25	0,33	0,49
	p	0,201 ^c	0,674 ^c	0,015 ^{a*}	0,463 ^c	0,631 ^c
Doenças infecciosas	RC	2,31	0,40	1,23	0,66	1,00
	p	0,260 ^a	0,535 ^c	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a

Tabela 15 – Sintomas clínicos de demências rapidamente progressivas por grupo etiológico

(conclusão)

		Alteração da marcha	Alteração do sono	Alteração do nível de consciência	Incontinência esfincteriana	Fraqueza muscular
Demências mistas	RC p	1,26 0,740 ^a	1,84 0,612 ^a	0,83 1,000 ^a	0,48 0,685 ^a	0,68 1,000 ^a
		Cefaleia	Crises epilépticas	Movimentos anormais	Disfagia	
Doenças priônicas	RC p	0,44 0,578 ^c	0,23 0,325 ^c	21,19 < 0,001 ^{a**}	3,22 0,200 ^a	
Doenças degenerativas não-priônicas	RC p	0,15 0,190 ^c	0,10 0,006 ^{a**}	0,18 0,099 ^a	0,47 0,496 ^a	
Demências de origem vascular	RC p	0,17 0,094 ^a	1,56 0,427 ^a	0,62 0,747 ^a	1,14 1,000 ^a	
Doenças tóxico-metabólicas	RC p	0,58 0,721 ^c	0,31 0,436 ^c	0,53 0,674 ^c	1,76 0,498 ^a	
Hidrocefalia de pressão normal	RC p	1,12 0,940 ^c	0,60 0,742 ^c	1,02 0,988 ^c	1,12 0,940 ^c	
Doenças autoimunes	RC p	3,22 0,200 ^a	3,00 0,159 ^a	2,87 0,230 ^a	1,23 1,000 ^a	
Neoplasias	RC p	8,34 0,025 ^{a*}	1,88 0,609 ^a	0,46 0,599 ^c	1,45 0,554 ^a	
Demência pós-traumática	RC p	0,58 0,721 ^c	0,89 1,000 ^a	1,58 0,530 ^a	0,58 0,721 ^c	
Doenças infecciosas	RC p	25,00 < 0,001 ^{a**}	5,40 0,035 ^{a*}	1,10 1,000 ^a	0,44 0,578 ^c	
Demências mistas	RC p	2,07 0,328 ^a	0,42 0,684 ^a	0,74 1,000 ^a	0,31 0,431 ^c	

*Significância estatística para $p < 0,050$

** Significância estatística para $p < 0,010$

^aTeste exato de Fisher

^bTeste qui-quadrado

^cTeste exato de Fisher com a correção de Haldane-Anscombe

RC = razão de chances

Com relação a achados no exame do estado mental e no exame físico de indivíduos com DRP, alterações de memória apresentaram associação positiva com doenças autoimunes. Confusão mental e alterações da atenção se associaram positivamente com demência associada a traumatismo craniano. Sinais de liberação piramidal apresentaram associação positiva com demências de origem vascular e doenças autoimunes e associação negativa com doenças degenerativas não-

prionicas. Espasticidade associou-se positivamente a doenças priônicas e demências de origem vascular. Também houve associação positiva entre hiperreflexia e doenças priônicas e entre hipoestesia e doenças autoimunes. Sonolência e fraqueza muscular apresentaram associação negativa com doenças degenerativas não-priônicas. Houve associação negativa entre ataxia apendicular e demências de origem vascular.

Tabela 16 – Alterações no exame do estado mental e exame físico em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico
(continua)

		Desorienta- ção	Confusão mental	Alter- ção de memória	Alteração da atenção	Sonolência
Doenças priônicas	RC	0,79	0,48	1,55	0,84	1,80
	p	0,714 ^a	0,681 ^a	0,636 ^a	1,000 ^a	0,614 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	1,10	0,56	1,40	0,79	0,11
	p	0,834 ^b	0,321 ^a	0,586 ^a	1,000 ^a	0,019 ^{a*}
Demências de origem vascular	RC	1,33	1,07	0,46	1,38	0,79
	p	0,523 ^b	1,000 ^a	0,284 ^a	0,568 ^a	0,785 ^a
Doenças tóxico-metabólicas	RC	0,97	0,25	2,38	0,41	2,77
	p	1,000 ^a	0,347 ^c	0,301 ^a	0,555 ^c	0,253 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,06	0,48	0,60	0,80	0,69
	p	0,072 ^c	0,629 ^c	0,742 ^c	0,883 ^c	0,809 ^c
Doenças autoimunes	RC	0,79	0,48	5,40	2,13	1,80
	p	0,714 ^a	0,681 ^a	0,035 ^{a*}	0,325 ^a	0,614 ^a
Neoplasias	RC	0,63	1,45	0,27	0,35	2,19
	p	0,680 ^a	0,649 ^a	0,375 ^c	0,486 ^c	0,321 ^a
Demência pós-traumática	RC	0,46	8,32	2,38	15,82	6,00
	p	0,390 ^a	0,021 ^{a*}	0,301 ^a	0,004 ^{a**}	0,054 ^a
Doenças infecciosas	RC	3,67	2,28	0,23	0,31	1,80
	p	0,268 ^a	0,371 ^a	0,325 ^c	0,428 ^c	0,614 ^a
Demências mistas	RC	0,83	0,76	0,99	1,37	1,15
	p	0,747 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,658 ^a	1,000 ^a
		Afasia global	Fraqueza muscular	Paralisia facial	Sinais de liberação piramidal	Hiporrefle- xia
Doenças priônicas	RC	0,66	2,24	0,40	0,48	1,10
	p	1,000 ^a	0,461 ^a	0,535 ^c	0,681 ^a	1,000 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	0,59	0,18	0,18	0,16	0,72
	p	0,575 ^a	0,001 ^{a**}	0,107 ^a	0,010 ^{a*}	0,751 ^a
Demências de origem vascular	RC	1,75	1,85	3,20	2,75	1,48
	p	0,289 ^a	0,141 ^b	0,100 ^a	0,033 ^{b*}	0,532 ^a

Tabela 16 – Alterações no exame do estado mental e exame físico em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico
(continuação)

		Afasia global	Fraqueza muscular	Paralisia facial	Sinais de liberação piramidal	Hiporreflexia
Doenças tóxico-metabólicas	RC	0,33	0,61	0,53	0,69	4,40
	p	0,463 ^c	0,691 ^a	0,674 ^c	1,000 ^a	0,141 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,64	0,62	1,02	7,62	4,09
	p	0,775 ^c	1,000 ^a	0,988 ^c	0,122 ^a	0,310 ^a
Doenças autoimunes	RC	1,67	2,24	2,87	7,22	0,40
	p	0,625 ^a	0,461 ^a	0,230 ^a	0,012 ^{a*}	0,535 ^c
Neoplasias	RC	0,78	1,75	1,30	0,57	1,30
	p	1,000 ^a	0,697 ^a	0,588 ^a	1,000 ^a	0,588 ^a
Demência pós-traumática	RC	0,33	0,61	0,53	0,69	0,53
	p	0,463 ^c	0,691 ^a	0,674 ^c	1,000 ^a	0,674 ^c
Doenças infecciosas	RC	1,67	2,24	1,10	0,48	0,40
	p	0,625 ^a	0,461 ^a	1,000 ^a	0,681 ^a	0,535 ^c
Demências mistas	RC	0,45	1,06	0,28	1,37	0,75
	p	0,685 ^a	1,000 ^a	0,393 ^c	0,704 ^a	1,000 ^a
		Hiperreflexia	Espasticidade	Tremores	Disartria	Ataxia apendicular
Doenças priônicas	RC	10,71	5,80	4,20	1,95	3,51
	p	0,004 ^{a**}	0,048 ^{a*}	0,088 ^a	0,606 ^a	0,121 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	0,42	0,07	0,52	1,03	0,92
	p	0,147 ^a	0,075 ^c	0,384 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
Demências de origem vascular	RC	0,78	7,62	0,44	1,22	0,22
	p	0,645 ^a	0,002 ^{a**}	0,376 ^a	0,777 ^a	0,049 ^{a*}
Doenças tóxico-metabólicas	RC	1,46	0,53	1,20	0,38	2,77
	p	0,648 ^a	0,674 ^c	1,000 ^a	0,522 ^c	0,253 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	1,44	1,02	0,80	0,74	11,47
	p	1,000 ^a	0,988 ^c	0,883 ^c	0,845 ^c	0,069 ^a
Doenças autoimunes	RC	1,80	0,40	2,13	1,95	1,80
	p	0,425 ^a	0,535 ^c	0,325 ^a	0,606 ^a	0,614 ^a
Neoplasias	RC	0,17	0,46	0,35	0,33	0,84
	p	0,232 ^c	0,599 ^c	0,486 ^c	0,454 ^c	1,000 ^a
Demência pós-traumática	RC	0,55	1,58	0,41	3,00	0,36
	p	1,000 ^a	0,530 ^a	0,555 ^c	0,230 ^a	0,491 ^c
Doenças infecciosas	RC	1,80	0,40	4,20	0,29	1,80
	p	0,425 ^a	0,535 ^c	0,088 ^a	0,399 ^c	0,614 ^a
Demências mistas	RC	0,60	0,74	0,56	0,52	2,12
	p	0,724 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,382 ^a

Tabela 16 – Alterações no exame do estado mental e exame físico em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico (conclusão)

		Rigidez (hipertonia)	Hipoestesia
Doenças priônicas	RC	4,64	2,87
	p	0,073 ^a	0,230 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	1,85	0,18
	p	0,353 ^a	0,099 ^a
Demências de origem vascular	RC	0,76	0,36
	p	0,769 ^a	0,330 ^a
Doenças tóxico-metabólicas	RC	0,45	4,40
	p	0,592 ^c	0,141 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,86	1,02
	p	0,923 ^c	0,988 ^c
Doenças autoimunes	RC	2,33	5,80
	p	0,293 ^a	0,048 ^{a*}
Neoplasias	RC	1,08	0,46
	p	1,000 ^a	0,599 ^c
Demência pós-traumática	RC	0,45	0,53
	p	0,592 ^c	0,674 ^c
Doenças infecciosas	RC	0,33	2,87
	p	0,460 ^c	0,230 ^a
Demências mistas	RC	1,50	0,28
	p	0,641 ^a	0,393 ^c

*Significância estatística para $p < 0,050$

** Significância estatística para $p < 0,010$

^aTeste exato de Fisher

^bTeste qui-quadrado

^cTeste exato de Fisher com a correção de Haldane-Anscombe

RC = razão de chances

4.9 EXAMES COMPLEMENTARES EM DIFERENTES ETIOLOGIAS DE DEMÊNCIA RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Foram investigadas associações entre achados de exames complementares com prevalência acima de 10,0% na amostra total e grupos etiológicos de DRP. Os resultados são apresentados na Tabelas 17-19.

À TC, a presença de redução volumétrica difusa associou-se positivamente com doenças degenerativas não-priônicas e negativamente com doenças infecciosas. Encefalomalácia/gliose apresentou associação positiva com demências de origem

vascular e demência associada a traumatismo craniano. Microangiopatia também se associou positivamente a demências de origem vascular.

Tabela 17 – Alterações à tomografia de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico

		Redução volumétrica difusa	Gliose	Microan- giopatia	Dilatação ventricular	Ateromatose
Doenças priônicas	RC	0,74	0,34	0,36	0,39	0,58
	p	1,000 ^a	0,644 ^a	0,643 ^a	0,534 ^c	0,715 ^c
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	3,74	0,40	2,07	1,01	0,60
	p	0,014 ^{a*}	0,132 ^a	0,142 ^b	1,000 ^a	0,717 ^a
Demências de origem vascular	RC	1,68	5,25	4,62	1,58	4,04
	p	0,254 ^b	< 0,001 ^{b**}	0,001 ^{b*}	0,552 ^a	0,082 ^a
Doenças tóxico-metabólicas	RC	8,58	0,19	0,76	0,64	0,93
	p	0,160 ^c	0,284 ^c	1,000 ^a	0,768 ^a	0,964 ^c
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,37	4,48	0,50	1,53	2,24
	p	0,544 ^c	0,363 ^c	0,672 ^c	0,798 ^c	0,629 ^c
Doenças autoimunes	RC	0,36	0,15	0,16	0,49	0,71
	p	0,618 ^a	0,205 ^c	0,217 ^c	0,635 ^c	0,826 ^c
Neoplasias	RC	0,07	0,26	0,10	0,95	0,48
	p	0,081 ^c	0,393 ^a	0,126 ^c	1,000 ^a	0,626 ^c
Demência pós-traumática	RC	0,54	8,39	0,28	2,65	1,47
	p	0,679 ^a	0,039 ^{a*}	0,395 ^a	0,276 ^a	0,559 ^a
Doenças infecciosas	RC	0,05	1,52	0,48	0,66	0,36
	p	0,048 ^{c*}	0,710 ^a	0,469 ^a	1,000 ^a	0,489 ^c
Demências mistas	RC	0,72	2,44	2,60	1,23	0,28
	p	0,743 ^a	0,302 ^a	0,182 ^a	0,681 ^a	0,390 ^c

*Significância estatística para $p < 0,050$

** Significância estatística para $p < 0,010$

^aTeste exato de Fisher

^bTeste qui-quadrado

^cTeste exato de Fisher com a correção de Haldane-Anscombe

RC = razão de chances

À RM, houve associação positiva entre: redução volumétrica difusa e doenças degenerativas não-priônicas e demências de origem vascular; gliose e demências de origem vascular e demências mistas; redução volumétrica temporal e doenças degenerativas não-priônicas; microangiopatia e lacunas isquêmicas e demências de origem vascular; e entre dilatação do sistema ventricular e HPN.

Tabela 18 – Alterações à ressonância magnética de crânio em pacientes com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico

		Microangio- patia	Atrofia difusa	Gliose	Atrofia temporal
Doenças priônicas	RC	0,69	0,29	0,56	0,42
	p	0,710 ^a	0,255 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	2,10	4,88	0,86	7,18
	p	0,260 ^a	0,021 ^{a*}	1,000 ^a	0,006 ^{a**}
Demências de origem vascular	RC	7,64	4,26	6,38	0,59
	p	0,007 ^{a**}	0,040 ^{a*}	0,008 ^{a**}	0,713 ^a
Doenças tóxico-metabólicas	RC	2,27	3,21	0,41	0,46
	p	0,633 ^a	0,612 ^a	0,562 ^b	0,610 ^b
Hidrocefalia de pressão normal	RC	5,54	2,07	0,54	2,45
	p	0,265 ^b	1,000 ^a	0,692 ^b	0,449 ^a
Doenças autoimunes	RC	0,20	0,29	0,56	0,63
	p	0,059 ^a	0,255 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a
Neoplasias	RC	0,07	0,10	0,41	0,46
	p	0,077 ^b	0,123 ^b	0,562 ^b	0,610 ^b
Demência pós-traumática	RC	0,13	1,00	4,45	0,86
	p	0,201 ^b	1,000 ^a	0,352 ^a	0,925 ^b
Doenças infecciosas	RC	0,70	0,46	5,22	0,92
	p	0,689 ^a	0,671 ^a	0,081 ^a	1,000 ^a
Demências mistas	RC	5,00	7,20	7,83	2,04
	p	0,222 ^a	0,104 ^a	0,022 ^{a*}	0,597 ^a
		Atrofia hipocampal	Isquemia aguda	Lacunas isquêmicas	Dilatação ventricular
Doenças priônicas	RC	0,28	0,37	1,14	0,37
	p	0,398 ^b	0,512 ^b	1,000 ^a	0,512 ^b
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	4,27	0,41	1,07	2,20
	p	0,099 ^a	0,662 ^a	1,000 ^a	0,381 ^a
Demências de origem vascular	RC	1,54	4,48	10,00	0,16
	p	0,683 ^a	0,066 ^a	0,010 ^{a*}	0,218 ^b
Doenças tóxico-metabólicas	RC	0,58	0,76	0,76	0,76
	p	0,721 ^b	0,861 ^b	0,861 ^b	0,861 ^b
Hidrocefalia de pressão normal	RC	0,76	4,42	4,42	86,33
	p	0,860 ^b	0,306 ^a	0,306 ^a	0,005 ^{b**}
Doenças autoimunes	RC	0,82	1,14	0,37	0,37
	p	1,000 ^a	1,000 ^a	0,512 ^b	0,512 ^b
Neoplasias	RC	0,58	0,76	0,76	2,89
	p	0,721 ^b	0,861 ^b	0,861 ^b	0,389 ^a
Demência pós-traumática	RC	1,08	1,43	1,43	1,43
	p	0,959 ^b	0,824 ^b	0,824 ^b	0,824 ^b
Doenças infecciosas	RC	0,38	0,51	0,51	1,67
	p	0,527 ^b	0,655 ^b	0,655 ^b	0,528 ^a
Demências mistas	RC	0,33	0,43	4,00	4,00
	p	0,456 ^b	0,578 ^b	0,175 ^a	0,175 ^a

*Significância estatística para p < 0,050

** Significância estatística para p < 0,010

^aTeste exato de Fisher

^bTeste exato de Fisher com a correção de Haldane-Anscombe

RC = razão de chances

Houve associação positiva entre pleocitose no LCR e doenças autoimunes e doenças infecciosas. Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre achados de EEG e diferentes grupos etiológicos de DRP.

Tabela 19 – Alterações de eletroencefalograma e líquido cefalorraquidiano em indivíduos com demência rapidamente progressiva por grupo etiológico

		EEG			LCR	
		Desorganização da atividade de base	Atividade epileptiforme	Ondas trifásicas	Hiperproteíno-ráquia	Pleocitose
Doenças priônicas	RC	4,09	0,22	4,50	1,76	0,19
	p	0,352 ^a	0,324 ^b	0,218 ^a	0,656 ^a	0,278 ^b
Doenças degenerativas não-priônicas	RC	0,33	1,33	0,58	0,14	0,38
	p	0,234 ^a	1,000 ^a	1,000 ^a	0,096 ^a	0,652 ^a
Demências de origem vascular	RC	0,10	4,00	1,50	0,44	0,05
	p	0,055 ^a	0,236 ^a	1,000 ^a	0,315 ^a	0,051 ^b
Doenças tóxico-metabólicas	RC	–**	–**	–**	0,53	1,32
	p	–**	–**	–**	1,000 ^a	1,000 ^a
Hidrocefalia de pressão normal	RC	–**	–**	–**	0,20	0,47
	p	–**	–**	–**	0,308 ^b	0,636 ^b
Doenças autoimunes	RC	10,04	1,06	0,35	3,33	10,36
	p	0,134 ^b	1,000 ^a	0,508 ^b	0,229 ^a	0,012 ^{a*}
Neoplasias	RC	–**	–**	–**	–**	–**
	p	–**	–**	–**	–**	–**
Demência pós-traumática	RC	–**	–**	–**	0,35	0,81
	p	–**	–**	–**	0,527 ^b	0,901 ^b
Doenças infecciosas	RC	0,60	0,71	0,91	4,28	6,67
	p	1,000 ^a	0,832 ^b	0,955 ^b	0,123 ^a	0,028 ^{a*}
Demências mistas	RC	0,19	1,24	1,59	0,70	1,87
	p	0,327 ^b	1,000 ^b	0,786 ^b	1,000 ^a	,608 ^a

*Significância estatística para $p < 0,050$

**Não houve indivíduos diagnosticados com doenças tóxico metabólicas, hidrocefalia de pressão normal, neoplasias ou demência pós-traumática que tenham sido submetidos a EEG. Nenhum indivíduo com neoplasias foi submetido ao exame do LCR.

^aTeste exato de Fisher

^bTeste exato de Fisher com a correção de Haldane-Anscombe

EEG = eletroencefalograma

LCR = líquido cefalorraquidiano

RC = razão de chances

5 DISCUSSÃO

A prevalência de DRP no conjunto de prontuários médicos revisados para este estudo foi baixa (2,2%). Os grupos etiológicos mais frequentemente identificados entre os indivíduos com DRP foram demências de origem vascular e doenças degenerativas não-priônicas, correspondendo a 26,0% e 23,0% do total da amostra, respectivamente. O terceiro grupo etiológico mais frequente foi o das demências mistas (8,7%), principalmente composto por casos combinando provável DV e alguma doença degenerativa não-priônica, correspondentes a 6,7% do total de sujeitos. Os dois indivíduos restantes do grupo de demências mistas apresentaram respectivamente DV combinada a demência pós-traumática e provável DA combinada a HPN. Ao todo, 60 (57,7%) sujeitos apresentaram uma demência de origem vascular ou uma doença degenerativa não-priônica, condições mais comumente associadas a um curso lentamente progressivo. Doenças priônicas representaram 7,7% dos diagnósticos etiológicos nesta amostra, a mesma frequência relativa apresentada por doenças autoimunes e doenças infecciosas. Grupos etiológicos de DRP menos frequentes foram as neoplasias, doenças tóxico-metabólicas, demência associada a traumatismo craniano e HPN, representando respectivamente 6,7%, 5,8%, 4,8% e 1,9% dos casos.

A frequência relativa de doenças priônicas observada neste estudo foi consideravelmente menor que aquela relatada em estudos de centros de referência para doenças priônicas.^{3,9-12} Nesses estudos, as doenças priônicas foram a principal etiologia identificada nas amostras estudadas, correspondendo a 33,7% a 68,2% dos casos.^{3,9-12} No entanto, eles selecionaram como sujeitos pacientes encaminhados já com suspeita de DCJ ou de outras doenças priônicas,^{3,9-12} o que pode ter enviesado a seleção de forma a aumentar a frequência de tal grupo etiológico. A frequência relativa de doenças priônicas identificada neste estudo foi mais próxima àquela relatada por estudos conduzidos em outros centros terciários, que incluíram sujeitos com DRP definida conforme um critério temporal.¹³⁻¹⁷ As frequências relativas de doenças priônicas observadas em tais estudos variaram de 7,1% a 30,6%.¹³⁻¹⁷ A Tabela 20 compara características demográficas e critérios de inclusão entre o nosso estudo e outros estudos de centros terciários, enquanto a Figura 3 compara as

frequências relativas de diferentes grupos etiológicos de DRP relatadas por tais estudos.

Tabela 20 – Comparação entre este estudo e outros estudos sobre demências rapidamente progressivas realizados em centros terciários

Estudo	Este estudo	Papagiorgiou¹³	Sala¹⁴	Anuja¹⁵	Zhang¹⁶	Studart Neto¹⁷
País	Brasil	Grécia	Espanha	Índia	China	Brasil
Ano	2023	2009	2012	2018	2017	2016
N	104	68	49	187	310	61
Duração* para definição de DRP	≤ 2 anos	≤ 1 ano	≤ 1 ano	≤ 1 ano	≤ 2 anos	≤ 2 anos
Idade**	63,67 (15,56)	65,50 (10,00)	72,40 (11,60)	49,30 (18,21)	55,92 (18,89)	48,00 (19,60)
Sexo masculino	62,5%	54,4%	44,9%	65,2%	60,6%	36,1%
Causa mais comum	DV	DA	DCJ	PEES	Encefalite viral	Encefalite anti- NMDA
2ª causa mais comum	DCJ	DFT	DCL	Linfoma primário do SNC	DA	DCJ
3ª causa mais comum	DA	DV, DCJ	DV, DFT, doenças tóxico- metabólicas, mista (DA e DV)	DV	Provável encefalite autoimune	Encefalite herpética

*Tempo transcorrido desde a instalação dos primeiros sintomas até a caracterização de demência

**Dados expressos como “média (desvio-padrão)”

DA = doença de Alzheimer

DCJ = doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica

DCL = demência com corpos de Lewy

DFT = demência frontotemporal

DRP = demência rapidamente progressiva

DV = demência vascular

N = número de sujeitos incluídos

NMDA = N-metil-D-aspartato

PEES = panencefalite esclerosante subaguda

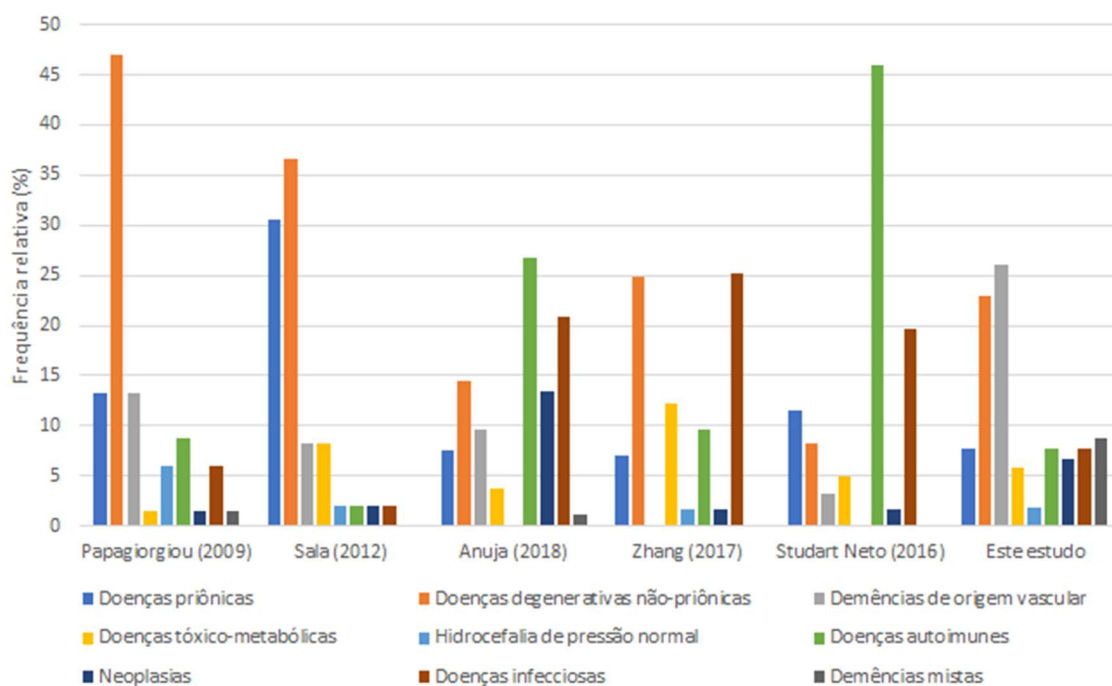
SNC = sistema nervoso central

Neste estudo, as doenças degenerativas não-priônicas representaram o segundo grupo etiológico mais frequente. Outros estudos realizados em hospitais terciários também observaram frequências relativas significativas para esse grupo etiológico entre indivíduos com DRP.^{13,14,16} As doenças degenerativas não-priônicas foram frequentes nos estudos de centros de referência para doenças priônicas,

correspondendo de 13,7% a 29,0% dos casos analisados.^{3,9-12} Um estudo realizado no ambulatório de memória de um centro terciário identificou uma frequência ainda maior de doenças degenerativas não-priônicas como causa de DRP (89,6% dos casos).³³

A frequência relativa de demências de origem vascular neste estudo foi significativamente maior que aquela relatada por outros estudos sobre etiologias de DRP.^{3,9,10,12-15,17,33} É possível que tal diferença não represente uma diferença real na prevalência de tais condições, mas tenha se dado em decorrência de diferenças metodológicas e/ou a diferenças do fluxo de atendimento a pacientes com DRP em diferentes serviços.

Figura 3 – Frequência relativa de diferentes grupos etiológicos de demência rapidamente progressiva: comparação entre estudos realizados em centros terciários



Fonte: elaborado pelo próprio autor a partir dos dados deste estudo e dos estudos de Papagiorgiou¹³, Sala¹⁴, Anuja¹⁵, Zhang¹⁶ e Studart Neto¹⁷

Etiologias de DRP passíveis de tratamento modificador da história natural da doença, incluindo doenças tóxico-metabólicas, HPN, doenças autoimunes, neoplasias e doenças infecciosas representaram uma parcela significativa dos casos avaliados neste estudo (29,8%). Apesar de que de forma geral outros estudos de centros terciários também demonstraram altas frequências relativas desse conjunto de

etiologias,¹³⁻¹⁷ em três deles condições potencialmente reversíveis representaram a maior parte dos casos de DRP.¹⁵⁻¹⁷ Esses três estudos incluíram pacientes em média mais jovens que os demais, o que poderia explicar em parte a frequência mais alta de causas potencialmente reversíveis de DRP, que parecem estar associadas a uma idade mais jovem.⁹

Quando os indivíduos com DRP foram estratificados entre aqueles com duração da demência até um ano e aqueles com duração entre um e dois anos, foi possível observar que todos os casos de doenças priônicas, doenças tóxico-metabólicas, HPN, doenças autoimunes, neoplasias, e doenças infecciosas apresentaram duração igual ou inferior a 365 dias. Nenhum indivíduo do grupo com duração superior a 365 dias e igual ou inferior a 730 dias apresentou uma etiologia potencialmente reversível de DRP, e todos apresentaram ao menos uma doença degenerativa não-priônica ou uma demência de origem vascular, condições mais comumente associadas a quadros de demência de evolução lenta.²⁻⁴ Além disso, no conjunto de sujeitos analisados neste estudo, doenças priônicas e doenças autoimunes apresentaram duração média menor que as demais etiologias de DRP, enquanto doenças degenerativas não-priônicas e demências mistas tiveram duração média mais longa. Provavelmente, a maior duração média das demências mistas se deveu à alta prevalência de doenças degenerativas não-priônicas nesse grupo de indivíduos (88,9%). Esse conjunto de achados sugere que é possível que a classificação de quadros de demência com duração superior a um ano e menor ou igual a dois anos como DRP tenha pouco significado prático, uma vez que os diagnósticos etiológicos nesse grupo podem não diferir de forma significativa daqueles encontrados em pacientes com quadros demenciais com mais de dois anos de duração.

Com relação às características clínicas das diferentes etiologias de DRP, doenças degenerativas não-priônicas e demências de origem vascular estiveram associadas a idades mais avançadas, enquanto as doenças autoimunes e doenças infecciosas apresentaram associação com idades mais jovens. Esses achados estão de acordo com o relatado na literatura.^{9,11,13,16,33} Observaram-se também uma menor duração do quadro demencial entre pacientes com doenças priônicas¹³ e uma duração

mais longa dos quadros de doenças degenerativas não-priônicas,¹¹ em conformidade com o observado neste estudo.

Em nossa amostra de pacientes, pode-se demonstrar associações entre algumas manifestações clínicas e certos diagnósticos etiológicos de DRP. Doenças priônicas mostraram associação positiva com movimentos anormais, espasticidade e hiperreflexia. Em comparação, de forma semelhante outros estudos observaram associação positiva entre sintomas neurológicos focais (exceto crises epiléticas) e doenças priônicas,^{9,11} porém um deles também identificou uma associação positiva entre doenças priônicas e alterações de marcha e uma associação negativa entre doenças priônicas e alterações cerebelares e visuais,¹¹ o que não aconteceu em nosso estudo. Observamos associações positivas entre doenças degenerativas não-priônicas e agressividade, sintomas psicóticos e desinibição, assim como associações negativas entre o mesmo grupo etiológico e confusão mental, crises epiléticas novas, sinais de liberação piramidal, sonolência e fraqueza muscular. Outro estudo que identificou grande número de indivíduos com DA como causa de DRP, por sua vez, observou uma associação negativa entre DA e sinais visuais corticais e parkinsonismo.²⁹ Um estudo identificou uma associação positiva entre sintomas neurológicos focais, alterações da marcha e crises epiléticas e causas não-degenerativas, grupo que incluiu casos de DRP que não fossem causados por doenças priônicas nem doenças degenerativas não-priônicas,¹¹ enquanto este estudo encontrou associações positivas entre doenças infecciosas e crises epiléticas novas; demências de origem vascular e agitação, sinais de liberação piramidal e espasticidade; e doenças autoimunes e sinais de liberação piramidal e hipoestesia, além de uma associação negativa entre demências de origem vascular e ataxia apendicular.

Outros achados deste estudo incluíram associações positivas já esperadas entre HPN e incontinência esfinteriana, entre demência associada a traumatismo craniano e perda de consciência, entre neoplasias e cefaleia e entre doenças infecciosas e cefaleia. A associação observada entre comprometimento de memória e doenças autoimunes já foi descrita na literatura.³ Ainda houve associações positivas entre demência associada a traumatismo craniano e confusão mental e comprometimento da atenção. Essas últimas associações entre duas manifestações

clínicas aparentemente inespecíficas e demência associada a traumatismo craniano não eram esperadas, assim como não o eram a associação negativa entre doenças degenerativas não-priônicas e confusão mental e entre demências de origem vascular e ataxia apendicular. É possível que, no caso da demência associada a traumatismo craniano, diferenças na rotina de assistência aos pacientes durante as internações hospitalares, em diversos casos envolvendo internações prolongadas na unidade de terapia intensiva, tenham interferido na forma como os mesmos foram avaliados e no grau de detalhamento das manifestações clínicas registrado em prontuário, dando-se preferência para termos menos específicos. Por sua vez, é possível que a associação negativa entre doenças degenerativas não-priônicas e confusão mental se dê por um maior detalhamento das manifestações clínicas do quadro e uma menor utilização de termos menos específicos nos registros em prontuário. A associação negativa entre demências de origem vascular e ataxia apendicular provavelmente se deveu à baixa prevalência de manifestações de ataxia entre os indivíduos classificados nesse grupo etiológico (2,8%).

As associações encontradas entre achados de TC e diferentes grupos etiológicos de DRP já eram esperadas: associações positivas entre doenças degenerativas não-priônicas e redução volumétrica difusa; demências de origem vascular e encefalomalácia/gliose e microangiopatia; e entre demência associada a traumatismo craniano e gliose. A associação negativa entre redução volumétrica difusa e doenças infecciosas provavelmente se deveu à menor média de idade dos indivíduos classificados nesse grupo etiológico.

À semelhança das associações encontradas entre achados de TC e determinadas etiologias de DRP, redução volumétrica difusa à RM esteve associada a doenças degenerativas não-priônicas; encefalomalácia/gliose e microangiopatia se associaram a demências de origem vascular. Adicionalmente, demências de origem vascular se associaram positivamente à presença de redução volumétrica difusa e lacunas isquêmicas à RM, enquanto demências degenerativas não-priônicas mostraram associação positiva com redução volumétrica temporal. Encefalomalácia/gliose à RM mostrou associação com demências mistas, provavelmente devido à alta prevalência de demência vascular entre os indivíduos

classificados nesse grupo etiológico (88,9%). HPN e dilatação do sistema ventricular à RM mostraram uma forte associação positiva, conforme era esperado.

A associação de pleocitose no LCR e doenças autoimunes e infecciosas observada neste estudo já está bem documentada na literatura.^{3,11,34} Neste estudo, não foi observada associação estatisticamente significativa entre os achados de EEG mais frequentes e grupos etiológicos específicos, possivelmente devido à baixa frequência de realização desse exame complementar (25,0%).

As principais vantagens deste estudo foram seu desenho multicêntrico, que permitiu coletar informações de quatro centros terciários de referência para o atendimento de pacientes com queixas cognitivas da região da Grande Florianópolis, que recebem pacientes de todo o estado de Santa Catarina; a utilização de critérios clínicos bem estabelecidos para o diagnóstico das diferentes etiologias de DRP; e a cobertura de um amplo intervalo de tempo. Além disso, a busca por prontuários de pacientes internados com determinados códigos da CID 10 permitiu que fosse selecionado para revisão um grande número de prontuários ao longo de um amplo intervalo de tempo, evitando que a seleção de sujeitos com DRP dependesse da memória dos membros dos respectivos centros envolvidos.

Este estudo apresenta algumas limitações. O desenho retrospectivo com revisão de prontuários fez com que os dados fossem obtidos de forma indireta, limitando a obtenção de informações ao que foi registrado em prontuário e sem a possibilidade de verificação direta pelos pesquisadores. O desenho multicêntrico e o amplo período de investigação implicaram na heterogeneidade de registro de dados, de propedêutica para investigação etiológica e de detalhamento dos casos em prontuário. A seleção de prontuários para revisão através da pesquisa por indivíduos internados com determinados códigos da CID 10 pode ter deixado de incluir indivíduos com DRP internados por motivos não contemplados na lista, como pneumonia ou infecção urinária, por exemplo. Por fim, uma vez que foram analisados casos de DRP que passaram por internação hospitalar, existe o risco de viés de seleção de etiologias que demandam maior intervenção hospitalar, como doenças cerebrovasculares, doenças autoimunes e doenças infecciosas, com um potencial de subestimar a frequência de condições que menos comumente necessitam de internação hospitalar, como as doenças degenerativas não-priônicas.

6 CONCLUSÃO

Na amostra combinada de indivíduos internados com DRP nos quatro centros avaliados, o principal grupo etiológico foi o de demências de origem vascular, seguido por doenças degenerativas não-priônicas e demências mistas, este último composto predominantemente por indivíduos com a combinação de demência vascular e doenças degenerativas não-priônicas. A quarta posição em frequência foi ocupada por doenças priônicas, doenças autoimunes e doenças infecciosas, que apresentaram a mesma frequência relativa. Causas menos frequentes de DRP foram neoplasias, doenças tóxico-metabólicas, demência associada a traumatismo craniano e HPN. Apesar de as frequências relativas se assemelharem em certo grau àquelas encontradas em outros estudos de desenho semelhante, é possível que as diferenças observadas sejam explicadas por diferenças metodológicas entre os diferentes estudos, diferenças demográficas entre as amostras, variações no fluxo de atendimento a pacientes com diferentes condições neurológicas em serviços distintos e eventuais diferenças na prevalência das diversas causas de DRP.

Indivíduos com duração do quadro superior a 365 dias e igual ou inferior a 730 dias apresentaram como diagnóstico condições mais comumente associadas a demências de evolução lenta: todos foram diagnosticados com pelo menos uma doença degenerativa não-priônica ou uma demência de origem vascular, e nenhum apresentou condições potencialmente reversíveis de DRP. Essa observação sugere que a classificação de quadros demenciais nessa faixa de duração como DRP pode não ter significado prático.

Foram encontradas diversas associações entre manifestações clínicas e achados de exames complementares e determinados grupos etiológicos de DRP, em geral em concordância com o já descrito na literatura.

Estudos futuros de desenho prospectivo avaliando indivíduos com DRP assistidos em centros terciários podem permitir uma melhor homogeneização da propedêutica diagnóstica em diferentes centros, de forma a produzir informações clínicas mais ricas e permitir que o diagnóstico etiológico seja realizado de forma mais precisa, além de facilitar as comparações entre diferentes centros e com outros estudos. A inclusão de indivíduos atendidos em ambiente ambulatorial também pode

ser interessante, à medida em que permitiria uma amostragem mais próxima da população-alvo de indivíduos com DRP, que nem sempre necessitam de internação hospitalar.

REFERÊNCIAS

- 1 MCKHANN, G. M. 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. **Alzheimer's & Dementia**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 263-269, 22 abr. 2011.
- 2 ROSENBLOOM, M. H.; ATRI, A. The evaluation of rapidly progressive dementia. **The Neurologist**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 67-74, mar. 2011.
- 3 GESCHWIND, M. D. Rapidly Progressive Dementia. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, Minneapolis, v. 22, n. 2, p. 510-537, abr. 2016.
- 4 ZERR, I.; HERMANN, P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. **Expert Review of Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 761-772, 17 set. 2018.
- 5 GESCHWIND, M. D. Prion Diseases. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, Minneapolis, v. 21, n. 6, p. 1612-1638, dez. 2015.
- 6 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: Report of a WHO consultation**. Genebra: Organização Mundial da Saúde, fev. 1998.
- 7 ZERR, I. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. **Brain**, [S.L.], v. 132, n. 10, p. 2659-2668, 22 set. 2009.
- 8 VITALI, P. et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. **Neurology**, [S.L.], v. 76, n. 20, p. 1711-1719, 6 abr. 2011.
- 9 POSER, S. et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. **Brain**, [S.L.], v. 122, n. 12, p. 2345-2351, dez. 1999.
- 10 CHITRAVAS, N. et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. **Annals of Neurology**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 437-444, 14 jun. 2011.
- 11 GRAU-RIVERA, O. et al. Clinicopathological Correlations and Concomitant Pathologies in Rapidly Progressive Dementia: A Brain Bank Series. **Neurodegenerative Diseases**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 350-360, 2015.
- 12 STOECK, K. et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. **Brain**, [S.L.], v. 135, n. 10, p. 3051-3061, 25 set. 2012.
- 13 PAPAGEORGIOU, S. G. et al. Rapidly progressive dementia: causes found in a Greek tertiary referral center in Athens. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 337-346, out. 2009.

14 SALA, I. et al. Rapidly progressive dementia: experience in a tertiary care medical center. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 267-271, jul. 2012.

15 ANUJA, P. et al. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008-2016) retrospective study. **PLoS One**, [S.L.], v. 13, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773088/>>. Acesso em: 10 out. 2020, 18:00:00.

16 ZHANG, Y. et al. Spectrum of noncerebrovascular rapidly progressive cognitive deterioration: a 2-year retrospective study. **Clinical Interventions in Aging**, [S.L.], v. 12, p. 1655-1659, out. 2017.

17 STUDART NETO, A. et al. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 239-243, jul. 2017.

18 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de notificação e investigação da doença de Creutzfeldt-Jakob com foco na identificação da nova variante**. Brasília, 2018.

19 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. 10. rev. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.

20 MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. **Neurology**, [S.L.], v. 89, n. 1, p. 88-100, 7 jun. 2017.

21 EMRE, M. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 1689-1707, 2007.

22 RASCOVSKY, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. **Brain**, [S.L.], v. 134, n. 9, p. 2456-2477, 2 ago. 2011.

23 GORNO-TEMPINI, M. L. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. **Neurology**, [S.L.], v. 76, n. 11, p. 1006-1014, 16 fev. 2011.

24 HÖGLINGER, G. U. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 853-864, 3 mai. 2017.

25 ARMSTRONG, M. J. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. **Neurology**, [S.L.], v. 80, n. 5, p. 496-503, 28 jan. 2013.

26 GILMAN, S. et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. **Neurology**, [S.L.], v. 71, n. 9, p. 670-676, 25 ago. 2008.

27 ROMÁN, G. C. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 250-260, 1 fev. 1993.

28 GRAUS, F. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 391-404, abr. 2016.

29 BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, [S.L.], v. 61, n. 3B, p. 777-781, set. 2003.

30 SARMENTO, A. L. R. **Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de Comprometimento Cognitivo Leve**. 2009. Dissertação (Mestrado em Neurologia/Neurocirurgia) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

31 BERTOLUCCI, P. H. et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. [S.L.], v. 59, n. 3A, p. 532-536, set. 2001.

32 SUNDERLAND, T. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 725-729, ago. 1989.

33 DAY, G. S. et al. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 291-297, out. 2018.

34 HERMANN, P.; ZERR, I. Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. **Nature Reviews Neurology**, [S.L.], v. 18, n. 6, p. 363-376, 4 mai. 2022.

**APÊNDICE A – RESUMO APRESENTADO NO XXX CONGRESSO BRASILEIRO
DE NEUROLOGIA, EM SETEMBRO DE 2022, EXPONDO RESULTADOS
PRELIMINARES DO ESTUDO**

Título:

Causes of rapidly progressive dementia: a multicentric study in tertiary medical centers of Santa Catarina.

Resumo:

Introduction: rapidly progressive dementia (RPD) is characterized by accelerated cognitive decline leading to functional impairment. There is no clear accepted definition of RPD, with most studies using a time frame of 1 to 2 years from symptom onset to dementia. There are many causes of RPD, but few studies have examined the epidemiology of different RPD etiologies.

Objectives: this study aimed to identify the relative frequency of different causes of RPD among inpatients from four tertiary medical centers in Florianópolis, Santa Catarina, Southern Brazil. This is an ongoing study and we report its preliminary results.

Methods: this is a cross-sectional retrospective study. Medical records of patients admitted from 2001 to 2020 and registered under ICD-10 codes potentially linked to RPD were identified and searched for RPD cases. RPD was defined as any disorder fulfilling the National Institute on Aging – Alzheimer’s Association criteria for dementia whose course from symptom onset to dementia was less than or equal to 2 years. Patients diagnosed with a primary psychiatric disorder or delirium were excluded. The etiological RPD diagnoses registered at hospitalization were reported. Each medical record was reviewed and the authors reclassified the RPD etiology according to established diagnostic criteria.

Results: 4714 medical records were identified. As for May 2022, 2502 medical records have been analyzed, and 68 RPD patients were found, 46 (67.6%) of which were male. Mean age of onset was 65.5 years (SD=15.3), and mean time from onset to functional impairment was 222.3 days (SD=210.1). At hospitalization, the RPD diagnoses were: mixed dementia (MD; n=16; 23.5%), vascular dementia (VD; n=15; 22.1%), nonprion neurodegenerative disorders (NPND; n=9; 13.2%), autoimmune encephalopathies (AIE; n=5; 7.4%), neoplasms (NEO; n=4; 5.9%), prion diseases (PRD; n=3; 4.4%),

carential diseases (CD; n=3; 4.4%), infectious diseases (ID; n=3; 4.4%), toxic-metabolic dementia (TMD; n=1; 1.5%) and genetic diseases (GD; n=1; 1.5%). No cause was registered in 8 cases (11.8%). The revised diagnoses were: NPND (n=17; 25.0%), VD (n=17; 25.0%), MD (n=8; 11.8%), AIE (n=6; 8.8%), TMD (n=4; 5.9%), NEO (n=4; 5.9%), ID (n=4; 5.9%), PRD (n=2; 2.9%), post-traumatic dementia (n=2; 2.9%), CD (n=2; 2.9%), GD (n=1; 1.5%) and normal pressure hydrocephalus (n=1; 1.5%).

Conclusion: the etiologies of RPD are many and tertiary center studies may help clarify their epidemiology and clinical profile.

**APÊNDICE B – RESUMO APRESENTADO NO 39º CONGRESSO DA LIGA
BRASILEIRA DE EPILEPSIA, EM AGOSTO DE 2022, EXPONDO RESULTADOS
PRELIMINARES DO ESTUDO**

Título:

Presence of newly-onset epileptic seizures may discriminate autoimmune encephalitis from other causes of rapidly progressive dementia.

Introdução:

Rapidly progressive dementia (RPD) is characterized by an accelerated course of cognitive decline. The causes of RPD are multiple, including disorders like prion diseases, nonprion neurodegenerative diseases and vascular dementia, though many cases are attributable to potentially reversible conditions. Autoimmune encephalitis (AIE) is one of the potentially reversible etiologies of RPD. According to Graus' 2016 criteria, possible AIE is defined as a clinical disorder fulfilling three criteria: 1) Subacute onset of working memory deficits, altered mental status or psychiatric symptoms; 2) At least one of: a) new focal central nervous system findings, b) seizures not explained by a previous disorder, c) cerebrospinal fluid pleocytosis, d) magnetic resonance (MR) features suggesting encephalitis; 3) Reasonable exclusion of alternative causes. It is important to distinguish AIE from other causes of RPD, as AIE may respond to specific immunotherapies.

Objetivo:

To analyze the sensitivity and specificity of newly-onset epileptic seizures (NOES) for distinguishing AIE from other causes of RPD.

Método:

Medical records of a sample of 68 patients with RPD from three tertiary centers in Florianópolis, Santa Catarina, were reviewed and searched for history of NOES. RPD was defined as any disorder fulfilling the National Institute on Aging – Alzheimer's Association criteria for dementia that progressed from symptom onset to dementia in 2 years or less. The prevalence of NOES among AIE and non-AIE patients was compared. Sex, age and time from onset to dementia were also compared. Fisher's exact test and Student's t-test were used for hypothesis testing, as appropriate.

Resultados:

Of the 68 RPD patients, 46 (67.6%) were male. Six patients were diagnosed with AIE (8.8%). Among the AIE patients, 3 (50.0%) had NOES, while the same was true for 8 (12.9%) of the non-AIE patients. The presence of NOES was able to distinguish AIE from non-AIE patients with 50.0% sensitivity and 87.0% specificity ($p = 0.049$). AIE patients were also younger (53.3×66.7 years; $p = 0.041$) and had a shorter clinical course (51.7×238.8 days; $p < 0.001$). There was no sex difference between AIE and non-AIE patients ($p = 1.000$).

Conclusão:

The presence of NOES may differentiate AIE from other etiologies among patients with RPD with low sensitivity but high specificity. The diagnosis of AIE as a cause of RPD should be made according to published criteria.

Palavras-chave:

New-onset epileptic seizures; Rapidly progressive dementia; Autoimmune encephalitis