

Ferreira Frota, Norberto Anízio; Nitrini, Ricardo; Pereira Damasceno, Benito; Forlenza, Orestes;

DiasTosta, Elza; da Silva, Amauri B.; Herrera Junior, Emílio; Miksian Magaldi, Regina

Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer

Dementia & Neuropsychologia, vol. 5, núm. 1, junio, 2011, pp. 5-10

Associação Neurologia Cognitiva e do Comportamento

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=339529025002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

# Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer

Norberto Anízio Ferreira Frota<sup>1</sup>, Ricardo Nitrini<sup>2</sup>,  
Benito Pereira Damasceno<sup>3</sup>, Orestes Forlenza<sup>4</sup>, Elza Dias-Tosta<sup>5</sup>,  
Amauri B. da Silva<sup>6</sup>, Emílio Herrera Junior<sup>7</sup>, Regina Miksian Magaldi<sup>8</sup>

**Resumo** – Este consenso realizado pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia tem como objetivo recomendar novos critérios para diagnóstico de demência e doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Foi realizada revisão das propostas de critérios clínicos e de pesquisa sugeridas por outras instituições e consensos internacionais. A nova proposta para o diagnóstico de demência exige o comprometimento funcional e cognitivo, atingindo este último pelo dois dos seguintes cinco domínios a seguir: memória, função executiva, linguagem, habilidade visual-espacial e alteração de personalidade. No diagnóstico de DA, dividiu-se a mesma em três fases: demência, comprometimento cognitivo leve e pré-clínica, sendo esta última somente para pesquisa clínica. No quadro de demência, foram aceitas outras formas de início que não a amnésica e incluída a necessidade de exame de neuroimagem. O diagnóstico do comprometimento cognitivo leve é clínico, podendo, em situações de pesquisas, serem utilizados marcadores biológicos buscando maior probabilidade de evolução para DA.

**Palavras-chave:** demência, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, diagnóstico, consenso, diretrizes, Brasil.

## Introdução

Em 2005, o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia<sup>1</sup> reuniu-se para elaborar as primeiras recomendações para o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) no Brasil. Na ocasião, foi recomendado o critério do DSM IV<sup>2</sup> para o diagnóstico de demência e o do NINCDS-ADRDA<sup>3</sup> para o diagnóstico da DA, por serem os mais usados e os que apresentavam maior sensibilidade e especificidade. Entretanto, nos últimos anos ocorreram importantes avanços no entendimento da DA, tais como a observação de diversos espectros clínicos além do amnésico e a maior capacidade de detectar *in vivo* os processos fisiopatológicos da doença, tornando necessária a revisão desses critérios.<sup>4</sup>

Estudos neuropatológicos tem verificado que alterações patológicas encontradas na DA podem estar presentes em indivíduos assintomáticos<sup>5</sup> e o emprego de biomarcadores realizados nos últimos anos evidenciaram que o processo

fisiopatológico da DA pode ser identificado em indivíduos assintomáticos e em pacientes com demência instalada.<sup>4,6</sup>

Os biomarcadores para a DA atualmente disponíveis possibilitam a detecção do peptídeo β-amiloide (βA-42) e da proteína tau, que apresentam correlação com a patologia da mesma.<sup>6</sup> As alterações no peptídeo βA-42 seja esta a diminuição da sua concentração no líquor ou a identificação de depósitos desse peptídeo em tecidos cerebrais, através dos novos métodos de neuroimagem molecular pela tomografia por emissão de pósitrons (PET), embora possam ocorrer em outras doenças, são mais específicos e apresentam-se de forma mais precoce (até 10 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas) que elevações na proteína tau ou tau fosforilada. Essas alterações na proteína tau, assim como a atrofia hipocampal visualizada na ressonância magnética (RM) e o hipometabolismo de glicose pelo método do FDG-PET parecem ter relação com injúria/dano neuronal. Alterações nos marcadores de dano neuronal ocorrem poucos anos antes do início dos sinto-

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza (Unifor). Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza CE, Brasil; <sup>2</sup>Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; <sup>3</sup>Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas SP, Brasil; <sup>4</sup>Laboratório de Neurociências (LIM27), Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP, São Paulo SP, Brasil; <sup>5</sup>Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília DF, Brasil; <sup>6</sup>UNINEURO, Recife PE, Brasil; <sup>7</sup>Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Catanduva, Catanduva SP, Brasil; <sup>8</sup>Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, CEREDIC da FMUSP, São Paulo SP, Brasil.

Norberto A.F. Frota – Rua República do Líbano, 992 / Ap 801 - 60160-140 Fortaleza CE - Brasil.

mas clínicos.<sup>4</sup> A ocorrência de alterações em marcadores amiloides e de dano neuronal tem boa correlação com a DA e aumenta a probabilidade de certeza diagnóstica, porém, seu uso de rotina ainda não é indicado pela falta de padronização entre laboratórios e de pontos de cortes bem definidos, além de difícil disponibilidade, devendo seu uso atual se restringir a situações de pesquisa.<sup>4</sup>

Nos critérios anteriores, a DA somente era diagnosticada quando havia demência enquanto na nova proposta a DA pode ser diagnosticada em três fases ou estágios: DA pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) devido à DA e demência, sendo que o diagnóstico da fase pré-clínica deve ser restrito à pesquisa.

Em 2007, Dubois et al. propuseram critérios para diagnóstico clínico DA com intuito de pesquisa, utilizando métodos complementares de diagnóstico: RM, PET ou biomarcadores líquoricos ( $\beta$ -A-42 e tau), na busca de maior especificidade e de diagnóstico mais precoce.<sup>7</sup> Esses mesmos autores sugeriram nova definição da doença, não a restringindo apenas à fase de demência, mas procurando detectá-la em estágios pré-clínicos, baseando-se na presença de alterações nos exames de RM, PET e biomarcadores que poderiam sinalizar as alterações fisiopatológicas da DA em pacientes assintomáticos.<sup>8</sup>

O Grupo de Trabalho do *National Institute on Aging* (NIA) e *Alzheimer's Association* (AA), durante reuniões em 2009, elaborou novas recomendações para o diagnóstico clínico da DA, as quais foram apresentadas na *International Conference on Alzheimer's Disease* em 2010 e ficaram disponíveis para sugestões no verão daquele ano e depois foram revisadas e publicadas.<sup>4,9-11</sup>

As recomendações para o diagnóstico da DA no Brasil, elaboradas pelos membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia, expostas a seguir, baseiam-se nos avanços verificados nos últimos anos e descritos acima, mas comportam algumas modificações e adaptações que serão apresentadas ao longo do texto e ressaltadas nas conclusões.

## Diagnóstico de demência

Os critérios para diagnóstico de demência do DSM-IV<sup>2</sup> exigem o comprometimento de memória, porém, diversas doenças que cursam com declínio cognitivo e perda funcional, tais como demência frontotemporal, demência vascular e demência com corpos de Lewy podem não apresentar comprometimento de memória em suas fases iniciais,<sup>12,13</sup> daí a necessidade de revisão daqueles critérios a fim de poder incluir estas formas de demência.

Propostas de utilização de comprometimento em dois ou mais domínios cognitivos independente de memória já foram realizadas por outros autores.<sup>14,15</sup> No encontro

do Grupo de Trabalho do NIA e AA foram propostos novos critérios para demência que, devido à não exigência de comprometimento de memória, possibilitam sua aplicação em outras etiologias e são os recomendados para a aplicação no Brasil pela Academia Brasileira de Neurologia.

## I. CRITÉRIOS CLÍNICOS PRINCIPAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA (DE QUALQUER ETIOLOGIA)

- 1. Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:**
  - 1.1. Interferem com a habilidade no trabalho ou em atividades usuais;
  - 1.2. Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho;
  - 1.3. Não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior;
- 2. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante combinação de:**
  - 2.1. Anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história; e
  - 2.2. Avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir diagnóstico confiável.
- 3. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:**
  - 3.1. Memória, caracterizado por comprometimento da capacidade para adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos, compromissos ou do lugar onde guardou seus pertences;
  - 3.2. Funções executivas, caracterizado por comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas tais como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade para cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou seqüenciais;
  - 3.3. Habilidades visuais-espaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios, para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora;
  - 3.4. Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor;
  - 3.5. Personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutua-

ções incaracterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis.

## **II. DEMÊNCIA DA DE ALZHEIMER: CRITÉRIOS CLÍNICOS CENTRAIS**

### **1. Demência da doença de Alzheimer provável (modificado de McKhann et al., 2011)**

Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

- 1.1. Início insidioso (meses ou anos).
- 1.2. História clara ou observação de piora cognitiva.
- 1.3. Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias:
  - Apresentação amnéstica (deve haver outro domínio afetado).
  - Apresentação não-amnéstica (deve haver outro domínio afetado).
  - Linguagem (lembraças de palavras).
  - Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultaneoagnosia, e alexia).
  - Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).
- 1.4. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral.
- 1.5. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver:
  - Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou
  - Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou
  - Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou
  - Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (também chamada demência semântica, com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente, com agramatismo importante; ou
  - Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição.

Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável:

- Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas;
- Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilinas 1 e 2);
- Positividade de biomarcadores que refletem o processo patogênico da DA (marcadores moleculares através de PET ou líquor; ou neuroimagem estrutural e funcional).

A ocorrência do item a confirma a existência de um mecanismo degenerativo, apesar de não ser específico da DA.

### **2. Demência da doença de Alzheimer possível**

O diagnóstico de demência da DA possível deve ser feito quando o paciente preenche os critérios diagnósticos clínicos para demência da DA, porém apresenta alguma das circunstâncias abaixo:

- 2.1. Curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo.
- 2.2. Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias conforme detalhado no item 4 dos critérios de demência da DA provável (doença cerebrovascular concomitante; características de demência com corpos de Lewy; outra doença neurológica ou uma co-morbidade não-neurológica ou uso de medicação as quais possam ter efeito substancial sobre a cognição).
- 2.3. Detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

### **3. Demência da doença de Alzheimer definida**

Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA e exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA segundo os critérios do NIA e do *Reagan Institute Working Group*.<sup>16</sup>

## **III. DIAGNÓSTICO DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) DEVIDO À DA (MODIFICADO DE ALBERT ET AL., 2011)**

Existem dois conjuntos de critérios que podem ser utilizados para o diagnóstico de CCL devido à DA.

1. Critérios clínicos centrais: para uso na prática clínica, sem a necessidade de testes ou procedimentos altamente especializados.
2. Critérios de pesquisa clínica: que incorporam informações obtidas a partir do uso de biomarcadores e são destinados sobretudo para contextos de pesquisa, centros especializados e ensaios clínicos.

## 1. Critérios clínicos centrais

### 1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COGNITIVAS

- Queixa de alteração cognitiva relatada pelo paciente, informante próximo ou profissional.
- Evidência de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos tipicamente incluindo a memória, obtida através de avaliação que compreenda os seguintes domínios cognitivos: memória, função executiva, linguagem e habilidades visuais-espaciais; ou exame neuropsicológico
- Preservação da independência nas atividades funcionais. Pode haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais, tais como pagar contas, preparar uma refeição ou fazer compras. O paciente pode demorar mais, ser menos eficiente e cometer mais erros ao executar essa atividades. No entanto, ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência.
- Não preenche critérios para demência.

Ainda não existe um consenso sobre quais baterias de testes devem ser utilizadas para o diagnóstico de comprometimento cognitivo no CCL. Preferencialmente devem-se utilizar testes neuropsicológicos, por serem mais sensíveis. Não existe norma para valores de corte, sendo sugerido pontuações entre 1 e 1,5 desvio-padrão abaixo do esperado. Testes cognitivos de rastreio, como a capacidade de registrar e evocar um endereço, ou lembrar-se de objetos mostrados na consulta e depois escondidos podem ser usados na prática clínica, apesar de menor sensibilidade.<sup>9</sup>

### 1.2. ETIOLOGIA COMPATÍVEL COM DA

- Descartar outras doenças sistêmicas ou neurológicas que poderiam ser responsáveis pelo declínio cognitivo.
- Evidência de declínio longitudinal da cognição compatível com evolução natural da DA, quando possível.
- Historia consistente com DA familiar.

A exclusão de outras doenças neurológicas que possam levar a declínio cognitivo (traumatismo, vascular, medicações), deve ser realizada, assim como a pesquisa de sintomas parkinsonianos, fatores de riscos cardiovasculares importantes e alterações vasculares significativas em exames de neuroimagem, além de sinais proeminentes de degeneração lobar frontotemporal, conforme sugerido no diagnóstico de demência da DA provável.<sup>9</sup>

A presença de alterações genéticas autossômicas dominantes da DA em familiares do paciente torna ainda mais provável que seu CCL seja devido esta doença.

## 2. Critérios de pesquisa clínica para CCL devido à DA

Uma vez preenchidos os critérios clínicos de CCL devido à DA, as informações obtidas através de biomarcadores

podem conferir diferentes graus de probabilidade da etiologia de DA. Essa classificação de probabilidade necessita ser testada em estudos futuros antes de ser usada na prática clínica.<sup>9</sup>

### • Alta probabilidade

- Biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal positivos.
- Probabilidade intermediária
- Apenas uma das modalidades é positiva e a outra não foi testada.

### • Probabilidade baixa

- Biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal negativos.

### • Dados inconclusivos

- Resultados incaracterísticos ou conflitantes (biomarcador de βA positivo e o de lesão/dano neuronal negativo ou vice-versa)

O grau de certeza de alta probabilidade também está relacionado à maior taxa e ao menor tempo de evolução para demência. Ausência de ambos os tipos de biomarcadores obriga a consideração de outra etiologia (que não DA) para o quadro de CCL.

## IV. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE ALZHEIMER PRÉ-CLÍNICA PARA FINS DE PESQUISA CLÍNICA

Para fins de pesquisa clínica é possível propor o diagnóstico de DA antes do aparecimento dos sintomas clínicos com base nas informações obtidas através do uso de biomarcadores, conforme proposto por Sperling e colaboradores (2011). No entanto essa proposta ainda requer validação experimental por meio de estudos longitudinais.

### • Estágio 1: Amiloidose cerebral assintomática.

- Elevada captação de marcador βA em PET.
- Redução de βA-42 no líquor.

### • Estágio 2: Amiloidose + Neurodegeneração inicial.

- Marcadores de deposição β-amilóide positivos.
- Disfunção neuronal no FDG-PET/fMRI.
- Aumento de tau/fosfotau no líquor.
- Redução da espessura cortical/atrofia hipocampal por RM .

### • Estágio 3: Positividade para amiloide + evidência de neurodegeneração + declínio cognitivo sutil (testes de alta demanda cognitiva).

- Preenchimento dos estágios 1 e 2.
- Evidência de alteração sutil do nível cognitivo prévio.
- Baixa performance em teste cognitivos mais complexos.
- Não preencher critérios para CCL

## Revelação do diagnóstico

A questão da revelação do diagnóstico merece ser incluída entre as recomendações. Nas últimas décadas tem ocorrido uma mudança significativa sobre a revelação diagnóstica, passando-se de uma postura paternalista para uma

maior autonomia dos pacientes. Algumas instituições médicas orientam a revelação diagnóstica de quadros demenciais aos pacientes sempre que possível, porém é necessário levar em consideração fatores culturais, individuais e regionais.<sup>17</sup>

A porcentagem de familiares de pacientes com DA que desejariam que o diagnóstico fosse revelado ao paciente varia entre 17 a 76% dependendo do país do estudo.<sup>17</sup> No Brasil, observou-se que 58% dos familiares de pacientes foram favoráveis à revelação diagnóstica<sup>18</sup> e que está é realizada de rotina por 44,7% dos médicos.<sup>19</sup> Familiares e médicos, a despeito de não revelarem o diagnóstico, gostariam que o mesmo lhes fosse revelado na maioria das vezes (90% e 76,8% respectivamente).<sup>18,19</sup> Parentes com maior nível educacional<sup>18</sup> e médicos com maior tempo formação<sup>19</sup> parecem serem mais desfavoráveis à revelação.

O motivo principal relatado para a não revelação seria um impacto negativo da mesma. De qualquer forma ainda há muito para investigar sobre este assunto, pois o impacto da revelação não foi suficientemente estudado. Os conceitos dos pacientes, seus familiares e dos médicos sobre a melhor prática tendem a variar ao longo do tempo, mostrando talvez a necessidade de reavaliação periódica da conduta, em um processo dinâmico que deverá se modificar em razão do impacto de novos tratamentos. Individualizar a conduta parece ser a melhor estratégia no estágio atual dos conhecimentos.<sup>20</sup>

## Conclusões

Estas novas recomendações para o diagnóstico de DA representam um avanço em relação às de 2005. Em primeiro lugar, o que era designado como DA nos critérios de 2005 passou a ser denominada demência da DA, enquanto a designação geral admite a fase pré-clínica e o CCL devido à DA.

Para o diagnóstico de demência não existe mais a obrigatoriedade do comprometimento da memória que é exigido pelo DSM IV,<sup>2</sup> DSM-IIIR<sup>21</sup> e pelo CID-10<sup>22</sup> e que eram recomendados em 2005. Esta modificação é muito importante, pois permite classificar casos de demência frontotemporal, demência vascular e outras formas que já eram incluídas sob a designação de demência, embora sem que fossem seguidas as recomendações e critérios.

Diferentemente dos critérios anteriores, o diagnóstico de demência ou de DA somente necessita de confirmação por meio de avaliação neuropsicológica quando a anamnese e a avaliação cognitiva realizada pelo médico forem insuficientes para o diagnóstico. A limitação da idade de início entre 40 e 90 anos também foi excluída dos critérios atuais.

A principal diferença entre as nossas recomendações e as propostas pelos NIA e AA para o diagnóstico de de-

mência da DA foi a inclusão nas nossas recomendações da necessidade de exame de imagem, tomografia de crânio ou preferencialmente ressonância magnética do crânio para excluir outras etiologias ou co-morbididades. De fato, achamos que esta necessidade está implícita nos critérios de exclusão adotados pelos critérios NIA e AA, os quais também seguimos.

A inclusão de biomarcadores, no diagnóstico, foi recomendada por enquanto somente em pesquisa clínica. Estes novos métodos são discutidos de modo detalhado na seção de exames complementares. Novos estudos precisam ser realizados para validar os critérios de CCL associado a biomarcadores, assim como os critérios da fase pré-sintomática da DA. Entretanto, podem ser utilizados como instrumentos opcionais, quando considerados apropriados pelo clínico.

## Referências

- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:713-719.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-944.
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia In press.
- Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. Neurobiol Aging 2009;30:1026-1036.
- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. BMC Med. 2010;8:89.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007;6:734-746.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 2010;9:1118-1127.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:

- recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
  11. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. In press.
  12. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-418.
  13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.; Consortium on DLB. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
  14. Cummings JL, Benson DF. *Dementia: a clinical approach*. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
  15. Mesulam MM. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2000.
  16. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1095-1097.
  17. Raicher I, Caramelli P. Diagnostic disclosure in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol* 2008;2:267-271.
  18. Shimizu MM, Raicher I, Takahashi DY, Caramelli P, Nitrini R. Disclosure of the diagnosis of Alzheimer's disease: caregivers' opinions in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:625-630.
  19. Raicher I, Shimizu MM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Alzheimer's disease diagnosis disclosure in Brazil: a survey of specialized physicians' current practice and attitudes. *Int Psychogeriatr* 2008;20:471-481.
  20. Raicher I, Shimizu MM, Caramelli P, Nitrini R. Demências - enfoque multidisciplinar: das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento. A revelação do diagnóstico de doença de Alzheimer. In: Brucki SMD, Magaldi RM, Morillo LS, et al. (eds). São Paulo: Editora Atheneu; no prelo.
  21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3<sup>rd</sup> Ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1987.
  22. World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research*. Genova: World Health Organization, 1993.